

Zásady antibiotické
léčby infekcí
krevního řečiště
Správné odběry
hemokultur, interpretace
nálezu ve vazbě na terapii.

Základy antimikrobiální
terapie – VSAT081

Týden 6

Ondřej Zahradníček



Infekce krevního řečiště

- **Sepse** postihují krevní řečiště jako takové, zároveň jsou to systémové infekce postihující celý organismus. Mohou být primární (např. u tyfu) nebo sekundární (katetrové sepse, urosepse)
- **Endokarditidy** s předchozími těsně souvisejí, ale kromě přítomnosti mikroba v krvi je zde těsnější vazba na nitroblánu srdeční, obvykle v případě, že je narušena nějakým předchozím onemocněním (revmatická horečka, implantát)

Důležité pojmy

- **Sepse** je komplexní pojem, zahrnující mikrobiologickou stránku (přítomnost bakterií v krvi), ale také a především klinický stav organismu – rozvrat vnitřní rovnováhy
- **Bakter(i)émie** je pouhé konstatování přítomnosti bakterií v krvi, bez hodnocení jejich klinického významu. Transientní bakteriémie nastává i za fyziologických okolností či při šíření některých infekcí v rámci organismu
- **Pseudobakter(i)émie** je situace, kdy hemokultivace je pozitivní bez skutečné přítomnosti bakterií v krvi.

Pseudobakteriémie - příčiny

- Nevhodně provedený odběr, nedostatek asepse při odběru krve
- Odběr pouze ze zavedených vstupů (zachytí se bakterie kolonizující vstup, která však nemusí být původcem skutečné bakteriémie, natož sepse)

Automat na hemokultury



Foto: O. Z.

Jak zamezit pseudobakteriemií – I

- Odebírat hemokultury **cíleně**, když je přítomnost bakterií v krvi pravděpodobná, naopak neodebírat „z rozpaků“ když je indikováno jiné vyšetření
- Odebírat hemokultury **v dostatečné kvantitě**: jedna je k ničemu, i dvě jsou málo, tři je optimum
- Odebírat hemokultury **z vhodných míst**: nejméně jednu z nové venepunkce, ideálně tři venepunkce plus odběr z žilního katetru
- Odebírat hemokultury **ve vhodnou chvíli**, u septických stavů typicky při vzestupu teploty

Jak zamezit pseudobakteriemií – II

- Odebírat hemokultury **správně**, velmi důležité a často opomíjené je dodržení aseptického odběru (desinfekci nechat doopravdy zaschnout)
- Odebírat hemokultury **do správné soupravy**: zpravidla není důvod posílat aerobní a anaerobní, není-li skutečné podezření na anaeroby. Odběr do lahviček s aktivním uhlím je nutný přinejmenším tam, kde je pacient již zaléčen antibiotikem
- Doprovodit hemokultury **dobře vyplněnou průvodkou**: nutné je nejen datum, ale i čas odběru – pro interpretaci nálezu

Druhy kultivačních nádobek

- Existují **různé typy** podle toho, které mikroby mají být především zachyceny (aerobní, anaerobní, kvasinky)
- **Některé nádobky** („FAN“) obsahují aktivní uhlí. Jsou určeny ke kultivaci krve pacientů, kteří už berou antibiotika (klasická lahvička by mohla dát falešně negativní výsledek – antibiotikum by potlačilo růst)



Foto
archiv
MÚ

Jak zamezit pseudobakteriemi – III

- U podezření na **kontaminovaný cévní katetr** se tento mění. Starý katetr nevyhazujeme, nýbrž pošleme na bakteriologii. Dobrý bakteriolog používá buďto Makiho semikvantitativní metodu (oválení katetru standardním způsobem) nebo sonikaci (rozbití biofilmu na katetru ultrazvukem).
- Totéž samozřejmě platí pro **jakékoli implantáty, které se vyjímají z těla** – jejich mikrobiologické vyšetření může přinést podstatnou informaci pro další léčbu

Hemokultivační automat otevřený

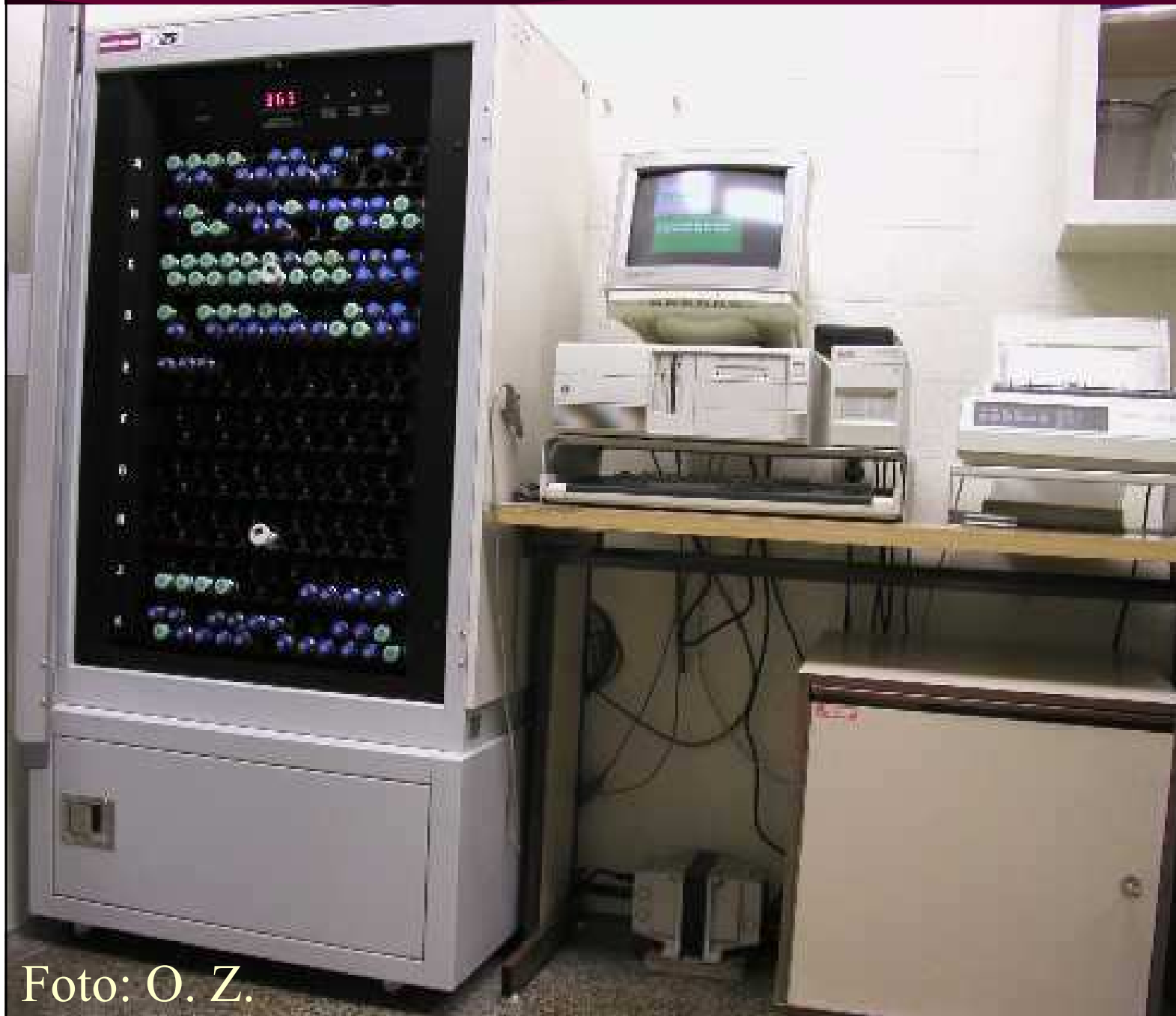


Foto: O. Z.

Jak interpretovat výsledky

- Nález mikroba **pouze v jedné ze tří hemokultur** zpravidla znamená pouhou kožní kontaminaci
- Nálezy **různých mikrobů z různých hemokultur** vzbuzují pochybnosti o kvalitě odběru
- Důležitý je **údaj o čase**, kdy automatický kultivátor zaznamenal pozitivitu. U skutečné bakterémie je čas téměř stejný u všech odebraných hemokultur
- Nález **pouze z odběrů z katetru** může znamenat kontaminovaný katetr bez skutečné bakterémie

Jak interpretovat předběžné testy citlivosti

- Je třeba počítat s tím, že testy „napřímo“ jsou jen orientační, už pro nestandardní obsah bakterií v jednotlivých lahvičkách – naprosto neodpovídá standardnímu inokulu pro difusní diskový test. Zpravidla se proto v dalším kroku provádí vyšetření „řádným způsobem“ (zpravidla kvantitativně, MIC)
- Výjimkou jsou případy, kdy jde asi o kontaminaci – tam laboratoř zpravidla ponechává tuto orientační citlivost, neboť je zřejmo, že atb léčba stejně spíše není indikována

Spolupráce laboratoř – oddělení

- Laboratoř se snaží v průběhu vyšetření **spolupracovat s oddělením**, nejlépe formou telefonického hlášení, zasílání mezivýsledků (i v případě negativních hemokultur) apod. Kromě toho je užitečná dlouhodobá evidence pozitivních nálezů v rámci soustavného sledování nozokomiálních nákaz.
- Konkrétní formy spolupráce je třeba dohodnout vždy individuálně

Sepse – klinický obraz I

- nestabilní tělesná teplota
- porucha sval. tonu (hypo/ hyper)
- intolerance stravy, průjem
- poruchy dýchání – tachypnoe, dyspnoe, apnoe, respirační selhání
- poruchy krevního oběhu – tachykardie/bradykardie, hypotenze, zhošené prokrvení periferie, pokles diurézy
- dále např. u novorozenců změny chování (neklid, apatie, spavost)

Sepse – klinický obraz II

- ikterus
- hypoglykemie/hyperglykemie, metabolický rozvrat
- hemoragická diatéza – petechie, sufuze, krvácení do CNS, GIT, hematurie
- příznaky orgánového postižení – meningitis, pneumonie, osteomyelitis, pyelonefritis
- šokový stav, multiorgánové selhání

V terapii má řešení těchto problémů přednost před vlastní atb terapií!

Sepse - rozdělení

- **PRIMÁRNÍ SEPSE** – některé bakterie mají sepsu „v popisu práce“, třeba tyfová salmonella nebo do jisté míry i meningokoky
- **SEKUNDÁRNÍ SEPSE** – sepsu následující po předchozím postižení nějakého orgánu
- Zvláštní typy sepsí: **urosepsis** – sepsu při onemocnění ledvin; **katetrová sepsis** jako závažné nosokomiální onemocnění

U tyfu existuje možnost přímé detekce antigenu v krvi



www.drdo.org/labs/dls/drde/products/typhigen.htm.

Původci sepsí

- Dnes patří k nejběžnějším stafylokoky, enterokoky, enterobaktérie, gramnegativní nefermentující tyčinky, popřípadě kvasinky (fungémie)
- „Klasičtí původci“ (tyfové salmonely, meningokoky, pneumokoky) jsou dnes méně častí

Důvodem tohoto jevu je částečně úspěšné používání antimikrobiální terapie, na druhou stranu ale také to, že přežívají pacienti, kteří by dříve nepřežili, a kteří jsou typickým terčem oportunních patogenů, kteří by dříve neměli čas se uplatnit, protože pacient by dříve zemřel

Koaguláza negativní stafylokoky: kontaminace, či patogen?

- Většina nálezů koaguláza negativních stafylokoků z hemokultur představuje **kožní kontaminanty**
- Pokud však jde o **opakovaný nále**z fenotypově stejného kmene (stejný antibiogram, druhové určení, biochemické vlastnosti), je nutno předpokládat, že je to skutečná infekce krevního řečiště, nejčastěji katetrovou sepsi (afinita stafylokoků k plastům)
- **Léčba:** oxacilin, je-li kmen citlivý, jinak glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin), linezolid, aminoglykosidy

Stafylokoky v hemokultuře

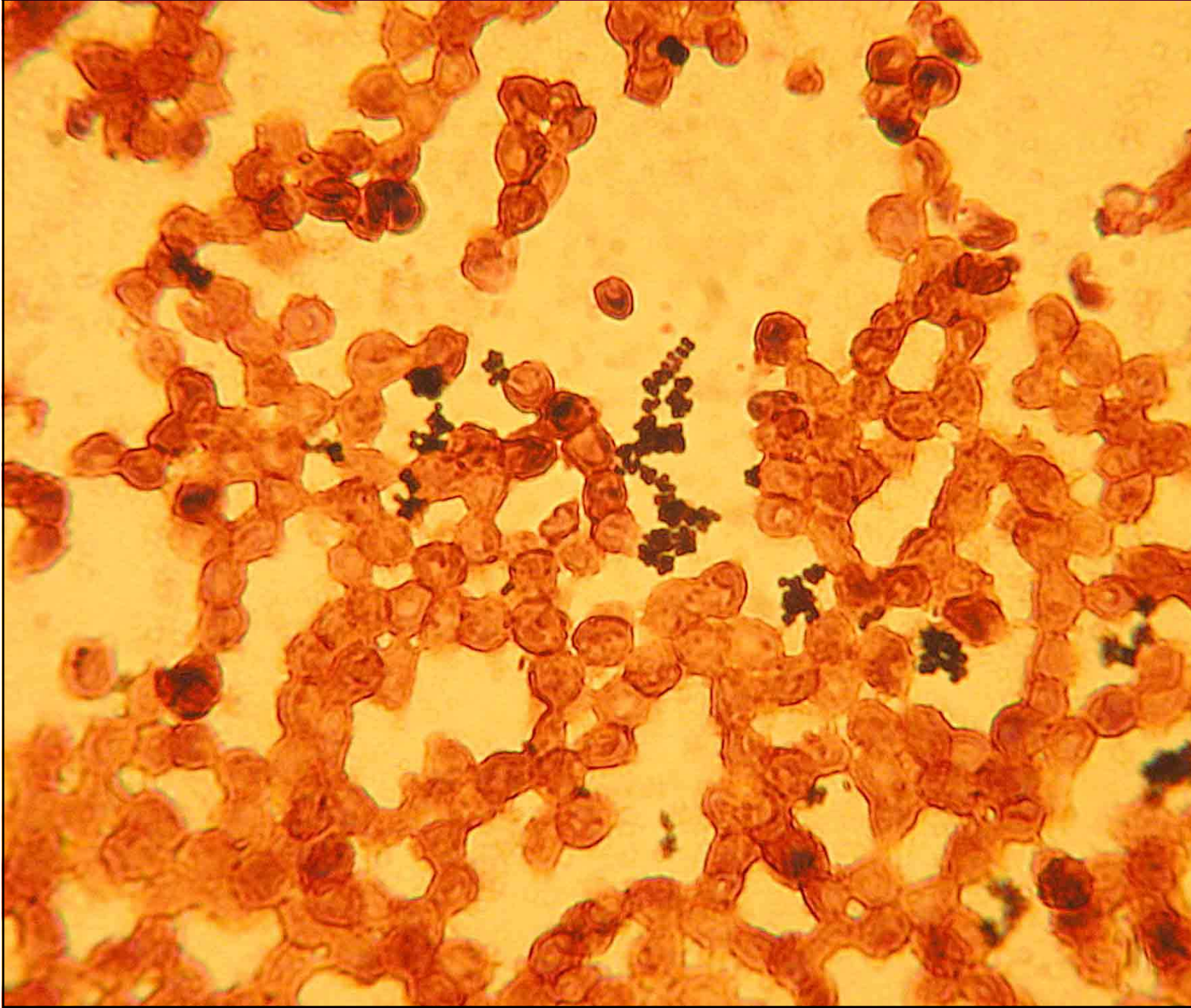


Foto
archiv
MÚ

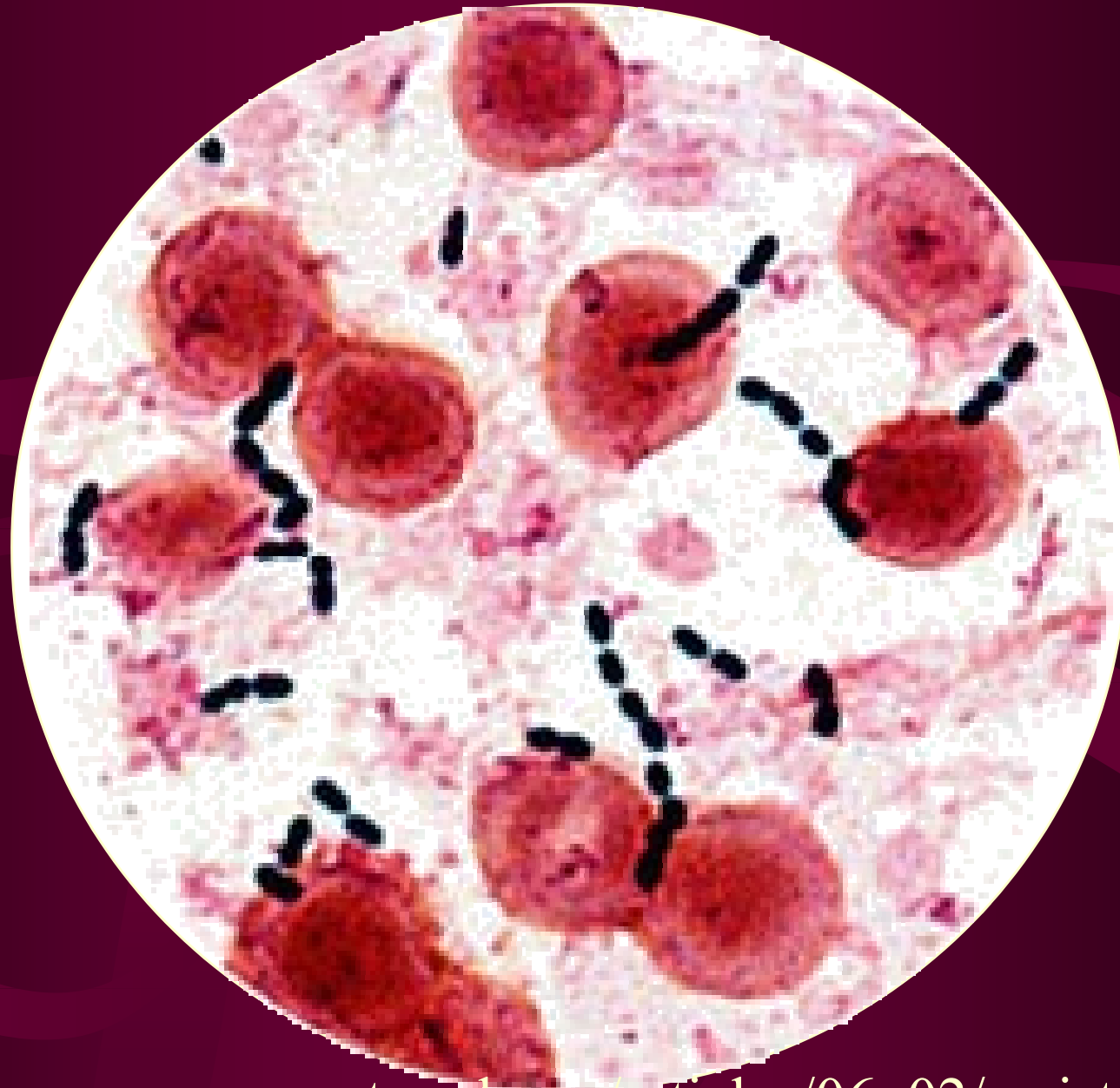
Staphylococcus aureus: obávaný patogen

- Také zlatý stafylokok může způsobovat závažné **katetrové sepse**
- Možné jsou však i sepse **jiných mechanismů**
- **Zdrojem** může být absces kůže, podkoží, či jinde
- Projevy infekce jsou velmi závislé na produkci jednotlivých faktorů virulence (superantigeny aj.)
- Lékem volby je jednoznačně **oxacilin**, bezpodmínečně v dostatečných dávkách a frekvenci podávání. U kmenů **MRSA** glykopeptidy, linezolid, popř. dle citlivosti

Streptokoky a enterokoky

- *Streptococcus pyogenes* je původcem sepse vzácně, ale je velmi závažný. Lékem volby je G-penicilin
- *Streptococcus agalactiae* může být původcem novorozeneckých sepsí, i zde se léčí penicilinem
- *Streptococcus pneumoniae* někdy způsobuje primární sepse, i zde je lékem volby penicilin
- Enterokoky mohou způsobovat sepse původem z GIT či UGT, popř. katetrové. Lékem volby je ampicilin, u rezistence např. vankomycin

Enterococcus faecalis v hemokultuře

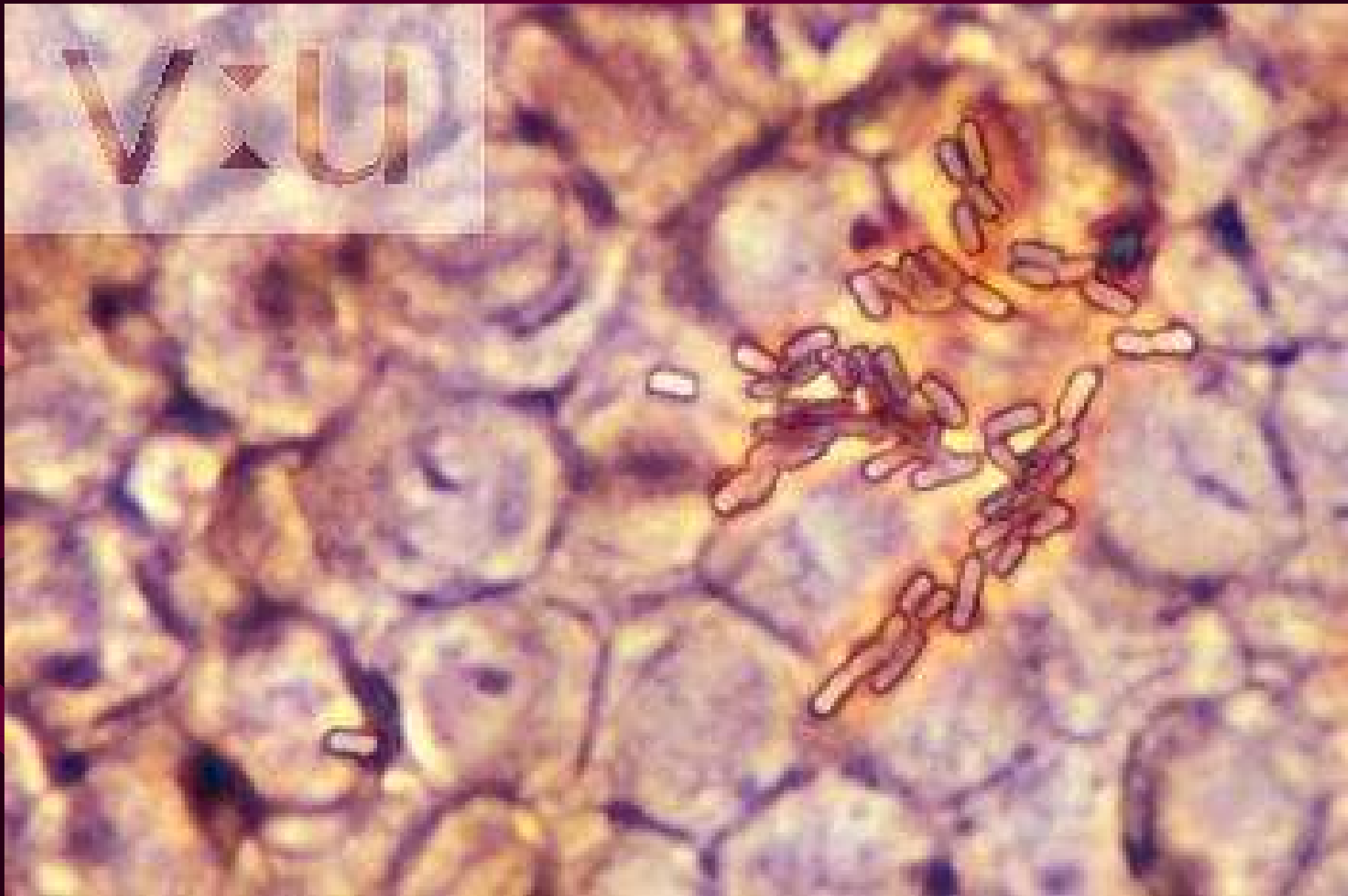


http://www.genomenewsnetwork.org/articles/06_02/resistant.shtml

Enterobakterie a pseudomonády

- Mohou být původci urosepsí a sepsí **gastrointestinálního původu**
- U osob s **oslabenou imunitou** jsou součástí obrazu celkové nozokomiální infekce postihující různé orgánové soustavy
- Léčba je **velice obtížná** a musí respektovat nejen aktuální in vitro citlivost, ale i pravděpodobnost, že bude léčba in vivo úspěšná (např. riziko vzniku rezistence během léčby apod.)
- Je také nutno vzít v úvahu **zdrojový fokus** a jeho zasažitelnost daným antibiotikem

E. coli v hemokultuře, fázový kontrast



Možnosti léčby gramnegativní sepsy

- **Betalaktamové antibiotikum** (cefalosporin III. generace, ko-amoxicilin, piperacilin apod.) **v kombinaci s aminoglykosidem**
- Případně místo aminoglykosidu **ciprofloxacin**, ale pozor, na chinolony vzrůstající rezistence
- U **producentů širokospektrých betalaktamáz** nejčastěji imipenem (popř. meropenem), ten také může být použit u rezistentních pseudomonád

Kvasinky

- Fungémií způsobují zpravidla **různé druhy kandid**, ale občas i různé jiné mikromycety
- Často je důsledkem širokospektré antibiotické léčby. Kvasinky se nejprve pomnoží na sliznicích, a později pronikají do celého organismu
- Je velmi důležité určit, o který druh kvasinky jde, neboť u kvasinek existují četné primární rezistence (např. *C. krusei* na flukonasol)

Candida

<http://medicalimages.allrefer.com/large/candida-flourescent-stain.jpg>



Empirická léčba sepsí

- Jsme-li nuceni léčit naslepo, bereme v úvahu, **jakého původu** sepse pravděpodobně je
- Možné jsou **širokospektré kombinace**, např. ko-amoxicilin + gentamicin, cefalosporin III. generace + gentamicin, teikoplanin + gentamicin a podobně, event. i s přidavkem **antimykotika**
- Příklad: na neonatologickém odd. FN Brno
 - **U časně sepse** (předpoklad infekce komunitními kmeny od matky) používají ampicilin + aminoglykosid
 - **U pozdní sepse** (předpoklad infekce nemocničními kmeny) cefotaxim + netilmicin

Katetrová sepsě a biofilm

- Velmi podstatné je, že v řadě případů katetrových sepsí je patogen (zejména u stafylokoků) přítomen ve formě biofilmu
- V takových případech **není relevantní zjištění MIC** pro planktonickou formu bakterií
- Relevantní by bylo zjištění MBIC či MBEC, to však zatím není součástí rutinního schematu
- Nutno použít **kombinace vysoce účinných antibiotik**, a především volit také jiné než čistě antibiotické léčebné postupy (zejména **výměnu katetru**, s jeho zasláním na mikrobiologii)

Prevence katetrových sepsí

- O této problematice již bylo hovořeno na minulé přednášce v souvislosti s **vysoce rezistentními kmeny bakterií** (MRSA apod.)
- Prevencí je především věnovat pozornost výběru katetru a jeho použití tak, aby splňoval požadavky na **maximální ochranu proti vzniku mikrobiálního biofilmu** (vhodný materiál, napuštění antibiotikem, proplachy dialyzačních systémů a dpodobně)

Kasuistika novorozenecké sepsy (neonatologie FN Brno)

- OA: matka primipara 23 let, gravidita bez obtíží,
- ve 33. týdnu porod lehce nezralé holčičky (odpovídá gestačnímu věku)
- za porodu i dále matka afebrilní, TK normální
- Porod překotný, bez komplikací.
- PH 2050g / 43 cm
- Po přijetí na oddělení inkubátor
- postupně začíná tolerovat stravu
- rozvíjí se ikterus – zahájena fototerapie

Druhý den po porodu (58 h věku)

- tachykardie 200/min / bradykardie
- tachypnoe 60/min, desaturace na 60 %
- na pokožce četné petechie
- těžká acidóza
- opakované apnoické pauzy – intubace
- překlad na JIPN FDN
- rozvíjí se DIC a šokový stav – podpora oběhu katecholaminy
- rychlá anemizace, makroskopická hematurie, krvácení do CNS
- CRP až 47,6, hyperglykemie až 43,28 – nutnost korekce inzulinem

Kultivace

- hemokultura: *Klebsiella pneumoniae*, C: cefoxitin, cefotaxim, ceftazidim, aztreonem, amikacin, meropenem, cefoperazon
- klebsiela přítomna též v dýchacích cestách

Terapie

- **ampicilin** – 5 dnů, **cefotaxim** – 14 dnů, **amikacin** – 10 dnů
- od 5. dne od začátku antibiotické terapie přidán **flukonazol** (celkem 11 dnů)
- další terapie: umělá plicní ventilace nutná 10 dnů, mražená plasma, erymasa, AT III, imunoglobuliny, hemostyptika, katecholaminy, bikarbonát, kortikoidy, insulin, kontinuální tlumení při UPV, PV

CNS komplikace

- subdurální hematom vpravo temporálně
- celková centrální hypotonie bez výrazné stranové difference
- zpočátku není levostranná hemiparesa paréza n. III. 1. dx.
- mydriáza vpravo střední, lehká reakce na osvit, ptóza hor. víčka, bulbus v divergenci.

Po deseti měsících

- retardace vývoje (odpovídá 6 měsícům)
- oboustranná porucha sluchu
- trvá asymetrie očních víček i pohybů bulbů
- zornice vpravo širší
- příznaky dětské mozkové obrny

Endokarditidy

- **Akutní** – probíhají pod obrazem prudké sepse. Původcem bývají zlaté stafylokoky, hemolytické streptokoky, vzácněji např. pneumokok, gonokok.
- **Endocarditis/sepsis lenta** (loudavý zánět srdeční nitroblány) – vegetace větší než při akutní, ale nekróza a kolikvace s destrukcí chlopní je vzácná
- Infekce je získána **hematogenně**, fokusem může být tonzilitida, laryngitida, zubní infekce apod.
- Endokarditidy zpravidla **postihují** chlopně postižené revmatickou horečkou, u pacientů se srdečními implantáty a u narkomanů

Původci endokarditid

- **Původci u nativní, neporušené chlopně**
 - Viridující streptokoky 40 %
 - Enterokoky 30 %
 - Stafylokoky (hlavně koag. neg.) 20 %
 - Ostatní 10 %
- **U umělých chlopenních náhrad**
 - Převažují stafylokoky a enterokoky
 - Možné enterobakterie, pseudomonády, kandidy
- **U narkomanů**
 - Opět stafylokoky, enterokoky, G- tyčinky

Empirická léčba endokarditid (podle Lochmanna a kol.)

	I. volba	Alternativní volba
U neporušených chlopní	Gentamicin + ampicilin	Vankomycin (teikoplanin)
U umělých chlopenních náhrad	Cefalotin (oxacilin) + gentamicin	Teikoplanin + gentamicin, vanko. + netilmicin
U narkomanů	Vankomycin + ceftatzidim (+ flukonazol)	Teikoplanin + netilmicin (+ flukonazol)

Specifická léčba bakter. endokarditid

(dle Lochmanna)	Léčba	Dávkování
Virid. streptokoky	Penicilin G (+ gen.)	200 – 300 IU à 6 h
Enterokoky	Ampicilin (+ gent.)	200 – 300 mg à 6 h
Zlaté stafylokoky	Oxacilin	100 – 200 mg à 4 – 6 h
Koag. neg. stafyl.	Vankomycin (oxa.)	40 mg à 12 h
Korynebakteria	Penicilin G (+ gen.)	200 – 300 IU à 6 h
Enterobakterie	Gentamicin	3 – 5 mg à 6 h
Candidy	Amfotericin B	0,1 – 1 mg à 24 h

Profylaxe bakteriální endokarditidy

- **Chemoprofylaxe nutná** tam, kde je vysoké riziko vzniku endokarditidy: umělé chlopenní náhrady, dříve proběhlá endokarditida, vrozené srdeční vady, hypertrofická kardiomyopatie, některé chlop. Vady
- **Chemoprofylaxi vyžadují** zákroky, kde je velké riziko průniku bakterií do krve: zubní zákroky s krvácením dásní, tonzilektomie, adenektomie, cystoskopie, zákroky na žlučových cestách apod.
- **Používá se ko-amoxicilin + gentamicin, při alergii vankomycin, popř. gentamicin + klindamicin**

Děkuji za pozornost

Použitá literatura:

C. Simon, W. Stille:
Antibiotika v současné
lékařské praxi.

O. Lochmann: Stručný
průvodce léčbou
antibiotiky a
chemoterapeutiky

Co taky vypadne z Googlu při zadání hesla „blood culture“:

*A beautiful
sunday
morning for
capoeira
players,
dancers,
fighters...
The black
blood culture
running our
people.*

