

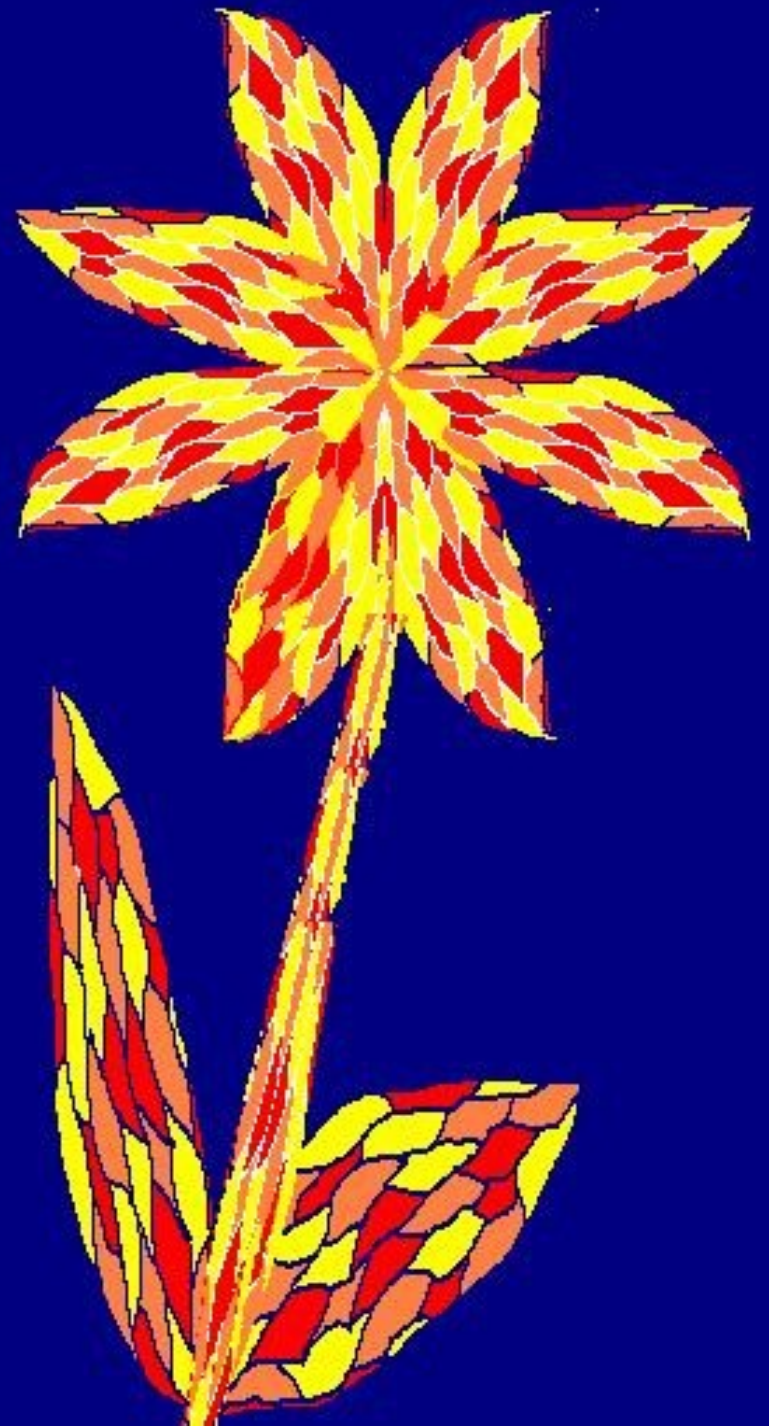
Zásady antibiotické léčby infekcí krevního řečiště

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 sepsy, urosepsy)
- **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)



Jak zamezit pseudobakteriemií – 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

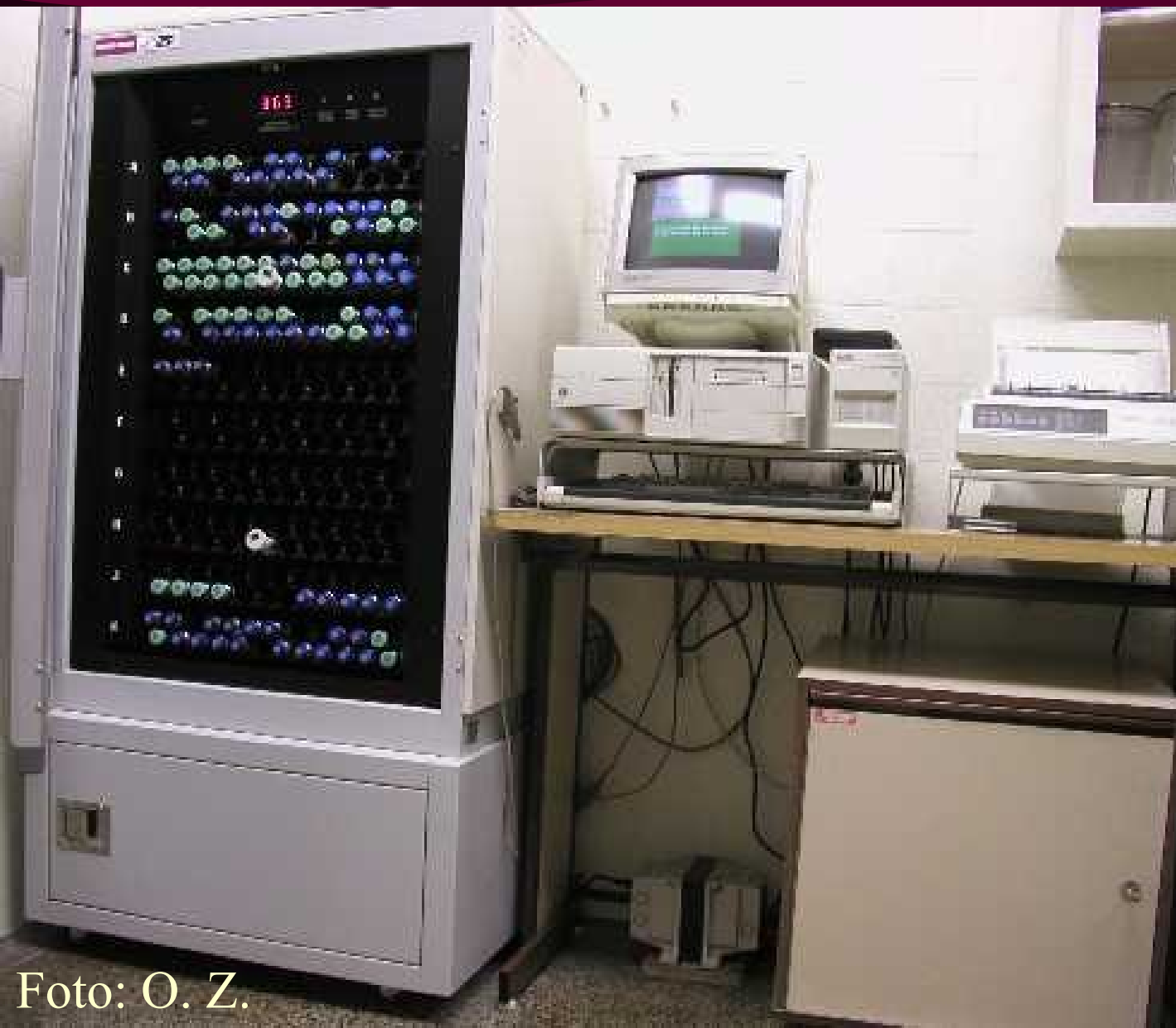


Foto: O. Z.

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 bakteriémie je čas téměř stejný u všech odebraných hemokultur
- Nález **pouze z odběrů z katetru** může znamenat kontaminovaný katetr bez skutečné bakteriémie

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 svalového tonu (hypo/ hyper)
- intolerance stravy, průjem
- poruchy dýchání – tachypnoe, dyspnoe, apnoe, respirační selhání
- poruchy krevního oběhu – tachykardie/bradykardie, hypotenze, zhoršené 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 nozokomiální onemocnění

U tyfu existuje možnost přímé detekce antigenu v krvi



Původci sepsí

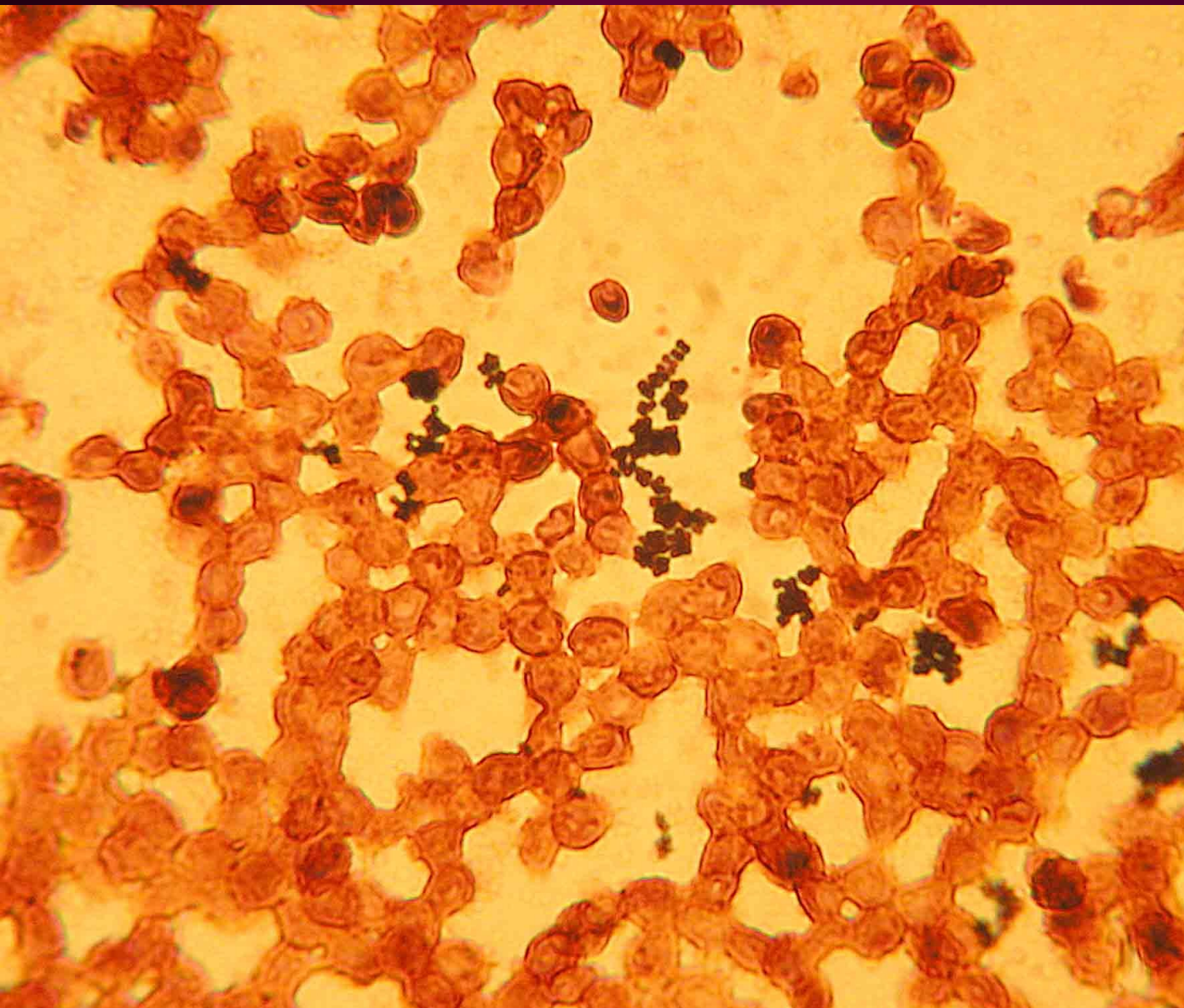
- **Dnes** patří k nejběžnějším stafylokoky, enterokoky, enterobaktérie, gramnegativní nefermentující tyčinky, popřípadě kvasinky (fungémie)
- „**Klasičtí původci**“ (tyfové salmonely, meningokoky, pneumokoky) jsou dnes méně častí

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 nález** 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



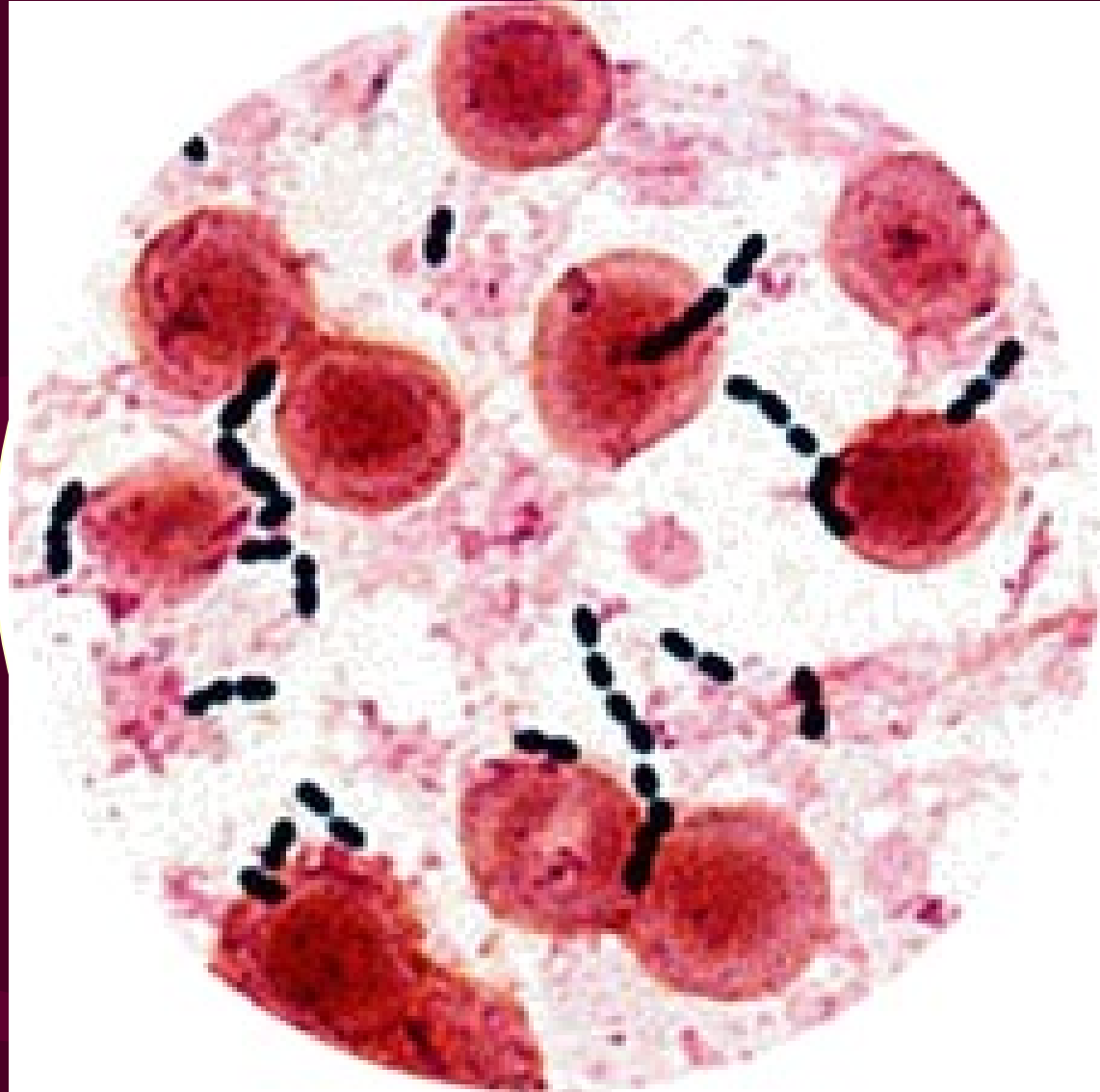
Staphylococcus aureus: obávaný patogen

- 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

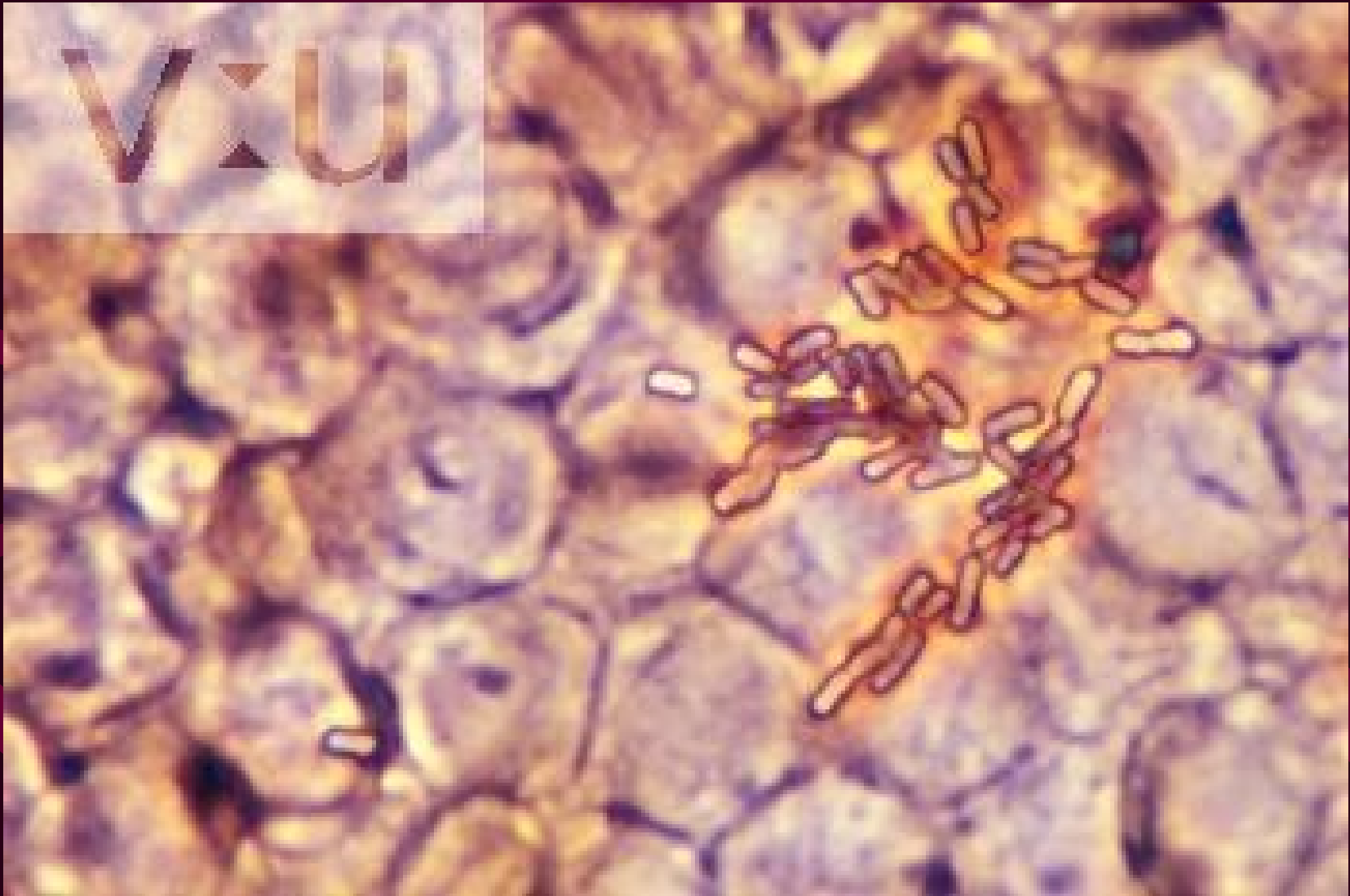
Enterococcus faecalis v hemokultuře



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



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 schématu
- 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 podobně)

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. l. 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 sepsy. 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 koaguláza negativní) 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 + ceftazidim (+ 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 + klindamycin**

Děkuji za pozornost

Použitá literatura:

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

O. Lochmann: Stručný
přůvodce 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.*

