

Antimikrobiální terapie 10

MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 17.5. 2011

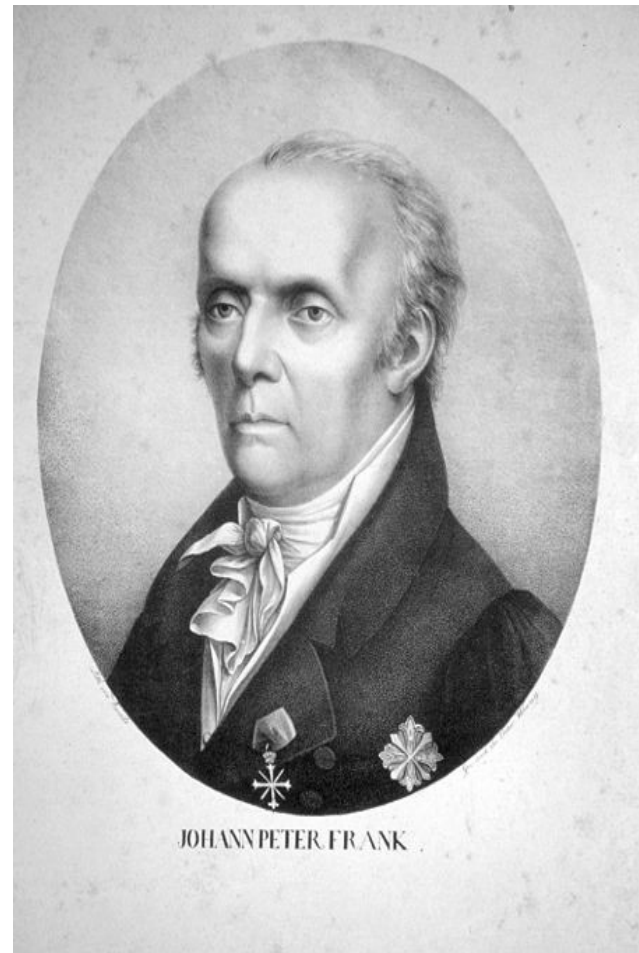


Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Zásady správné antimikrobiální profylaxe v chirurgických oborech

„Může existovat větší protiklad než nemoc získaná v nemocnici? Je to zlo, které člověk získá tam, kde chtěl být svých neuhů z b a v e n . “

J . P . Frank



Cíl a princip předoperační profylaxe

Cíl PAP: **snížení rizika vzniku infekce** v důsledku mikrobiální kontaminace operačního pole

Princip PAP: zajištění **účinné baktericidní koncentrace** ATB s optimálním spektrem v operačním poli od počátku, po celou dobu trvání chirurgického výkonu

Podmínky účinné PAP: **Intravenosní** podání dostatečné dávky vhodného ATB s **baktericidním účinkem před počátkem chirurgického výkonu**

Riziko infekce v místě chirurgického výkonu

$$\text{Riziko ICHV} = \frac{\text{dávka bakteriální kontaminace} \times \text{virulence}}{\text{odolnost pacienta}}$$

Pronikavý **nárůst rizika vzniku IChV je při kontaminaci 10^5 a více buněk v 1g tkáně**, při implantaci cizorodého materiálu klesá infekční dávka na 10^2 /g.

- Pozor na přítomnost **umělého materiálu** (kloubní náhrady, chlopně, pak stačí mnohem menší bakteriální nálož)
- Pozor na různé **komorbity** pacienta
- Pooperační podání antibiotik nemůže nahradit správné ošetrovací techniky

Obecné zásady ATB profylaxe

Rozhodujícím obdobím pro vznik infekce je **doba trvání výkonu a následující 3-4 hod.**

ATB nutno aplikovat i.v. **asi 20- 30 min. před výkonem (před incizí)**, většinou v úvodu do anestezie s premedikací

Při operačním výkonu **delším než 2 hodiny a při ztrátě krve větší než 1,5 litru krve**, je třeba na sále aplikovat **další dávku ATB (biologický poločas ATB =doba, za kterou klesne množství farmaka v těle =koncentrace v krvi na polovinu počáteční hodnoty)**

V ostatních případech antibiotická profylaxe zahrnuje **pouze jednu dávku** antibiotika

Není prokázáno zvýšení incidence SSI- Surgical Site Infection s opakováním dávky antibiotika (mimo některých výkonů ortopedie a kardiochirurgie).

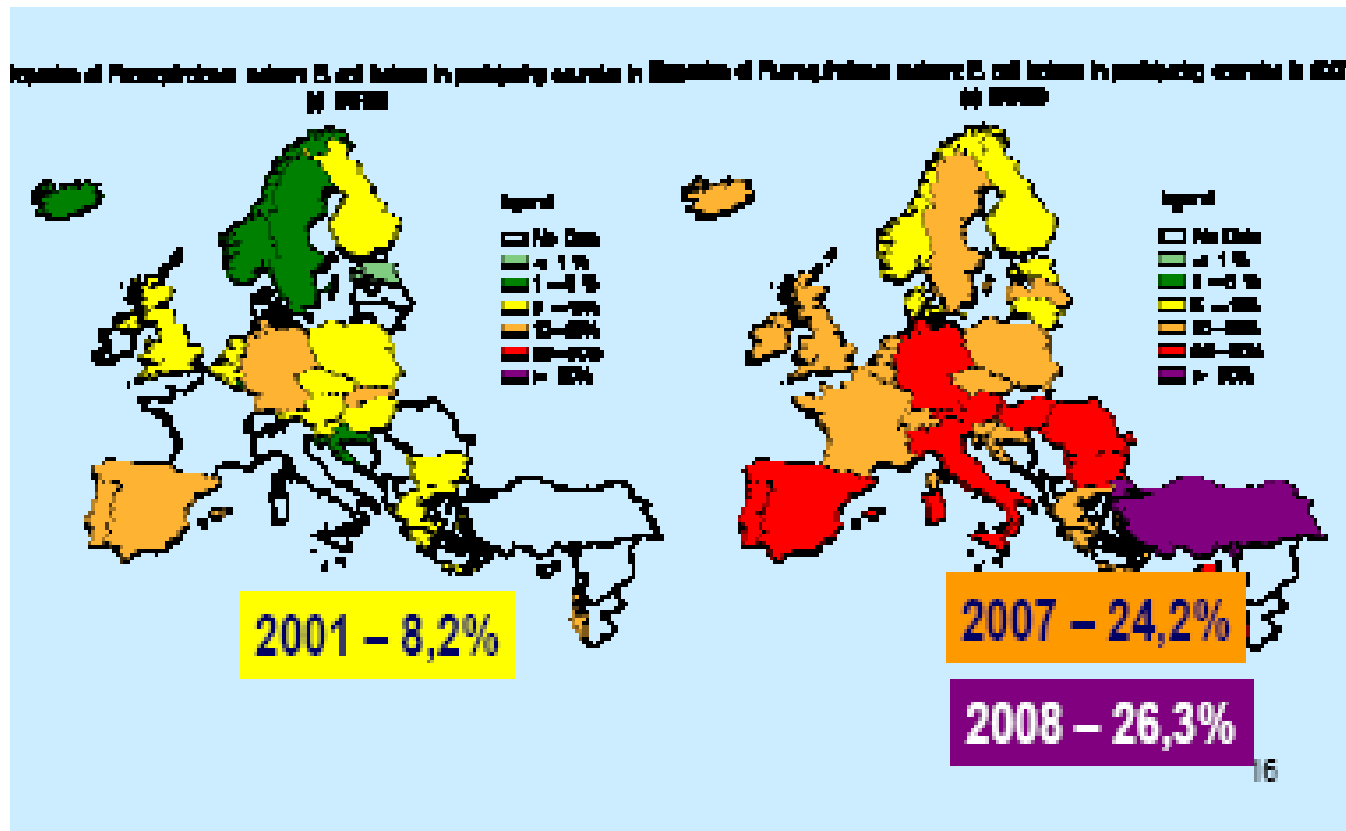
ATB **baktericidní, netoxická** s vhodnou farmakokinetikou

Aplikace ATB po operačním výkonu je z hlediska profylaxe **neúčinná**

Escherichia coli a fluoroquinolony

(European Antimicrobial Resistance Surveillance System)

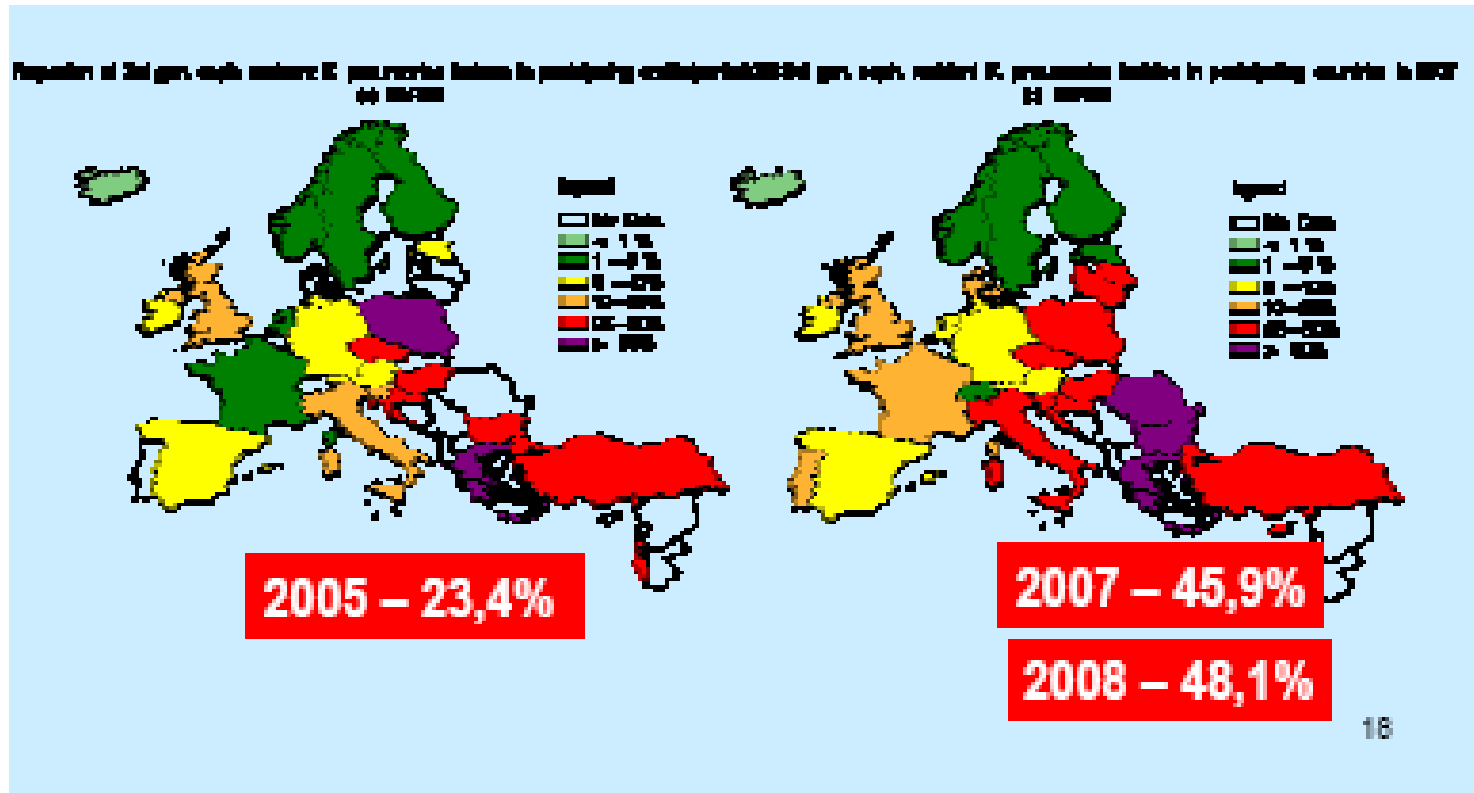
www.earss.rivm.nl



Klebsiella pneumoniae a cefalosporiny

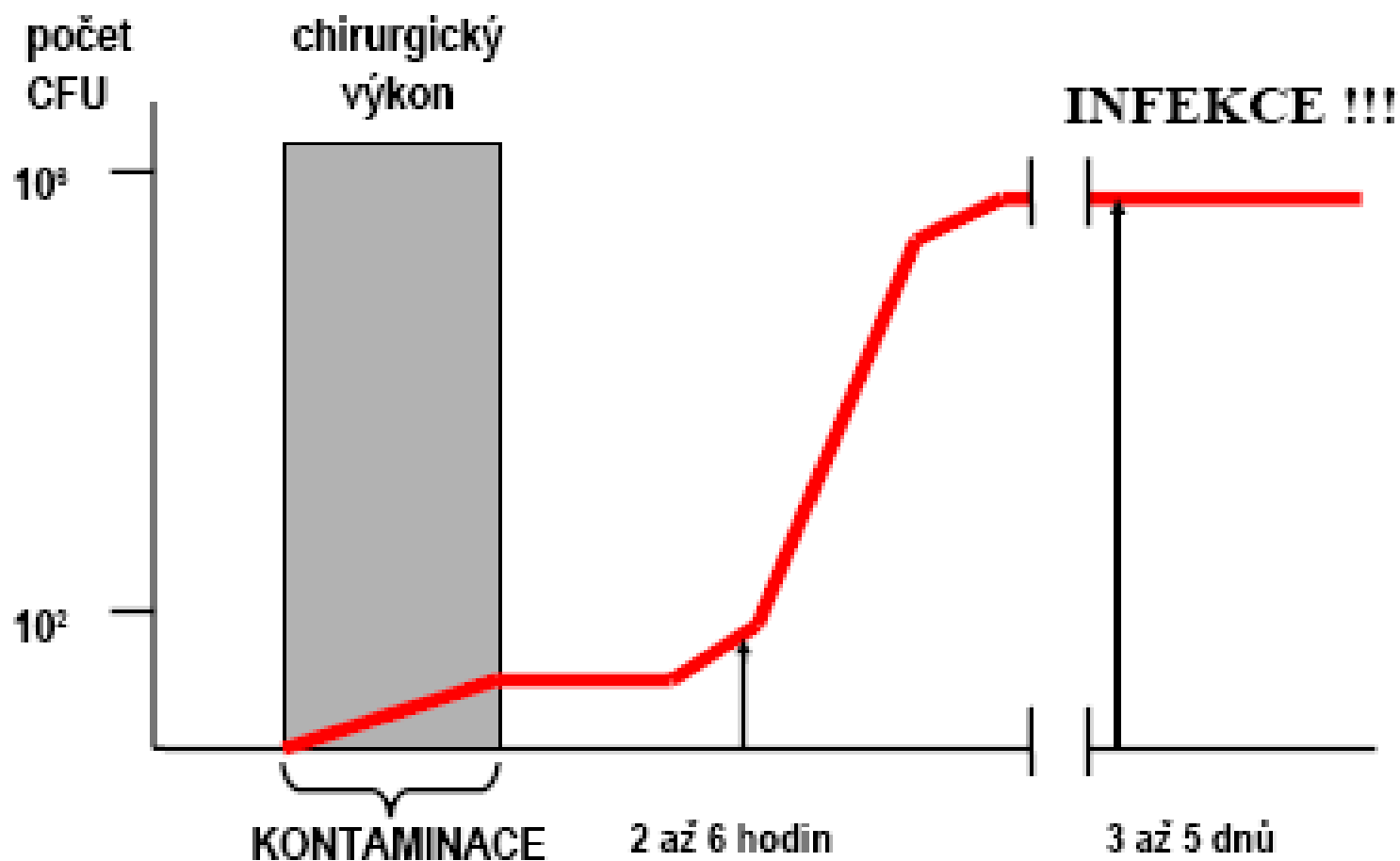
(European Antimicrobial Resistance Surveillance System)

www.earss.rivm.nl



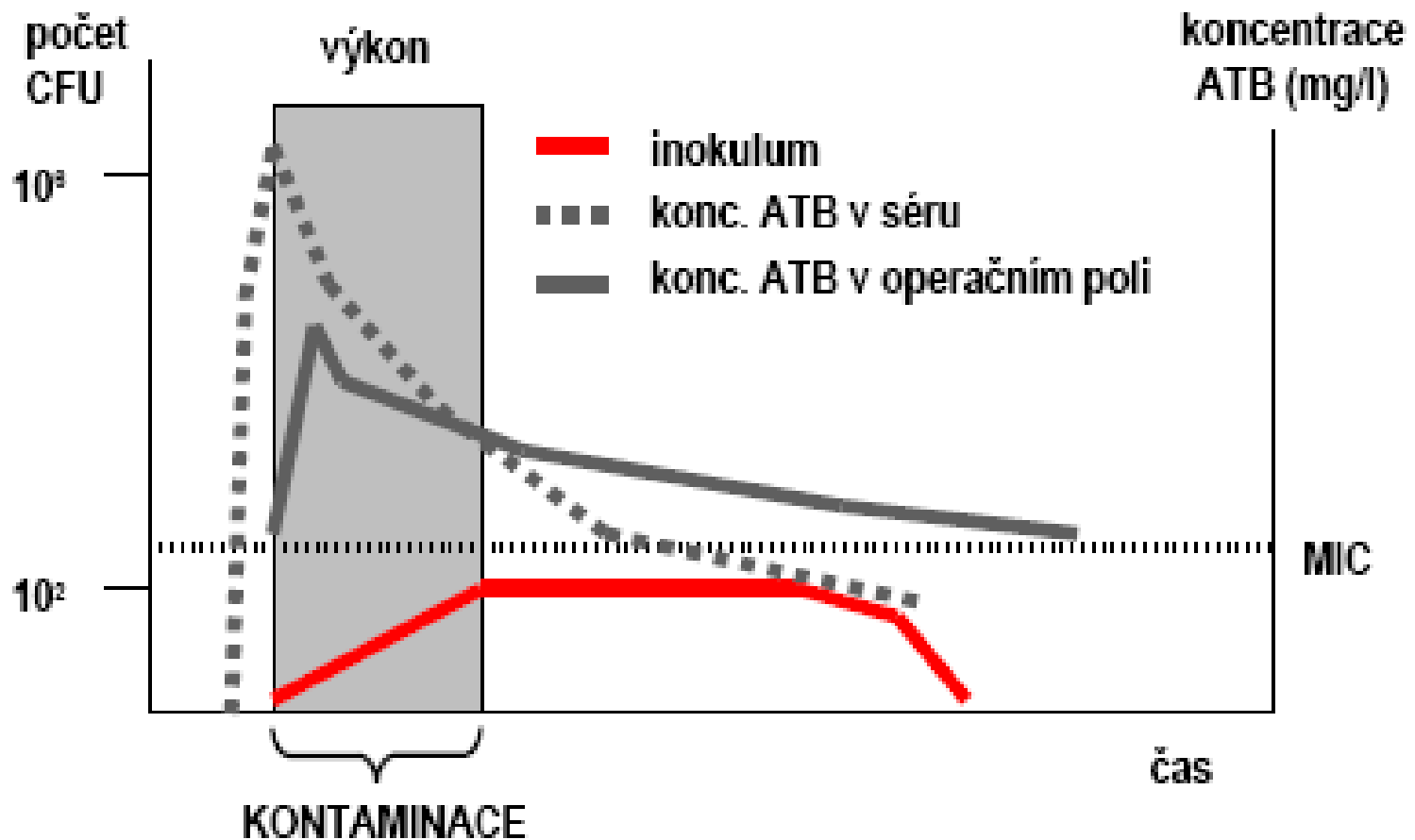


Časové parametry vzniku ICHV bez aplikace antibiotika



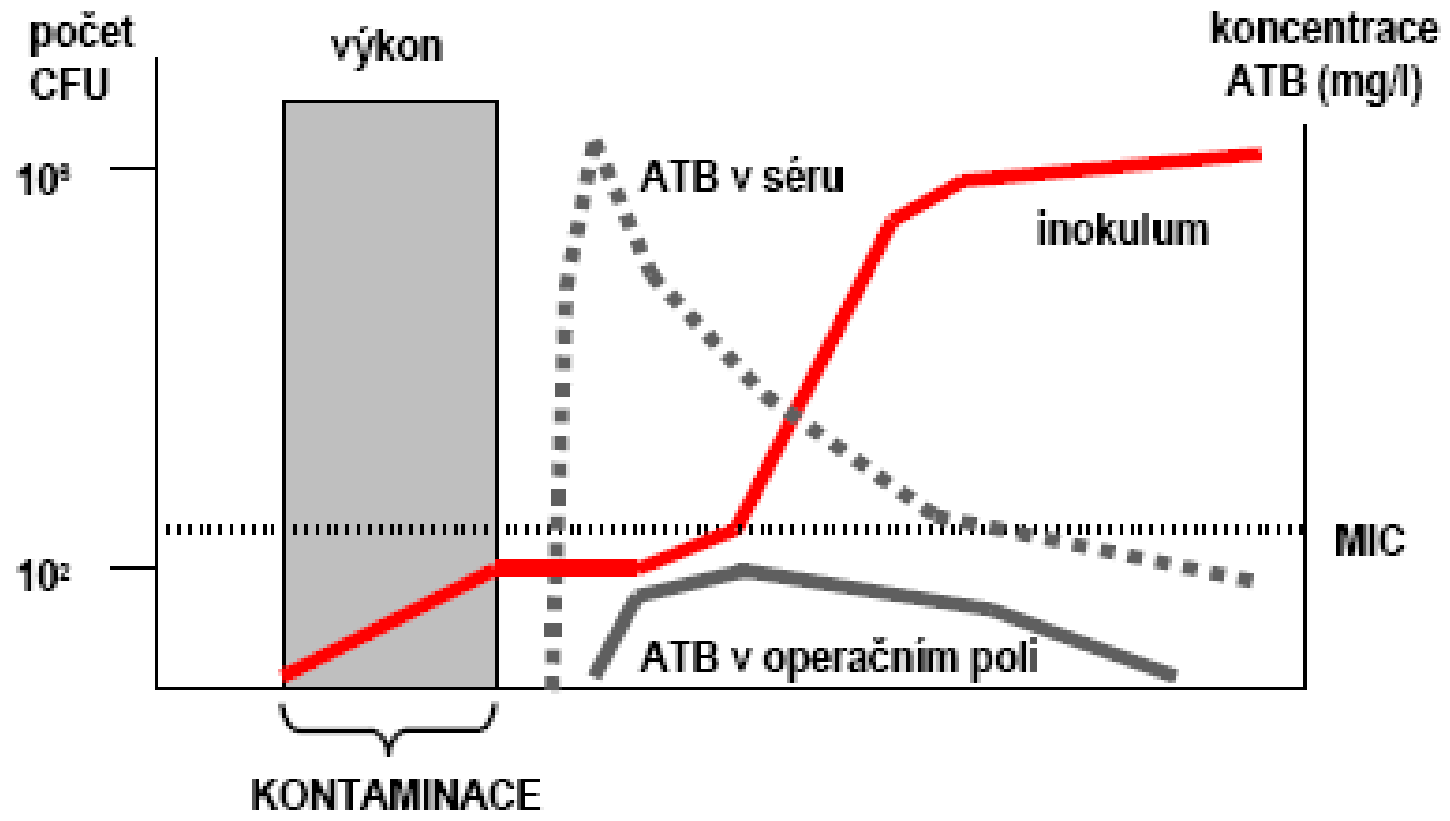


Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt předoperačního podání antibiotik





Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt pooperačního podání antibiotik



VÝVOJ PROFYLAXE

DÁVKA

1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 2 - 5 dnů po výkonu

1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 1 - 2 dny po výkonu

1. 1 hodina před anestézií
2. 1 až 2 dávky po výkonu

Aplikace ATB v úvodu anestézie

PROFYLAXE



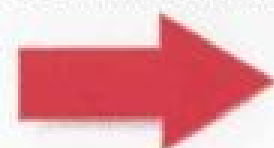
DLOUHÁ



KRÁTKÁ



ULTRA KRÁTKÁ



ONE SHOT

Den



Chirurgická profylaxe u rizikových pacientů

U chirurgických výkonů, kdy antibiotická profylaxe není

doporučena je třeba zohlednit **rizikové skupiny pacientů:**

- věk nad 70 let
- špatné výživové podmínky nebo obezita
- diabetes mellitus
- pacienti s chopenní náhradou, kloubní náhradou, implantovanou cévní protézou, pacemakerem
- pacienti po transplantaci
- pacienti po chemoterapii, kortikodependentní, imunosuprimovaní a neutropeničtí

Doporučený způsob profylaxe s ohledem na chirurgický výkon

Chirurgický výkon

Infekční agens

Profylaxe

Traumatologie

klostridia, stafylokoky

PEN,OXA, CEFI,Avrazor

Ortopedie

stafylokoky

OXA,CEF I.

Cévní CH

stafylokoky

OXA, CEF I.

Hrudní CH jícen

smíš. aer.i anaer. flora

AMC/AMS, CEF II.

příce, mediastinum

dtto

dtto

Abdominální CH

gastroduod.

smíš. aer. i anaer. flora

AMC/AMS,CEFI.,Avrazor

hepatobil.

dtto

dtto,

apendektomie

dtto

dtto,

kolorektální

převážně anaerobní flora

dtto

Gynekologie

(hysterektomie smíšená aerobní
i anaerobní flóra,
enterokoky, SRAG)

AMC/AMS, CEF II.
Avrazor

Urologie

nefrektomie

enterobakterie

AMC/AMS,AMP, COT

cystektomie

enterokoky

dtto

endoskopické výkony

cílená kultivace, terapie, profylaxe,

rekonstrukční výkony

dtto

Profylaxe - dávkování vzhledem k váze pacienta

Cefazolin	1g i.v. do 70 kg	AMP/SLB	1,5g i.v. do 70 kg
	2g i.v. nad 70kg	AMP/SLB	3g i.v. nad 70kg
	3g i.v. nad 90kg		nebo
Cefuroxim	1,5g i.v. do 70 kg	AMP/SLB	1,5g i.v. do 70 kg
	Cefuroxim	AMP/SLB	1,5g+AMP 1g nad 70 kg
		AMP/SLB	1,5g+AMP 2g nad 90 kg
			nebo
		AMO/CLA	1,2g i.v. do 70 kg
		AMO/CLA	1,2g+AMP 1g nad 70 kg
		AMO/CLA	1,2g+AMP 2g nad 90 kg

AMP/SLB (Unasyn): lag. 1,5g v poměru 2:1

AMO/CLA (Augmentin) : lag. 1,2g v poměru 5:1

ATB profylaxe tvoří 20% celkové spotřeby antibiotik v nemocnici, antibiotika představují veliký selekční tlak

- Nepřekračovat bez příčiny povolenou dobu podání profylaxe (**dnes jedna dávka**)
- Při delších chirurgických výkonech a větších ztrátách krve správné načasování dalších dávek (**biologický poločas**)
- Profylaxe není terapie, jde o **chráněné koagulum**

Nejčastější chyby v profylaxi jsou poddávkování a překračování povolené doby profylaxe (selekce rezistentních kolonií)

Postantibiotický průjem a kolitida

Použité zkratky

- **AAD** – antibiotic-associated diarrhea
- **AAC** - postantibiotická kolitida...
- **CD** – *Clostridiun difficile*
- **CDAD** - *Clostridiun difficile* antibiotic associated diarrhoea
- **PMC** – pseudomebranósní enterokolitida

Definice - pseudomebranósní enterokolitida

průjem objevující se několik hodin po první aplikaci ATB nebo až 6- 8 týdnů po ukončení antibiotické léčby



Zdroj : residuální nebo exogenní

- CD s produkcí enterotoxinu
 - *Klebsilla oxytoca* (hemoragická kolitida), prokázán toxin
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Candida* spp. > 10⁵ cfu/ml stolice
 - *Salmonella* spp.,
-ale vysoké procento (48 %) nadále bez signifikantního bakteriologického nálezu..

Pseudomembranosní enterokolitida vyvolaná CD

- **popsána již v roce 1883**
- **1948 poprvé prokázán vliv antibiotické léčby (streptomycin p.o.)**
- **klinické projevy (horečka, bolesti břicha, průjem..) většinou 4-9 dní po zahájení atb léčby, ale i 2,4 až 6 týdnů po jejím skončení**
- **incidence 10 – 25 % (v závislosti na typu antibiotika, základním onemocnění, věku...)**
- **charakteristický proktoskopický nález: 1- 5 mm běložlutavé „plaky“ – pseudomembrány...absence ulcerací a ulcerací typických pro ulcerativní kolitidu...**

Zdroje a přenos CD

- **Rezervoár : endo- i exogenní, (spory i vegetativní formy), asymptomatictí jedinci a pacienti s průjmem, ruce oš. personálu...**
- **Kolonizace cca 3 % zdravé populace (novorozenci do 1 roku až 70%)**
- **Vyšší % kolonizace u hospitalizovaných pacientů**
- **Zdroje i mimo nemocnici : plovárny, umývárny, půda, zvířata...**
- **Přenos ingescí (infikované potraviny nebo voda) nebo přímou inokulací střeva kontaminovanými pomůckami. Přímý kontakt mezi pacienty nebo přenos personálem (ruce)**

Klinická symptomatologie CDAD

Široké spektrum příznaků:

nejčastěji 5.-10. den ATB léčby

Průjem 50 – 60 %, leukocytosa 30 – 50 %, febrílie 20- 30 %, bolesti břicha, nausea, anorexie, okultní krvácení, hypolbuminémie, dehydratce, peritoneální dráždění, toxické magakolon, perforace...

Extraintestinální formy CD infekce:

abscesy (břicho, slezina), osteomyelitis, reaktivní artritida

Tenosynovitida



Příčiny rozdílných klinických projevů infekce CD:

Rozdílné faktory virulence, rizikové faktory nemocného(komorbidity), hladina cirkulujících IgG a lokálních IgA proti toxinům...

Jaká antibiotika nejvíce predisponují k infekci *C.difficile* ?

- **Cefalosporiny, klindamycin, širokospektré peniciliny...**
- Pozor na **chinolony**, rozvracejí přirozenou mikroflóru a je dnes řada kmenů CD rezistentní k FQ
- Aminoglykosidy, kotrimoxazol, penicilin, tetracykliny, karbapenemy- nejnižší riziko
- Výskyt CDAD i po přípravcích *in vitro* účinných (glykopeptidy...)

Clostridium difficile a antibiotika dnes

Vysoké riziko:

**Chinolony, cefalosporiny, širokospektré peniciliny,
klindamycin**

Nízké riziko:

**Aminoglykosidy, kotrimoxazol, penicilin, tetracykliny,
tigecyklin**

**Výskyt CDAD i po přípravcích *in vitro* účinných
(glykopeptidy...)**

Clostridium difficile – toxigenní kmeny

enterotoxin (toxin A)

cytotoxin (toxin B) – 100 –1000 x toxičtější než A, ulcerace a pseudomembrány na střevní sliznici

Pro diagnostiku střevních infekcí vyvolaných CD je zásadní **průkaz toxinů**

Mikrobiologická diagnostika střevních infekcí vyvolaných CD

Doporučení *National CD Standards Group* – *Journal of Hospital Infection* 2004

1) **Zásadní je průkaz toxinů**

- průkaz cytotoxinu neutralizací na tkáňových kulturách - „zlatý standard“, náročná metoda pro rutinní stanovení, obtížná standardizace (90 % senzitivita a specifická)
- enzymová imunoesej (EIA) – rychlost, vysoká specifická, variabilní senzitivita (63 – 94 %)
- **imunochromatografický test (mikrodestička) vyšší citlivost a specifická, detekce toxinu A i B**
- latexová aglutinace – stanovení glutamát dehydrogenázy, neodliší netoxické kmene

2) PCR – průkaz buněčných genů a genů pro produkci toxinů

- ## 3) Kultivace + ověření toxicity izolovaného kmene (je nezbytná pro rutinní laboratorní diagnostiku ?)

**průkaz toxinů A i B a glutamát dehydrogenázy
imunochromatograficky**



Podmínky kultivace a průkazu toxinu CD

- Čerstvá stolice 5g (nebo 5 ml)
- Zpracování na kultivaci do 2 hodin (spory přežívají podstatně déle)
- Aktivita toxinů přetrvává do 3 dnů při 5 C⁰ (lednička), pak třeba uchovávat při – 70 C⁰

Terapie

Obecné zásady:

Pokud možno přerušeni antibiotické léčby

Náhrada tekutin a elektrolytů

Neléčit kolonizaci

Nepoužívat přípravky tlumící peristaltiku

Antibiotika:

Metronidazol 250-500 mg 4x denně

Vankomycin 125 – 500 mg 4 x denně

Délka léčby : 10 dní

Léčba CDAD - závěr

- **Lékem volby metronidazol (vysoká koncentrace ve stolici zejména při slizničních zánětech)**
- **Klinický efekt 2 – 4. den po zahájení léčby**
- **Pokud není léčba účinná 5 – 6 den -změna (VAN) + revize diagnózy**
- **Pozitivní kultivační nález nebo opakovaný průkaz toxinů může být prediktorem relapsu, ale není indikací k léčbě u asymptomatického pacienta !**
- **Délka léčby je 10 dnů i při přetrvávající laborat. pozitivitě (při ústupu klinických obtíží ale není další mikrobiol. vyšetření indikováno)**

Nový hypervirulentní kmen CD **ribotyp 0 27**

Od r. 2003 hlášen v Evropě, Kanadě a USA výskyt epidemií CD, roste morbidita i mortalita a roste počet léčebných selhání (ribotyp 0 27 poprvé izolován v r.1988 ve Francii)

kmen je: a) **hypertoxigenní** , tj. došlo k mutaci, která způsobuje až 20x vyšší produkci klostridiových toxinů

b) má **schopnost se šířit epidemicky**

c) **je vysoce rezistentní k ATB**

(snížená citlivost k metronidazolu) a spóry jsou odolné k desinf. prostředkům

(zejména alkoholovým)

d) v nemocnicích se **šíří jako typická NI**

Doporučení ECDC: zavést molekulární typizaci kultivačně zachycených toxigenních kmenů (NRL pro CD 0 27ve FN Motol)

Prevence CDAD (*Clostridium difficile* antibiotic associated diarrhoea) v nemocnici

1) Omezení spotřeby antibiotik

2) Striktní stanovení pravidel a dodržování epidemiologických opatření v případě výskytu průjmových onemocnění (maximální pozornost přenosu rukama personálu, odpovídající hygienická údržba prostředí, nutnost užití sporicidních přípravků, desinfekční látky s obsahem hypochloridu nebo aldehydů) ...