



ANTIBIOTIKA A SEPSE

Olga Černá

JIRP

Klinika dětského a dorostového lékařství
VFN

Přednosta prof.MUDr.J.Zeman, DrSc

Septický šok 1. priorita – oběhová podpora
2. priorita – podání ATB

Podání ATB do 1 hodiny od stanovení dg. těžká sepse (*grade 1 D*)
septický šok (*grade 1B*)

odběr mikrobiologického materiálu před podáním ATB
ale – vyšetření nesmí oddálit čas podání ATB (*grade 1D*)
50% HK je negativní

Podání i.v. (intraoseálně)

Samostaný i.v. vstup

Doporučené postupy ČLS JEP „Hnisavá meningitida“

Podání antibiotik v přednemocniční péči

V případě urychleného převozu do cílového zdravotnického zařízení není podání antibiotik při podezření na hnisavou meningitidu praktickým lékařem či RLP nutné. Výjimkou je **podezření na invazivní meningokokové onemocnění, kde je vhodné podání penicilinu i.m.** v běžné dávce co nejdříve. Nazofaryngeální výtěr před podáním antibiotika je v tomto případě vhodný.

Věstník MZ (2002)

Standard efektivní klinické péče v přednemocniční neodkladné péči (PNP): Invazivní meningokoková onemocnění

1. Zajištění periferního nitrožilního přístupu nebo - při jeho nedostupnosti - intraosseálního vstupu.
4. **Cefotaxim** (nebo jiný cefalosporin 3. generace) **intravenózně, intraoseálně, v krajním případě intramuskulárně.** Dávka cefotaximu 50-100 mg/kg u dětí, 3 g u dospělých. Je-li vysloveno podezření na IMO, je nezbytné aplikovat antibiotikum do 30 minut. Alergie na penicilinové antibiotikum není kontraindikací pro uvážlivé podání cefalosporinu 3. generace ve voze RLP.

Empirická –iniciální antiinfekční terapie

Monoterapie ev. kombinace ATB, antimykotik -
citlivých na předpokládané infekční agens
s dostatečným průnikem a koncentrací v předpokládaném
ložisku (*grade 1B*)

anamnéza - alergie na ATB

nynější infekce - komunitní
- nozokomiální

klinický stav
předcházející ATB terapie

Restriktivní ATB politika - **nelze** v iniciální fázi sepse !!

Dávkování ATB

Plazmatická koncentrace léku po 1.nárazové dávce (loading dose) závisí na distribučním objemu

Výrazné zvětšení distribučního objemu = při standardní dávce se sníží plazmatická koncentrace léku

Vylučování ATB ledvinami, méně mtb v játrech

Septický pacient

abnormální jaterní i ledvinné funkce
velký distribuční objem – capil.leak sy + fluid resuscitation

plná nárazová dávka ATB
intermitentní / kontinuální podávání

Monitorování hladin ATB - TDM

(vankomycin, aminoglykosidy – po 1.-2.dávce)

individualizace dávky

cílem dávkování - udržení účinných koncentrací nad MIC

(po dobu 40-60% dávkovacího intervalu)

Denní přehodnocení ATB terapie

maximalizace účinku / minimalizace toxicity

ATB rezistence

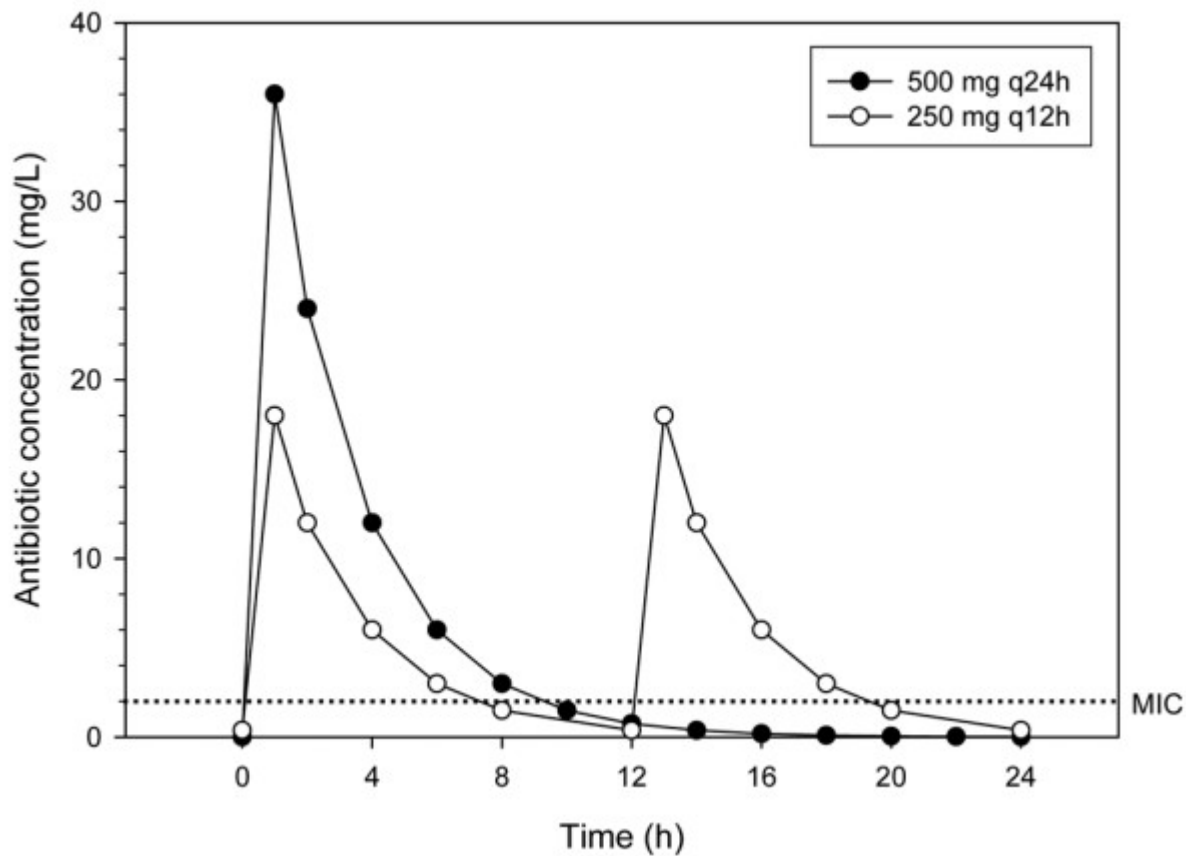
(grade 1C)

Předávání informací o mikrobiologickém osídlení vč. citlivosti

při překladu pacienta

Concentration dependent antibiotics

aminoglykosidy

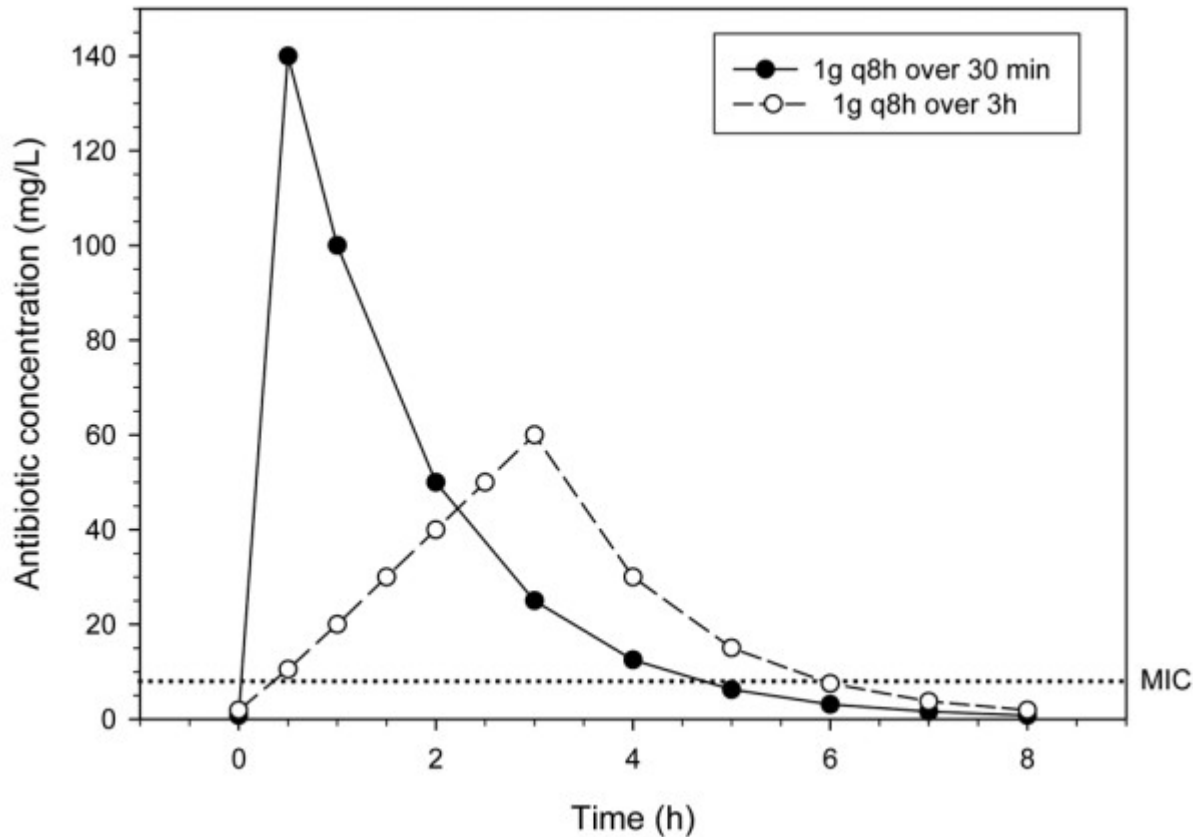


Baktericidie závisí
na C peak=Cmax

Poměr Cpeak/MIC
8-12 násobný

Time dependent antibiotics

beta laktamy, glykopeptidy
podávání intermitentní / kontinuální infuzí



Baktericidie je dána
plochou pod křivkou=
= koncentrace v čase

Selhání ATB terapie

vyvolávající agens necitlivé

Nedostatečné dávkování

Hypoalbuminémie - *teicoplanin, ceftriaxon*

Glomerulární hyperfiltrace

Originální ATB / generika – ekonomická otázka

Studie s gentamicinem (neutropenické myši) – klinické selhání u řady neoriginálních přípravků vč. chemicky čistého gentamicinu

Studie vlivu dinatrium-edetát dihydrátu a monohydrátu kys.citronové na vlastnosti antibiotického prášku po naředění

Po rozpuštění musí injekční roztok vyhovovat mimo jiné i hodnocení kontaminace částic pod hranicí viditelnosti, které určuje limit pro počet částic větších než 10, resp. 25 μm

Vyšší množství větších částic v injekčním roztoku je spojováno se zvýšenou morbiditou a mortalitou v důsledku vzniklých nežádoucích účinků, zejména tromboembolických příhod

Tazocin obsahuje dvě stabilizující pomocné látky -
dinatrium-edetát dihydrát, který **chelatuje kovové ionty** - tím
zabraňuje jejich reaktivitě
monohydrát kyseliny citronové, která udržuje vhodné pH
injekčního roztoku

- příznivý vliv na počet větších částic vyskytujících se v injekčním roztoku**
- kompatibilita se solnými roztoky (Ringer..)**
- možnost současného podání amikacinu a gentamicinu**

**Inhibuje metalo-beta-laktamázy pravděpodobně chelatací
centrálního atomu zinku MBL**

Tazocin obsahující uvedené pomocné látky se rozpouštědlech výrazně rychleji rozpouští než jeho generické přípravky Ibigen a Kabi bez pomocných látek.

EDTA a kyselina citronová stabilizují rozpuštěné částice léčivé látky a zabraňují přechodu léčivé látky na nerozpustnou formu, což se projeví snížením se počtem nežádoucích velkých částic.

Tazocin - nejmenší snížení obsahu léčiva během 24 hod stání za laboratorní teploty po naředění rozpouštědlem

Empirická kombinace ATB

Novorozenci -*GBS, E coli* **ampi/pnc + genta**

Febrilní neutropenie *G- infekce*

low risk

unasyn + genta

high risk

tazocin + amikin / cefa IV. generace

Meningitidy *pneumokok, meningokok* **cefotaxim**

Chirurgický pacient - postižení měkkých tkání, anaerobní infekce
klindamycin, metronidazol, aminoglykosidy, cefa III.gen.

Recommendations for empirical antimicrobial therapy for purulent meningitis based on patient age and specific predisposing condition (A-III).

Predisposing factor	Common bacterial pathogens	Antimicrobial therapy
Age		
<1 month	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> species	Ampicillin plus cefotaxime or ampicillin plus an aminoglycoside
1–23 months	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
2–50 years	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
>50 years	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobic gram-negative bacilli	Vancomycin plus ampicillin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
Head trauma		
Basilar skull fracture	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , group A β -hemolytic streptococci	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^a
Penetrating trauma	<i>Staphylococcus aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>Staphylococcus epidermidis</i>), aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
Postneurosurgery	Aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
CSF shunt	Coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomycin plus cefepime, ^c vancomycin plus ceftazidime, ^c or vancomycin plus meropenem ^c

^a Ceftriaxone or cefotaxime.

^b Some experts would add rifampin if dexamethasone is also given.

^c In infants and children, vancomycin alone is reasonable unless Gram stains reveal the presence of gram-negative bacilli.

Empirická kombinace

De-eskalace ATB terapie po 3-5 dnech (*grade 2D*)

Délka podávání ATB	7-10 dnů déle u imunokompromitovaných u přetrvávající infekce...
--------------------	--



Recommendations for specific antimicrobial therapy in bacterial meningitis based on isolated pathogen and susceptibility testing.

Microorganism, susceptibility	Standard therapy	Alternative therapies
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin MIC		
<0.1 µg/mL	Penicillin G or ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^a chloramphenicol
0.1–1.0 µg/mL ^b	Third-generation cephalosporin ^a	Cefepime (B-II), meropenem (B-II)
≥2.0 µg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,c}	Fluoroquinolone ^d (B-II)
Cefotaxime or ceftriaxone MIC ≥1.0 µg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,c}	Fluoroquinolone ^d (B-II)
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Penicillin MIC		
<0.1 µg/mL	Penicillin G or ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^a chloramphenicol
0.1–1.0 µg/mL	Third-generation cephalosporin ^a	Chloramphenicol, fluoroquinolone, meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin or penicillin G ^e	Trimethoprim-sulfamethoxazole, meropenem (B-III)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicillin or penicillin G ^e	Third-generation cephalosporin ^a (B-III)
<i>Escherichia coli</i> and other Enterobacteriaceae ^g	Third-generation cephalosporin (A-II)	Aztreonam, fluoroquinolone, meropenem, trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^g	Cefepime ^e or ceftazidime ^e (A-II)	Aztreonam, ^e ciprofloxacin, ^e meropenem ^e
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-Lactamase negative	Ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^a cefepime, chloramphenicol, fluoroquinolone
β-Lactamase positive	Third-generation cephalosporin (A-I)	Cefepime (A-I), chloramphenicol, fluoroquinolone
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin susceptible	Nafcillin or oxacillin	Vancomycin, meropenem (B-III)
Methicillin resistant	Vancomycin ^f	Trimethoprim-sulfamethoxazole, linezolid (B-III)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
	Vancomycin ^f	Linezolid (B-III)
<i>Enterococcus</i> species		
Ampicillin susceptible	Ampicillin plus gentamicin	...
Ampicillin resistant	Vancomycin plus gentamicin	...
Ampicillin and vancomycin resistant	Linezolid (B-III)	...

NOTE. All recommendations are A-III, unless otherwise indicated.

^a Ceftriaxone or cefotaxime.

^b Ceftriaxone/cefotaxime-susceptible isolates.

^c Consider addition of rifampin if the MIC of ceftriaxone is >2 µg/mL.

^d Gatifloxacin or moxifloxacin.

^e Addition of an aminoglycoside should be considered.

^f Consider addition of rifampin.

^g Choice of a specific antimicrobial agent must be guided by in vitro susceptibility test results.

ATB

Hydrofilní - beta-laktamová, glykopeptidy, aminoglykosidy

limitovaný distribuční objem

minimální pasivní difuze

neúčinné proti intracelulárním patogenům

eliminace ledvinami

Lipofilní – makrolidy, linezolid, fluorochinolony

široký distribuční objem

volná difuze přes plazmatickou membránu

účinné proti intracelulárním patogenům

eliminace v játrech

Beta laktamová ATB

Peniciliny, cefalosporiny (inhibice syntézy buněčné stěny, lýza bakter.b.)

dobrý průnik do biologických tekutin

malý průnik intracelulárně

malý distribuční objem

biolog.poločas 0,5-3 hod (*ceftriaxon 8 hod*)

vylučování ledvinami

Účinek nezávislý na koncentraci

Cílem dávkování - udržení účinných koncentrací nad MIC

(po dobu 40-50% dávkovacího intervalu)

Malý postantibiotický efekt

Hematoonkologický pacient

- Léčba solidních tumorů, hematologických malignit, aplastické anémie
- Obvykle vysokodávkovaná chemoterapie a/nebo radioterapie
- Významný imunodeficit – základní onemocnění + indukovaný léčbou
- Defekt humorální i buněčné imunity
- Časté neutropenie – ANC pod 500/ul (pod 100 velmi těžká NP)

- Porušení slizničních bariér, mukositivity, invaze, CŽK...
- Malnutrice, parenterální výživa
- Opakované léčby širokospektrými ATB
- Změna mikrobiální flory, kolonizace, rezistentní kmeny
- Opakované infekce – nebezpečné kmeny – hlavně G neg (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E.coli*) – „zabijáci“
- Mykotické infekce, invazivní infekce s vysokou mortalitou

Febrilní neutropenie

definice:

- ❖ Vzestup teploty nad 38,5°C či 3x během 24 hodin 38-38,5°C
- ❖ Leuko pod $1,0 \times 10^9/l$ nebo ANC pod 500 /ul
- ❖ u cca 20-40% prokázaná infekce
- ❖ Ostatní nejasný původ

Rozdělení pacientů do rizikových skupin – léčba febrilní neutropenie (ANC pod 500)

S vysokým rizikem infekce – high risk patient

- pacient v indukční fázi léčby před dosažením remise
- špatný klin. stav
- abs. počet granulocytů pod 100 (ANC)
- délka neutropenie nad 7 dní

S nízkým rizikem infekce – low risk patient

- remise zákl. onem.
- dobrý klinický stav
- délka neutropenie kratší 7 dní
- známky regenerace kostní dřeně

Pacient ve špatném stavu se stává pacientem vysoce rizikovým!!

Zásady léčby febrilní neutropenie

Včasnost – ihned po odebrání HMK, bakteriologie

Razantnost – širokospektrá i.v ATB, obvykle v kombinaci (AminoPNC/cefalosporin + aminoglykosid)

Monitorace klinického stavu

Při bakteriologické pozitivitě cíleně upravit terapii dle citlivosti agens (včetně deeskalace ATB dle stavu, mikrobiologické positivity)

Pravidelně monitorovat bakteriologickou situaci na odd, upravovat návody dle výskytu agens a citlivosti na ATB

Současné empirické ATB návody KDHO FN Motol

■ **Vysoké riziko**

- 1.volba: Tazocin + Amikin
- 2.volba: Tazocin + Amikin + Targocid
- 3.volba: Amikin + Targocid + Meronem
- 4.volba: Meronem + Targocid + Ciprinol
- + Vancocin, Zyvoxid



+ antimykotika

■ **Nízké riziko**

- 1.volba : Unasyn + Gentamicin
- 2. volba : Gentamicin + Targocid
- 3.volba: Gentamicin + Targocid + Fortum
- 4.volba: Fortum + Ciprinol
- + Vancocin, Zyvoxid
- + změna na kombinaci vysokého rizika při závažném stavu