

# **Základy antimikrobiální terapie 8**

**Fidaxomicin  
Nitroimidazoly  
Anaerobní infekce  
Chirurgická profylaxe**

**23. 4. 2024**

**Renata Tejkalová  
Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v  
Brně**

# Rozdělení antibiotik

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny  
(inhibice tvorby peptidoglykanu)
- B) ATB poškozující buněčnou membránu
- C) ATB inhibující metabolismus DNA
  - fluorochinolony
  - rifampicin
  - **fidaxomicin**
- D) ATB působící na úrovni ribozomů
- E) ATB inhibující různé metabolické dráhy
  - **nitroimidazoly**

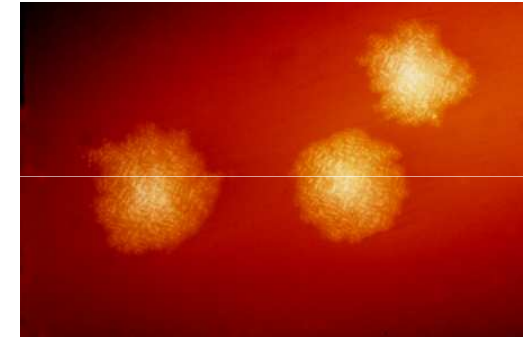
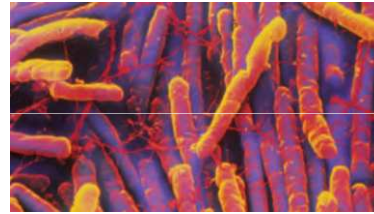


# Postantibiotická kolitita

= průjemové onemocnění po podání antibiotik

AAC: antibiotic-associated colitis

AAD: antibiotic-associated diarrhea



Etiologická agens mohou být různá:

*Clostridium difficile*: CDAD: *Clostridium difficile*-associated disease

*Clostridium difficile*-associated diarrhoe

CDI: *Clostridium difficile* infection

*Staphylococcus aureus*

*Clostridium perfringens*

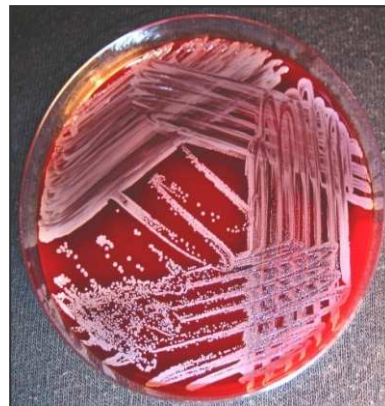
*Klebsiella oxytoca*

*Salmonella* spp.

G-rezistentní tyčky

*Candida* spp.

...nebo jen dysmikrobie



# ***Clostridium difficile* infection (CDI)**



= onemocnění, která způsobuje *Clostridium difficile*

průjem vyvolaný toxigenním kmenem CD objevující se několik hodin po první aplikaci antibiotik nebo až 6-8 týdnů po ukončení antibiotické léčby

Zdroj : residuální nebo exogenní (30-40% pacientů v nemocnici a 5- 10% v komunitě je kolonizovaných kmenem CD)

Podmínkou stanovení této diagnózy je určení etiologie (průkaz agens, průkaz toxinu, popř. kolonoskopie)

Příčinou nemoci je nejčastěji předchozí léčba antibiotiky někdy terapie cytostatiky či operace

# *Clostridium difficile* v číslech – Evropa

Nejčastější příčina akutních průjmů v komunitě i nemocnicích

V nemocnicích 8. nejčastější nozokomiální infekce ( v USA 1. !)

V nemocnicích 2-4 x častější příčina infekce než MRSA

V souvislosti s antibiotickou léčbou 7-10 vyšší riziko CDI

Cca případů 175 000/rok v EU

3 000 úmrtí v souvislosti s CDI ( USA 15 – 20 000 )

Náklady na léčbu a péči 3 miliardy € / rok

Planche TD et al. Lancet Infect Dis. 2013  
ECDIS-net

# Predisponující faktory CDI

## Antibiotická léčba

v průběhu léčby 7-10x vyšší riziko vzniku CDI

po ukončení přetrvává 3x vyšší riziko recidivy (2- 3 měsíce)

Vysoké riziko: **chinolony, cefalosporiny, širokospektré peniciliny, klindamycin**

Nízké riziko: aminoglykosidy, kotrimoxazol, penicilin, tetracykliny, tigecyklin

Výskyt CDI i po přípravcích *in vitro* účinných (glykopeptidy)

## Věk

> 65 let = 5 - 10x vyšší incidence

## Přidružené chronické nemoci

chronické renální onemocnění, onkologické onemocnění,  
stavy spojené se snížením imunity...

## Hospitalizace

sdužuje několik rizikových faktorů  
nozokomiální přenos

# Klinický obraz CDI

- akutní průjmové onemocnění (nespecifické)
- akutní průjmové onemocnění + meteorismus, bolesti břicha, subileus, leukocytóza

(smrtnost 10-15%)

- toxické megakolon

(smrtnost 30-50 %)





# Symptomatologie CDI

## Klinické projevy:

Široké spektrum příznaků, nejčastěji 5.-10. den léčby antibiotiky

Profuzní průjem, někdy i s hlenem a krví (50 – 60 %), febrílie (20- 30 %), bolesti břicha, meteorismus, někdy susp. inkontinence (jen malé porce stolice), nausea, anorexie, okultní krvácení, hypalbuminémie, dehydratce, celkové vyčerpání, apatie peritoneální dráždění, toxické megakolon, perforace, sepse, septický šok



## Příčiny rozdílných klinických projevů infekce CD:

Rozdílné faktory virulence CD

Rozdílné rizikové faktory nemocného (komorbidity)

# Těžká forma CDI

definována jako přítomnost alespoň jednoho z příznaků :

- horečka  $>38,5$  °C
- zimnice a třesavky
- hemodynamická nestabilita včetně septického šoku
- známky peritonitidy
- paralytický ileus
- leukocytóza  $> 15.000 \times 10^6/l$
- posun doleva ( $> 20$  % tyčí v diferenciálu leukocytů)
- vzestup kreatininu v séru ( $>50$  % nad normál)
- vzestup hladiny laktátu v séru
- pseudomembranózní kolitida zjištěná koloskopicky
- rozpětí tračníku prokázané zobrazovacím vyšetřením

+ věk  $\geq 65$  let, závažné komorbidity a/nebo závažná porucha imunity

# ATLAS – klinický skórovací systém pro CDI

Hodnotí 5 rizikových faktorů v okamžiku stanovení diagnózy CDI

## Hodnocení klinického stavu

**A** = Age (věk)

**T** = Treatment with systemic antibiotics

**L** = Leukocyte count

**A** = Albumin

**S** = Serum creatinine

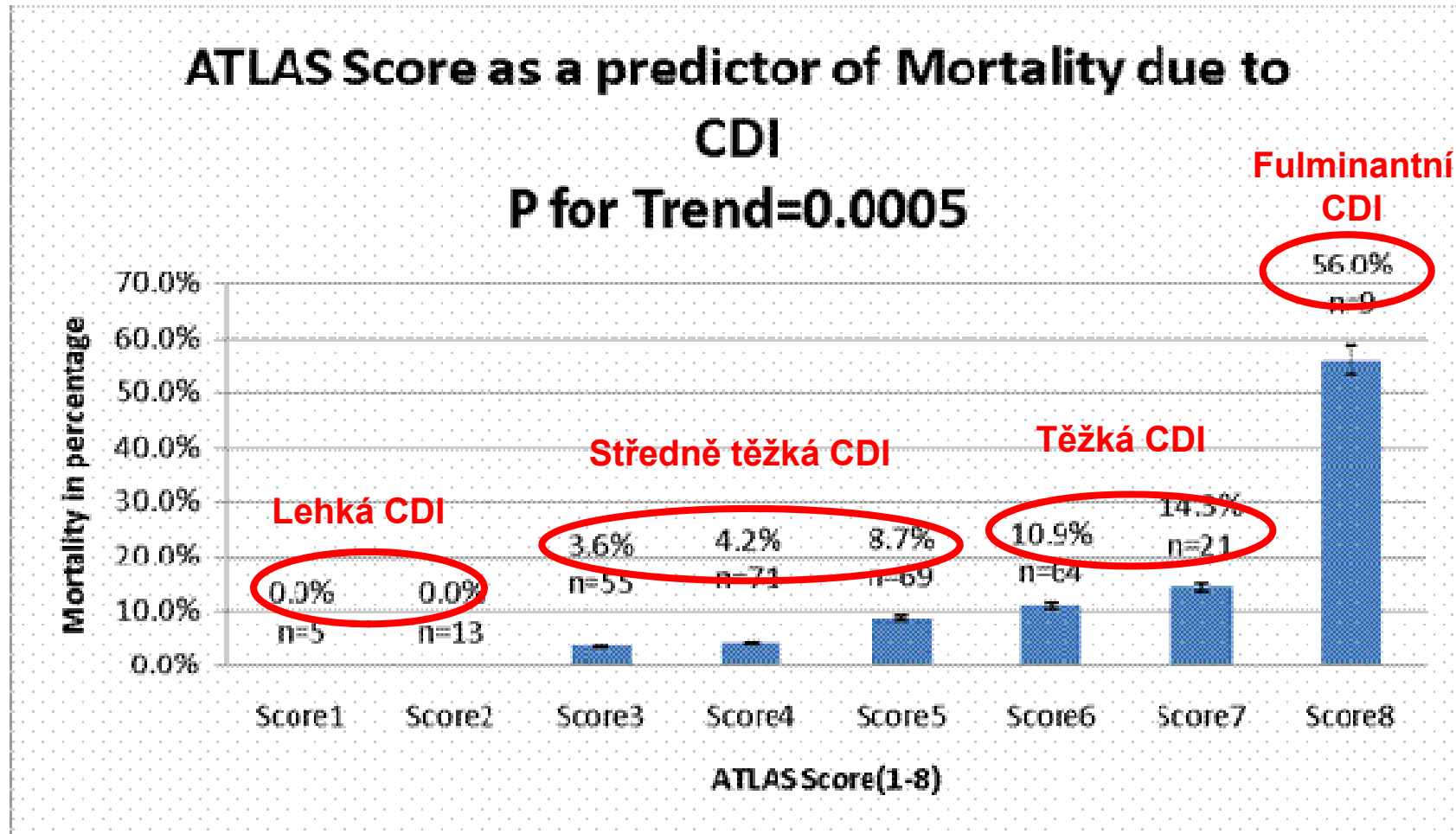
Parametr	0 bodů	1 bod	2 body
Věk	< 60 let	60-79 let	≥80 let
ATB v průběhu CDI	Ne	--	Ano
Leukocytóza	< 16.000	16.000 – 25.000	> 25.000
Albumin	>35 g/l	26-35 g/l	≤ 25 g/l
Sérový kreatinin	≤ 120 μmol/l	121-179 μmol/l	≥ 180 μmol/l

Vytvořený pro studii s fidaxomicinem ke zhodnocení účinnosti léčby  
(967 pacientů)

Chopra et al, IDSA, 2010

# Hodnota ATLAS jako prediktor úmrtí

jednoduchý klinický systém k určení závažnosti CDI



medián bodů u zemřelých pacientů = 6, u přeživších <5

# Rekurence

- **Relaps** (mikroby či spóry zůstaly v GIT)
- **Recidiva** (nová infekce z vnějšího prostředí)

Vysoká vnímavost k rekurenci trvá, dokud se neobnoví mikroflóra v GIT  
Obvykle do 2-3 měsíců po předchozí atace

Pravděpodobnost po **primární atace** 20-35%

Pravděpodobnost po **1. rekurenci** 45-65 %

*McFarland LV, Am J Gastroenterol 2002;97:1769-75*

# Diagnostika CDI



Diagnostiku provádět **jen při klinickém podezření na CDI**, ne u bezpříznakových osob!

- akutní enterokolitida s anamnézou předchozí ATB léčby
- rozvoj průjmového onemocnění v průběhu hospitalizace
- klinické projevy slučitelné s CDI u hospitalizovaných pacientů (meteorismus, subileózní stav, leukocytóza...)

Nevyšetřovat preventivně asymptomatické pacienty, netestovat opakovaně vzorky od jednoho pacienta, nevyšetřovat po ukončení léčby (jako test úspěšné léčby)

Laboratorní – mikrobiologická

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

Endoskopická – kolonoskopie, sigmoideoskopie

nespecifická, pokud není plně rozvinutý obraz PMC

Radiografická – nativní RTG břicha, CT, UZ

průkaz zánětlivého rozšíření střevní stěny, dilatace střevních kliček  
a ev. perforace střev

# Odběr, transport, uchování vzorku

- odběr **minimálně 2 ml stolice** do kontejneru
- rychlý transport **do laboratoře, optimálně do 2 hodin** (labilita toxinů)
- pokud nelze, uchovat při **chladničkové teplotě 5°C** (max. 48 hod)
- pro **dlouhodobé** zachování aktivity toxinů nutné **zmrazení na -70°C**

# Laboratorní diagnostika

- Průkaz toxinů - vyšetřovat oba toxiny!

vysoce specifické, ale senzitivita 60-80%

- Průkaz GDH glutamát dehydrogenáza (specifický antigen)

vysoká negativní prediktivní hodnota

- Kultivace

2-3 dny, citlivost 99%

- PCR

Amplifikační testy nukleových kyselin 16S RNA, geny toxinů (*tcdB*), GDH geny

TECHLAB® C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE



Rychlá membránová enzymová imunoanalýza



# Laboratorní diagnostika - interpretace

Průkaz GDH	Průkaz toxinů	Interpretace
+	+	CDI potvrzeno. Léčit, izolovat, hlásit!
+	-	CDI možné. Doplnit kultivaci či endoskopii. Izolovat a léčit dle klinického stavu či upřesňujícího výsledku z laboratoře.
-	+	Chyba metody. Opakovat vyšetření.
-	-	Nejde o CDI.

# Doporučené postupy CDI

2021- European Study Group on *C. difficile*  
(11 evropských zemí vč. ČR)



Clinical Microbiology and Infection (2021) 63(1), 1–11



Contents lists available at ScienceDirect

**Clinical Microbiology and Infection**

Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcm](http://www.elsevier.com/locate/jcm)



---

**Guidelines**

**European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults**

Joffrey van Pelt<sup>1</sup>, Elena Regadas<sup>2</sup>, Erik H. Vogelzang<sup>3</sup>, Emilio Bouza<sup>4</sup>, Adriano Hincza<sup>5</sup>, Bunok Goery<sup>6</sup>, Marcello Krutova<sup>7</sup>, Bjørnørn Nørén<sup>8</sup>, Franz Allerberger<sup>9</sup>, John E. Coia<sup>10</sup>, Abraham Goorhuis<sup>11</sup>, Jessel M. van Kesteren<sup>12</sup>, Rogier E. Oudejans<sup>13</sup>, Karen Burns<sup>14</sup>, Bente K. Scharvik-Giesen<sup>15</sup>, Sarah Tschudin-Sutter<sup>16</sup>, Mark H. Wilcos<sup>17</sup>, Maria J.G.T. Vehreschild<sup>18,19</sup>, Fidelma Fitzpatrick<sup>20,21</sup>, and J. J. van Klingeren<sup>1,22,\*</sup>, The Landline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology, Centre for Infectious Disease Control, University Medical Centre Utrecht, the Netherlands  
<sup>2</sup>Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain  
<sup>3</sup>Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam University Medical Centre, location Vrije Universiteit de Boelelaan, the Netherlands  
<sup>4</sup>Faculty of Medicine and Pharmacy, Universidad Pablo de Olavide, Institute for Infectious Diseases, Pablo de Olavide University, Sevilla, Spain  
<sup>5</sup>Infectious Diseases Specialist, Centre Hospitalier Universitaire Vaudoise, Lausanne, Switzerland  
<sup>6</sup>Department of Medical Microbiology, Ghent University Hospital and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium  
<sup>7</sup>State of North Carolina Health, Department of Laboratory Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States of America  
<sup>8</sup>Central Agency for Disease Control and Prevention (ACD), Utrecht, the Netherlands  
<sup>9</sup>Department of Microbiology, Infectious Disease Unit, Institute of Virology, University of Vienna, Austria  
<sup>10</sup>Department of Infectious Diseases, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom  
<sup>11</sup>Department of Gastroenterology, Amsterdam University Medical Centre, location Vrije Universiteit, the Netherlands  
<sup>12</sup>Department of Gastroenterology, University Hospital Groningen, Groningen, the Netherlands  
<sup>13</sup>Department of Medical Microbiology, UMC Utrecht  
<sup>14</sup>Department of Infectious Diseases and Infectious Control, University Hospital Groningen, Groningen, the Netherlands  
<sup>15</sup>Department of Microbiology, The Medical School, Royal Adelaide Hospital, and Flinders Hospital, a Division of Flinders, Adelaide, South Australia  
<sup>16</sup>German Centre for Infection Research (GCI), Partner Site Bonn, Cologne, Germany  
<sup>17</sup>Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany  
<sup>18</sup>Department of Clinical Microbiology, Hannover Hospital, Hanover, Germany  
<sup>19</sup>Department of Clinical Microbiology, Royal College of Physicians in Ireland, Dublin, Ireland  
<sup>20</sup>National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands

---

**ARTICLE INFO**

**Article history:**  
 Received 15 June 2020  
 Received in revised form 15 September 2020  
 Accepted 20 September 2020  
 Available online 20 October 2021

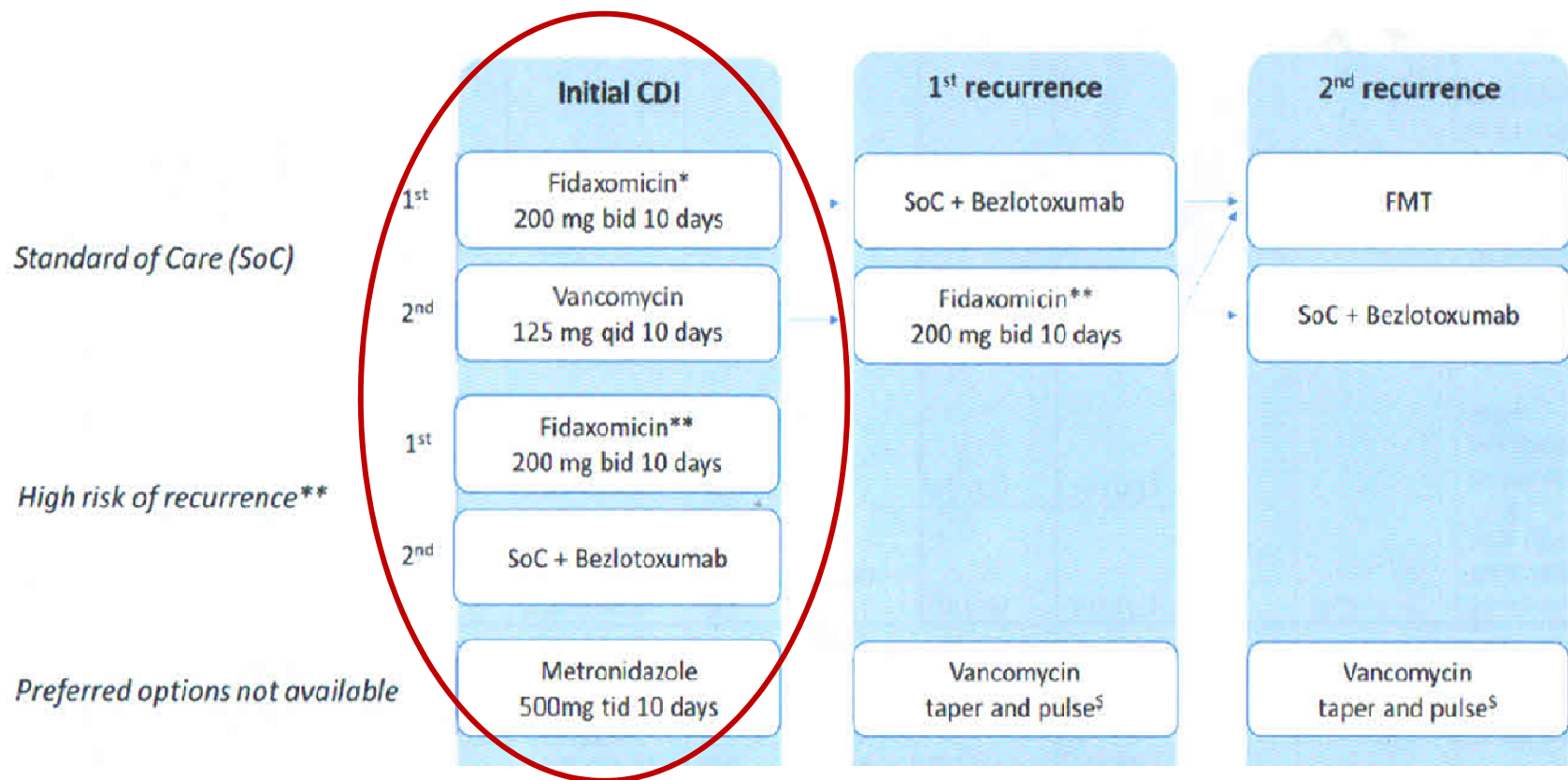
**Editor:** J. J. van Klingeren

---

**ABSTRACT**

**Objectives:** In 2018, the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) published the 2014 treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection (CDI). This document was updated in 2014. The growing literature on CDI antimicrobial treatment and novel treatment approaches, such as faecal oral, faecal enema, immunoglobulin (IgY) and anti-toxin Ig, monoclonal antibodies, prompted the ESCMID study group on *C. difficile* (ESGCD) to update the 2014 treatment guidance document for CDI in adults.

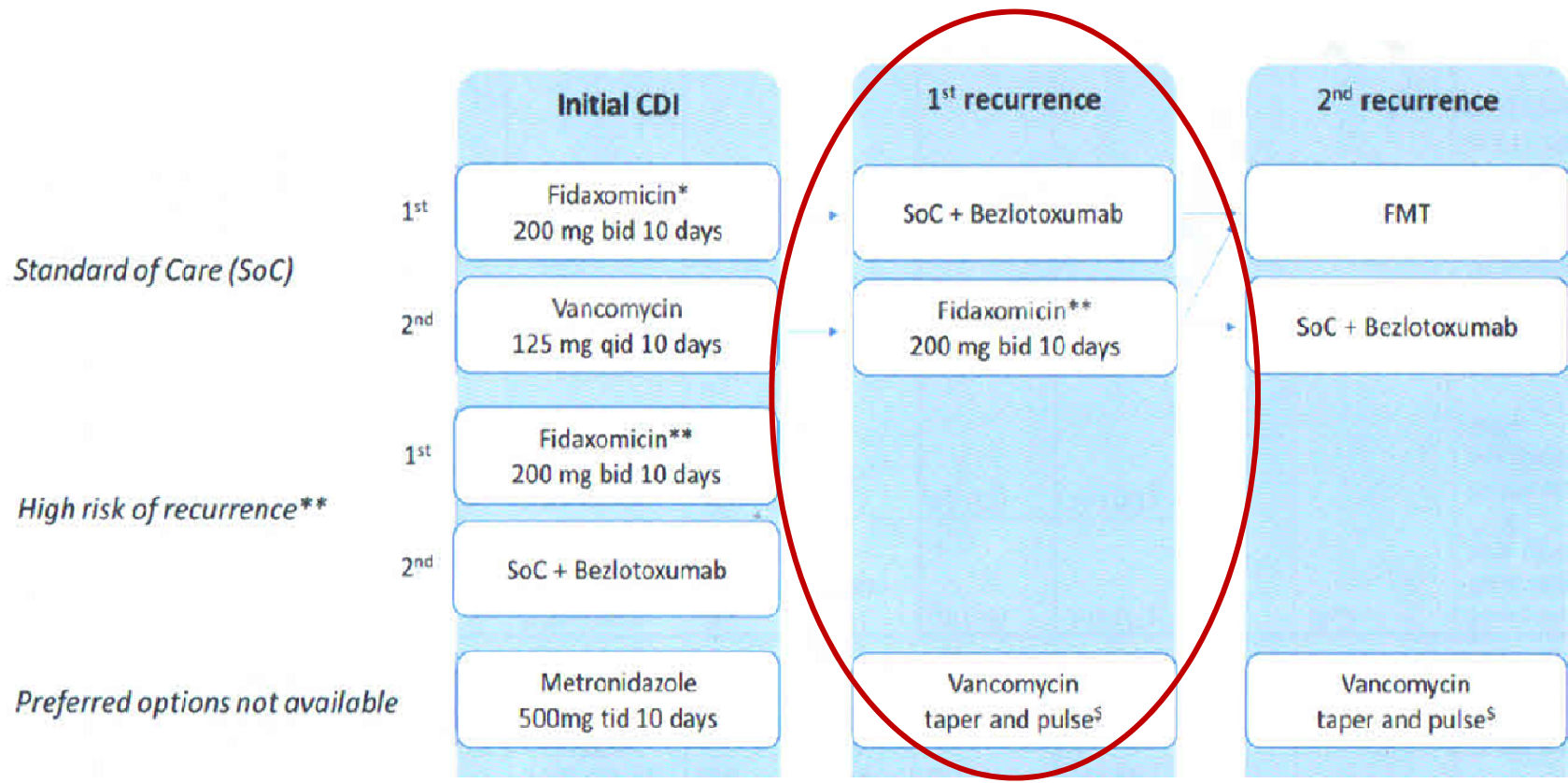
**Methods and guidelines:** Key questions on CDI treatment were formulated by the guideline committee and included: What is the best treatment for initial, severe, severe-complicated, relapsing, recurrent and multiple recurrent CDI? What is the best treatment when not available (if possible)? Can prognostic factors identify patients at risk for severe and recurrent CDI and if there is, please list CDI prophylaxis? Outcome measures for treatment, efficacy were: clinical cure, recurrence and sustained cure. For studies on surgical interventions and immunologic anti-CDI (for instance vancomycin) Applied if available.



FDX lékem první volby, VAN jako alternativa

MET až když není jiná možnost

Doba léčby vždy 10 dnů.

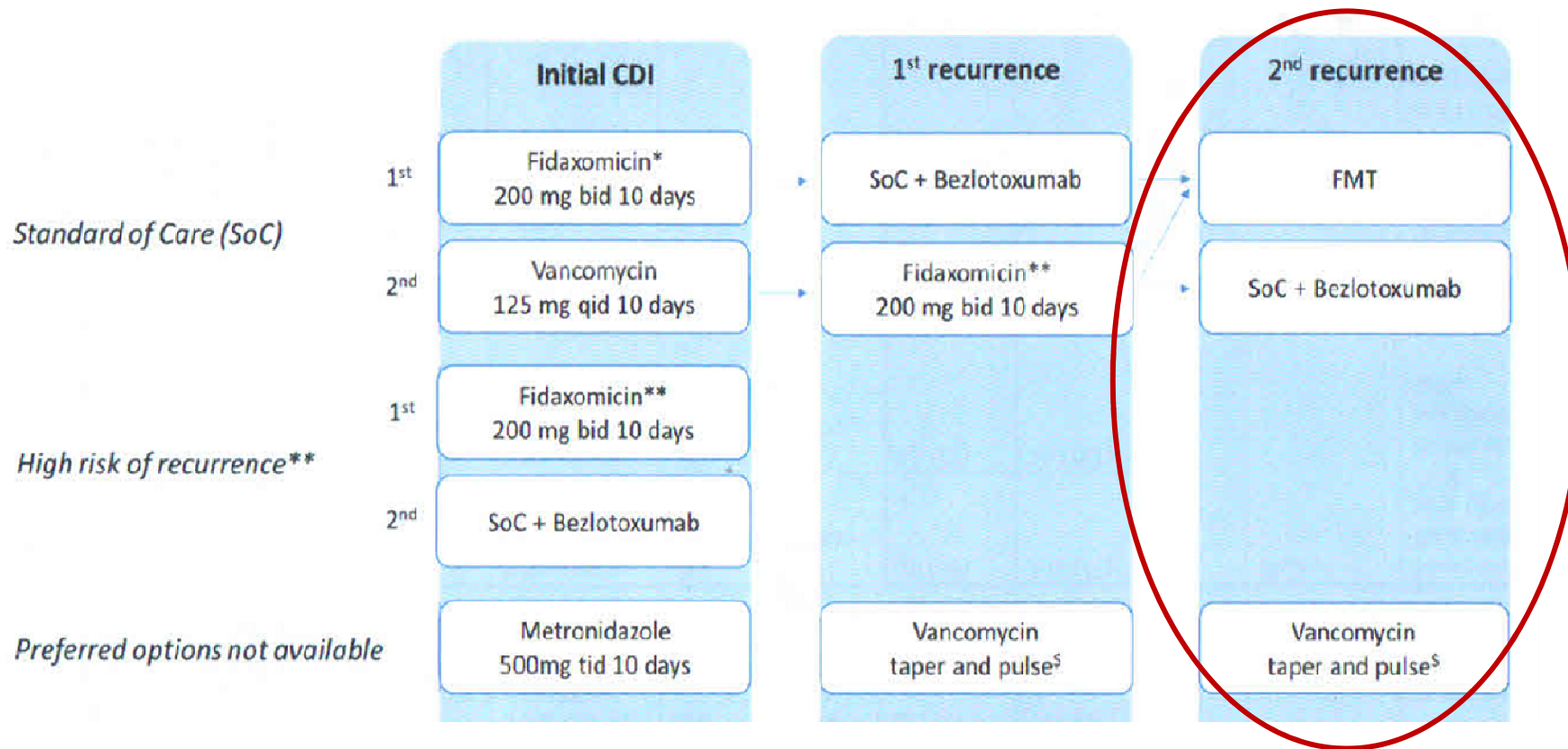


**Profylaxe rekurence rekurencí!!!**

**VAN taper & pulse:**  
125 mg,  
hod.

(1. ataka → 20 % rekurencí; 2. ataka → 40 %

2 týdny 4x 125 mg, 1 týden 2x 125 mg, 1 týden 1x  
1 týden 125 mg obden, 1 týden 125 mg á 72



1. ataka → 20 % rekurencí; 2. ataka → 40 % rekurencí; 3. ataka → 60 % rekurencí  
 Střevní ekosystém je rozvrácen, FDX ztrácí výhodu selektivního působení.



# Terapie CDI, když orální léčba není možná

*Severe CDI*

Vancomycin or Fidaxomicin  
Oral administration not possible: local delivery<sup>SS</sup> + adjunctive i.v. metronidazole

*Severe-complicated CDI &  
Refractory severe CDI*

Vancomycin or Fidaxomicin  
Multidisciplinary approach with surgical consultation  
Consider i.v. tigecycline and FMT when refractory

VAN nebo FDX dopravit do tračníku jinou cestou.

K tomu parenterálně MET nebo TIG.



# Terapie CDI

**Metronidazol:** levný, běžně dostupný, ne zcela spolehlivý, nástup účinku do 3-5 dnů → vhodný jen pro lehké formy CDI  
Významné riziko rekurencí!

**Vankomycin:** orální podání → nevstřebává se, bez NÚ, spolehlivější než MET; nástup účinku do 2-3 dnů. Významné riziko rekurencí lze snížit postupným vysazením ale hrozí riziko VRE!

Kombinace MET + VAN: dobrá účinnost, ale vysoké riziko rekurencí

**Fidaxomicin:** úzkospektrý, nevstřebává se z GIT, nástup účinku obvykle do 24 hod, rekurence vzácné!

**MET < VAN < FDX**

Probiotika: Neúčinná v léčbě CDI (vyjma *S. boulardii*), částečně účinná v prevenci!

# Terapie CDI

## Další léčebné možnosti:

Rifaximin

Teikoplanin

Tigecyklin

*Saccharomyces boulardii* (probiotikum)

Infuze Ig

Fekální bakterioterapie (sonda nebo klysma)

## Obecně:

- Pokud možno přerušeni antibiotické léčby, nebo náhrada méně rizikovým přípravkem
- Náhrada tekutin a elektrolytů
- Neléčit kolonizaci
- Nepoužívat přípravky tlumící peristaltiku



# Která ATB vyvolávají CDI?

klindamycin, aminopeniciliny, cefalosporiny 2.-3., FQs

## Spektrum účinku (na střevní bakterie)

	Gram+	Gram-	anaerobi	<i>C. difficile</i>
klindamycin	(+)	⊖	+	⊕
ampicilin	+	(+)	(+)	-
amoxicilin	+	(+)	(+)	-
cefuroxim	(+)	+	-	-
ceftriaxon	(+)	+	-	-
ciprofloxacin	⊖	+	⊖	-

ne nutně širokospektrá ATB

klindamycin vs. ciprofloxacin: rozdílné cílové mikroorganismy

# Která ATB jsou relativně bezpečná?

## 1) Ta, která míjejí GIT

G-PEN, PIP, CTZ, IMI, MER, GPs, AGs, COL, DAP, OFL/LEV, TMP

## 2) Ta, která pronikají do GIT, ale usmrcují i *C. difficile*

MET, DOX, TIG, CLMF, ... (RIF)

*Khanna S. Do tetracyclines have the potential to reduce the risk of Clostridium difficile infection? Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16(3):183-185. ... což nebrání riziku kandidové kolitidy*

## 3) Ta, která pronikají do GIT, ale střevní bakterie jsou rezistentní

? COT, makrolidy ??

*Wieczorkiewicz JT, et al. Fluoroquinolone and Macrolide Exposure Predict Clostridium difficile Infection with the Highly Fluoroquinolone- and Macrolide-Resistant Epidemic C. difficile Strain BI/NAP1/027. AAC 2015;60(1):418-23.*



## Prevence CDI v nemocnici

### Omezení spotřeby antibiotik

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) ...



## Rozdělení antibiotik

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny  
(inhibice tvorby peptidoglykanu)
- B) ATB poškozující buněčnou membránu
- C) ATB inhibující metabolismus DNA
- D) ATB působící na úrovni ribozomů
- E) ATB inhibující různé metabolické dráhy

- nitroimidazoly

# Nitroimidazoly

Tvoří skupinu heterocyklických látek s pětičlenným kruhem, podobnou nitrofuránům.

Působí na **anaerobní látkovou výměnu**, což vysvětluje jejich aktivitu na protozoa a anaerobní bakterie.

Mechanismus účinku: **Inhibice syntézy nukleových kyselin**

Účinek: **baktericidní**

Vyučování močí 60-80%

Vylučování stolicí 6-15%

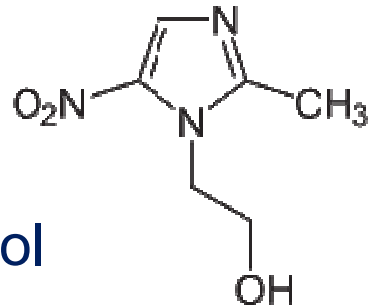
Metabolizovány v játrech, konjugace na antibakteriálně méně účinné metabolity

Rezistence: Vzácně u anaerobů, je možná u trichomonád a améb

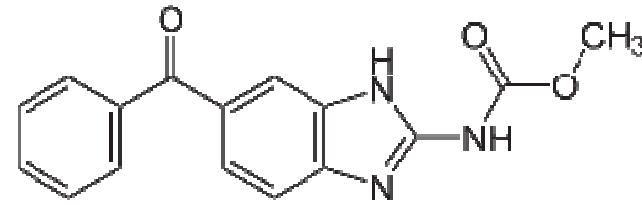
# Farmakokinetika

- po **per os** podání dochází ke **komplexní absorpci**
- $C_{\max}$  500mg - 3hod.
- biologický poločas 6-11h
- **dobrá absorpce ze střeva** -(>90)
- nízká vazba na bílkoviny séra -(<20%)
- **dobrá distribuce do tkání** (distribuční objem 0,6-1,1 l/kg)
- PAE 1-5 hodin
- intenzivně se **metabolizuje v játrech, vylučuje se ledvinami**

# Nitroimidazoly vs. benzimidazoly



metronidazol



mebendazol

**Nitroimidazoly** byly objeveny v 50tých letech 20. století, při hledání léku proti vaginální trichomoniáze.

- **metronidazol**, ornidazol, tinidazol: proti anaerobům a některým prvokům;
- azanidazol, nimorazol, propenidazol, secnidazol: proti trichomoniáze, amébiáze;
- benznidazol, megazol: proti jihoamerické trypanozomiáze (Chagasova choroba);
- carnidazol, dimetridazol, ipronidazol, ronidazol: pro veterinární účely.

*Od nitroimidazolů je nutné odlišit benzimidazoly (albendazol, mebendazol, tiabendazol a další), které slouží jako antihelmintika.*

# Nitroimidazoly

## Humánní medicína

Metronidazol  
(Efloran, Entizol, Klion...)

Ornidazol (Avrazor)

tinidazol

secnidazol

nimorazol

## Veterinární medicína

carnidazol

dimetridazol

ipronidazol

ronidazol

Metronidazol působí jako prodrug, proto je primárně netoxický. Do bakteriální buňky se dostane difuzí. V silně anaerobním prostředí se redukuje (přijímá 1-2 elektrony). V tomto stavu se jako vysoce aktivní nitrozo-radikál navazuje na různé struktury v okolí, včetně NK. Tak dojde k irreverzibilnímu poškození buňky. Pokud je ale prostředí aerobní, metronidazol se nemůže redukovat a zůstává neaktivní.



# Účinnost

## Antiparazitární

protozoa -*G. lamblia*, *T.vaginalis*, *E.histolytica*, *Balantidium coli*,  
*Blastocystis hominis*)

## Antibakteriální – anaeroby

Dobrá účinnost:

*Bacteroides spp.*

*Fusobacterium spp.*

*C.perfringens*

*Peptococcus spp.*

*Peptostreptococcus spp.*

*Veillonella spp.*

*Eubacterium spp.*

*Campylobacter spp.*, *H.pylori* (??)

*M.tuberculosis*

Rezistence:

*Propionibacterium spp.*

Viridující streptokoky

Aktinomycety

*Propionibacteria*

*Bifidoibacteria*

*Lactobacily*

## Indikace:

- trichomoniáza
- infekce vyvolané Clostridium spp.
- Bacteroides spp. (celulitidy, abscesy)
- nekrotizující stomatitida + peridontální infekce
- Clostridium diff.- pseudomembranosní kolitida
- profylaxe v chirurgii
- H.pylori v kombinaci
- Giardióza

# Nežádoucí účinky

- nervový systém - perif. neuropatie, křeče, závratě, poruchy vědomí
- leukopenie, útlum k.d.
- HUS
- stomatitis, kovová chuť v ústech
- GIT – 3% nevolnost, zvracení, nechutenst
- antabusový efekt (nesnášenlivost alkoholu)

# Kontraindikace

- Onemocnění CNS
- Útlum kostní dřeně
- Těhotenství
- Opatrně při onemocněních jater
- Nepít alkohol!

# Dávkování

Entizol (**metronidazol**) tbl .250 mg, 500 mg, infuze 500 ml  
vag. tbl 500

Avrazor (ornidazol) tbl 500 mg  
inj.500 ml

U anaerobních infekcí: 2-3x denně 500mg

Trichomonóza, lamblióza: 3x denně 250mg nebo jednorázově 1,5g



# Výskyt anaerobů v organismu

dutina ústní	50-100 druhů $10^8$ /ml, 50-90% anaerobů
tračník	100-500 druhů $10^{11}$ /ml, >99% anaerobů
vagína	$10^8$ /ml, 75-90% anaerobů
kůže mazové a potní žlázy	

## Lékařsky významné rody

	Gram +	Gram -
koky	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>Veillonella</i>
tyčky	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Actinomyces, Arachnia</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Leptotricha</i> <i>Bilophila</i>
sporul.	<i>Clostridium</i>	



# Infekce vyvolané anaeroby

absces mozku

subdurální empyém

endoftalmitida

paradentóza

infekce zubního kanálku

odontogenní infekce

chronická situsitida, mesotitida,  
mastoiditida

peritonzilární absces

aspirační pneumonie

plicní absces, empyém

jaterní absces

peritonitida

nitrobřišní abscesy

apendicitida

záněty malé pánve u žen

kousnutí zvířetem

diabetická noha

klostridiové infekce

aktinomykóza

# Kdy myslet na anaerobní infekci ?

- lokalizace (fyziologická anaerobní flóra)
- zhmoždění, ischémie, cizí těleso, ...
- chronický proces
- infekce sdružená s karcinomem
- zápach
- tvorba plynu
- sterilní hnis (zvl. při pozit. mikroskopii)

# Mikrobiologická diagnostika

- mikroskopický průkaz
  - aktinomycéty, klostridia
- kultivace
  - podmínky odběru a transportu
  - falešná pozitivita a negativita
- plynová chromatografie, HPLC
- průkaz antigenů, toxinů
- genetické metody

# Možnosti léčby

- chirurgie (radikální)
- ATB
- zlepšit dodávku kyslíku, prokrvení tkáně
- komplexní terapie

# Antibiotika pro léčbu anaerobní infekce

Obecně: vyšší dávkování, delší dobu

$\beta$ -laktamy špatný průnik, proto vysoké dávkování

MET, CMF výborný průnik ale NÚ

KLI dobrý průnik a intraleukocytární transport, dnes riziko rezistence

NE: AMG, FQ, COL, COT, CTZ

# Mikrobiální osídlení GIT

## Žaludek a jícen:

Počet bakterií menší než  $10^3$  cfu/ml. Nejsou přítomny obligátně anaerobní bakterie. Mikrobiální flóru tvoří alfa-hemolytické streptokoky, laktobacily, kvasinky a další orální bakterie. Je zde přímá souvislost mezi pH žaludku (normálně 2-3) a počtem bakterií. V případě achlorhydrie u karcinomu žaludku stoupá počet bakterií až na  $10^6$  cfu/ml. Rovněž anestezie redukuje množství žaludečních kyselin a podmiňuje vzestup počtu bakterií.

## Duodenum a jejunum:

Počet bakterií se pohybuje v rozmezí  $10^2$ - $10^4$  cfu/ml. Primárně se jedná o streptokoky a laktobacily, bakterie orální mikroflóry a vzácněji enterobakterie a bakteroidy.

# Mikrobiální osídlení GIT

## Tenké střevo:

počet bakterií stoupá až na  $10^6$  cfu/ml. Laktobacily a streptokoky stále dominují. V terminální části se zhruba ve stejném poměru nachází enterobakterie a bakteroidy.

## Tlusté střevo:

Celkový počet bakterií v tlustém střevě dosahuje

$10^8 \times 10^{12-14}$  cfu/mg suché stolice. Anaerobní bakterie významně převažují nad aerobními. Mezi nejčastější bakterie patří bakteroidy, klostridia, eubakterie, bifidobakterie, anaerobní koky, escherichie, streptokoky, enterokoky a jiné. Celkový počet jednotlivých druhů dosahuje téměř 500.

# Intraabdominální infekce

většinou způsobeny insuficiencí stěny GIT

- **peritonitidy** (primární, sekundární, terciární),
- **lokalizované abscesy**
- **náhlé příhody břišní**



## Primární peritonitida (není spojena s chirurgickým výkonem)

- Difúzní bakteriální infekce bez ztráty integrity GIT.
- Často vzniká hematogenně nebo lymfogenně.
- Zpravidla vyvolána jedním bakteriálním druhem (**monomikrobiální**)
- Etiol.agens: *Escherichia coli* , *Enterococcus sp.*  
*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*
- **Terapie: chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.  
piperacilin/ tazobaktam...**

# Sekundární peritonitida, terciální peritonitida

způsobená průnikem bakteriálních patogenů z gastrointestinálního traktu do peritoneální dutiny, porušenou nebo i celistvou stěnou střevní, je **vždy smíšenou infekcí** (aerobní i anaerobní střevní bakterie), TP často po intervenčních výkonech v dutině břišní nejvyšší letalita

**V prevenci infekcí v místě operačního výkonu má důležitou roli profylaktická aplikace antibiotik.**

## **Terapie:**

**chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.+ metronidazol, linkosamidy + aminoglykosidy, piperacilin/ tazobaktam, karbapenemy, tigecyklin**

**+ v některých situacích event. aminoglykosidy, ampicilin**

# Intraabdominální absces

Typické lokalizace – subfrenické prostory, Douglasův prostor

Terapie komplexní, bez chirurgické intervence ATB bez efektu

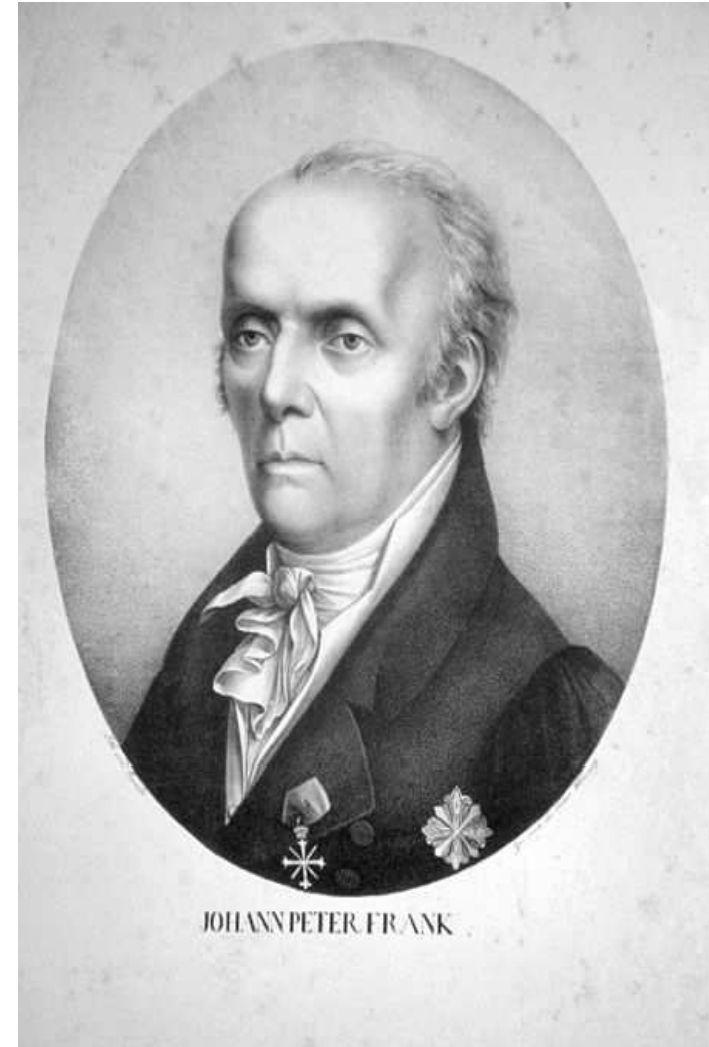
Vždy **smíšená etiologie s převahou anaerobů**

## Terapie:

**chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.+ metronidazol,  
linkosamidy + aminoglykosidy, piperacilin/ tazobaktam, karbapenemy,  
tigecyklin**

# Zásady správné antimikrobiální profylaxe v chirurgii

**„Může existovat větší protiklad  
než nemoc získaná v nemocnici?  
Je to zlo, které člověk získá tam,  
kde chtěl být svých neuhů zbaven .“  
J . P. Frank**



Johann Peter Frank, Litografie od [Adolfa Friedricha Kunike](#), 1819

# Role antibiotické profylaxe

- Snižuje riziko výskytu infekčních komplikací v operační ráně
- Jednoznačně ale nesnižuje u pacienta riziko jiných typů infekce
- Antibiotická profylaxe tvoří 20% celkové spotřeby antibiotik v nemocnicích
- Iracionalita v předepisování antibiotické profylaxe je přes 50%
- Jenom správně indikovaná, vhodně zvolená a adekvátně provedená profylaxe je opravdu efektní ve snížení rizika infekce

# 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  $10^2/1$  g.

- Pozor na přítomnost **umělého materiálu** (kloubní náhrady, chlopně, pak stačí mnohem menší bakteriální nálož)
- Pozor na různé **komorbidity** pacienta

**Pooperační podání antibiotik nemůže nahradit správné ošetrovací techniky!**

# Antibiotická profylaxe - efektivita

Antibiotická profylaxe je efektivní jen při striktním dodržování základních parametrů:

- vhodná **indikace** ve vztahu k příslušnému chirurgickému výkonu
- správná **volba** konkrétního antibiotika
- správné **načasování** první podané dávky antibiotika
- správná **dávka** konkrétního antibiotika dle hmotnosti pacienta
- adekvátní **délka** antibiotické profylaxe

# Indikace antibiotické profylaxe

Rozdělení operačních ran (dle rozsahu bakteriální kontaminace v průběhu výkonu):

**Čisté** – riziko ranných infekcí na úrovni 1-2%

**Kontaminované** – rána silně kontaminována již před operací, riziko ranných infekcí je 50% a více

**Čisté kontaminované** – v průběhu operace je otevřen urogenitální, gastrointestinální nebo tracheobronchiální systém, riziko ranných infekcí je až 20%



# Indikace antibiotické profylaxe

**Čisté operační rány**- antibiotická profylaxe **není indikována** (pouze při riziku velmi nebezpečných infekcí např. vaskulární výkony s použitím prostetického materiálu)

**Kontaminované operační rány**, kdy tkáně jsou již před výkonem v kontaktu s infekčním materiálem , potom už mluvíme o **terapeutickém podávání** antibiotik

**Čisté kontaminované rány**, kdy v průběhu operace může dojít nebo dojde ke kontaminaci infekčním agens – antibiotická **profylaxe je indikována**

# Parametry pro vhodné antibiotikum v profylaxi -účinnost

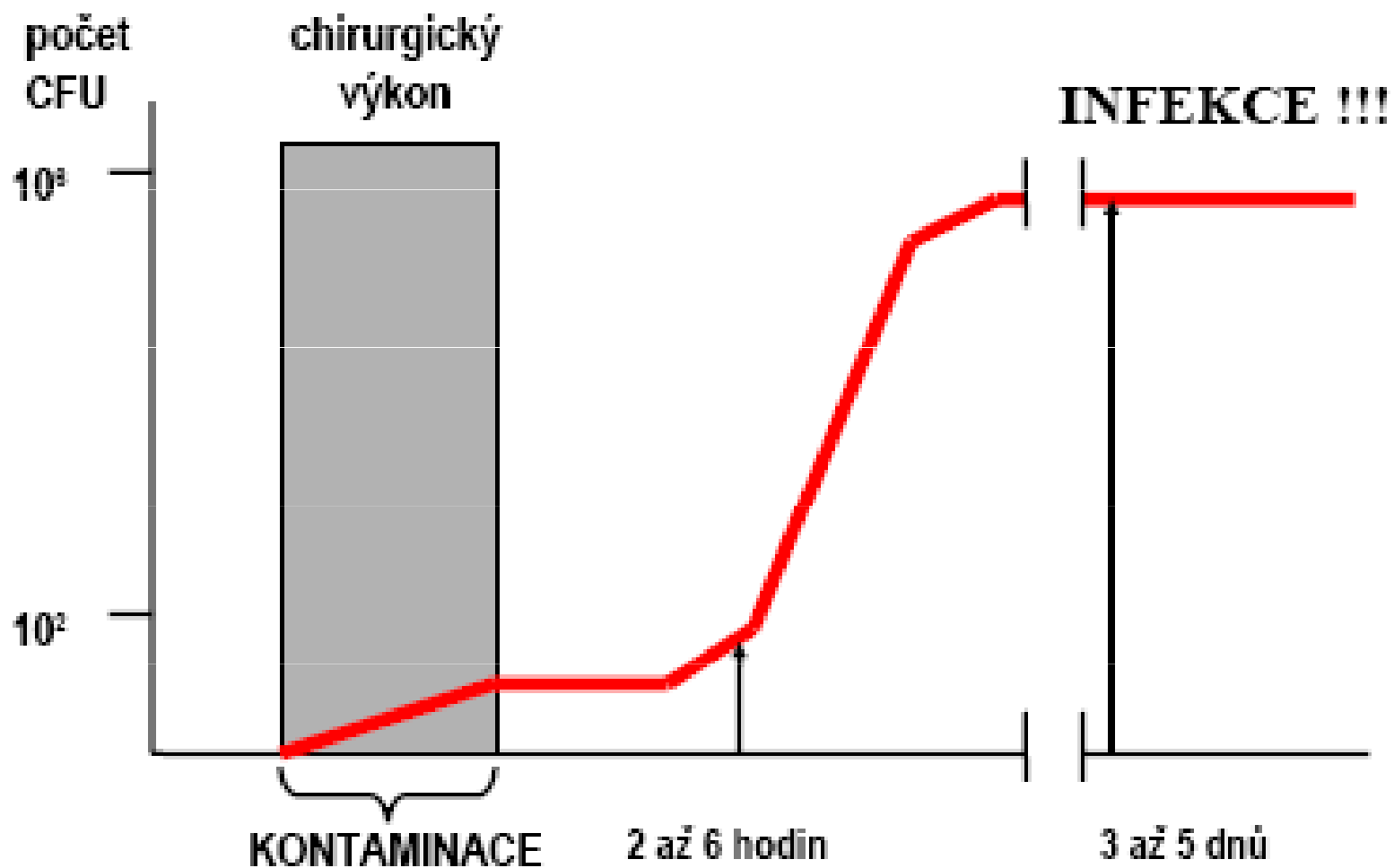
**Dobrý průnik** do operovaných tkání

**Účinnost** na bakteriální spektrum pravděpodobně přítomné v operačním poli

- Znalost nejčastějších bakteriálních původců infekcí v daném místě, znalost pacientovy mikroflóry (**až 95% bakteriální kontaminace operačních ran je endogenní kontaminace**)
- Znalost lokální mikrobiologické situace na příslušném oddělení, tj případné nozokomiální kmeny (asi 5% případů tvoří exogenní zdroje)



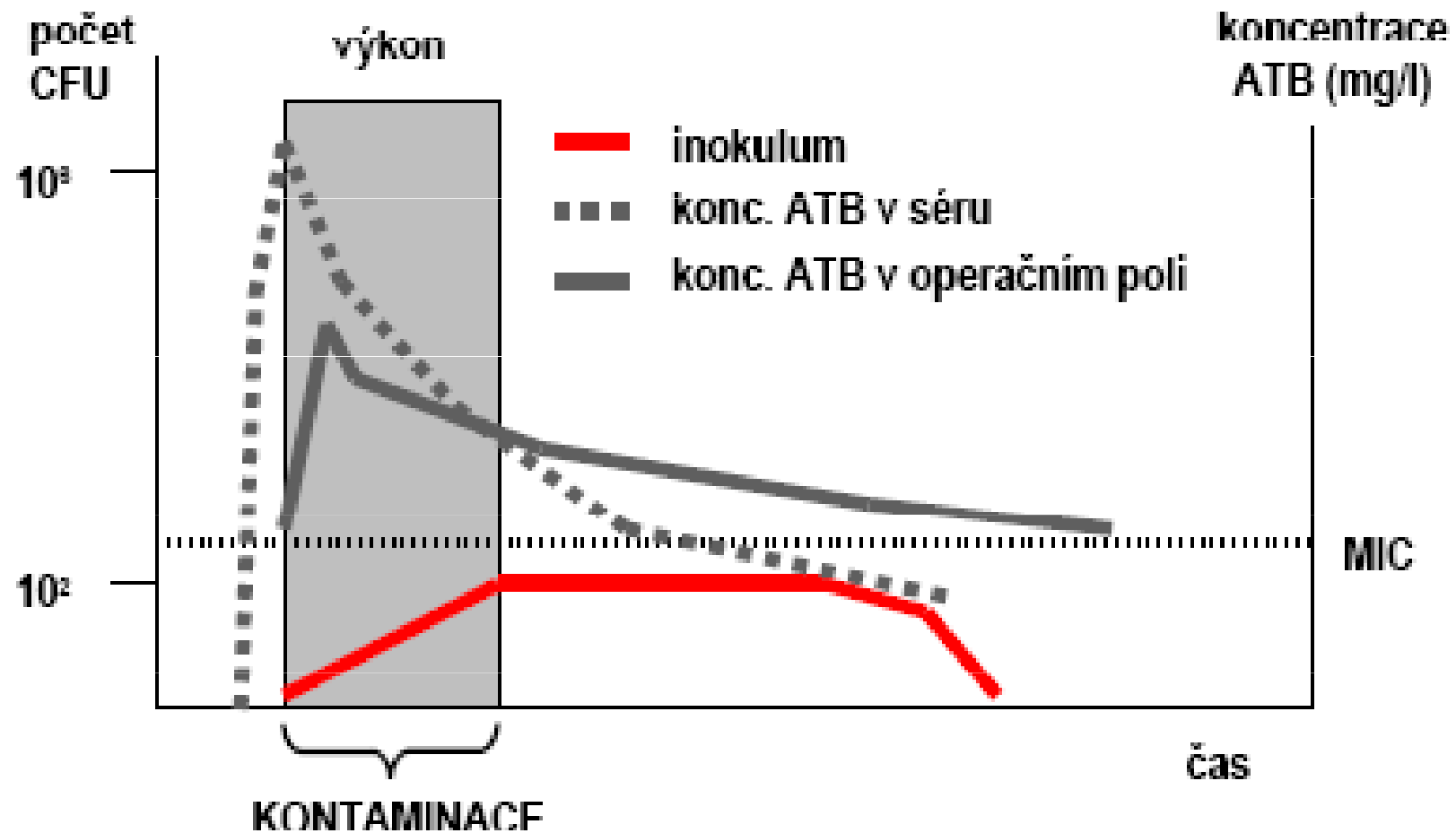
# Časové parametry vzniku ICHV bez aplikace antibiotika





## ANTIBIOTIC STRATEGIES

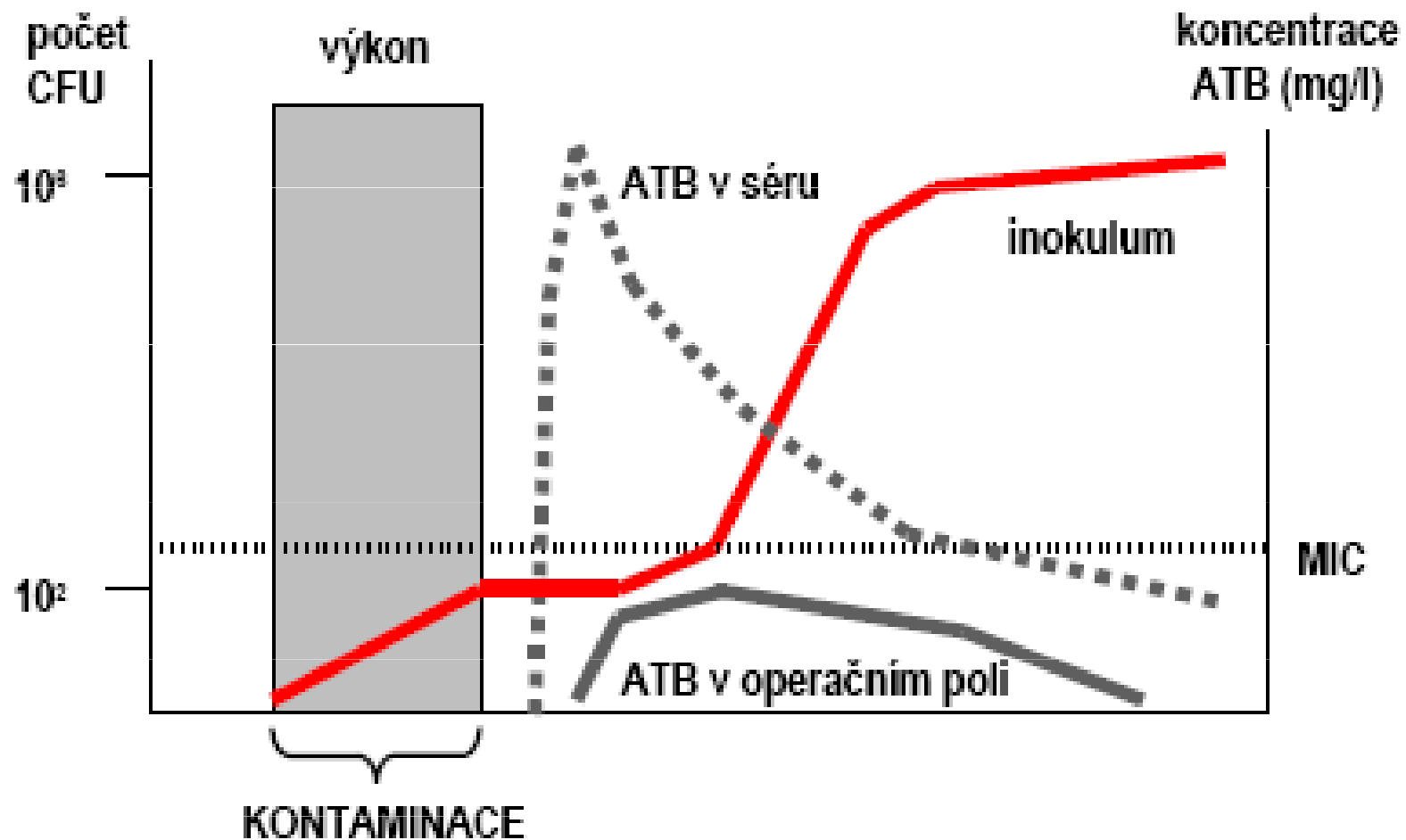
# Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt předoperačního podání antibiotik





## ANTIBIOTIC STRATEGIES

# Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt pooperačního podání antibiotik



# Parametry pro vhodné antibiotikum v profylaxi - dávka

Dávka podaného antibiotika musí odpovídat tělesné hmotnosti pacienta

Pozor na SPC!

Doporučená dávka v dětském věku se počítá na 1kg tělesné hmotnosti, ale u dospělých je jednotná dávka bez rozdílu váhy!

# Parametry pro vhodné antibiotikum v profylaxi – délka profylaxe

Dnes se doporučuje **pouze jediná předoperační dávka** antibiotika

- současný přístup je ověřený metodami medicíny založené na důkazech u naprosté většiny indikací
- aplikace další dávky během operace jen v přesných indikacích

## VÝVOJ PROFYLAXE

### DÁVKA

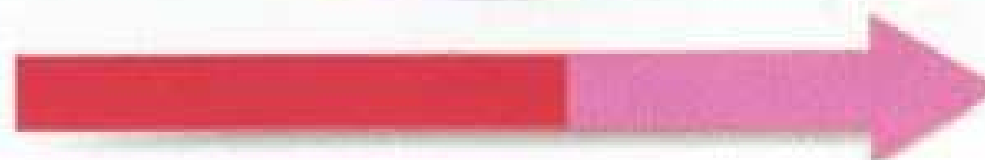
1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 2 - 5 dnů po výkonu

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

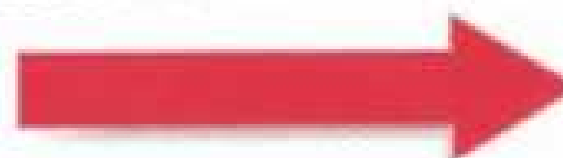
1. 1 hodina před anestézií
2. 1 až 2 dávky po výkonu

Aplikace ATB v úvodu anestézie

### PROFYLAXE



DLOUHÁ



KRÁTKÁ



ULTRA KRÁTKÁ



ONE SHOT

Den





## Podávání antibiotik profylakticky déle než 24 hod.

- Přináší vysoké riziko superinfekce
- Přináší řadu dalších negativních účinků
- Zvyšuje riziko selekce rezistentních kmenů
- Zvyšuje celkově vynaložené náklady

**Nepřináší žádný další protektivní účinek!**

# Zásady racionální antibiotické profylaxe-shrnutí

- Rozhodujícím obdobím pro vznik infekce je **doba trvání výkonu a následující 3-4 hod** (chráněné koagulum)
- 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 3 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

# 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

<u>Chirurgický výkon</u>	<u>Infekční agens</u>	<u>Profylaxe</u>
Traumatologie	klostridia, stafylokoky	PEN,OXA, CEF I,Avrazor
Ortopedie	stafylokoky	OXA,CEF I.
Cévní CH	stafylokoky	OXA, CEF I.
Hrudní CH jícen plíce, mediastinum	smíš. aer.i anaer. flora	AMC/AMS, CEF II.
Koronární bypass, náhrada chlopně, ostatní kardioch.výkony na ot.hrudníku:	dtto	dtto
Pacemaker implantace:	stafylokoky, korynebakterie	CEF I. CEF II.
<b>Abdominální CH</b>		
gastroduod.	smíš. aer. i anaer. flora	AMC/AMS,CEFII.,Avrazor
hepatobil.	dtto	dtto,
apendektomie	dtto	dtto,
kolorektální	převážně anaerobní flora	dtto



# Profylaxe - dávkování vzhledem k váze pacienta

		Dávkovací interval
- Cefazolin	1g i.v. do 70 kg 2g i.v. nad 70kg 3g i.v. nad 120kg	4 hodiny
- Cefuroxim	1,5g i.v. do 70 kg 3g i.v. nad 70 kg	4 hodiny
- Metronidazol	500mg do 90 kg 1000 mg nad 90 kg	není třeba
- AMP/SLB	1,5g i.v. do 70 kg 3g i.v. nad 70kg	2 hodiny
- AMP/SLB	nebo 1,5g i.v. do 70 kg 1,5g+AMP 1g nad 70 kg 1,5g+AMP 2g nad 90 kg	
- AMO/CLA	nebo 1,2g i.v. do 70 kg 1,2g+AMP 1g nad 70 kg 1,2g+AMP 2g nad 90 kg	2 hodiny

# Profylaxe - dávkování vzhledem k váze pacienta – při alergii k betalaktamům

## Dávkovací interval

Vankomycin	1 g do 90 kg 1,5g nad 90 kg	není třeba
Klindamycin	600 mg do 90 kg 900 mg nad 90 kg	6 hodin
Gentamicin	5mg/kg	není třeba
Ciprofloxacin	400 mg do 90 kg 600 mg nad 90 kg	není třeba

# Závěr profylaxe

Antibiotika představují veliký selekční tlak, antibiotická profylaxe tvoří 20% celkové spotřeby antibiotik v nemocnicích

- 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)



**Děkuji vám za pozornost a přeji vám, aby vám  
budoucí lékařská práce přinášela po celý profesní  
život jenom radost a uspokojení**

