

Metódy vyšetrenia citlivosti, interpretácia výsledkov a klinické využitie antibiotík

MUDr. Zuzana Kónyová
klinický mikrobiológ, NsP Brezno, n.o.

Seminár

19. september 2019 RÚVZ Banská Bystrica

3. október 2019 RÚVZ Trenčín



Klinická mikrobiológia

klúčové úlohy

- **včasné a správne interpretované výsledky mikrobiologického vyšetrenia:**
 - ✓ etiologická dg. + testovanie citlivosti + mechanizmy rezistencie
 - ✓ prehodnotenie liečby po 48-72 h (*antibiotic-timeout*) → deeskalácia, cieleňá liečba
 - ✓ protiepidemické opatrenia → spomalenie šírenia AMR

- **predanalytická fáza** – indikácie, zásady odberu, uskladnenia a transportu biologického materiálu
 - **analytická fáza** – určenie etiológie infekčného ochorenia, testovanie citlivosti na antimikrobiálne lieky, identifikácia mechanizmov rezistencie
 - **postanalytická fáza:**
 - interpretácia výsledkov mikrobiologických vyšetrení
 - selektívne reportovanie výsledkov testovania citlivosti na antimikrobiálne látky
 - hlásenie kritických výsledkov
 - hlásenie kmeňov s epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie
 - konzultačná a konziliárna činnosť
 - surveillance rezistencie na ATB a mechanizmov rezistencie
- centralizácia laboratórií**
-

Pred-analytická fáza KM

Indikácie

- **klinické indikácie**
- **preventívne indikácie**
 - ✓ skríning *St. aureus* pred plánovanými operačnými výkonmi v ortopédii, KVS chirurgii, cievnej a neurochirurgii
 - ✓ skríning *Str. agalactiae* u tehotných v 35.-37. týždni
- **epidemiologické indikácie – mikrobiologická surveillance**

jednotky intenzívnej starostlivosti	pravidelný mikrobiologický monitoring: <ul style="list-style-type: none">➤ pri prijme pacienta➤ pravidelne 1-3x týždenne
všetky oddelenia	skríning pri prijme pacienta: <ul style="list-style-type: none">➤ prekladaní pacienti z iných zdravotníckych zariadení➤ pacienti prijímaní zo zariadení sociálnej starostlivosti➤ anamnéza kolonizácie/infekcie multirezistentným kmeňom➤ pobyt na rizikových oddeleniach v posledných 12 mesiacoch
Rozsah skríningu	<ul style="list-style-type: none">• výter z rekta – hlboký výter z rekta (podmienka na skríning CPE)• výter z nosa – jednou výterovkou z oboch nosných dierok• výter z krku• výtery z potenciálne infekčných ložísk – rany, defekty, výter z tracheostómie, sekret z trachey u ventilovaných pacientov, spútum, endotracheálny aspirát, moč u katetrizovaných pacientov a pod.

Pred-analytická fáza KM

Zásady odberu, uchovávania a transportu biolog. materiálu

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. b) zákona 576/2004 Z.z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný postup pre laboratórnu diagnostiku v klinickej mikrobiológii

Číslo ŠP	Dátum prvého predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministerkou zdravotníctva SR
0024	12. december 2018	Schválené	1. február 2019

Vestník MZ SR
zo dňa 1.2.2019
osobitné vydanie

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív

MUDr. Monika Czifruszová, PhD.; MUDr. Miroslava Horniačková, PhD. MPH; doc. MUDr. Milan Nikš, CSc.; doc. MUDr. Adriana Liptáková, PhD. MPH.; doc. RNDr. František Ondriska, PhD.; MUDr. Eva Schréterová, PhD.; MUDr. Zuzana Kónyová; RNDr. Daniela Lacková, PhD.; prof. MUDr. Anna Líšková, PhD.

Biologický materiál	Odberová súprava	Teplota uchovávania vzorky a optimálny čas od odberu po spracovanie v laboratóriu	Teplota uchovávania vzorky a maximálny čas od odberu po spracovanie v laboratóriu	Osobitné odporúčania	Poznámky	Výšetrenie vykonáva	Informácie pre laboratórium
punktát, aspirát, exudát, sekret, hnis – z telesných dutín, vnútorných orgánov, z abscesu, výplach dutín, žalúdočný obsah, žĺč, plodová voda, dialyzát	sterilná nádobka/ skúmavka Pri podozrení na infekciu anaeróbnymi baktériami je nutné zabezpečiť anaeróbne podmienky pre uchovávanie a transport (Dubreuil, 2012): injekčná striekačka bez vzduchu s bezpečným uzáverom, anaeróbná hemokultivačná fľaša, anaeróbne transportné systémy.	+20 až +25 °C Spracovať bezodkladne po odbere (do 15 - 30 min). (Leber, 2016) (Baron, 2015) (Dubreuil, 2012) Nikdy nedávať vzorky do chladničky! (Leber, 2016)	+20 až +25 °C Spracovať bezodkladne po odbere (do 15-30 min), najneskôr však do 2 hod.⁵. Pri oneskorení dodania vzorky do laboratória sa znižuje šanca na záchyt anaeróbných baktérií. (Miller, 2018) (Laudat, 2012), (PHE B14, 2016) Nikdy nedávať vzorky do chladničky! (Leber, 2016)	Minimálny objem vzorky 1 ml. Väčší objem hnisavej tekutiny zabezpečuje lepšiu životaschopnosť anaeróbných baktérií. (PHE B14, 2016) Dialyzát – optimálny objem pre mikrobiologickú analýzu je 10-50 ml. Dialyzát (5 až 10 ml) je možné očkovať do hemokultivačných nádob. (Miller, 2018)	Uprednostniť odber tekutého biologického materiálu pred výterom na odberový tampón. (Miller, 2018)	ZML	Na žiadamku uviesť čas odberu.

Pred-analytická fáza KM

Zásady odberu, uchovávania a transportu biolog. materiálu

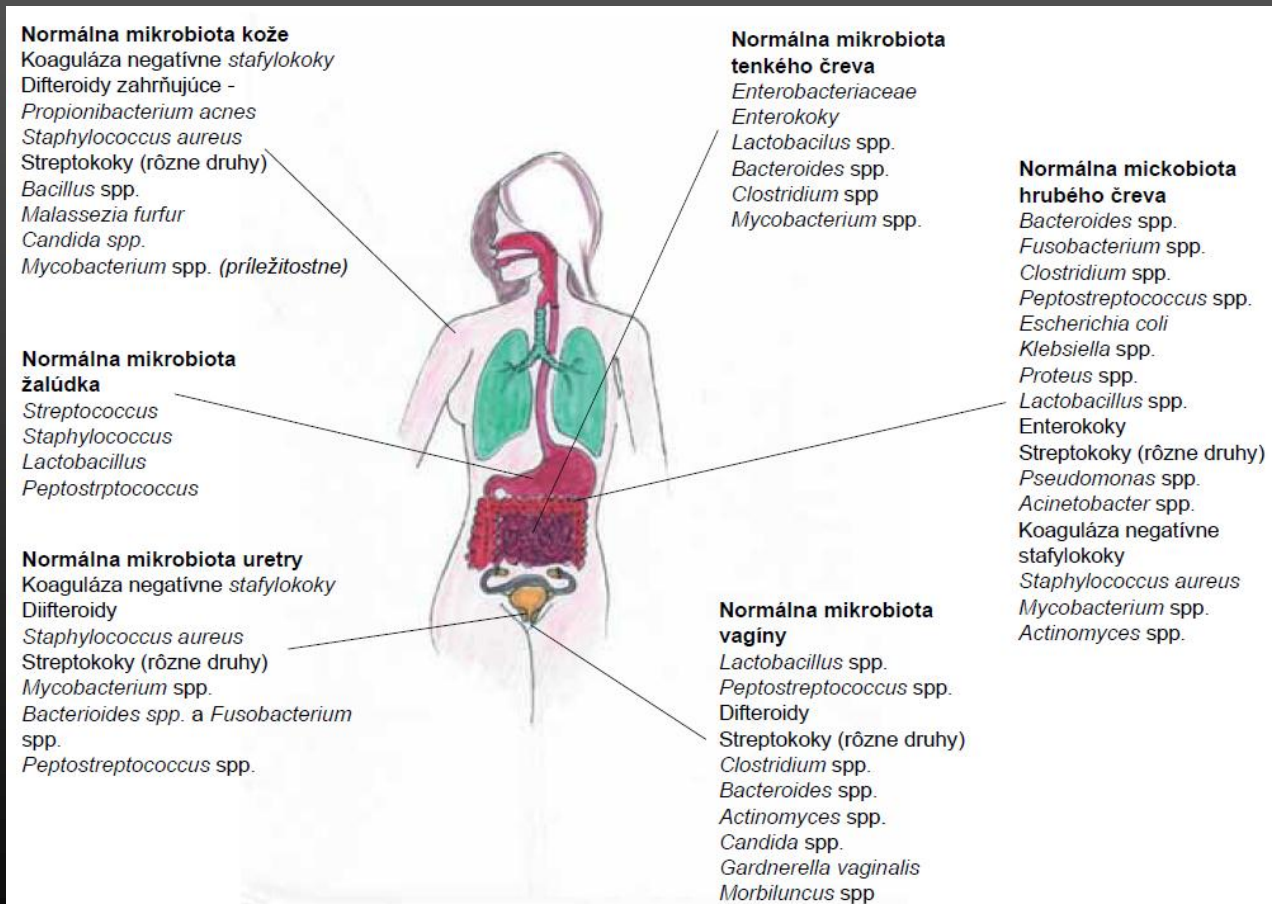
Tabuľka č.1: Odber a uchovávanie vzoriek							
Biologický Materiál	Odberová súprava	Teplota uchovávania vzorky a optimálny čas od odberu po spracovanie v laboratóriu	Teplota uchovávania vzorky a maximálny čas od odberu po spracovanie v laboratóriu	Osobitné odporúčania	Poznámky	Výšetrenie vykonáva	Informácie pre laboratórium
venózna plná krv dospelí: 20 - 30 ml na jednu sadu hemokultúr (objem podľa odporúčania výrobcu), rozdelených do aeróbnej a anaeróbnej hemokultivačnej fľaše, deti: objem krvi podľa váhy dieťaťa (viď tabuľka č. 2)	Hemokultivačná fľaša	+20 až +25 °C umiestniť naočkovanú hemokultivačnú fľašu do automatu čo najskôr po odbere (Ronnberg, 2013) (van der Velden, 2011) Nikdy nedávať hemokultúru do chladničky! (Leber, 2016)	+20 až +25 °C umiestniť naočkovanú hemokultivačnú fľašu do automatu čo najskôr po odbere, najneskôr však do 2 hod. (Baron, 2015) Nikdy nedávať hemokultúru do chladničky! (Leber, 2016)	Je potrebné dodržať objem krvi/hemokultivačnej fľaše podľa odporúčania výrobcu. Odber vykonávame pred podaním antibiotík. <u>Akútny febrilný stav:</u> 2 sady* z 2 odberových miest v priebehu 10 minút <u>Subakútnyfebrilný stav:</u> 2 alebo 3 sady počas 24 hod. odobraté z rôznych odberových miest, interval medzi odbermi min. 3 hod. <u>Akútna endokarditída:</u> 3 sady z rôznych odberových miest v priebehu 1-2 hod. <u>Podозrenie na katérovú infekciu:</u> odobrať simultánne 1 sadu cez katéter, ďalšiu sadu z periférnej žily. <u>Horúčka neznámej etiológie:</u> 2 až 4 sady z rôznych odber. miest. Keď sú negatívne po 24 až 48 hod., treba odobrať 2-3 ďalšie sady. (Baron, 2015) Nikdy nedávať hemokultúru do chladničky! (Leber, 2016)	Hemokultivačný automat by mal byť umiestnený v lôžkovom zdravotníckom zariadení tak, aby bol dostupný počas 24 hodín. (van der Velden, 2011) Predĺženie času od odberu po umiestnenie naočkovanej hemokultivačnej fľaše do automatu spôsobuje predĺženie doby detekcie pozitivity. (Ronnberg, 2013)	ZML	Na žiadanú uviesť čas odberu
likvor	sterilná skúmavka	+20 až +25 °C Spracovať bezodkladne po odbere (do 15-30 min). Výsledok mikroskopie hlásiť do 1 hodiny po odbere. (Baron, 2015) (Peggie-Lafeuille, 2012)	+20 až +25 °C Spracovať maximálne do 2 hod. po odbere. Po 2 hodinách od odberu dochádza k rozpadu leukocytov a vzorka neodráža reálne klinický stav pacienta. (Steele, 1986)	Nikdy nedávať likvor do chladničky! Minimálny objem vzorky 1 ml. (Baron, 2015) Odporúča sa skladovať vzorku likvoru pri -20 °C po ukončení kultivačnej analýzy pre prípad požiadavky PCR vyšetrenia. (Leber, 2016)	Mimo pracovných hodín má byť mikrobiológ dostupný na telefóne za účelom statimového vyšetrenia likvoru.	ZML	Na žiadanú uviesť čas odberu. V prípade akútneho ochorenia informovať laboratórium o odbere a zaslaní likvoru na vyšetrenie.

*1 sada pozostáva z aeróbnej a anaeróbnej hemokultivačnej fľaše, ZML- základné mikrobiologické laboratórium

Analytická fáza KM

vyšetrenie citlivosti na antimikrobiálne látky

- Kľúčová úloha laboratórií klinickej mikrobiológie → priamy dopad na preskripciu ATB (revízia liečby, cieleňá liečba, deescalácia)
- Vyšetrenie citlivosti u patogénnych mikroorganizmov, druh vzorky



Mikrobióm
10x viac než buniek ľudského tela
(2,3 kg)

Základná podmienka:
čistá kultúra
+ identifikácia
(prirodzené rezistencie)

zdroj: Koreň J. Normálne osídlenie kože a slizníc. In: Klinická mikrobiológia, 2019

Vyšetrenie citlivosti

Kvalitatívne testovanie = difúzny diskový test (DDT)

- papierové disky napustené antimikrobiálnou látkou o definovanej koncentrácii, ktoré sa umiestnia na povrch určeného testačného média už naočkovaného kalibrovaným inokulom z čistej kultúry
- na agare sa vytvorí antimikrobiálny koncentračný gradient
- inkubácia 16-20 (24) hod. v termostate $35 \pm 1^\circ\text{C}$
- priemer zón inhibície okolo diskov:

- ✓ **citlivý (C)**
- ✓ **intermediárne citlivý (I)** – terapeutický výsledok je neistý, liek sa použije ak dosahuje vysoké koncentrácie v mieste infekcie, alebo pri vysokom dávkovaní
- ✓ **rezistentný (R)**

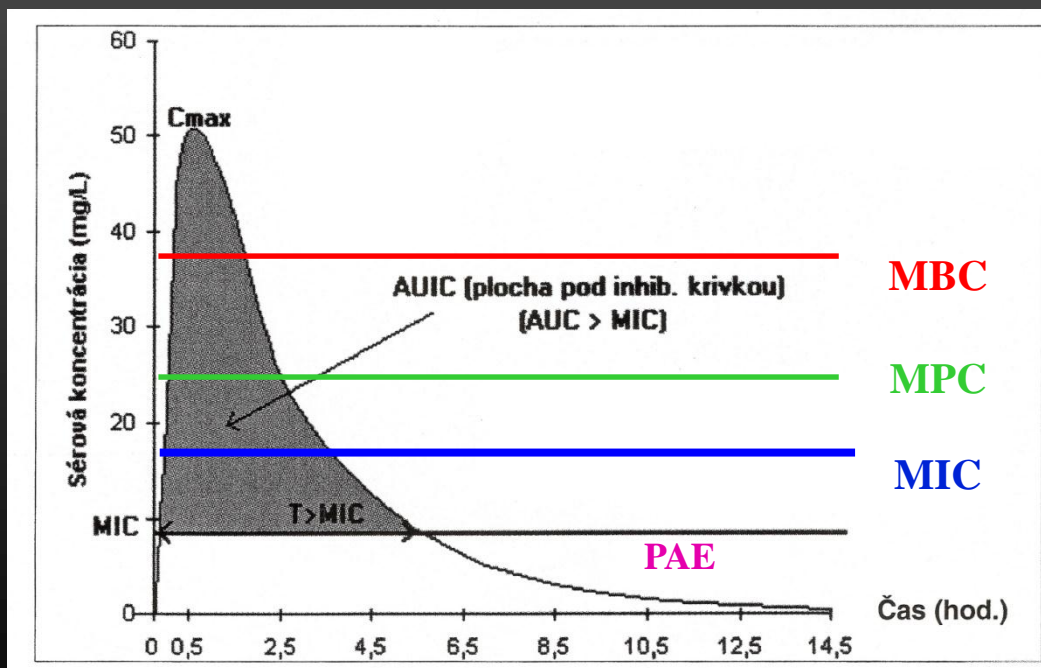


- výsledok nezohľadňuje PK/PD parametre → dávkovanie na hornej hranici odporúčaného dávkovania

Vyšetrovanie citlivosti

Kvantitatívne testovanie = MIC

- **MIC** = *minimum inhibitory concentration* = minimálna inhibičná koncentrácia – najnižšia koncentrácia ATB, ktorá zastavuje množenie mikroorganizmu (mg/l)
- **MPC** = *mutant prevention concentration* = minimálna koncentrácia inhibujúca vznik mutácií
- **MBC** = *minimum bactericidal concentration* = minimálna baktericídna koncentrácia – koncentrácia ATB, ktorá usmrcuje mikroorganizmus



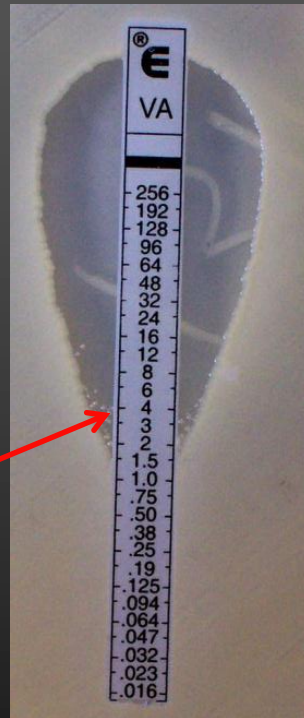
Cieľ
vysoké dávky ATB
↓
rýchla eradikácia
etiologického agens



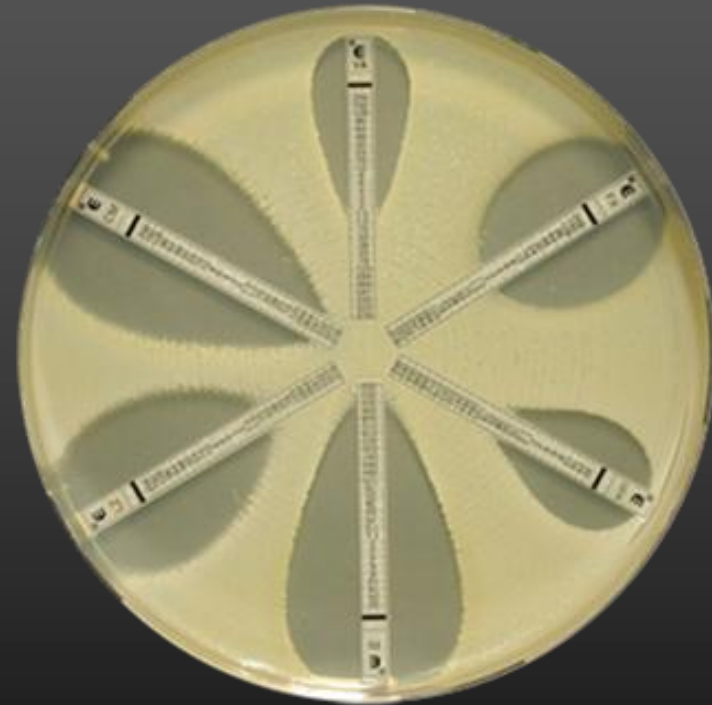
Vyšetrovanie citlivosti

Kvantitatívne testovanie = MIC

- dilučná mikrometóda
- test s gradientom antimikrobiálnych látok (E-test)



Najnižšia koncentrácia,
ktorá úplne inhibuje
viditeľný rast

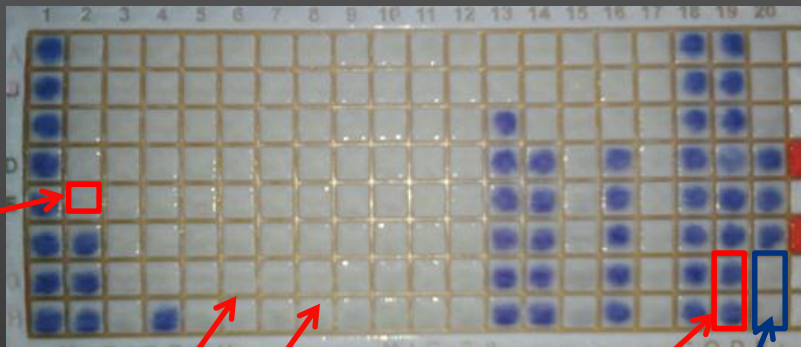


Vyšetrovanie citlivosti

Kvantitatívne testovanie = MIC

➤ komerčné metódy pre automatizované vyšetrovanie

Proteus mirabilis



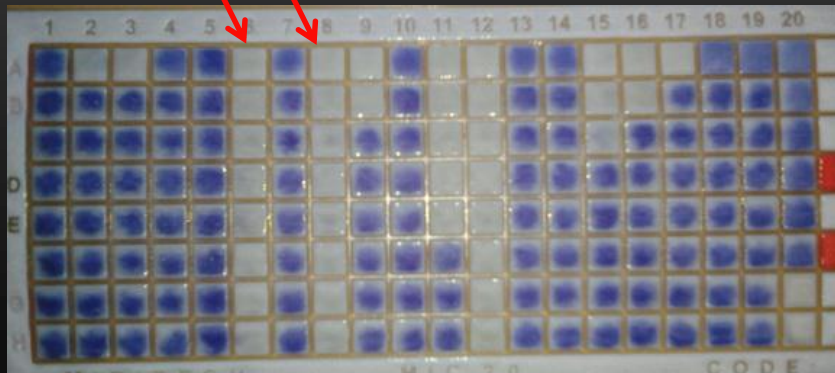
MIC
SAM 0,25
mg/l

Indikátorové ATB

pozitívna
kontrola

negatívna
kontrola

Proteus mirabilis – ESBL



Escherichia coli

Ampicilín	R	32,000	Ampicilín+sulbaktám	C	8,000
Piperacilín+tazobaktám	C	8,000	Cefuroxím	C	8,000
Cefotaxím	C	0,250	Ceftazidím	C	0,250
Cefoperazon+sulbaktám	C	16,000	Cefepím	C	0,250
Ertapeném	C	0,031	Meropenem	C	0,125
Gentamicín	C	0,500	Tobramycín	C	1,000
Amikacín	C	2,000	Tigecyklín	C	0,125
Ciprofloxacín	R	4,000	Tetracyklín	C	2,000
Kolistín	C	0,500	Kotrimoxazol	C	0,500

Komentár:

TEM-1,2/SHV-1:high!

Navrh individualiz.davk.niekt.ATB podľa plazm.konc.(PK/PD model,ceny 2016) pri G
F=83.71 / > 28 days

AMP Ampicilín	Resist	
SAM Ampic.+Subl.	!3g i.v. 4x 27,6 EUR	T>MIC=106% d.i.
TZP Tazocin	2.25g i.v.4x 18,4 EUR	T>MIC= 97% d.i.
CXM Cefuroxim	1.5g i.v. 4x 21,6 EUR	T>MIC=122% d.i.
CTX Cefotaxím	1g i.v. 3x 9,8 EUR	T>MIC=223% d.i.
CTX (Ceftriaxon)	1g i.v. 1x 15,7 EUR	T>MIC=276% d.i.
CAZ Ceftazidím	1g i.v. 2x 9,7 EUR	T>MIC=190% d.i.
SPZ Sulperazon	!1+1g i.v.4x 65,2 EUR	T>MIC=105% d.i.
FEP Cefepím	2g i.v. 2x 31,0 EUR	T>MIC=221% d.i.
ETP Ertapenem	1g i.v. 1x 39,0 EUR	T>MIC=163% d.i.
MEM Meropenem	1g i.v. 3x 72,6 EUR	T>MIC=160% d.i.
GEN Gentamicín	3mg/kg mv. 1x 0,9 EUR	Cmax/MIC=24:1 AUI
C24=128		
TOB Tobramycín	3mg/kg mv.1x 42,0 EUR	Cmax/MIC=12:1 AUI
C24=62 !<125		
AMI Amikacín	15mg/kgmv 1x 36,0 EUR	Cmax/MIC=30:1 AUI
C24=160		
TGC Tigecyklín	50mg i.v.2x 120,6 EUR	AUIC24=37
CIP Ciprofloxacín		Resist
COT Co-trimoxazole	960mg o. 2x 0,28 EUR	T>MIC=101% d.i.
Hran.hodn.T>MIC[%]:LNZ,Karb=50,ine Beta-L:Gram+=50,Gram-=90;ERY,CLI,COT=100,TEC, VAN=200		
Cmax/MIC:Aminog=8:1,CIP=12:1;AUIC24/MIC:CIP=125,TGC=0.9,VAN=320.All_low=nizke PK /PD_l=pozor		

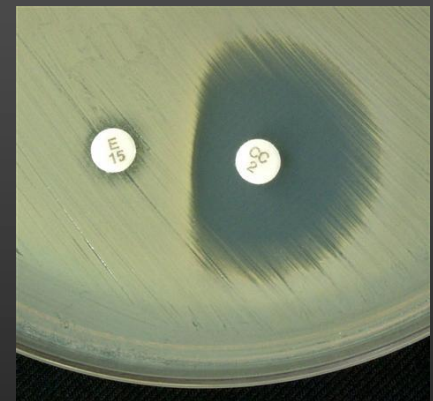
Vyšetrovanie citlivosti na antimikrobiálne látky

➤ Riadi sa záväznými dokumentmi <http://eucast.org>

<i>Staphylococcus spp.</i>					EUCAST Tabuľka klinických break-pointov, verzia 8.0 2018-01-01				
Stanovenie MIC (mikrodilúcia v bujóne podľa ISO standard 20776-1 okrem fosfomycínu, kde sa použije agarová dilučná metóda) Médium: Mueller-Hintonov bujón Inokulum: 5x10 ⁵ CFU/mL Inkubácia: Uzavreté panely, bežná atmosféra, 35±1°C, 18±2h Odčítanie: Ak sa nepožaduje inak, ako MIC sa určí najnižšia koncentrácia látky, ktorá úplne inhibuje viditeľný rast. Kontrola kvality: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213. Pre látky nepokryté týmto kmeňom a pre kontrolu diskov s					Disková metóda (EUCAST štandardizovaná metóda) Médium: Mueller-Hintonovej agar. Inokulum: McFarland 0.5. Inkubácia: aeróbne, 35±1°C, 18±2h, Odčítanie: Ak nie je inak uvedené hranica zóny bez rastu, odzadu platne oproti tmavému pozadiu pri osvetlení odrazeným svetlom (okrem benzylpenicilínu a linezolidu, pozri nižšie).. Kontrolný kmeň: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 . Pre látky nepokryté týmto kmeňom a pre kontrolu diskov s inhibítormi pozri tabuľky EUCAST QC kontrol.				
Cefalosporíny ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk obsah (µg)	Priemer zóny breakpoint (mm)		Poznámky Čísla pre poznámky ku MIC break-pointom Písmená pre poznámky ku break-pointom inhibičných zón			
	S ≤	R >		S ≥	R <				
Cefaclor ²	Pozn1	Pozn1		PoznA	PoznA	1/A. Citlivosť stafylokokov na cefalosporíny možno odvodiť od citlivosti na cefoxitín, s výnimkou ceftazidímu, ceftazidím-avibaktámu, cefixímu, ceftibutenu a ceftolozan-tazobaktamu, ktoré nemajú break-pointy a nemajú sa používať pri liečbe stafylokokových infekcií. Niektoré metilicín-rezistentné izoláty <i>S. aureus</i> sú citlivé na ceftarolín a ceftobiprol, pozri pozn. 5/D a 7/F. 2.Pre dávkovanie pozri tabuľku dávkovaní.			
Cefadroxil	Pozn1	Pozn1		PoznA	PoznA				
Cefalexin	Pozn1	Pozn1		PoznA	PoznA				
Cefazolin	Pozn1	Pozn1		PoznA	PoznA				
Cefepim	Pozn1	Pozn1		PoznA	PoznA				
Cefixim	-	-		-	-				
Cefotaxim	Pozn1	Pozn1		PoznA	PoznA				
Cefoxitín (screen) <i>S. aureus</i> a koagulázo negatívne stafylokoky okrem <i>S. epidermidis</i>	Pozn3,4	Pozn3,4	30	22 ^{A,B}	22 ^{A,B}				
Cefoxitín (screen) <i>S. epidermidis</i>	Pozn4	Pozn4	30	25 ^{A,B}	25 ^{A,B}				
Cefoxitín (screen) <i>S. pseudintermedius</i>	Pozn4	Pozn4	30	35 ^A	35 ^A				
Cefpodoxim	Pozn1	Pozn1		PoznA	PoznA				
Ceftarolín, <i>S. aureus</i> (okrem pneumónií)	1 ⁵	2 ^{5,6}	5	20 ^D	17 ^{D,E}				
Ceftarolín, <i>S. aureus</i> (pneumónie)	1 ⁵	1 ⁵	5	20 ^D	20 ^D				
Ceftazidim	-	-		-	-				
Ceftazidim-avibaktám	-	-		-	-				
Ceftibuten	-	-		-	-				
Ceftobiprol, <i>S. aureus</i>	2 ⁷	2 ⁷	5	20 ^D	20 ^D				
Ceftolozan-tazobaktam	-	-		-	-				
Ceftriaxon	Pozn1	Pozn1		PoznA	PoznA				
Cefuroxim iv	Pozn1	Pozn1		PoznA	PoznA				
Cefuroxim po	Pozn1	Pozn1		PoznA	PoznA				

Vyšetrovanie citlivosti na antimikrobiálne látky

- **Interpretatívne odčítanie a expertné pravidlá** – založené na break-pointoch a poznanií mechanizmov rezistencie
 - napr. MRSA – rezistencia na všetky β –laktámové ATB (okrem cef. 5. generácie)
 - inducibilná MLS_B rezistencia
- **Zostavy antimikrobiálnych látok**
 - ✓ **ATB voľby** pre liečbu infekcie spôsobenej daným druhom patogéna
 - ✓ **alternatívne ATB** v prípade KI alebo rezistencie na ATB voľby
 - ✓ **indikátorové ATB** na detekciu mechanizmov rezistencie
- **Kaskádovité (selektívne) reportovanie výsledkov** – neuvádzanie niektorých antimikrobiálnych látok vo výsledkoch ak ide o citlivý kmeň → cieľom je znížiť preskripciu vybraných liekov



Vyšetrovanie citlivosti na ATB

Odporúčané zostavy antibiotík

Druh	Základná zostava	Doplnkové ATB ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> a ostatné β -hemolytické streptokoky	penicilín, erytromycín, klindamycín	levofloxacín
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	oxacilín (indikátorové ATB penicilínovej rezistencie) ² , erytromycín, klindamycín, kotrimoxazol	levofloxacín
<i>Streptococcus viridans</i>	penicilín (indikátorové ATB β -laktámovej rezistencie), ampicilín	cefotaxím, vankomycín, gentamicín HLR ³
<i>Staphylococcus</i> spp.	cefoxitín (indikátorové ATB oxacilínovej rezistencie), erytromycín, klindamycín, gentamicín, kotrimoxazol, tetracyklín	ciprofloxacín vankomycín, linezolid
<i>Enterococcus</i> spp.	ampicilín	ciprofloxacín, kotrimoxazol (nekomplikované IMC ⁴), vankomycín, gentamicín HLR ³
<i>Listeria monocytogenes</i>	ampicilín, erytromycín, kotrimoxazol	
<i>Haemophilus influenzae</i>	penicilín (indikátorové ATB β -laktámovej rezistencie), ampicilín, amoxicilín-klavulanát, cefuroxím, kotrimoxazol	ciprofloxacín, cefotaxím
<i>Moraxella catarrhalis</i>	amoxicilín-klavulanát, cefuroxím, kotrimoxazol	ciprofloxacín, erytromycín
<i>Enterobacteriales</i>	amoxicilín-klavulanát, cefuroxím, cefotaxím, gentamicín, ciprofloxacín, kotrimoxazol	fosfomycín (<i>Escherichia coli</i> nekomplikované IMC ⁴) piperacilín-tazobaktám, meropeném
<i>Pseudomonas</i> spp.	gentamicín, ciprofloxacín	piperacilín-tazobaktám, ceftazidím, amikacín, meropeném, kolistín
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ampicilín-sulbaktám, gentamicín, ciprofloxacín, kotrimoxazol	meropeném, kolistín
<i>Stenotropomonas maltophilia</i>	kotrimoxazol	

Epidemiologicky významné mechanizmy rezistencie baktérii

+

Mechanizmus rezistencie	charakteristika	najčastejší výskyt	interpretácia	
Gramnegatívne	ESBL	<i>Klebsiella</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i>	rezistencia na všetky penicilíny, cefalosporíny I.-II. generácie (okrem cefamycínov) a často aj III i IV. generácie (okrem chránených), monobaktámy	
	Plazmidická AmpC	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp. <i>Morganella morganii</i> , <i>Serratia</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i>	rezistencia na všetky penicilíny, cefalosporíny I.-III. generácie (vrátane chránených a cefamycínov)	
	MexA-MexB-OprM/OprD-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	extrémna rezistencia vrátane karbapenémov	
	Rezistencia na karbapenémy	metalo- β -laktamázy (častý prenos na plazmidoch) CPE = karbapenemázu produkujúce enterobaktérie	<i>Acinetobacter</i> spp. <i>Stenotropomonas maltophilia</i> <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>Enterobacteriaceae:</i> <i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp. a iné	extrémna rezistencia vrátane karbapenémov Extrémna rezistencia Extrémne nebezpečný kmeň vyžadujúci osobitné epidemiologické opatrenia! Kmeň sa hlási na RÚVZ!
	MRSA	oxacilín rezistentný <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	rezistencia na všetky penicilíny, cefalosporíny 1.-4. gen., karbapenémy, často aj MLSb rezistencia
Grampozitívne	VRSA	vankomycín rezistentný <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	rezistencia na vankomycín
	VRE	vankomycín rezistentný <i>Enterococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.	rezistencia na vankomycín

□

Post-analytická fáza KM

úloha klinického mikrobiológa

➤ aktívny prístup

- ✓ **hlásenie kritických výsledkov** – mikroskopia HK, likvorov, detekcia antigénov
- ✓ **interpretácia výsledkov:** kontaminácia ↔ kolonizácia ↔ infekcia; interpretácia sérologických vyšetrení
- ✓ **hlásenie a surveillance epidemiologicky významných mechanizmov rezistencie** → protiepidemické opatrenia
- ✓ **surveillance rezistencie na ATB** – prehľady pre komunitu, nemocnicu a jednotlivé ošetrovacie jednotky
- ✓ **konzultačná a konzilárna činnosť** – písomná forma/telefonicky/pri lôžku (účasť na vizitách) → komplexné posúdenie, návrh liečby (do úvahy aj neukončené výsledky), deeskalácia, cielená, sekvenčná liečba, dávkovanie, dĺžka liečby, doplnenie vyšetrení
- ✓ príprava **lokálnych ŠDTP** – empirická liečba (súčasť *antimicrobial stewardship*)



Postanalytická fáza KM

Interpretácia výsledkov

- posúdenie vždy v kontexte s **klinickými a ostatnými laboratórnym vyšetreniami**

Kontaminácia	<p>Kontaminácia vzoriek sprievodnou flórou počas odberu biologického materiálu</p> <ul style="list-style-type: none">➤ moč – bežnou flórou z ústia uretry a perinea,➤ hemokultúry, výtery z rán, ložísk na koži – kožnou flórou (<i>Staphylococcus koaguláza negat.</i>, <i>Corynebacterium spp.</i>, <i>Streptococcus viridans</i> ...)➤ spútum – orofaryngeálnou flórou (<i>Streptococcus viridans</i>, <i>Neisseria spp.</i>)
Kolonizácia	<p>Kolonizácia rán a slizníc pacientov potenciálnymi patogénmi, ktoré sa množia, ale neinvadujú a nepoškodzujú tkanivá, nie sú prítomné lokálne ani celkové príznaky zápalu:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ nosičstvo <i>Staphylococcus aureus</i> v nose a na koži,➤ kolonizácia slizníc horných dýchacích ciest gram-negatívnou flórou u pacientov užívajúcich ATB, alebo u pacientov hospitalizovaných > 4 dni (napr. <i>Escherichia coli</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Serratia spp.</i> a pod.),➤ kolonizácia slizníc dolných dýchacích ciest <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, či <i>Enterococcus spp.</i> u ventilovaných pacientov,➤ kolonizácia slizníc dolných dýchacích ciest <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacientov s bronchiektáziami,➤ kolonizácia slizníc dolných dýchacích ciest <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a <i>Burkholderia cepacia</i> u pacientov s cystickou fibrózou,➤ kolonizácia intravaskulárnych a močových katétrov gram-pozitívnymi, gram-negatívnymi baktériami, či kvasinkami,➤ kolonizácia chronických rán a defektov,➤ kolonizácia CPE kmeňmi v gastrointestinálnom trakte.
Infekcia	<p>Invázia potenciálnych patogénov a poškodzovanie tkanív v mieste infekcie, prítomnosť klinických a laboratórných známkov zápalu.</p>

Postanalytická fáza KM

Surveillance rezistencie na ATB a mechanizmov rezistencie

- pravidelne – najmenej 1x ročne
- komunita / nemocnica / jednotlivé ošetrovacie jednotky
- % podiel rezistentných kmeňov k danému ATB vo vybranom súbore
- vylúčiť opakované izoláty s rovnakým antibiotikogramom



sledovanie trendov

(vybrané patogény a mechanizmy rezistencie – ESCAPE)

prehľady výskytu MDR nemocničnému epidemiológovi

(týždenne, mesačne)



- lokálne ŠDTP pre empirickú liečbu komunitných a nozokomiálnych infekcií
- protiepidemické opatrenia na zabránenie šírenia MDR, XDR
- zavádzanie nástrojov *antimicrobial stewardship*, napr. reštrikcia určitých ATB

Postanalytická fáza KM

Prehľad rezistencie na ATB – komunita

Kvalitatívne vyhodnotenie rezistencií (%)

Ambulantné zariadenia okresu Brezno

Obdobie: 1.7.2018 – 31.12.2018

Kmeň	n	PEN	AMC	SAM	OXA	CEC	CXM	CTX	CLR	CLI	DOX	COT	GEN	OFL	CIP	COL	MUP	FUS	NEB
Gram-negatívne patogény																			
<i>Escherichia coli</i>	289	100	7	7	100	-	7	6	100	100	-	20	2	9	9	0	100	100	-
<i>Klebsiella spp.</i>	79	100	13	13	100	-	10	6	100	100	-	13	3	8	8	0	100	100	-
<i>Enterobacter spp.</i>	28	100	100	100	100	100	68	14	100	100	-	4	0	4	4	0	100	100	-
<i>Proteus mirabilis</i>	45	100	11	11	100	-	24	22	100	100	100	42	36	22	22	100	100	100	-
<i>Morganella morganii</i>	5	100	100	100	100	100	100	20	100	100	100	0	0	0	0	100	100	100	-
<i>Serratia marcescens</i>	13	100	100	100	100	100	100	15	100	100	100	23	23	15	15	100	100	100	-
<i>Salmonella spp.</i>	18	100	-	0	100	100	100	0	100	100	0	0	100	6	6	0	100	100	-
<i>Campylobacter spp.</i>	8	100	-	0	100	-	-	-	0	0	38	-	-	5	50	-	100	100	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	11	100	11	0	100	100	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	100	100	33	100	100	100	100	100	100	-	33	0	100	33	0	100	100	-
Gram-pozitívne patogény a gram-negatívne respiračné patogény																			
<i>Staphylococcus aureus</i>	334	-	7	7	7	7	7	7	31	15	2	4	8	8	8	100	1	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	118	100	0	0	100	100	100	100	100	100	-	50	-	100	92	100	100	100	-
<i>Streptococcus pyogenes</i> (sk. A)	60	0	0	0	100	0	0	-	2	3	100	100	100	100	100	100	100	-	0
<i>Streptococcus agalactiae</i> (sk. B)	103	0	0	0	100	0	0	-	49	51	100	100	100	100	100	100	100	-	0
<i>Streptococcus beta-hem.</i> sk. iná	21	0	0	0	100	0	0	-	5	5	100	100	100	100	100	100	100	-	0
<i>Streptococcus anginosus</i>	10	0	0	0	100	0	0	-	20	20	100	100	100	100	100	100	100	-	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	72	0	0	0	100	0	0	-	10	7	-	61	100	100	100	100	100	100	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	108	100	1	1	100	100	1	-	100	100	100	94	-	0	0	-	100	100	1
<i>Haemophilus spp.</i>	663	100	1	1	100	100	1	-	100	100	-	95	-	0	0	-	100	100	3
<i>Branhamella catarrhalis</i>	70	100	1	1	100	100	1	-	0	100	-	-	-	0	0	-	100	100	1
<i>Moraxella spp.</i>	33	100	0	0	100	100	0	-	0	100	-	-	-	0	0	-	100	100	0

Použité skratky

AMC	amoxicilín+klavulanát
CEC	cefaklor
CIP	ciprofloxacín
CLI	klindamycín
CLR	klaritromycín
COL	kolistín
COT	kotrimoxazol
CTX	cefotaxim
CXM	cefuroxim
DOX	doxycyklin
FUS	kyselina fusidová
GEN	gentamicín
MUP	mupirocín
NEB	neomycín+bacitracín
OFL	ofloxacín
OXA	oxacilín
PEN	penicilín
SAM	ampicilín+sulbaktám

MRSA (metilicín rezistentný *St. aureus*) 7%
***Escherichia coli* produkujúca ESBL** 6%

	Rezistencia < 10% ATB je vhodné na empirickú liečbu
100	Prirodzená rezistencia, resp. ATB je klinicky neúčinné
-	Netestované ATB

Vypracovala: MUDr. Zuzana Kónyová
 klinický mikrobiológ
 NsP Brezno, n.o.

Klinické využitie antibiotík

- **profylaxia**
 - ✓ chirurgická profylaxia
 - ✓ prevencia novorodeneckých infekcií *Str. agalactiae*
 - ✓ prevencia endokarditíd
- **liečba infekčných ochorení** ↔ imunitný systém

Primárne baktericídne antibiotiká	Primárne bakteriostatické antibiotiká
Usmrtenie mikrobov → rýchly účinok (2 – 3 dni), ireverzibilný účinok	Zatavenie rastu a množenia → pomalší účinok (3 – 4 dni), reverzibilný účinok
<p style="text-align: center;">STENOVÉ ATB: β-laktámové ATB glykopeptidy (vankomycín) lipoglykopeptidy (dalbavancín) polymyxíny (kolistín) lipopeptidy (daptomycín) aminoglykozidy</p> <p style="text-align: center;">INHIBÍTORY FUNKCIE NUKL. KYSELÍN: fluorchinolóny rifampicín, rifaximin, fidaxomycín</p> <p style="text-align: center;">OXIDAČNE PÔSOBIACE ATB: nitroimidazoly</p> <p style="text-align: center;">OSTATNÉ: azitromycín, kotrimoxazol</p>	<p style="text-align: center;">INHIBÍTORY SYNTÉZY BIELKOVÍN makrolidy (okrem azitromycínu), ketolidy klindamycín oxazolidinóny (linezolid) tetracyklíny, tigecyklín chloramfenikol</p> <p style="text-align: center;">INHIBÍTORY SYNTÉZY KYS. LISTOVEJ: sulfonamidy, trimetoprim</p> <p style="text-align: center;">vankomycín pôsobí na <i>Enterococcus spp.</i> a <i>Streptococcus spp.</i> len bakteriostaticky (v kombinácii s aminoglykozidmi synergia → baktericídny účinok)</p>

Klinické využitie antibiotík

Rozdelenie

- **spektrum účinku:**
 - ✓ **úzkospektrálne** – penicilín, aminopenicilíny, cefalosporíny 1. generácie, makrolidy, tetracyklíny
 - ✓ **širokospektrálne** – chránené aminopenicilíny, cefalosporíny 2.-5. generácie, karbapenémy, fluorchinolóny, aminoglykozidy ...
- **podľa spôsobu podania** – perorálne, parenterálne
- **podľa fyzikálnych vlastností** – hydrofilné, lipofilné
- **podľa farmakodynamických parametrov**
 - ✓ **časovo-závislé**
 - ✓ **koncentračne závislé**
 - ✓ **AUIC24/MIC závislé**
- **podľa antibiotickej politiky** (systém dopravnej svetelnej signalizácie) → antimikrobiálny formulár

Antimikrobiálny formulár

✓ systém dopravnej svetelnej signalizácie

Voľné	Viazané na súhlas komisie	Prísne viazané výhradne na súhlas komisie
benzylpenicilín i.v., penicilín p.o. ampicilín i.v., amoxycilín p.o. ampicilín/sulbaktám p.o., i.v. amoxycilín/klavulanát p.o., i.v. cefprozil p.o., cefadroxil p.o. cefazolín i.v. cefuroxím p.o., i.v. cefixim¹ p.o. cefotaxím, ceftriaxon i.v. gentamicín i.v. ofloxacín², ciprofloxacín², levofloxacín² p.o., i.v. kotrimoxazol p.o., i.v. klaritromycín p.o., i.v. klindamycín p.o., i.v. doxycyklin p.o., i.v. metronidazol p.o., i.v. fosfomycín p.o. itrakonazol p.o., flukonazol p.o., i.v. acyklovir p.o, i.v.	piperacilín/tazobaktám i.v. cefoperazon/sulbaktám i.v. ceftazidím i.v. cefepim i.v. imipeném/cilastatín i.v. meropeném i.v. ertapeném i.v. amikacín i.v. moxifloxacín² p.o., i.v. vankomycín i.v. kolistín i.v.	teikoplanín i.v. linezolid p.o., i.v. tigecyklín i.v. ceftazidim/avibaktám i.v. ceftarolín i.v. daptomycín i.v. dalbavancín i.v. fidaxomicín p.o. rifampicín p.o., i.v. lipidové formy amfotericínu B i.v. vorikonazol i.v. posakonazol i.v. kaspofugin i.v. anidulafungin i.v. mikafungin i.v. gancyklovir i.v.

poslednej línie rezervované na MDR, XDR

toxické lieky

finančne nákladné lieky

¹ **Perorálne cefalosporíny 3. generácie** – je vhodné obmedziť ich používanie len na vybrané indikácie a cieľnú liečbu, kedy nie je možné použitie iných antibiotík bežne odporúčaných na liečbu týchto infekcií.

² **Fluorochinolóny** – sú silným induktorom rezistencie a môžu spôsobiť závažné nežiaduce účinky; je vhodné obmedziť ich používanie len na vybrané indikácie a cieľnú liečbu, kedy nie je možné použitie iných antibiotík bežne odporúčaných na liečbu týchto infekcií

Klinické využitie antibiotík

stenové antibiotiká	<ul style="list-style-type: none"> • baktericídni účinok • akútne život ohrožujúce infekcie (u chronických je slabý účinok) • imunosuprimovaní pacienti • nepôsobia na i.c. patogény • vhodné na profylaxiu • hydrofilné – zlý prienik membránami 	inhibícia syntézy bunkovej steny	β-laktámy glykopeptidy – vankomycín lipoglykopeptidy – dalbavancín
		poškodenie cytoplazmatickej membrány	polymyxíny – kolistín lipopeptidy – daptomycín aminoglykozidy – duálny účinok fosfomycín (infekcie moč. ciest)
inhibítory funkcie nukleových kyselín	<ul style="list-style-type: none"> • pomalší baktericídny účinok • ľahký vznik rezistencie • lipofilné – dobrý prienik do tkanív, i.c. a na povrch slizníc (liečba infekcií zle prístupných pre iné ATB) 	inhibítory DNA polymerázy	fluorochinolóny
		inhibítory RNA polymerázy	rifamicíny – rifampicín (anti-TBC) fidaxomicín (infekcie <i>Cl. difficile</i>)
inhibícia syntézy bielkovín	<ul style="list-style-type: none"> • bakteriostatický účinok (pomalý nástup účinku) • lipofilné – dobrý prienik do tkanív, i.c. a na povrch slizníc • ľahké infekcie, povrchové a slizničné, subakútne a chronické, i.c. patogény • rýchly vznik rezistencie • netoxické (okrem LNZ, CHMF, FUS) 	pôsobenie na 50S jednotku ribozómu	makrolidy, azalidy a ketolidy linkosamidy – klindamycín oxazolidinóny – linezolid chloramfenikol kyselina fusidová (lokálne)
inhibítory met. dráh	<ul style="list-style-type: none"> • vysoká rezistencia → cieleňá liečba 	inhibítory syntézy kyseliny listovej	sulfonamidy, trimetropim kotrimoxazol
oxidačný účinok	<ul style="list-style-type: none"> • baktericídni účinok – anaeróby • lipofilné (prienik i.c.), rezistencia je vzácna, minimálna toxicita 		nitroimidazoly – metronidazol

Klinické využitie ATB

Empirická liečba

- **iniciálna / úvodná liečba** – časovo obmedzené podanie pravdepodobne účinných antimikrobiálnych liekov bez poznania pôvodcu ochorenia a jeho skutočnej citlivosti na ne
 - ✓ predpokladaný pôvodcovia infekcie v danom ložisku
 - ✓ miestne prehľady rezistencie na ATB
- *Antimicrobial stewardship* → **lokálne odporúčania empirickej ATB liečby** pre konkrétnu infekciu
- spravidla **širokospektrálna**, riziková z hľadiska nárastu rezistencie
- ak to dovoľuje stav pacienta, je lepšie počkať na výsledky mikrobiologického vyšetrenia a ATB indikovať až cielene
- v liečbe niektorých infekcií nie je potrebné podať ATB, postačuje odstránenie ložiska (napr. odstránenie infikovanej cievnej kanyly) alebo symptomatická liečba (rehydratácia pri hnačkovitých ochoreniach)
- ak ATB v úvode nepodáme, odoberieme materiál na mikrobiologické vyšetrenie a opakovane prehodnocujeme klinický stav pacienta

Klinické využitie antibiotík

Algoritmus a princípy antibiotickej liečby

ATB len na liečbu potvrdených alebo vysoko pravdepodobných bakteriálnych infekcií

1. princíp

KLINICKÁ DIAGNÓZA		
klinické známky infekcie teplota, bolesť v mieste infekcie, kašeľ, dušnosť, dyzúria ...	laboratórne známky infekcie <ul style="list-style-type: none"> • CRP, PCT, presepsín ... • zmeny krvného obrazu • neutrofil/lymfocytový pomer ➔ Správna interpretácia!	identifikácia ložiska infekcie <ul style="list-style-type: none"> • predpokladané patogény • odstránenie primárneho ložiska (chirurgická liečba, odstránenie cudzieho telesa ...)
SEPSA (najmenej 2 body qSOFA): <ul style="list-style-type: none"> • hypotenzia – systolický tlak < 100mmHg • alterácia psychického stavu • tachypnoe > 22/min ➔ ATB empiricky čo najskôr, do 1 hodiny od stanovenia diagnózy		SEPTICKÝ ŠOK: sepsa + <ul style="list-style-type: none"> • hypotenzia vyžadujúca vazpresory (MAP ≥ 65 mmHg*) • laktát ≥ 2 mm/l po primeranej resuscitácii tekutinami * MAP - stredný arteriálny tlak

zhodnotenie závažnosti

2. princíp kľúčový !!!

MIKROBIOLOGICKÁ DIAGNÓZA
Odber materiálu na mikrobiologické vyšetrenie pred podaním antimikrobiálnych látok!

3. princíp

SPRÁVNA ANTIMIKROBIÁLNA LÁTKA	
Faktory infekcie	<ul style="list-style-type: none"> • akútna / chronická infekcia • komunitné / nozokomiálne infekcie (včasné / neskoré) • ložisko infekcie → predpokladané patogény, prienik ATB do ložiska infekcie • prítomnosť cudzieho telesa → rast v biofilmoch
Mikrobiologické faktory	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne prehľady citlivosti na ATB • aktuálny mikrobiologický nález u pacienta • prítomnosť rizikových faktorov pre infekcie MDR kmeňmi
Faktory pacienta	<ul style="list-style-type: none"> • alergie, vek, hmotnosť, gravidita, laktácia, stav eliminačných orgánov • stav imunity a závažnosť klinického stavu, komorbidity a súbežná terapia (liekové interakcie) • doterajšia antimikrobiálna liečba

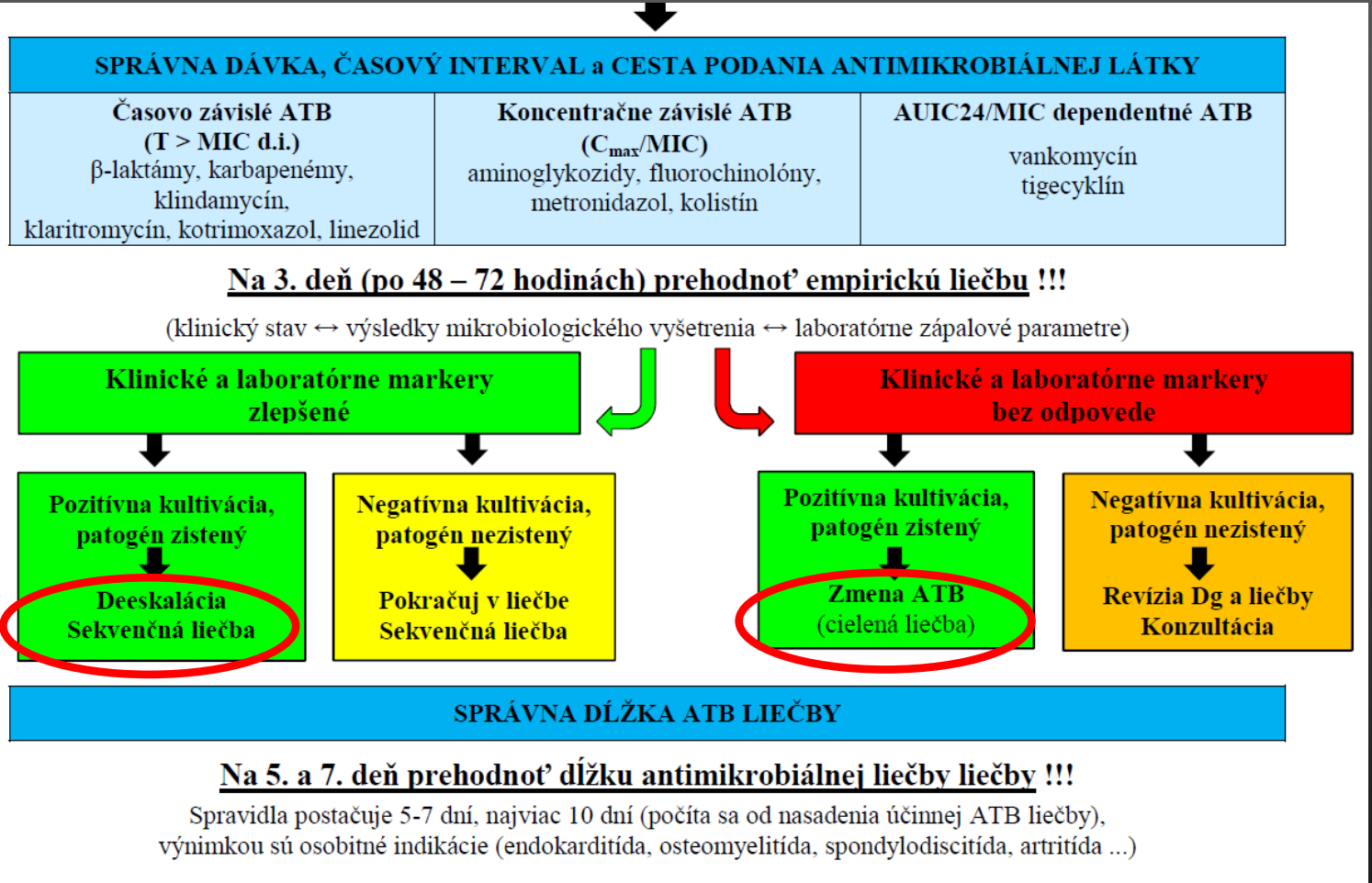
individualizovaná liečba

Klinické využitie antibiotík

Algoritmus a princípy antibiotickej liečby

4. princíp

PK/PD
renálne funkcie
hmotnosť
stav pacienta
TDM GEN, VAN



*antibiotic-
timeout*

revízia

5. princíp

Komunitné infekcie DC I.

Klinická diagnóza	Etiológia	ATB I. voľby	Alternatívne ATB
Rhinitis acuta Rhinopharyngitis	vírusy – rhinovírusy, koronavírusy, adenovírusy, RSV, parainfluenza vírusy	ATB nie sú indikované!	ATB len pri klinických a laboratórnych známkach bakteriálnej superinfekcie!
Tonsilitis acuta	Str. pyogenes a iné β -hemolytické str., menej často iné baktérie	PNC 10 dní	amoxicilín/klavulanát
Infekčná mononukleóza	EBV, CMV	Častá superinfekcia <i>Str. pyogenes</i>	cefuroxím
Laryngotracheitis, Laryngitis acuta	vírusy	ATB nie sú indikované!	cefprozil
Tracheobronchitis acuta Bronchitis acuta	vírusy zriedka <i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> (sezónny výskyt, typicky je dlhotrvajúci kašeľ)	ATB nie sú indikované! (okrem zápalov vyvolaných atypickými patogénmi)	makrolidy (alergia na PNC, infekcia atypickými patogénmi)
Sinusitis acuta	respiračné vírusy <i>Str. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Br. catarrhalis</i> , <i>St. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Chl. pneumoniae</i> odontogénna etiológia (20%)	Pri bakteriálnej etiológii: amoxicilin/klavulanát cefuroxim	makrolidy (pri alergii na PNC, infekcia atypickými patogénmi)
Otitis media	vírusy (60%) <i>Str. pneumoniae</i> (prevláda) <i>H. influenzae</i> , <i>Br. catarrhalis</i>	amoxicilin/klavulanát	makrolidy (pri alergii na PNC) cefuroxim, cefprozil klindamycín

Komunitná pneumónia (CAP)

Klinická diagnóza	Etiológia	ATB I. voľby	Alternatívne ATB
Ehšie prebiehajúca CAP (CURB-65: 0-2)	<i>Chl. pneumoniae</i> ¹ (44%) <i>M. pneumoniae</i> ¹ (22%) <i>H. influenzae</i> (10%)	amoxicilín/klavulanát ev. cefuroxím + makrolidy	levofloxacín² moxifloxacín²
Stredne ťažká CAP bez komorbidity (CURB-65: 2-3)	<i>Str. pneumoniae</i> (7%) <i>Br. catarrhalis</i> , <i>St. aureus</i> (1%), vírusy – chrípka, RSV, adenovírus	event. monoterapia makrolidy	moxifloxacín²
Ťažká CAP s komorbiditou (CURB-65: 4-5)	ako bez komorbidity, navyše sa na etiológii podieľajú G-paličky : <i>Klebsiela pneumoniae</i> (6%) <i>E. coli</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>Legionella</i>	amoxicilín/klavulanát ev. cefuroxím / cefotaxím + makrolidy/ciprofloxacín	moxifloxacín²
Atypická pneumónia	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ³	azitromycín, klaritromycín doxycyklin (> 8 rokov) 2x 100 mg	ofloxacín, levofloxacín moxifloxacín
Diagnostika CAP a atypickej pneumónie	<ul style="list-style-type: none"> • spútum (mimo pracovných hodín spútum uskladniť v chladničke) – pred podaním ATB • hemokultúry 2x – pred podaním ATB • krv – protiľátky <i>Chl. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i> • moč – antigén <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Legionella pneumophila</i> • výter z nosa, nazofaryngeálny aspirát – antigény respiračných vírusov 		
Upozornenie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atypické patogény – najmä mladší pacienti, 15% duálna infekcia 2. „Respiračné fluorochinolóny“ – pri alergii, podozrení na PRP 3. Ciprofloxacín nie je indikovaný v empirickej liečbe komunitných infekcií dýchacích ciest, okrem pacientov, kde predpokladáme G-paličky (CIP je neúčinný na <i>Str. pneumoniae</i> a <i>Chl. pneumoniae</i>, u ktorej vyvoláva perzistenciu) pri atypických infekciách indikujeme makrolidy, doxycyklin a „respiračné fluorochinolóny“ – levofloxacín, moxifloxacín 		

Komunitné infekcie močových ciest I.

Klinická Dg	Etiológia	ATB I. voľby	Alternatívne ATB
Asymptomatická bakteriúria	<p>Typické trias:</p> <ul style="list-style-type: none"> Chýbajúca klinická symptomatológia Nález leukocytúrie, či pyúrie v močovom sedimente. Nález bakteriúrie 10^5 rovnakého kmeňa v dvoch vzorkách moča s časovým odstupom minimálne 24 hodín. <p>ATB nie sú indikované! – výnimka tehotné ženy a pacienti pred plánovanými urologickými operáciami</p>		
Akútna cystitída	<p><i>E. coli</i> (80-90%) <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Kl. pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecalis</i></p>	cefuroxím	fosfomycín (ESBL kmene) kotrimoxazol , amoxicilin/klavulanat ciprofloxacín ¹ cefixim ¹ ceftibutén ¹
Akútna pyelonefritída	<p><i>St. saprophyticus</i> (ženy) <i>U. urealyticum</i> <i>Mycoplasma hominis</i></p>	cefotaxím ev. + / samostatne gentamicín	amoxicilín/klavulanát (ev. + gentamicin) cefotaxím, amoxicilín/klavulanát + ciprofloxacín ¹
Recidivujúca pyelonefritída Akútna exacerbácia TIN	<p><i>E. coli</i> častejšie <i>Pr. mirabilis</i>, <i>Kl. pneumoniae</i> ... <i>Enterococcus</i></p>	<p>ATB podávame cielen! Ak to nie je možné, empiricky volíme ATB ako pri nekomplikovanej pyelofritíde, pričom zohľadníme aj doterajšiu ATB liečbu a výsledky mikrobiologických vyšetrení</p> <p>Vždy odobrať moč na mikrobiologické vyšetrenie!</p>	
Diagnostika	<ul style="list-style-type: none"> moč – močový sediment + kultivačné vyšetrenie – pred ATB (moč uskladniť v chladničke) prvý prúd ranného moča – <i>M. hominis</i> a <i>U. urealyticum</i> Pri celkovom septicom stave odber 2 x hemokultúry z rôznych miest počas 10-15 minút. 		
Upozornenie	<ul style="list-style-type: none"> na 3-4 deň ATB liečby – moč kultivácia + sediment (úspech/neúspech ATB liečby) na 7-10. deň po ukončení ATB liečby – kontrolné vyšetrenie moča (reinfekcia /relaps) <u>Ciprofloxacín a p.o. cef. 3. generácie</u> ⁽¹⁾ nie sú indikované v I. línii empirickej liečby 		

IMC – jeden patogény, nález 2 a viac svedčí väčšinou o kontaminácii

Pseudomonas spp., *Acinetobacter baumannii* – neisté, pochybné patogény, pravdepodobne kontaminácia

Komunitné infekcie GIT-u

Klinická Dg	Etiológia	ATB I. voľby	Alternatívne
Akútna gastroenteritída s dehydratáciou	enterotoxikózy <i>Salmonella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Yersinia enterocolica</i> <i>Listeria</i> spp. norovírusy adenovírusy, rotavírusy astrovírusy, enterovírusy <i>Giardia intestinalis</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>	ATB liečba nie je indikovaná! Rehydratácia! v prípade potreby ATB s lokálnym účinkom, nemá systémové účinky rifaximin (Normix)	ATB indikujeme za týchto okolností: <ul style="list-style-type: none"> ťažký febrilný priebeh (septická forma) prítomnosť krvi a hnisu (dyzenterický sy.) prítomné iné závažné základné ochorenie imunodeficitní, imunosupresívna liečba deti < 1 rok, pacienti > 65 rokov Salmonelóza, shigelóza: ampicilin/sulbaktám kotrimoxazol, ciprofloxacín¹ Campylobakteriόza: ampicilin/sulbaktám makrolidy, ciprofloxacín¹ Yersiniόza: kotrimoxazol, DOX, ciprofloxacín¹
Postantibiotické hnačky	<i>Clostridium difficile</i>	metronidazol 3x 500 mg p.o.	vankomycín 4x 125 – 500 mg p.o. 10 dní ďalej podľa „Usmernenia ATB komisie“
Diagnostika	<ul style="list-style-type: none"> Odber materiálu na mikrobiologické kultivačné vyšetrenie – výter z rekta (TR) alebo stolica. Odber vzorky stolice na dôkaz antigénov (výsledok do 2 hodín) – <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Listeria</i>, <i>Clostridium difficile</i>, rotavírusy, adenovírusy, norovírusy, astrovírusy, enterovírusy ... (vždy musí byť sprevádzané kultivačným vyšetrením, ktoré má vyššiu citlivosť) Pri celkovom septickom stave odber 2 x hemokultúry z rôznych miest počas 10-15 minút. 		

Fluorochinolóny – rezervné ATB!

Indikované len pri ťažkých gastroenteritídach, kedy sú iné ATB neúčinné alebo kontraindikované!

Komunitné infekcie kože a mäkkých tkanív I.

Klinická Dg	Etiológia	ATB I. voľby	Alternatívne ATB
folikulitída furunkul karbunkul	<i>Staphylococcus aureus</i> β-hemolytické streptokoky vzácné G- paličky	lokálna liečba, pri celkových príznakoch, rozsiahlejším náleze ATB celkovo: amoxicilin/klavulanát cefazolín, cefuroxim	klindamycin
diabetická noha ranné infekcie	<i>Staphylococcus aureus</i> β-hemolytické streptokoky anaeróby gramnegatívne paličky (<i>Ps. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> <i>E. coli</i> ...) enterokoky	povrchová infekcia p.o. (G+ mikróby) • cefuroxim • amoxicilin/klavulanát	klindamycin kotrimoxazol
		hlboká infekcia – podľa závažnosti stavu p.o. alebo i.v. (G+, G-, anaeróby) • amoxicilin/klavulanát • cefuroxim • príp. + metronidazol	ciprofloxacín + CLI ciprofloxacín + MTZ cefotaxím meropeném
Erysipel	<i>Streptococcus pyogenes</i>	PNC amoxicilin/klavulanát	cefazolín cefuroxim klindamycin
Impetigo Ektyma	<i>Str. pyogenes</i> , menej iné β-hemolytické streptokoky	PNC (streptokoky)	klindamycin makrolidy lokálne mupirocín
	<i>St. aureus</i>	amoxicilin/klavulanát cefuroxim	
Celulitída Fascitída	<i>Str. pyogenes</i> <i>St. aureus</i>	amoxicilin/klavulanát cefuroxim	cefotaxím klindamycin

+ klindamycin – infekcie s tvorbou toxínov (streptokoky, stafylokoky, anaeróby) → inhibícia proteosyntézy!

Komunitné infekcie kože a mäkkých tkanív II.

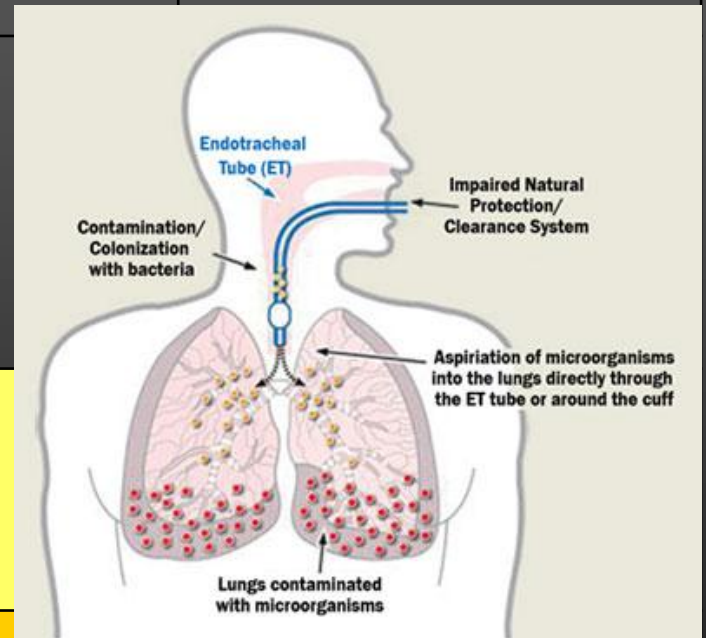
Klinická Dg	Etiológia	ATB I. voľby	Alternatívne ATB
Plynová gangréna (Myonekróza)	<p><i>Cl. perfringens</i> tvorbu plynu môžu vyvolať: <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp.) <i>Peptostreptococcus</i> spp. β-hemolytické streptokoky (<i>Str. pyogenes</i>)</p>	<p>amoxicilin/klavulanát + klindamycin (inhibuje proteosyntézu, zastavuje produkciu exotoxínov)</p>	<p>PNC 5 mil. IU á 4 hod i.v. cefotaxim meropenem + klindamycin</p>
Infikovaný vred s celkovými známkami zápalu	<p>polymikrobiálne osídlenie <i>Staphylococcus aureus</i> β-hemolytické streptokoky <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, iné gramnegatívne paličky, enterokoky ...</p>	<p>Lokálna liečba (lokálna aplikácia antiseptík, antibiotík) Ak je možné ATB podávame cielene! (inak empiricky volíme ATB ako pri infikovaných ranách, pričom zohľadníme príp. predchádzajúcu ATB liečbu a výsledky mikrobiologického vyšetrenia) Vždy odobrať vzorku zo spodiny vredu na mikrobiologické vyšetrenie!</p>	
Diagnostika	<ul style="list-style-type: none"> • Odber hnisu, tekutého exudátu (mikroskopia!), resp. výteru z ložiska na mikrobiologické vyšetrenie, vrátane anaeróbneho vyšetrenia • Pri celkovom <i>septicom stave</i> odber 2 x hemokultúry z rôznych miest počas 10-15 minút. • Odber ASLO na diagnostiku infekcie vyvolanej <i>Streptococcus pyogenes</i>. 		

Komunitné intraabdominálne infekcie

Klinická Dg	Etiológia	ATB I. voľby	Alternatívne ATB
Biliárne infekcie: cholecystitis a cholangitis	Enterobacteriaceae enterokoky anaeróby	amoxicilin/klavulanát + príp. gentamicin	ciprofloxacin + klindamycin/metronidazol cefotaxim + gentamicin
Pankreatitis acuta necrotisans		cefotaxim + gentamicin + príp. metronidazol	meropenem
Intraabdominálne infekcie (IAI)	Polymikrobiálna gramnegatívne paličky enterokoky, anaeróby	včasné nasadenie ATB (do 1 hod) včasná kontrola zdroja infekcie	ciprofloxacin + klindamycin/metronidazol cefoperazon/sulbaktam piperacilin/tazobaktam meropenem tigecyklin (+ GEN) ev. + metronidazol ev. + gentamicin
Infekcie pelvickej oblasti (IPO)	Polymikrobiálna anaeróby <i>Aktinomyces</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> enterokoky, streptokoky <i>Gardnerella vaginalis</i> , mykoplazmy, chlamýdie atď.	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilin/klavulanát + gentamicin, (+ metronidazol) • cefotaxim / ceftizoxim + gentamicin (+ metronidazol) • IPO infekcie s účasťou mykoplazmiem, chlamýdií + makrolidy 	klindamycin + gentamicin (IPO)
Diagnostika	<ul style="list-style-type: none"> • Pri celkovom <i>septickej</i> stave odber 2 x hemokultúry z rôznych miest počas 10-15 minút. • Odber materiálu na mikrobiologické vyšetrenie počas operačného zákroku – optimálne tekutý materiál! odber aj opakovane pri reoperáciách 		

Nozokomiálna a ventilačná pneumónia

Klinická Dg	Etiológia	ATB I. voľby	Alternatívne ATB
Včasná HAP, VAP (< 4 dni od hospitalizácie) ³	<i>Str. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Br. catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ¹	amoxicilín/klavulanát cefuroxím, cefotaxím ev. + gentamicín	makrolidy levofloxacin ² moxifloxacin ²
Neskorá HAP, VAP (> 4 dni od hospitalizácie) ³ multirezistentné patogény	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>E. coli, Proteus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> ¹ anaeróby, kvasinky ...	meropeném ev. + gentamicín /amikacin	
Diagnostika	<ul style="list-style-type: none"> • Spútum, hemokultúry – pred podaním ATB • moč na vyšetrenie antigénu <i>Str. pneumoniae</i> • bronchoalveolárna laváž • pri podozrení na aspiráciu – anaeróbne vyšetrenie 		
Upozornenie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pri podozrení na MRSA + vankomycín 2. „respiračné flurorochinolóny“ – pri alergii na beta-laktámy, pri podozrení na PRP podávame moxifloxacin 		



Endotracheálna kanyla – kolonizácia (biofilm) → infekcia

Nozokomiálne IMC

Klinická Dg	Etiológia	ATB I. voľby	Alternatívne ATB
Pacienti bez katétra	multirezistentné patogény <i>Klebsiella</i> spp. <i>Escherichia coli</i>	cefotaxím + / samostatne gentamicín	pri voľbe ATB zohľadníme aj doterajšiu liečbu a doterajšie výsledky mikrobiologického vyšetrenia a klinický stav pacienta
Pacienti so zavedeným MK	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> spp. Enterokoky, kvasinky ...	rovnaká liečba + súčasná výmena katétra event. + lokálna liečba výplachmi betadínu	meropeném
Diagnostika	<ul style="list-style-type: none"> moč – močový sediment + kultivačné vyšetrenie – pred ATB (moč uskladniť v chladničke) koniec vymeneného katétra – kultivačné vyšetrenie Pri celkovom <i>septicom stave</i> odber 2 x hemokultúry z rôznych miest počas 10-15 minút. 		
Upozornenie	Fluorochinolóny – nepoužívať empiricky (vysoká rezistencia nozokomiálnych patogénov)		

Močový katéter – polymikrobiálny nález (biofilm), dôležitá je kvantita bakteriúrie (> 10⁵ na ml) + klinické príznaky + laboratórne vyšetrenia

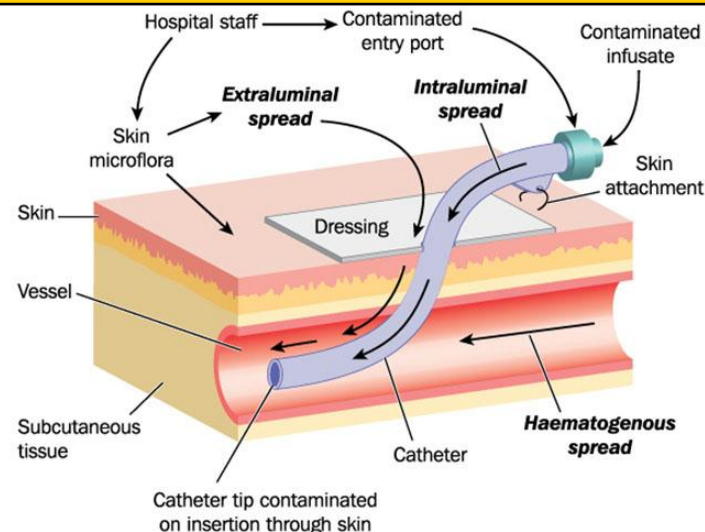
kolonizácia (biofilm) → infekcia



Nozokomiálne infekcie krvného prúdu

Klinická Dg	Etiológia	ATB I. voľby	Alternatívne ATB
Infikovaný bežný katéter	<i>Staphylococcus</i> koaguláza negatívny (CoNS) <i>St. aureus</i> gramnegatívne	Okamžité odstránenie infikovaného katétra!	ATB indikujeme za týchto okolností: <ul style="list-style-type: none"> flebitída s celkovými zápalovými príznakmi septická forma potreba ponechania katétra
Tunelizovaný CŽK, implantovaný port	paličky (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , PA) enterokoky, kvasinky	amoxicilín/klavulanát cefuroxím ev. + gentamicín ¹	cefotaxím vankomycín ² ev. + gentamicín
Diagnostika	<ul style="list-style-type: none"> 2x hemokultúry – z periférie + cez katéter špička odstráneného katétra – kultivačné vyšetrenie 		
Upozornenia	<ol style="list-style-type: none"> ťažká infekcia – katéter je potrebné odstrániť podozrenie na MRSA – vankomycín 		

kolonizácia (biofilm) → infekcia



Klinické využitie ATB

Cielená liečba

➤ **cielená/ kauzálna liečba** – opiera sa o úspešnú izoláciu a výsledky získané vyšetrením citlivosti na ATB v mikrobiologickom laboratóriu

✓ pri ľahších infekciách je vhodné vyčkat' na výsledky a ATB indikovať až cielené

✓ **deeskalácia** – zmena empirickej liečby na cielenú

✓ **úzkospektrálne ATB**

➤ ↓ selekčného tlaku, rizika superinfekcií a kolonizácie pacienta, spotreby ATB, finančných nákladov a skrátenie dĺžky hospitalizácie

Escherichia coli

Ampicilín	R	32,000	Ampicilín+sulbaktám	C	8,000
Piperacilín+tazobaktám	C	8,000	Cefuroxim	C	8,000
Cefotaxím	C	0,250	Ceftazidím	C	0,250
Cefoperazon+sulbaktám	C	16,000	Cefepim	C	0,250
Ertapeném	C	0,031	Meropenem	C	0,125
Gentamicín	C	0,500	Tobramycín	C	1,000
Amikacín	C	2,000	Tigecyklín	C	0,125
Ciprofloxacín	R	4,000	Tetracyklín	C	2,000
Kolistín	C	0,500	Kotrimoxazol	C	0,500

Komentár:

TEM-1,2/SHV-1:high!

Navrh individualiz.davk.niekt.ATB podľa plazm.konc.(PK/PD model,ceny 2016) pri G F=83.71 / > 28 days

hemokultúry

moč

AMP Ampicilín	Resist		
SAM Ampic.+Sulb.	13g i.v. 4x 27,6 EUR	T>MIC=106% d.i.	
TZP Tazocín	2.25g i.v.4x 18,4 EUR	T>MIC= 97% d.i.	
CXM Cefuroxim	1.5g i.v. 4x 21,6 EUR	T>MIC=122% d.i.	
CTX Cefotaxím	1g i.v. 3x 9,8 EUR	T>MIC=223% d.i.	
CTX (Ceftriaxon)	1g i.v. 1x 15,7 EUR	T>MIC=276% d.i.	
CAZ Ceftazidím	1g i.v. 2x 9,7 EUR	T>MIC=190% d.i.	
SPZ Sulperazon	1+1g i.v.4x 65,2 EUR	T>MIC=105% d.i.	
FEP Cefepim	2g i.v. 2x 31,0 EUR	T>MIC=221% d.i.	
ETP Ertapenem	1g i.v. 1x 39,0 EUR	T>MIC=163% d.i.	
MEM Meropenem	1g i.v. 3x 72,6 EUR	T>MIC=160% d.i.	
GEN Gentamicín	3mg/kg mv. 1x 0,9 EUR	Cmax/MIC=24:1	AUI
C24=128			
TOB Tobramycín	3mg/kg mv.1x 42,0 EUR	Cmax/MIC=12:1	AUI
C24=62 !<125			
AMI Amikacín	15mg/kgmv 1x 36,0 EUR	Cmax/MIC=30:1	AUI
C24=160			
TGC Tigecyklín	50mg i.v.2x 120,6 EUR	AUIC24=37	
CIP Ciprofloxacín		Resist	
COT Co-trimoxazole	960mg o. 2x 0,28 EUR	T>MIC=101% d.i.	
Hran.hodn.T>MIC[%]:LNZ,Karb=50,ine Beta-L:Gram+=50, Gram-=90;ERY,CLI,COT=100,TEC,VAN=200			
Cmax/MIC:Aminog=8:1,CIP=12:1;AUIC24/MIC:CIP=125,TGC=0.9,VAN=320.All_low=nizke PK/PD_!_pozor			

Chopok



Ďumbier



Ďakujem za pozornosť