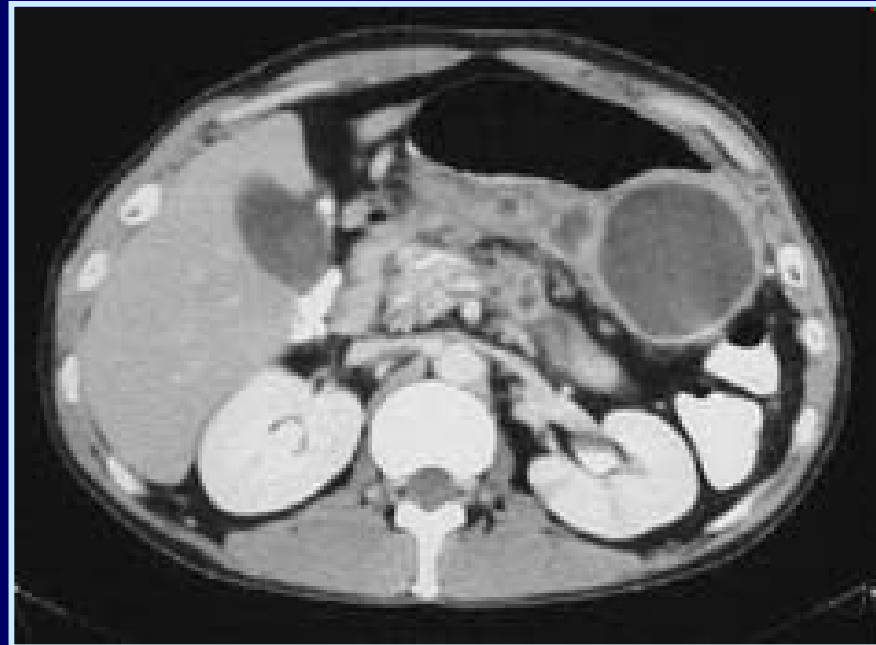


Co limituje účinek antimikrobní terapie u intraabdominální sepse chirurgického nemocného

F.Vyhnánek, V. Ducháč, P. Skála
Chirurgická klinika 3.LF a FNKV,
Praha

Nitrobřišní infekce u chirurgického nemocného

- Peritonitida
 - n primární
 - n sekundární
 - n terciální
- Nitrobřišní absces
 - n orgánový
 - n intraperitoneální
 - n retroperitoneální





Primární peritonitida

- Spontánní peritonitida u dětí /hemolytický streptokok, pneumokok /
- Spontánní peritonitida u dospělých / u cirhózy s ascitem - koliformní bakterie /
- Peritonitida u nemocných s kontinuální peritoneální dialýzou / „end- stage“ renálního onemocnění – *Pseudomonas aeruginosa* /
- TBC peritonitida

Sekundární peritonitida



- Akutní perforační peritonitida
 - n Perforace GIT
 - n Nekróza stěny střevní / ischemie /
 - n Pelveoperitonitida
- Pooperační peritonitida
 - n Dehiscence anastomózy GIT
 - n Dehiscence sutury stěny GIT
 - n Insuficience slepé sutury GIT
- Poúrazová peritonitida
 - n Tupé poranění břicha
 - n Penetrující poranění břicha



Terciální peritonitida

- Peritonitida perzistující nebo recidivující po úplné léčbě, nebo po třetí reintervenci u plánované relaparotomie u sekundární peritonitidy
- Peritonitida vyvolaná bakteriemi s nízkým patogenním potenciálem / následkem selekce antimikrobní léčby – koaguláza - negativní stafylokok, *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* a mykózy /
Často výskyt u imunokompromitovaných nemocných

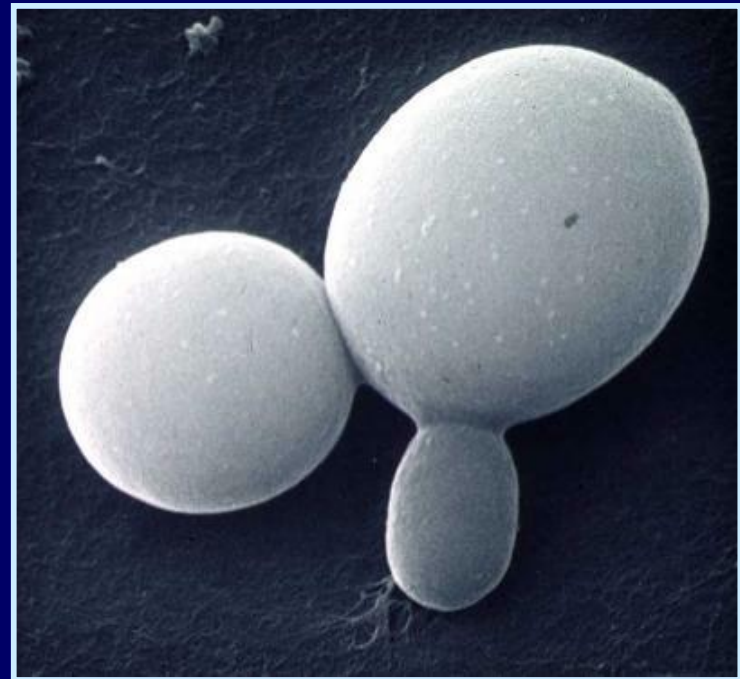


Infekce u sekundární peritonitidy

- Polymikrobiální
- Izolováno u jednoho nemocného /zdroj infekce –tlusté střevo/ až 2,5 aerobních bakterií
/Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiela spp., enterokoky/
až 5 anaerobních bakterií
/Bacteroides fragilis, klostridia, gram-pozitivní koky, Fusobacterium spp./
- Více než 75 % izolovaných bakterií produkuje beta-laktamázu in vivo a klinické výsledky potvrzují důležitost léčení obou aerobních i anaerobních infekcí

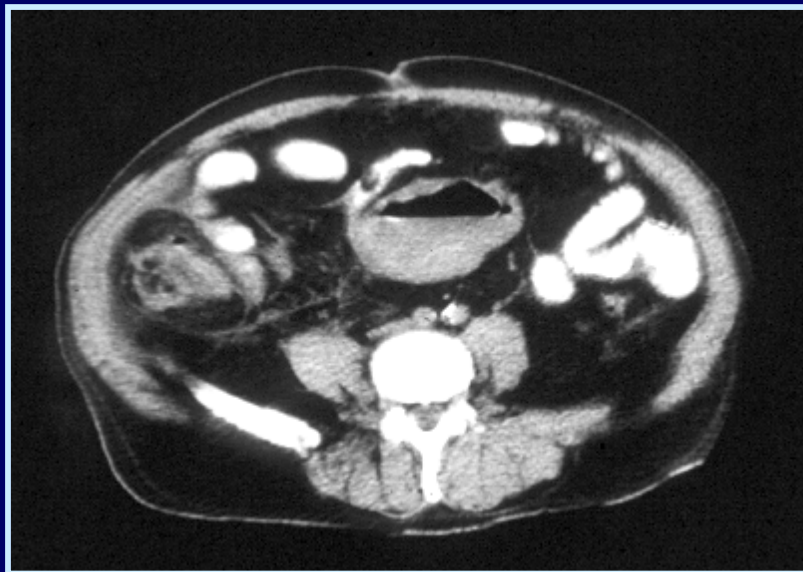
Infekce u sekundární peritonitidy

- U pooperačních sekundárních peritonitid jsou dalšími možnými patogeny *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* a kandidové infekce



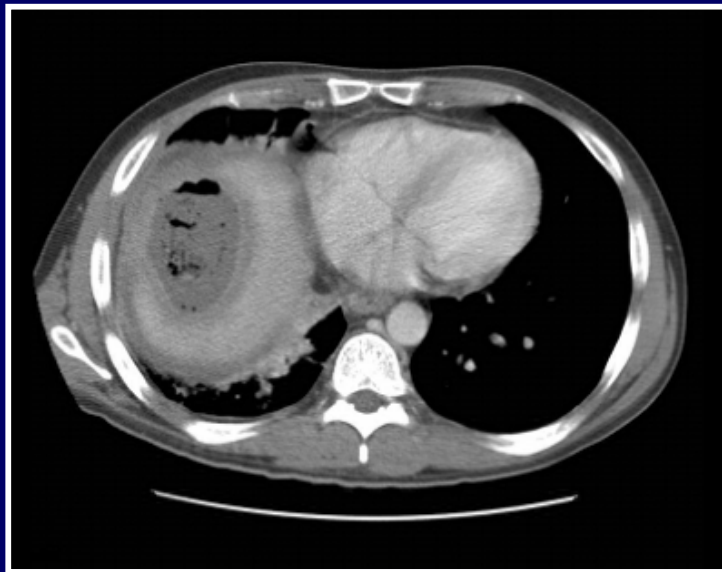
Mikrobiologie nitrobršního abscesu

- Podle lokalizace v peritoneální dutině :
 - supramezokolická : monomikrobiální / 60 % /
 - inframezokolická : polymikrobiální / 89 %/
- Izolované mikroby / % /:
 - Escherichia coli -17
 - Streptococcus spp. - 14
 - Enterococcus spp. - 10
 - Bacteroides spp. - 17
 - Plísně - 11



Cinat M.E., 2002, Cerullo G.,2006

Bakterie, které mohou být příčinou pyogenního abscesu jater



- Gram-negativní aerobní- Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp., Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii
- Gram-pozitivní anaerobní – Staphylococcus aureus, Streptococcus spp.,
- Gram-negativní anaerobní – Bacteroides spp, Fusobacterium spp.
- Gram-pozitivní anaerobní – Clostridium spp. Peptostreptococcus spp.

Strong R.W., 2007

Klinické dělení nitrobršišní infekce



- **Nekomplikovaná** / zánět ohraničený na orgán / : chirurgická eradikace zdroje infekce + perioperační antimikrobní profylaxe
- **Komplikovaná** / ohraničená x difuzní peritonitida, nitrobršišní absces/ : chirurgická eradikace zdroje infekce + empirická antimikrobní terapie

Blot S., 2005



Rizikové faktory vzniku závažné sepse u sekundární peritonitidy

- zdroj infekce
- rozsah peritonitidy
- vyšší věk
- orgánová dysfunkce v předchorobí
- pooperační
- pozdní diagnóza

Výskyt závažné sepse u 11 % nemocných se sekundární peritonitidou.

Letalita u skupiny nemocných se závažnou sepsí 13 x vyšší než u ostatních nemocných.

Letalita u pooperační nitrobřišní sepse u nemocných na JIP je 50- 80 %

Anaya, D.A., 2003 Hutchins, R.R., 2004

Léčba nitrobřišní infekce u chirurgického nemocného



- Eliminace zdroje infekce chirurgickým vs. intervenčním postupem
- Antimikrobní léčba
- Intenzivní léčba zaměřená na potlačení sekundárního a terciálního poškození



Léčba nitrobrššní infekce u chirurgického nemocného

1. Časná chirurgická intervence:

- odstranění zdroje infekce
- odstranění bakterií, cytokinů a dalších mediátorů zánětlivé reakce
- odstranění nekrotické tkáně, obsahu trávicí trubice z peritoneální dutiny, fibrinu a hnisu
- peroperační peritoneální laváž
- drenáž dutiny peritoneální

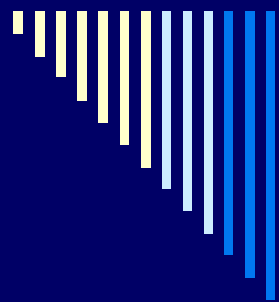
Neprokázán další benefit při použití :

- intraperitoneální aplikace antibiotik
- radikálního debridement peritoneální dutiny
- uzavřené odsávací drenáže (s nebo bez kontinuální peritoneální laváže)

Operační postupy v léčbě nitrobrššní infekce

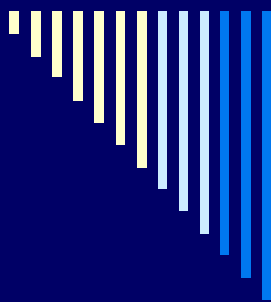


- „Open abdomen“
- Relaparotomie „on demand“
- Plánovaná relaparotomie
- Odložená primární anastomóza / „deferred primary anastomosis“- DPA/



Letalita u plánované relaparotomie pro nitrobřišní infekci chirurgického nemocného

	Autor	Mortalita / % /
§	Hay / 1979 /	35
§	Heddrich 1986	20
§	Wittman 1990	24
§	Koperna 2000	54,5
§	Teichmann 2001	17,3
§	Zingales 2001	38,3
§	Hutchins 2004	43



Léčba nitrobřišní infekce u chirurgického nemocného

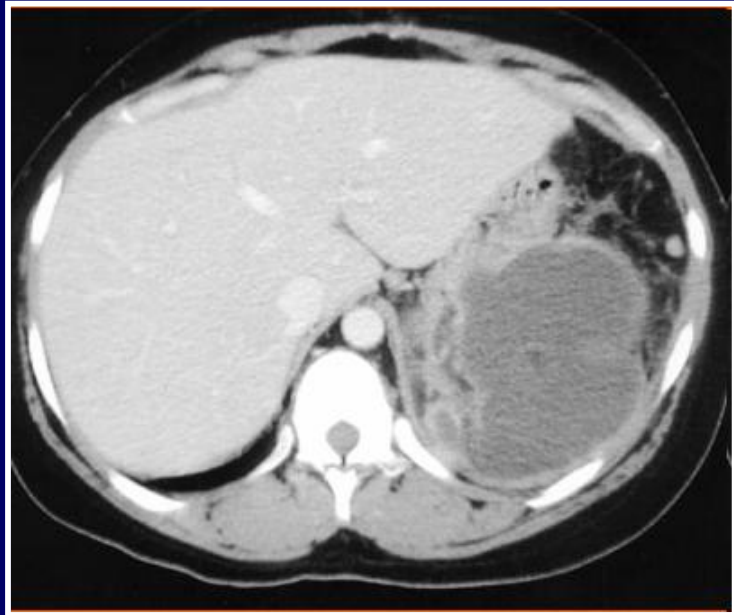
2. Antimikrobní terapie

iniciální empirická antibiotická léčba / podaná co nejčasněji- peroperačně !! /:

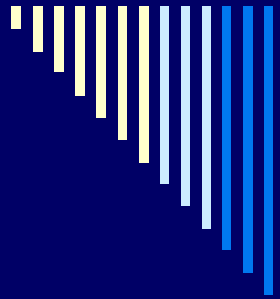
- účinná proti polymikrobiální infekci (aerobní a anaerobní)
- zajišťující dostatečnou koncentraci antibiotika v místě infekce
- bez nežádoucích vedlejších účinků (např. nefrotoxicita)
- výběr antibiotika podle výsledků vyhodnocení aktuální citlivosti v posledním období

cílená antibiotická nebo antimykotická léčba účinná proti izolovanému patogenu

Empirická antimikrobní léčba u nitrobršní sepse



- Anatomicko-topografická lokalizace / např. abscesy v supramezokolické části peritoneální dutiny jsou častěji monobakteriální, infekce aborální části GIT je polymikrobiální s převahou anaerobní infekce /
- Znalost aktuální rezistence patogénů
- Volba antibiotik: monoterapie, kombinovaná terapie
- Antibiotika podaná intravenózně peroperačně , před zahájením sanace ložiska infekce

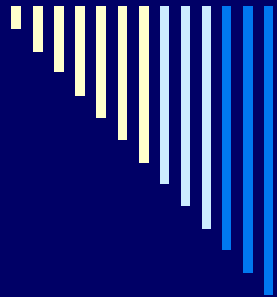


Empirická antimikrobní léčba závažných infekcí

Antimikrobní léčba / význam časně empirické
antimikrobní léčby /

- Nepřiměřená antimikrobní léčba během prvních 24 hodin závažné infekce je spojena se zvýšením morbidity a mortality
- Změna antibiotika po zjištění citlivosti patogení infekce nezlepšuje výsledek léčby

Laterre,P.F., 2005



Mortalita u nemocných s adekvátní a neadekvátní empirickou antimikrobní léčbou

/ Gram-negativní infekce – Leibovici, L., 1998 /

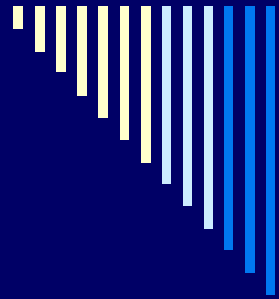
Bakterie	% nemocných empirická ATB +	% nemocných empirická ATB -
Proteus mirabilis	28	42
Acinetobacter spp.	27	43
Enterobacter spp	13	21
Klebsiella pneumoniae	18	39
Escherichia coli	14	28
Pseudomonas aeruginosa	32	37
H. influenzae	8	31



Aminoglykosidy + beta-laktamová ATB versus beta-laktamová ATB léčba

- Metaanalýza 8 randomizovaných studií
- Monoterapie není spojena s vyšším výskytem rezistence / OR= 0.9, 0,56-1.47 /
- Monoterapie byla spojena s :
- menším výskytem superinfekce / OR= 0.62, 0,42 -0,93 /
- nižším výskytem selhání léčby / OR= 0,62, 0,38 - 1.01 /

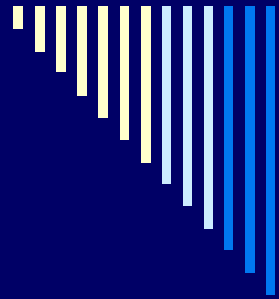
Bliziotis, I.A., 2005



Role nozokomiální infekce u nemocných se závažnou nitrobřišní infekcí

- Rozvoj nozokomiální infekce , která vzniká v průběhu léčení intraabdominální infekce signifikantně zvyšuje mortalitu / 27 vs. 4 % / , dobu hospitalizace / 24,7 vs. 11,7 dní / a dobu podání ATB i.v. / 11,5 vs. 7,6 dne /

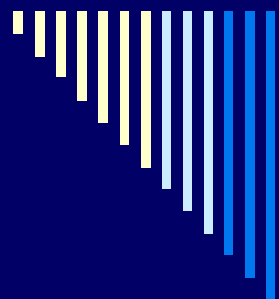
Merlino J.I., 2004



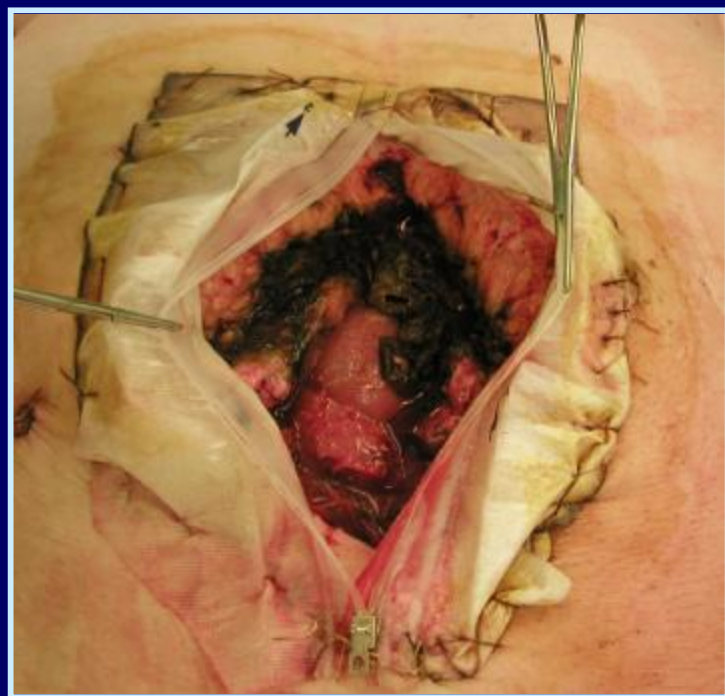
Indikace antimikrobní terapie s účinkem proti enterokokům u nitrobřišní infekce

- Septický šok u nemocných s s prolongovanou léčbou cefalosporiny
- Imunosuprimovaní nemocní s bakteremií
- Recidivující nitrobřišní infekce s projevy závažné sepse

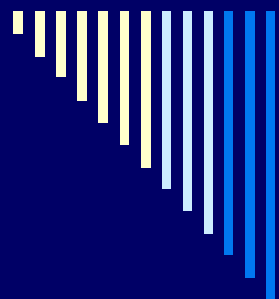
Blot S., 2005



Rizikové faktory spojené se selháním iniciální léčby nitrobrišní infekce / sekundární peritonitidy /



- perforace tlustého střeva s průnikem velkého množství bakterií
- opoždění v diagnóze a léčbě
- imunosuprese a závažná přidružená onemocnění (diabetes mellitus)
- krevní ztráta při operaci
- podání antibiotik pouze proti aerobním bakteriím
- pozitivní kultivace enterokoků z peritoneální dutiny
- nozokomiální rezistentní infekce u pooperační peritonitidy



Doporučení pro empirickou antimikrobní léčbu u sekundární peritonitidy

Diagnóza	Bakterie	Antibiotikum	Doba podání
<p>Časná / ohraničená peritonitida</p> <ul style="list-style-type: none">○ lokálně ohraničená a chirurgicky ošetřená○ sterilní nebo s minimální kontaminací○ čirý až lehce zkalený exudát	<ul style="list-style-type: none">○ Enterobacteriaceae○ Enterokoky○ Anaeroby	<ul style="list-style-type: none">○ Aminopenicilin / inhibitor betalaktamázy (Augmentin, Unasyn)○ Cefalosporiny II. gen. + nitroimidazoly (Mefoxin + Metronidazol)	Po sanaci zdroje 72 hod.



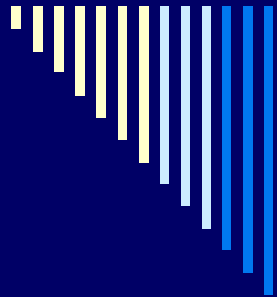
Doporučení pro empirickou antimikrobní léčbu u sekundární peritonitidy

Diagnóza	Bakterie	Antibiotikum	Doba podání
<p>Difuzní peritonitida - peritonitida trvá déle než 6 hodin</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ neúplná chirurgická sanace ○ střední kontaminace 10³- 10⁵ bakterií v ml ○ hnisavá / sterkorální peritonitida 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Enterobacteriaceae ○ Enterokoky ○ Anaeroby ○ Zřídka stafylokoky 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Piperacilin/Tazobactam (Tazocin) ○ Aminoglykosidy + Linkosamidy (Netromycin + Dalacin) ○ Cefalosporiny III. gen. inhibitor betalaktamázy + nitroimidazoly (Sulperazon + Metronidazol) ○ Karbapenemy (Tienam, Meronem, Ertapenem) ○ Nitroimidazoly (Ciproflaxacin + Metronidazol) 	<p>5 dní a více podle klinického / bakteriologického nálezu a funkce</p>



Doporučení pro empirickou antimikrobní léčbu u sekundární peritonitidy

Diagnóza	Bakterie	Antibiotikum	Doba podání
<p>Pooperační peritonitida /i nozokomiální/</p> <ul style="list-style-type: none">o terciální peritonitida s perzistující infekcío není možná sanace zdrojeo selhání antimikrobní léčbyo plánovaná reoperaceo nemocný s vysokým rizikem /imunoprese/	<ul style="list-style-type: none">o Escherichia colio Klebsiela spp.o Pseudomonas aeruginosao Enterobacter spp.o Enterokokyo Anaerobyo Candida spp.	<ul style="list-style-type: none">o Monoterapie nebo kombinace jako u difuzní peritonitidy nebo podle citlivostio Antimykotika podle citlivosti	Více než 7 dní



Doporučení pro empirickou antimikrobní léčbu u infikované nekrózy pankreatu

Diagnóza	Bakterie	Antibiotikum	Doba podání
Sekundárně infikované nekrózy pankreatu	Enterobacteriaceae Enterokoky Anaeroby	Tazocin Sulperazon + Metronidazol Tienam Meronem Dalacin + Netromycin Ciprofloxacin + Metronidazol	Více než 7 dní



Doporučení pro empirickou antimikrobní léčbu nitrobřišního abscesu

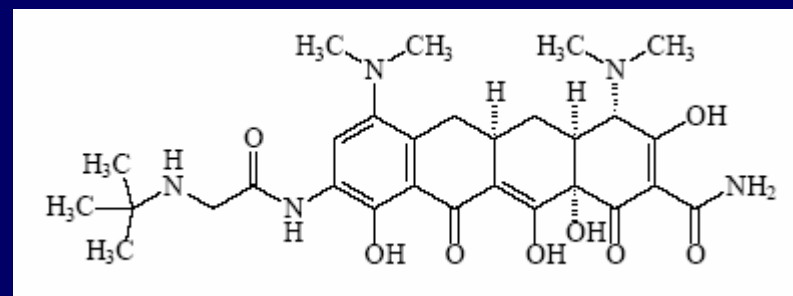
Diagnóza	Bakterie	Antibiotikum	Doba podání
Nitrobřišní absces + sepse	Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa Enterokoky Anaeroby	Augmentin Unasyn Tazocin, Tienam, Ertapenem	7 dní a více

Nové antibiotikum pro monoterapii u nitrobřišní infekce

TYGECYCLINE, Wyeth (širokospektré glycylicynové antibiotikum)

Citlivé bakterie

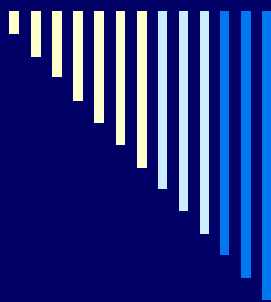
- n Gram +
- n Gram –
- n Anaerobní
- n Atypické
- n Rezistentní



III.fáze zkoušení

Indikace: komplikované nitrobřišní infekce, život ohrožující infekce, multirezistentní infekce

Noskin, G.A., 2004



Účinek Tigecyclinu na multirezistentní patogeny nozokomiálních infekcí

- MRSA - 99,9 %
- VRE - 100 %
- Acinetobacter spp.- 98%
- ESBL kmeny - 93,4 %
- Ostatní Enterobacteriaceae - 96,8 %

*Bouchillon, S., 2005, Johnson, B., 2005,
Doan T.L., 2006*



Farmakokinetika tygecyklinu

- Vazba na bílkoviny plasmy 71-89 %
- Poločas vylučování 42,4 hod
- Primárně se vylučuje žlučí 59 %, ledvinou 33 %
- Dávkovací schema není závislé na věku, pohlaví, ledvinné funkci a jaterní funkci
/ Child – Pugh A,B , u C snížení dávky na 50 % /

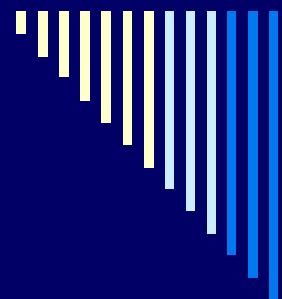
Doan T.L., 2006



Účinek tigecyclinu u nitrobřišní infekce / vs. imipenem/ cilastatin /

- Appendicitis /50 % /, cholecystitis / 14 %/, nitrobřišní absces / 10 % /, perforace střeva / 10 %/, infikovaná nekróza x abscess pankreatu
- APACHE II < 15 vs. > 15 až < 31
- Smíšené infekce - Escherichia coli 65%, Klebsiella spp. 15 %, MRSA, VRE, Pseudomonas aeruginosa, anaeroby
- Vyléčeno 89 % vs. 88 %
- Tigecyclin není méně účinný než imipenem/cilastatin u nitrobřišních infekcí

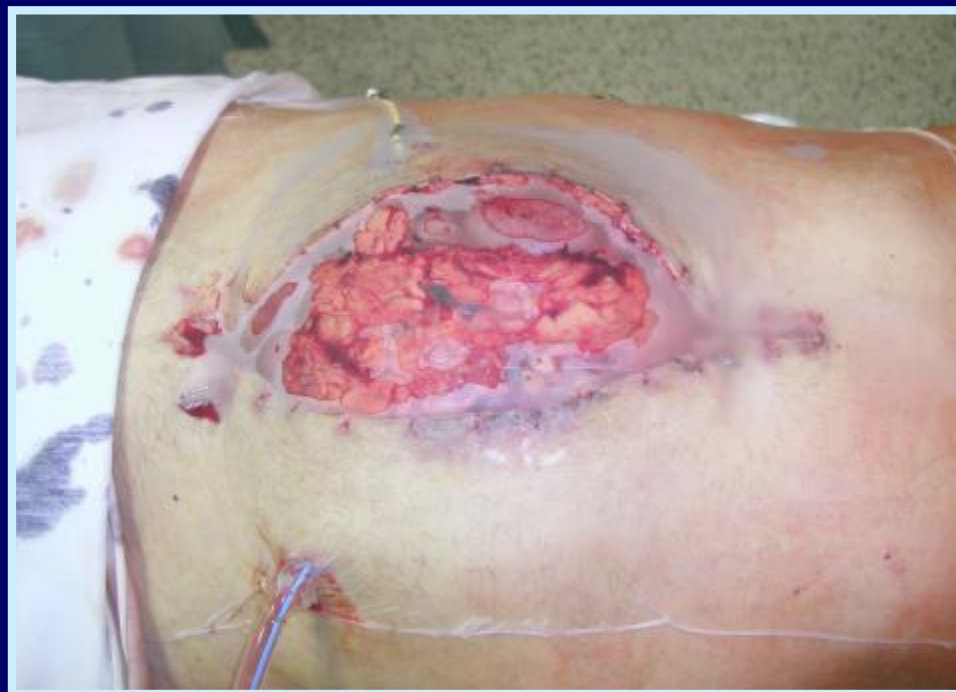
Fomin P., 2005, Oliva M.E., 2005, Babinchak T., 2005

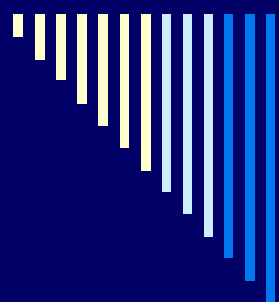


Tygecyclin v terapii nemocných se závažnou nitrobřišní sepsí nebo septickým šokem na chirurgickém JIP

- APACHE II = 27
- 69 % nemocných s nitrobřišní infekcí
- Bakteriologie : MRSA 16%, VRE 27 %
- Doba podání 9 +- 4 dny
- ATB kombinace u 64 % s karbapenemy, chinolony, aminoglykosiny, peniciliny
- Mortalita 30 %

Swoboda S., 2008





Výsledek léčení u nemocných po resekci rektosigmoidea pro perforovanou divertikulární chorobu

Výsledek

Počet nemocných

Piperacilin/
Tazobaktam

Aminoglykosidy +
Klindamycin/
Metronidazol

Vyléčeno

11

15

Vyléčeno s komplikacemi

3

5

Celkově vyléčeno / v % /

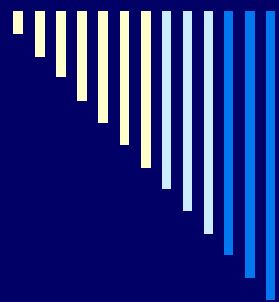
14 / 93 /

20 / 87 /

Zemřelo

1

3



Co limituje účinek antimikrobní terapie u nitrobřišní infekce ?

- ***Výběr antibiotika a doba podání:***
- Antimikrobní režim proti gram-negativním aerobním a anaerobním střevním patogenům je první volbou v empirické terapii
- U nozokominálních infekcí je účinnost léčby dána možností izolace patogena s cílenou léčbou
- Podání ATB proti enterokokům, rezistentním stafylokokům a kandidám je indikováno u pooperačních nebo recidivujících nitrobřišní infekcí
- Antimikrobní léčba má být zahájena včas -peroperačně
- ***Výskyt multirezistentních bakterií :*** MRSA, VRE,ESBL kmeny,Acinetobacter spp.
- ***Výsledek mikrobiologického vyšetření :*** změna ATB dle citlivosti
- ***Chirurgická léčba :*** adekvátnost eradikace ložiska
- ***Stadium nitrobřišní sepse :*** změna kinetiky ATB při orgánovém selhání



Děkuji za pozornost

