

PREPREČEVANJE OKUŽB Z ANTIBIOTIKI

Rajko Saletinger

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana

Ljubljana, 15.5.2024

UVOD

- Protimikrobna zaščita (PZ) pomeni uporabo protimikrobnih zdravil z namenom preprečiti razvoj okužbe.
- Učinkovitost PZ je bila dokazana pri nekaterih bolezenskih stanjih, se pa uporablja širše.
- Tudi uporaba PZ je lahko povezana z neželenimi učinki (preobčutljivostne reakcije, driska, povzročena s *C. difficile*, pojav protimikrobne odpornosti), zato je potreben tehten premislek o njeni uporabi.
- Pri bolnikih s ponavljajočimi okužbami je v prvi vrsti nujno potrebno izvajanje **nefarmakoloških ukrepov** za preprečevanje ponovitev okužb.

PONAVLJAJOČE OKUŽBE SEČIL

EAU Guidelines on Urological Infections

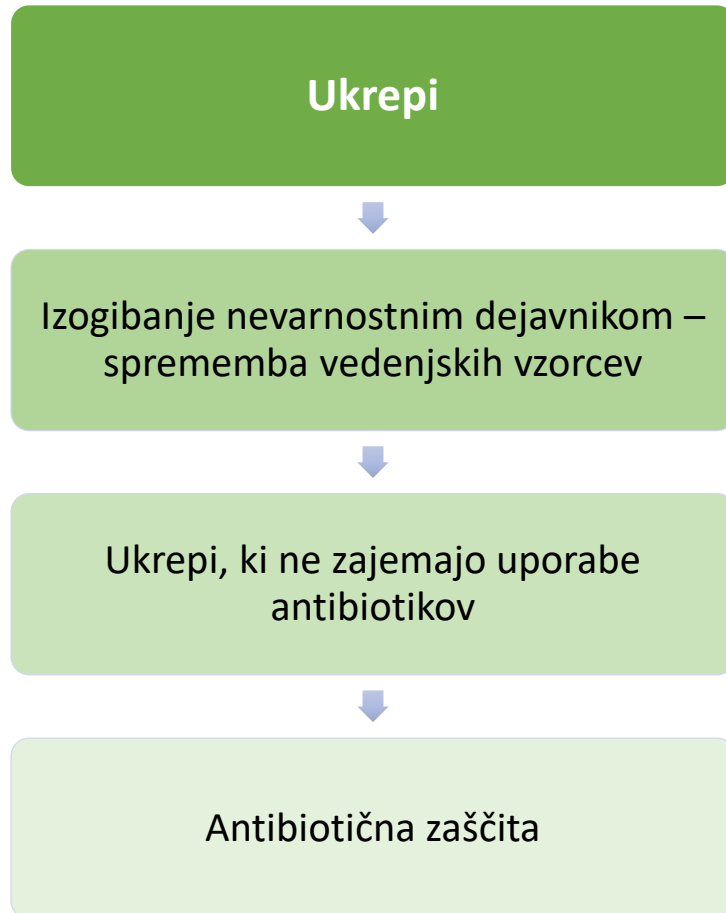
- **Definicija:** ponovitve nezapletenih in/ali zapletenih okužb sečil vsaj 3x/leto ali 2x/6 mesecev.
- Pogostejše so pri ženskah.
- Začetna diagnoza ponavljajoče okužbe sečil mora biti potrjena z urinokulturo.

Nevarnostni dejavniki za ponavljajoče okužbe sečil

Table 2: Age-related associations of rUTI in women [74, 117, 145]

Young and pre-menopausal women	Post-menopausal and elderly women
Sexual intercourse	History of UTI before menopause
Use of spermicide	Urinary incontinence
A new sexual partner	Atrophic vaginitis due to oestrogen deficiency
A mother with a history of UTI	Cystocele
History of UTI during childhood	Increased post-void urine volume
Blood group antigen secretory status	Blood group antigen secretory status
	Urine catheterisation and functional status
	deterioration in elderly institutionalised women

PREPREČEVANJE NEZAPLETENIH OKUŽB SEČIL



- **Sprememba vedenjskih vzorcev:**

- Pitje zadostne količine tekočin,
- Takojšnje uriniranje po spolnem odnosu,
- Prenehanje uporabe spermicidnih krem,
- Ustrezna higiena,
- Nošenje ne preveč tesnega spodnjega perila.

UKREPI, KI NE ZAJEMAJO UPORABE ANTIBIOTIKOV

močni dokazi o učinkovitosti

- topična estrogenska terapija pri postmenopavzalnih ženskah,
- imunoaktivna zaščita (peroralna ali vaginalna),
- metenamin hipurat.

šibki dokazi o učinkovitosti

- profilaksa s probiotiki,
- brusnice in njihovi izvlečki,
- D-manoza,
- endovezikalne aplikacije hialuronske kisline in hondroitin sulfata.

UPORABA ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE (AZ)

- Pred njeno uvedbo moramo izključiti vzroke za ponavljajoče okužbe sečil (npr. anatomske nepravilnosti sečil).
- Antibiotike v okviru AZ lahko dajemo kot:
 - dolgotrajnejšo zaščito z nizkimi odmerki AB (3 do 12 mesecev – ni konsenza),
 - zaščito po spolnem odnosu,
 - samozdravljenje (izbor AB enak kot pri sporadičnih akutnih nezapletenih UTI).
- O postkoitalni AZ je treba razmisliti tudi pri nosečnicah, ki so imele pogoste okužbe sečil v preteklosti.
- AZ ni smiselna pri bolnikih z urinskimi katetri.

IZBOR ANTIBIOTIKOV ZA AZ

- Izбира antibiotikov temelji na lokalnih vzorcih odpornosti bakterij.
- Možni režimi AZ:
 - nitrofurantoin 50 mg ali 100 mg enkrat dnevno,
 - fosfomicin trometamol 3 g/10 dni,
 - TMP-SMX 1 tbl dnevno.
- Med nosečnostjo:
 - cefaleksin 125 mg ali 250 mg dnevno,
 - cefaklor 250 mg dnevno.

PREPREČEVANJE INFEKCIJSKEGA ENDOKARDITISA

- Za razvoj infekcijskega endokarditisa (IE) je običajno potrebnih več pogojev:
 - prisotnost predisponirajočih dejavnikov (npr. površina na katero se lahko naselijo bakterije/glive),
 - vstop bakterij/gliv v krvni obtok,
 - kompetentnost imunskega sistema.
- Vstopna mesta bakterij/gliv so lahko:
 - okužbe kože, ustne votline, GIT ali genitourinarnega trakta,
 - neposredna inokulacija (npr. znotrajvenska uporaba prepovedanih drog),
 - posegi, povezani z zdravstvom (invazivni diagnostični in terapevtski postopki).

SMERNICE EVROPSKEGA ZDRUŽENJA ZA KARDIOLOGIJO (ESC) 2023 (1.)

- AZ je priporočena le pri bolnikih z visokim tveganjem za IE pred naslednjimi zobozdravstvenimi posegi:
 - ekstrakcija zob,
 - kirurški posegi v ustni votlini (periodontalni posegi, biopsija ustne sluznice, posegi povezani z zobnimi vsadki, vključno z implantacijo)
 - posegi na zobovju, kot so manipulacije dlesni in periapikalnega predela zob (vključno z odstranjevanjem zobnega kamna in posegi na zobnih kanalih).

SMERNICE EVROPSKEGA ZDRUŽENJA ZA KARDIOLOGIJO (ESC) 2023 (2.)

- Bolniki z **visokim tveganjem** za IE – pri njih je AZ **priporočena** oziroma moramo o njej razmisliti:
 - tisti, ki so že preboleli IE,
 - bolniki z umetnimi zaklopkami in umetnimi materiali za korekcijo srčnih zaklopk,
 - bolniki s prirojenimi srčnimi napakami (ne velja za bolnike z izolirano prizadetostjo zaklopk),
 - bolniki z mehansko podporo srca.
- Bolniki z **zmernim tveganjem** za IE – AZ se **rutinsko ne priporoča**, je pa potreben razmislek o njeni uvedbi na individualni podlagi.
 - bolniki z revmatično boleznijo srca,
 - bolniki z nerekvatično degenerativno boleznijo zaklopk,
 - prirojene okvare zaklopk, vključno z bikuspidno AO zaklopko,
 - implantirani elektronski kardiovaskularni vsadki (npr. PM, ICD),
 - hipertrofična kardiomiopatija.

DRUGI POSEGI, KI BI LAHKO BILI POVEZANI S POVEČANIM TVEGANJEM ZA RAZVOJ IE

- Prepričljivih dokazov o povezavi med bakteriemijo, ki ni povezana z dentalnimi posegi in tveganjem za pojav IE ni.
- Opazovalne raziskave so pokazale, da je bilo nekaj ne-dentalnih posegov povezanih s povečanim tveganjem za pojav IE, kot so kardiovaskularni posegi, posegi na koži in oskrba ran, transfuzije, dializa, punkcija kostnega mozga, endoskopski posegi.
- Učinkovitost AZ je pri teh posegih vprašljiva, odločitev o njeni uvedbi temelji na individualni presoji.

PRIPOROČILA ESC 2023

Indikacije za uvedbo profilakse IE

Recommendation Table 2 — Recommendations for infective endocarditis prevention in high-risk patients

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Antibiotic prophylaxis is recommended in dental extractions, oral surgery procedures, and procedures requiring manipulation of the gingival or periapical region of the teeth. ^{11,49,51,108}	I	B
Systemic antibiotic prophylaxis may be considered for high-risk ^c patients undergoing an invasive diagnostic or therapeutic procedure of the respiratory, gastrointestinal, genitourinary tract, skin, or musculoskeletal systems. ^{6,11}	IIb	C

© ESC 2023

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cThis recommendation does not apply to patients with intermediate risk for IE or to the general population.

Izbor antibiotikov za profilakso IE

Table 6 Prophylactic antibiotic regime for high-risk dental procedures

Situation	Antibiotic	Single-dose 30–60 min before procedure	
		Adults	Children
No allergy to penicillin or ampicillin	Amoxicillin	2 g orally	50 mg/kg orally
	Ampicillin	2 g i.m. or i.v.	50 mg/kg i.v. or i.m.
	Cefazolin or ceftriaxone	1 g i.m. or i.v.	50 mg/kg i.v. or i.m.
Allergy to penicillin or ampicillin	Cephalexin ^{a,b}	2 g orally	50 mg/kg orally
	Azithromycin or clarithromycin	500 mg orally	15 mg/kg orally
	Doxycycline	100 mg orally	<45 kg, 2.2 mg/kg orally >45 kg, 100 mg orally
	Cefazolin or ceftriaxone ^b	1 g i.m. or i.v.	50 mg/kg i.v. or i.m.

© ESC 2023

i.m., intramuscular; i.v., intravenous.

^aOr other first- or second-generation oral cephalosporin in equivalent adult or paediatric dosing.

^bCephalosporins should not be used in an individual with a history of anaphylaxis, angioedema, or urticarial with penicillin or ampicillin.

IZOBRAŽEVANJE BOLNIKOV Z VISOKIM IN ZMERNIM TVEGANJEM ZA IE

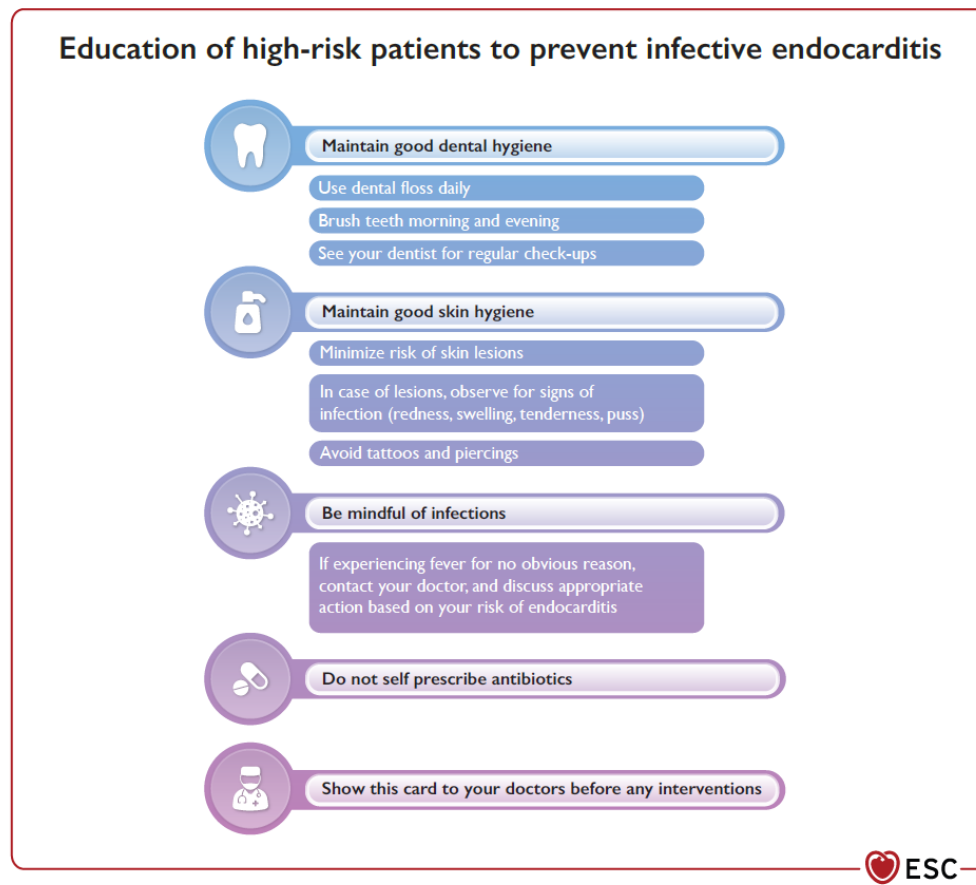


Figure 2 Education of high-risk patients to prevent infective endocarditis.

Table 5 General prevention measures to be followed in patients at high and intermediate risk of infective endocarditis

Patients should be encouraged to maintain twice daily tooth cleaning and to seek professional dental cleaning and follow-up at least twice yearly for high-risk patients and yearly for others.

Strict cutaneous hygiene, including optimized treatment of chronic skin conditions.

Disinfection of wounds.

Curative antibiotics for any focus of bacterial infection.

No self-medication with antibiotics.

Strict infection control measures for any at-risk procedure.

Discouragement of piercing and tattooing.

Limitation of infusion catheters and invasive procedures, when possible. Strict adherence to care bundles for central and peripheral cannulae should be performed.

PREPREČEVANJE OKUŽB PO SPLENEKTOMIJI (1.)

- Vranica igra pomembno vlogo pri zaščiti pred okužbami (fagocitoza, tvorba protiteles, aktivacija alternativne poti komplementa).
- Bolniki brez vranice imajo povečano tveganje za fulminantno sepso, zlasti z inkapsuliranimi bakterijami (pnevmokok, meningokok, *Haemophilus influenzae* tip B).
- Bakterijska kapsula poveča odpornost bakterij na fagocitozo.
- Ključna pri zaščiti pred tovrstnimi okužbami je opsonizacija, ki je pri splenektomiranih ni → nemoteno razmnoževanja bakterij v krvnem obtoku.
- Hud potek tudi pri nekaterih drugih okužbah (npr. *Capnocytophaga canimorsus* [ugriz psa], malarija, babezioza).

PREPREČEVANJE OKUŽB PO SPLENEKTOMIJI (2.)

- **Antibiotična zaščita** – vsaj 2 leti po splenektomiji,
 - penicilin V 1 milijon E/12 ur – zdravilo izbire,
 - eritromicin 250 - 500 mg/12 ur,
 - klaritromicin 500 mg dnevno.
- Bolnik naj ne prejema AZ, če istočasno prejema drug antibiotik s spektrom, ki prekriva penicilin oziroma amoksicilin: npr. amoksicilin s klavulansko kislino, cefazolin, cefuroksim, cefotaksim, ceftriakson, cefepim, piperacilin/tazobaktam, imipenem, meropenem, vankomicin, levofloksacin, moksifloksacin, linezolid.
- **Cepljenje:**
 - *S. pneumoniae*,
 - *N. meningitidis*,
 - *Haemophilus influenzae* tip b,
 - gripa.
- **Izobraževanje bolnikov** (ravnanje ob vročini, priprava na potovanja).

PREPREČEVANJE OKUŽB UGRIZNIH RAN (1.)

- Ugrizne rane:
 - Domače živali,
 - Divje živali,
 - Ljudje (sem štejemo tudi poškodbe z udarcem s pestjo).
- ZDA:
 - 184 milijonov lastnikov psov in mačk,
 - 4,7 milijona ugrizov živali letno,
 - 800,000 obiskov zdravnikov, od tega 1% obiskov urgentnih centrov.
 - 2008 – 2015 zabeleženih 1610 smrti povezanih z živalmi.



PREPREČEVANJE OKUŽB UGRIZNIH RAN (2.)

- Bakterije, ki povzročajo okužbo ugrizne rane lahko izvirajo iz:
 - Okolja,
 - Kože poškodovanca,
 - Ustne flore živali/človeka - najpogosteje.
- Poškodovanci, ki obiščejo zdravnika zgodaj po poškodbi (običajno < 8 urah) še nimajo znakov okužbe ugrizne rane, so pa le-te pogosto kolonizirane s številnimi aerobnimi in anaerobnimi bakterijami.
- od 2 do 30% teh ran se bo okužilo.
- Poškodovanci, ki poiščejo pomoč kasneje (> 8 urah), imajo pogosto že znake okužbe ugrizne rane.

PREPREČEVANJE OKUŽB UGRIZNIH RAN (3.)

- Če je ugrizna rana je okužena → antibiotično zdravljenje.
- Če ugrizna rana ni okužena nekaterim bolnikom predpišemo antibiotično zaščito.
- antibiotično zaščito predpišemo pri:
 - akutnih zmernih do hudih poškodbah, zlasti na obrazu, rokah, v bližini spolovil ter na mestih predhodnega edema,
 - imunsko kompromitiranih bolnikih (vključno z bolniki z napredovalo jetrno boleznijo, asplenijo, kronično terapijo z glukokortikoidi),
 - prizadetosti sklepov in/ali kosti,
 - ugrizih v bližini umetnih sklepov in žilnih vsadkov,
 - bolnikih z visokim tveganjem za razvoj infekcijskega endokarditisa (npr. umetna srčna zaklopka, nekatere prirojene srčne nepravilnosti).

PREPREČEVANJE OKUŽB UGRIZNIH RAN (4.)

- **trajanje antibiotične zaščite:** 3 do 5 dni.
- **zdravilo izbire:** amoksicilin s klavulansko kislino 1000 mg/12 ur.
- Druge možnosti antibiotične zaščite:
 - metronidazol 400 mg/8 ur + TMP-SMX 2x2 tbl,
 - doksiciklin 100 mg/12 ur,
 - moksifloksacin 400 mg/dan.
- **živalski ugriz:** obravnava glede zaščite zoper:
 - tetanus,
 - steklino (antirabična ambulanta),
- **človeški ugriz:** obravnava glede možnosti okužbe s:
 - tetanusom,
 - HBV,
 - HCV,
 - HIV.

PREPREČEVANJE ŠENA

- Indikacija za uvedbo AZ: 2 do 4 epizode šena v enem letu,
- Pri tem je nujno potrebno identificirati in zdraviti bolezenska stanja, ki predisponirajo bolnika k ponavljajočim šenom (debelost, limfedem, ekcem, venska insuficienca, tinea pedis).



PREPREČEVANJE ŠENA

- Izbor zdravil:
 - Fenoksimetil penicilin – penicilin V – 500.000 IE ali 1 milijon IE/12 ur.
 - Benzatil penicilin 1,2 do 2,4 milijona enot i.m. na 3 do 4 tedne,
 - Eritromicin 250 mg/12 ur – v primeru alergije na penicilin
 - Klaritromicin 500 mg dnevno – v primeru alergije na penicilin,
 - Cefaleksin 250 mg/12 ur – v primeru alergije na penicilin (NE pri preobčutljivostni reakciji I tipa).
- Dolžina AZ
 - 6 mesecev, nato ponovna ocena.