

Medicinska profilaksa in okužbe srca

Tatjana Lejko Zupanc
Klinika za infekcijske bolezni
UKC Ljubljana

Infekcijski endokarditis

Novosti

Urednica: Katja Ažman Juvan
Souredniki: Tatjana Lejko Zupanc, Mojca Bervar, Tomislav Klokočovnik
Založnik: Društvo slovenskih kardiokirurgov
Št. izvodov: 500
Tehnični uredniki: Borut Jug, Matija Jelenc, Katja Ažman Juvan
Oblikovanje: Leticia Slapnik Yebuah
Tisk: Birografika Bori

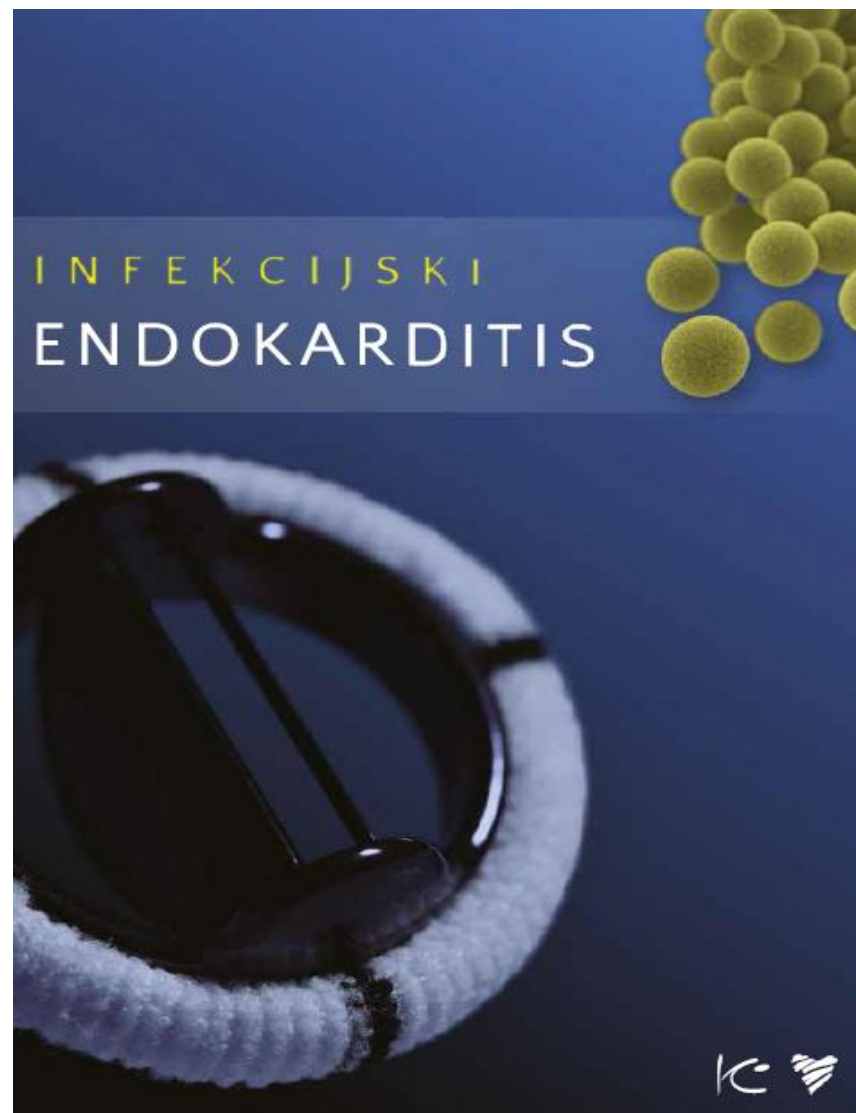
Ljubljana, 2019

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.126-002(082)

INFEKCIJSKI endokarditis / [urednica Katja Ažman Juvan ; souredniki Tatjana Lejko Zupanc, Mojca Bervar, Tomislav Klokočovnik]. - Ljubljana : Društvo slovenskih kardiokirurgov, 2019

ISBN 978-961-94131-1-1
1. Ažman-Juvan, Katja
298315008



- Bolnike mora obravnavati multispecialni team (kardiolog, kirurg, infektolog)
- Predstaviti bolnika kardiokirurškemu teamu (tudi če ni indikacije za op.)
- Konzultacije s kardiologi glede pomembnosti valvularne hibe
- Bolniki, ki se lahko zdravijo v bolnicah brez kirurgije – stabilni, neakutni, brez potrebe po op. posegu

Gentamicin za stafilokokni (MSSA) endokarditis

- Gentamicin 3-5 dni (2 ali 3 odmerke) za nativno oz. 14 dni za umetno (ESC); opsijsko za 3-5 dni (AHA);
- Za nativno zaklopko ne aminoglikozida (BSAC), umdetna zaklopka 6 tednov odmerek 1mg/kg 2x/dan(BSAC)

ESC –evropsko združenje za kardiologijo, smernice 2009;

HLR – visoko odporni sevi;

BSAC – britansko združeneje za kemoterapijo – smernice 2012;

AHA – ameriško združenje za kardiologijo, smernice 2005

Aminoglikozid za enterokokni endokarditis

- Gentamicin 3 mg/kg v 2-3 odmerkih ves čas zdravljenja (ESC¹), za HLR² podaljšati beta-laktame ali dodati ceftriakson(ESC);
- Aminoglikozid ves čas zdravljenja, nizek prag za ukinitvev, če poslabšanje ledvične funkcije, odmerek 1 mg/kg 2x/dan (BSAC³);
- Namesto aminoglikozida ceftriakson;
- Meritve koncentracij - odmerki na 8 ur (trough 1 µg/ml, 1 uro po odmerku~ 3 µg/ml, dopuščajo možnost krajšega (AHA⁴)

ESC –evropsko združenje za kardiologijo, smernice 2009;

HLR – visoko odporni sevi;

BSAC – britansko združeneje za kemoterapijo – smernice 2012;

AHA – ameriško združenje za kardiologijo, smernice 2005

Priporočen začetni (izkustveni) režim zdravljenja infekcijskega endokarditisa (pred dokazom mikroorganizma)

	Antibiotik	Odmerek	Trajanje (tedni)	Opomba
Nativne zaklopke	ampicilin/sulbaktam +	12 g/dan i.v., razdeljeno na 4 odmerke	4-6	Če hemokulture ostanejo negativne, je potreben posvet z infektologom
	gentamicin	3 mg/kg/dan, razdeljeno na 2 ali 3 odmerke	4-6	
	vankomicin + gentamicin + ciprofloksacin	30 mg/kg/dan, razdeljeno na 2 odmerka 3 mg/kg/dan, razdeljeno na 2 ali 3 odmerke 1000 mg/dan p.o., razdeljeno na 2 odmerka ali 800 mg/dan i.v., razdeljeno na 2 odmerka	/	Za bolnike, ki ne prenesejo beta-laktamskih antibiotikov. V primeru kliničnega suma na okužbo z bartonelo dodamo doksiciklin
Umetne zaklopke (≤12 mesecev po operaciji)	vankomicin + gentamicin + rifampin	30 mg/kg/dan, razdeljeno na dva odmerka 3 mg/kg/dan, razdeljeno na 2 ali 3 odmerke 1200 mg p.o., deljeno na dva odmerka	/	Če ni kliničnega odgovora, je potrebno dodati antibiotike za po Gramu negativne bakterije in/ali razmisliti o operaciji
Umetne zaklopke (≥12 mesecev po operaciji)	enako kot za nativne zaklopke			

Indikacije za zgodnje kirurško zdravljenje – glavne indikacije

- Srčno popuščanje zaradi disfunkcije zaklopke (IB);
- Levostranski endokarditis, ki ga je povzročil *S. aureus*, glive ali odporni mikroorganizmi (IB);
- Zapleten potek (paravalvularno širjenje okužbe, AV blok, fistule, abscesi) (IB);
- Persistentna okužba (persistentna bakteriemija)(IB)

Peroralno zdravljenje endokarditisa

400 bolnikov
randomiziranih; precej
strogi izključitveni
kriteriji; vsaj 10 dni
parenteralnega
zdravljenja

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2019

VOL. 380 NO. 5

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D., Sabine U. Gill, M.D., Ph.D.,

Table 2. Distribution of the Four Components of the Primary Composite Outcome.*

Component	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)	Difference percentage points (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
	number (percent)			
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (-1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (-3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (-2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (-3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to 3.33)

Preprečevanje bakterijskega endokarditisa

- krajšanje seznama bolnikov, pri katerih je profilaksa indicirana
- manj posegov, pri katerih je svetujejo antibiotično zaščito
- Zakaj:
 - malo dokazov, da bakteriemija, ki jo sproži stomatološki poseg, res lahko povzroči vnetje zaklopk
 - stranski učinki antibiotikov, vključno z razvojem protimikrobne odpornosti
 - prehodna bakteriemija je v vsakdanjem življenju med npr. krtačenje zob ali žvečenjem veliko pogostejša kot ob zobozdravniških posegih.

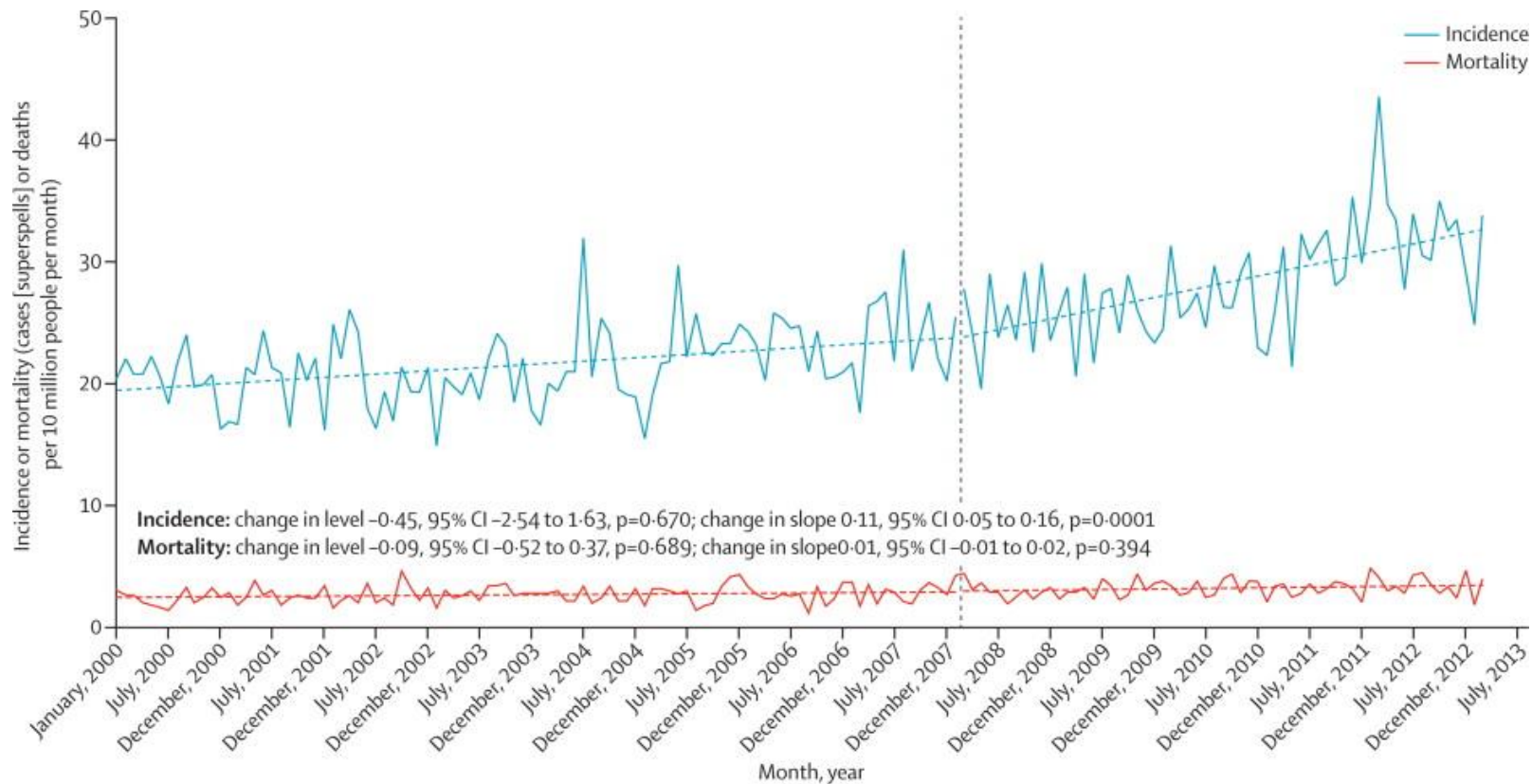
Priporočila Britanskega inštituta za zdravje in klinično odličnost (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE); 2008, ponovna revizija 2015

- antibiotična profilaksa bakterijskega endokarditisa se po priporočilih NICE pred posegi **rutinsko** ne priporoča
- zdravstveni delavci morajo bolnikom, ki so v nevarnosti za endokarditis:
 - razložiti dobre in slabe strani antibiotične profilakse in povedati, zakaj antibiotična profilaksa ni potrebna
 - poudariti morajo pomen dobre ustne higiene
 - opozoriti na klinične znake in simptome endokarditisa in povedati, kdaj naj iščejo zdravniško pomoč
 - opozoriti na nevarnosti nemedicinskih invazivnih posegov, kot sta prebadanje (piercing) in tetoviranje
- Nujno je takojšnje antibiotično zdravljenje okužbe!

National institute for health and clinical excellence. Antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 2015. Dostopno na www.nice.org.uk .

KOMENTAR: John B Chambers, et al. Lancet Infect Dis 2016: Antibiotic prophylaxis of endocarditis: a NICE mess

Ukinitev profilakse – vpliv na incidenco endokarditisa?



Mark J Dayer, et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *The Lancet* 385; 28 March–3 April 2015, Pages 1219–1228

Risks of recommending antibiotic prophylaxis (AP) or no AP.

Guidelines on prophylaxis to prevent infective endocarditis. M. H. Thornhill, et al. *BDJ* 220, 51 - 56 (2016) Published online: 22 January 2016

ESC guidance recommending AP

- Could result in an extra 7 adverse drug reactions a year
- Including 1 death every 3 years
- But if AP was restricted to amoxicillin or an alternative to clindamycin was used there would be only 2 reactions and no deaths per annum¹

NICE guidance recommending no AP

- Could result in an extra 419 IE cases a year
- Including 66 deaths



Kdo naj dobi zaščito?

- bolniki z umetnimi zaklopkami, biološkimi protezami in homografti,
- bolniki po prebolelem infekcijskem endokarditisu,
- bolniki s prirojenimi cianotičnimi srčnimi napakami:
 - ❖ nekorigirane prirojene napake , vključno s paliativnimi šanti
 - ❖ popolnoma korigirane napake, kadar je uporabljen umetni material (do 6 mesecev po korekciji)
 - ❖ popolnoma korigirane napake z rezidualnim defektom ob umetnem materialu.

G Habib, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J (2015) published online Aug 29.

Logar M, Lejko-Zupanc T, Pikelj Pečnik A. Isis 2009; 18: 54-5.

Kdaj je profilaksa indicirana

- zobozdravstveni posegi, pri katerih pride do manipulacije dlesni ali periapikalnega tkiva ali pride do poškodbe ustne sluznice,
- tonzilektomija ali adenoidektomija,
- kirurški posegi na sluznici zgornjih dihal,
- bronhoskopija s togim bronhoskopom, če se pričakuje incizija,
- incizija in drenaža okuženih tkiv

Izbira antibiotika za preprečevanje bakterijskega endokarditisa ob zobozdravniških posegih: Slovenska priporočila 2009

Profilaksa:			trajanje
Peroralna, 1 uro pred posegom	I	amoksicilin 2 g	1 odmerek!
	A	klaritromicin 500 mg ali klindamicin 300 (600) mg	
Parenteralna, pol uro pred posegom	I	ampicilin 2 g IV ali IM	
	A	klindamicin 300 (600) mg IV	

Tveganje za hematogeno okužbo sklepne proteze

- ❖ Prvi 2 leti po zamenjavi sklepa;
- ❖ Bolniki z okvaro imunskega sistema:
 - Vnetne artropatije,
 - Imunosupresivno zdravljenje,
- ❖ Ko-morbidna stanja:
 - Že prebolele okužbe sklepov
 - Podhranjenost
 - Hemofilija
 - Sladkorna bolezen, malignom, HIV

Prevention of Orthopaedic Implant Infection in Patients Undergoing Dental Procedures

- **Prophylactic Antibiotics - LIMITED EVIDENCE**
- Topical Oral Antimicrobials - INCONCLUSIVE
- Oral Hygiene – Consensus CONSENSUS

<http://www.orthoguidelines.org/>

Drugi dejavniki tveganja

Urološki posegi

- Posegi, povezani s kamni
- Transmuralna incizija v sečila
- Endoskopski posegi v sečilih
- Posegi v sečila in prebavila
- Transrektalna biopsija prostate

Poseg pri visokem tveganju za kolonizacijo

- Stalni urinski kateter
- Opornica v sečevodu
- Retenca urina
- Okužba sečil v zadnjem času/ponavljajoče okužbe sečil ali prostatitis

Dilema: ADA vs AAOS

- Zadnja priporočila francoskih avtorjev – ne priporočajo več zaščite pred zobozdravstvenimi posegi pri bolnikih z umetnimi sklepi ne glede na čas od implantacije sklepa in/ali imunski status.

[Legout L et al. Orthop Traumatol Surg Res.](#) 2012 Dec;98(8):910-4. doi: 10.1016/j.otsr.2012.07.013. Epub 2012 Nov 15

Priporočila AAOS (ortopedi)

Urološki posegi

- Enkratni odmerek kinolona oralno 1 do 2 uri preoperativno

Ali

- Ampicilin + gentamicin i.v. 30 do 60 min preop.
 1. Tveganje za hematogeno okužbo sklepa
 2. Tveganje za bakteremijo ob posegu

Endoskopije

- Cefazolin za endoskopije zgornjih prebavil;
- Metronidazol za endoskopije spodnjih prebavil;

Ameriška priporočila – žilne opornice in drugi znotrajžilni vsadki

- Antibiotična zaščita pri pred zobozdravstvenimi, respiratornimi, gastrointestinalnimi in urogenitalnimi posegi pri bolnikih z vstavljenimi intravaskularnimi vsadki rutinsko ni priporočljiva.
- Zaščita je priporočljiva, kadar bolniki s temi vsadki potrebujejo incizijo ali drenažo okužbe na drugem mestu ali zamenjavo vsadka.
- Zaščita je priporočljiva pri bolnikih z rezidualnim šantom ob vsadku, ki je bil vstavljen zaradi zaprtja nenormalne komunikacije v kardiovaskularnem sistemu (VSD, ASD, Botallijev vod). Veljajo enaka priporočila kot za infekcijski endokarditis.

Antibiotična profilaksa ob zobozdravniških posegih pri bolnikih z drugimi vsadki in stanji

- Dosedanje raziskave in klinične izkušnje niso potrdile smiselnosti antibiotične profilakse ob zobozdravniškem posegu pri bolnikih s *srčnim spodbujevalcem, dializnim šantom, likvorsko drenažo, žilnimi vsadki*, bolnikih z rakom oziroma kemoterapijo zaradi rakave bolezni, vključno z nevtropeničnimi bolniki, bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom in bolniki s sladkorno boleznijo na inzulinu
- Malo je znanega o antibiotični profilaksi ob zobozdravniških posegih pri drugih kroničnih bolnikih in bolnikih z različnimi vrstami imunske pomanjkljivosti. Glede na navedeno tudi v teh primerih zelo verjetno ni utemeljena.

Termine N, Panzarella V, Ciavarella D, Lo Muzio L, D'Angelo M, Sardella A, Compilato D, Campisi G. Antibiotic prophylaxis in dentistry and oral surgery: use and misuse. *Int Dent Journal* 2009; 59: 263–70.

Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *JADA* 2007; 138: 458–74.

Profilaksa okužb pri bolnikih z okvaro imunskega sistema

- Odvisna od vrste in stopnje okvare ter od pojavnosti okužb pri posameznih bolnikih; pogosto kombinacije;
- HIV/AIDS;
- Presaditve organov;
- Imunosupresivno zdravljenje (kemoterapija, druga zdravila, steroidi, biološka zdravila);
- Hematološki bolniki;
- Sistemske bolezni veziva in druge bolezni z zmanjšano imunostjo.

NCCN 2014 – smernice za profilakso pri bolnikih z rakom

Celokupno tveganje za okužbo	Bolezen/zdravljenje	Tveganje za febrilno nevtropenijo	Profilaksa
Majhno	Standardna kemoterapija Pričakovana nevtropenija < 7 dni	Majhno	Protibakterijska – NE Protiglivna – NE Protivirusna – NE (razen če predhodna HSV okužba)
Srednje	Avtologna presaditev KMC; Limfom; Plazmocitom; KLL; Zdravljene z analogi purina (npr. fludarabin..)* Pričakovana nevtropenija 7-10 dni.	Običajno veliko, vendar se priporoča modifikacija glede na stanje bolnika.	Protibakterijska – FQ Protiglivna – flukonazol Protivirusna – med nevtropenijo in vsaj še 30 dni po presaditvi KMC

NCCN* 2014 – smernice za profilakso pri bolnikih z rakom

Celokupno tveganje za okužbo	Bolezen/zdravljenje	Tveganje za febrilno nevtropenijo	Profilaksa
Veliko**	<ul style="list-style-type: none">• Alogenska presaditev KMC;• Akutna levkemija (indukcija, konsolidacija);• Zdravljenje z alemtuzumabom• GVHD + visoki odmerki steroidov (> 20 mg dnevno)• Pričakovana nevtropenija > 10 dni	Običajno veliko, vendar variira glede trajanja nevtropenije, imunosupresivnih zdravil in stanja osnovne bolezni	Protibakterijska – FQ Protiglivna – NE Protivirusna – med nevtropenijo in vsaj še 30 dni po presaditvi KMC

www.nccn.org; National Comprehensive Cancer Network

** pri velikem tveganju – še profilaksa za P. jirovecii

NCCN 2014 – protiglivna profilaksa za bolnike z rakom

Celokupno tveganje za okužbo	Bolezen/zdravljenje	Protiglivna profilaksa	Trajanje
Zmerno do veliko**	ALL	Flukonazol Amfotericin B	Dokler ne pride do resolucije nevtropenije
	AML (nevtropenični) MDS (nevtropenični)	Posakonazol Vorikonazol Flukonazol Amfotericin B	
	Avtologna presaditev KMC z mukozitisom	Flukonazol Mikafungin	
	Avtologna presaditev KMC brez mukozitisa	Ne profilakse	
	Alogenska presaditev KMC (nevtropenični); + pnevmocista	Flukonazol Mikafungin Itrakonazol Vorikonazol Posakonazol Amfotericin B	Med nevtropenijo in vsaj 75 dni po Tx
	Pomembna GVHD + pnevmocista	Posakonazol Vorikonazol Ehinokandin Amfotericin B	Do resolucije pomembne GVHD

Profilaksa *P. jirovecii* – dejavniki tveganja

- bolniki z aidsom
- bolniki z okvarami T-celičnih imunskih odzivov
- zdravljenje z glukokortikoidi (odmerki prednisolona, ki so ≥ 20 mg/dan in trajajo >4 tedne);
- presajanje čvrstih organov in krvotvornih matičnih celic (KMC);
- rakave bolezni;
- zdravljenje vnetnih, predvsem revmatoloških bolezni;

Trajanje profilakse

- pri HIV-pozitivnih osebah uporabljamo profilakso pri <200 CD4/mm³ in traja dokler ni koncentracija celic CD4 vsaj 3 mesece >200 CD4/mm³;
- pri ostalih imunsko oslabeledih bolnikih profilaksa ni tako dobro opredeljena;
- **po presaditvi ledvic 12 mesecev**; po presaditvi jeter 6 mesecev; po presaditvi srca 12 mesecev; po presaditvi pljuč in pljuč/srca je dolgotrajna (pogosto doživljenjska); po presaditvi avtolognih krvotvornih matičnih celic traja 3 mesece, pri alogenskih pa dlje časa, pri hudi imunsupresiji tudi doživljenjsko;
- **pri glukokortikoidih traja dokler je odmerek prednisolona ≥ 20 mg/dan** (za uvedbo se odločimo pri odmerku ≥ 20 mg/dan, ki traja >4 tedne, posebno pri bolnikih s T-celično imunsko pomanjkljivostjo in pri dodatnih še drugih imunosupresivnih zdravilih);
- **pri prejemnikih presadka** je profilaksa priporočljiva tudi pri zavrnitveni reakciji in pri spremljajoči kronični CMV okužbi;
- pri drugih imunsko oslabeledih bolnikih je profilaksa priporočljiva še pri dolgotrajni nevtropeniji in izbruhih avtoimunske bolezni.

Postekspozicijska profilaksa (TUDI ZA ZDRAVE)

zaščita ljudi, ki so bili v stiku z kužno osebo (velja le nekatere bolezni):

- gnojni meningitis (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*) – zaščitimo družinske člane in osebe, ki so bile v tesnem stiku z obolelim npr. zdr. osebje, ki je vršilo intubacijo (rifampicin ali ciprofloksacin);
- škrlatinka (okužba, ki jo povzroča *Streptococcus pyogenes*) – zaščitimo npr. otroke v isti skupini v vrtcu, družiske člane;
- oslovski kašelj (*Bordetella pertussis*) – zaščita odraslih, ki so v stiku z obolelim (azitromicin);

Postekspozicijska profilaksa - gripa

- zaščitimo necepljene **bolnike**, ki so v stiku z bolnikom z gripo (inhibitor nevraminidaze – zanamivir ali oseltamivir);
- zaščitimo tudi cepljene bolnike, pri katerih je pričakovati veliko tveganje za zaplete gripe, kadar ni dobre skladnosti med cepivom in krožečimi sevi;
- zaščita necepljenih zdr. delavcev je odvisna od priporočil posamezne zdr. inštitucije (ne sme biti nadomestilo za cepljenje);

Postekspozicijska profilaksa

- stik zdravstvenega delavca s HIV pozitivno krvjo ali telesnimi tekočinami (vbodi z okuženimi iglami, vrezi, brizg krvi ali drugih tekočin v oči) – protiretrovirusna zaščita običajno s tremi protiretrovirusnimi zdravili;
- zaščita čimprej

Posebni primeri

- zaščita pred ponovitvijo revmatične vročine:
- antibiotična zaščita pri bolnikih s ponavljajočimi se okužbami sečil – običajno se uporabi kombinacija trimetoprim/sulfametoksazol ali kinolonski antibiotik v nižjem odmerku, traja več mesecev;
- protimalarična zaščita – zaščita ob potovanju v kraje kjer je malarija razširjena; potrebno je poznavanje epidemiologije – razširjenost, odpornost – od tega odvisna izbira zdravila;

Zaključek

- uporaba antibiotikov (in drugih protimikrobnih učinkovin) za preprečevanje okužb je dokaj natančno določena;
- potrebno je natančno poznati indikacije, ker le tako preprečimo nepravilno in nepotrebno dajanje antibiotikov (in drugih protimikrobnih učinkovin), kar ima lahko posledice za samega bolnika in tudi za širše okolje (spodbujanje nastanka odpornosti);
- način delovanja antibiotikov, ki jih uporabimo za zaščito je drugačen kot takrat, ko jih uporabimo za zdravljenje, zato je potrebno natančno poznati tudi **način odmerjanja in čas dajanja** antibiotikov.

Zaključek

- Ni še dokončne sodbe o tem, ali je antibiotična zaščita endokarditisa učinkovita ali ne. Večina strokovnih združenj je zmanjšala indikacije. V Sloveniji nismo ukinili zaščite, je pa močno omejen nabor indikacij .
- Večina podatkov kaže, da profilaksa pred zobozdravstvenimi posegi ni potrebna za večino ostalih vsadkov.
- Ustreznih dokazov za koristnost antibiotične zaščite pri bolnikih, ki imajo zobozdravstveni poseg in umetni sklep, ni. Koristna je verjetno le zaščita teh bolnikov ob uroloških posegih v prisotnosti okužbe.