Antimikrobna osetljivost izolovanih uzročnika i empirijsko lečenje peritonitisa

Prof.dr Đoko Maksić
Klinika za nefrologiju
Medicinski fakultet VMA
Univerzitet odbrane u Beogradu
ISPD PERITONITIS RECOMMENDATIONS: 2016 UPDATE ON PREVENTION AND TREATMENT

- ISPD GUIDELINES/RECOMMENDATIONS

Recommendations under the auspices of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) were first published in 1983 and revised in 1993, 1996, 2000, 2005, and 2010

Philip Kam-Tao Li,1 Cheuk Chun Szeto,1 Beth Piraino,2 Javier de Arteaga,3 Stanley Fan,4 Ana E. Figueiredo,5 Douglas N. Fish,6 Eric Goffin,7 Yong-Lim Kim,8 William Salzer,9 Dirk G. Struijk,10 Isaac Teitelbaum,11 and David W. Johnson12
Klinička prezentacija i dijagnoza peritonitisa

• Dijagnostički kriterijumi peritonitisa (abdominalni bol i / ili zamućen dijalizni efluent, >100 ćelijskih elemenata po μL, sa >50% PMn, pozitivan nalaz kulture) (1c)

• PD efluent testirati u svim situacijama kada sumnjamo na peritonitis (broj ćelija, diferencijalna formula, bojenje po Gramu, kultura) (1C).

• Empirijsku terapiju peritonitisa započeti što pre kod svih bolesnika koji ispunjavaju najmanje dva dijagnostička kriterijuma
Diferencijalna dijagnoza zamućenog efluuenta

- Culture-positive infectious peritonitis
- Infectious peritonitis with sterile cultures
- Chemical peritonitis
- Calcium channel blockers
- Eosinophilia of the effluent
- Hemoperitoneum
- Malignancy (rare)
- Chylous effluent (rare)
- Specimen taken from “dry” abdomen
Kontinuirano poboljšanje kvaliteta

- Preporučuje se da svaki Centar ima progrm KPK u cilju smanjenja stope peritonitisa (1C).
- Sugeriše se multidisciplinarni pristup (2C).
- Monitoring sveukupne stope peritonitisa, učestalost specifičnih uzročnika, procenat bolesnika koji su „peritonitis free“ i antimikrobnu osteljivost izolovanih uzročnika pratiti na godišnjem nivou (1C)

Philip Kam-Tao Li, Cheuk Chun Szeto, Beth Piraino et al. Perit Dial Int 2016.
Clinical evaluation.
Examine exit site and catheter tunnel.
Collect PD fluid for cell count, differential count, Gram stain, and bacterial culture.

Start IP antibiotics as soon as possible
Allow to dwell for at least 6 hours
Empirical gram-positive and gram-negative coverage, based on patient history and center sensitivity patterns

Gram-positive coverage:
first-generation cephalosporin or vancomycin

Gram-negative coverage:
third-generation cephalosporin or aminoglycoside

Consider adjuvant treatment: pain control; IP heparin; anti-fungal prophylaxis.
Education and assess IP injection technique.
Ensure follow-up arrangements.

ISPD peritonitis recommendation 2016.
Inicijalno vođenje peritonitisa.
Poruka

• Broj Le u efluentu zavisi od dužine dijalizne izmene.

• U dijagnostici peritonitisa kod APD bolesnika bolje je koristiti procenat PMN nego ukupan broj Le (>50% PMN ima veći težinu, čak i u slučajevima kada je absolutni broj Le < 100/μL).
Nove tehnike u ranoj dijagnozi peritonitisa

• We suggest that there is insufficient evidence to currently support the use of novel techniques for the diagnosis of peritonitis (2D).

Philip Kam-Tao Li, Cheuk Chun Szeto Beth Piraino et al. Perit Dial Int 2016;36:481-508
Identifikacija uzročnika peritonitisa

- Uzimanje 5-10ml uzoraka dijaliznog efluenta u aerobne i anaerobne bočice za hemokulturu (1C).
- Načini uzrokovanje i kultivisanje dijaliznog efluenta zaslužuje reviziju i poboljšanje tehnike ako je >15% epizoda peritonitisa kultura negativno (2C).
- BacT/Alert (detekcija uzročnika u 75% slučajeva za < 72h)

* Centrifugiranje uzorka, resuspenzija sa supenantatom, inokulacija u bočice za hemokulturu
Inicijalna empirijska terapija je uspešna ako se kliničko poboljšanje postigne u prvih 72 h lečenja, uz smanjenje broja leukocita u efluentu za 50%.

Ako nema kliničkog poboljšanja u prvih 72h, modifikovati terapiju, ili razmotriti vadjenje peritoneumskog katetera nakon 5 dana lečenja.

Vas S, Barggman J, Oreopoulos D. Perit Dial Int 1997;17:87-89.
Empirijska terapija peritonitisa

- Brzo delujući, visoko efikasan tretman, bez neželjenih efekata
- Racionalna upotreba antibiotika u cilju sprečavanja nastanka multirezistentnih sojeva
- Farmakoekonomskе uštеде

Biesen V, Veys N, Vanholder R. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1878-82.
Značaj obuke bolesnika za kućno započinjanje lečenja peritonitisa

- Bolesnici koji žive daleko od matičnog Centra
- 24 h veza sa Centrom
- Sprovedena obuka za I.P aplikaciju lekova i uzimanje i čuvanje uzorka zamućene dijalizne tečnosti
- Posedovanje u kućnim uslovima jednokratnih doza antibiotika za empirijsku terapiju
- Stroga kontrola i predupeđenje potencijalnih problema
Empirijska selekcija antibiotika

• Preporučuje se da se empirijska antibiotička terapija započne čim pre, nakon adekvatno uzetih uzoraka dijaliznog efluent za mikrobiološku dijagnozu peritonitisa (1C).

• Preporučuje se da empirijska antibiotička terapija treba da bude Centar specifična i da pokriva gram-pozitivne i gram-negativne organizme (1C).

• Preporučuje se upotreba Vankomicina ili cefalosporina I generacije za gram-pozitivne uzročnike, odnosno cefalosporina III generacije ili aminoglikozida za gram-negativne uzročnike (1B).

Philip Kam-Tao Li, Cheuk Chun Szeto Beth Piraino et al. Perit Dial Int 2016;36:481-508
Doziranje antibiotika

• Preporučuje se IP primena antibiotika, izuzev slučajeva kada se pacijenti prezentuju sa sistemskom sepsom (1B).

• Sugeriše se intermitentno dnevno doziranje aminogliklozida (2B).

• Prolongirana primena aminoglikozida se ne preporučuje (1C).

• Sugeriše se intermitentna IP primena vankomicina, serumske koncentracije održavati na nivou > 15μg/mL (2C).

• Sugeriše se IP primena cefalosporina kontinuirano ili intermitentno (2C).
Farmakokinetika i farmakodinamika

- Vankomicin
- Bakteriostatik
- Jednokratna IP primena u dozi 15-30mg/kg/tt na 5-7dana
- Precipitira u alkalnom miljeu
- Subterapijske koncentracije dovode do relapsa i rezistencije

- Cefazolin
- Baktericidan
- 1,5g IP cefazolina ima serumski poluživot>30h
- Serumske koncentracije 52,4mg/dl nakon 24h od aplikacije
- Pojedini sojevi streptokoka i korinebakterija rezistentni na cefalosporine
- IP koncentracije daleko iznad MIK vrednosti
Izbor antibiotika za Gram negativne bakterije

Aminoglikozidi (gentamicin, netilmicin), Ceftazidim, Cefepime, Karbapenem.
• U randomizovanim studijama IP primena netilmicina i ceftazidima pokazala je podjednaku efikasnost u empirijskim protokolima lečenja. Vremenski kraće terapije aminoglikozidima nisu značajno uticale na gubitak preostale RRF.

• Dodatno, monoterapija imipenem/cilastatinom pokazala se podjednako efikasnom kao terapija cefazolin plus ceftazidim.

• Terapija cefepimom pokazala je podjednaku efikasnost kao terapija Vankomicin plus netilmicin.

Philip Kam-Tao Li, Cheuk Chun Szeto Beth Piraino et al. Perit Dial Int 2016;36:481-508
## Osnovni podaci o bolesnicima

|                         |               |
|-------------------------|---------------|
| **Broj ispitanika**     | 156           |
| **Starost (godine) (X±SD)** | 59.69 ±17.50 |
| **Pol (%)**             |               |
| muškarci                | 74 (47,44%)   |
| Žene                    | 82 (52,56%)   |
| **Dužina dijaliznog staža (meseci) (X±SD)** | 37.46 ± 25.20 |
| **Ukupan broj epizoda peritonitisa** | 123 |
| **Prosečan br. epizoda peritonitis/pacijent** | 0.79 |
| **Broj epizoda peritonitis/meseci lečenja** | 1/29.91 |
Zastupljenost šećerne bolesti

Diabetes mellitus

bez diabetes mellitusa
**Modaliteti lečenja**

| INICIJALNI MODALITET LEČENJA | BROJ PACIJENATA | PROCENAT (%) |
|------------------------------|-----------------|--------------|
| Inicijalno CAPD              | 101             | 82,11        |
| Prethodno HD                 | 20              | 16,26        |
| Prethodno Tx                 | 2               | 1,63         |
## Tipovi peritonitisa

| TIP             | Broj | Procenat (%) |
|-----------------|------|--------------|
| IZOLOVANI       | 99   | 80,49        |
| RELAPS          | 13   | 10,57        |
| REKURENTNI      | 4    | 3,25         |
| PONOVLJENI      | 4    | 3,25         |
| REFRAKTARNI     | 3    | 2,44         |
Infekcija izlaznog mesta i tunel
infekcija
Uzročnici peritonitisa (Bojenje po Gramu)
| UZROČNIK                        | broj %          |
|---------------------------------|----------------|
| **Gram pozitivni**              |                |
| Koagulaza negativan stafilokok  | 51 (63,75%)    |
| Staphylococcus aureus           | 9 (11,25%)     |
| Streptococcus viridans          | 9 (11,25%)     |
| Enterococcus                    | 6 (7,5%)       |
| Korinemorfni bacili             | 5 (6,25%)      |
| **Gram negativni**              | 21 (17,01%)    |
| E.coli                          | 7 (33,33%)     |
| Acinetobacter                   | 6 (28,57%)     |
| Klebsiella                      | 3 (14,30%)     |
| Stenotrophomonas maltophilia    | 1 (4,76%)      |
| Enterobacter aerogenes          | 1 (4,76%)      |
| Pseudomonas                     | 1 (4,76%)      |
| Proteus mirabilis               | 1 (4,76%)      |
| Morganella                      | 1 (4,76%)      |
| **Nije izolovan uzročnik**      | 16 (13,09%)    |
| **Gljivice**                    | 2 (1,63%)      |
| Candida                         | 2 (100%)       |
| **Mešoviti (G poz. i G neg.)**  | 4 (3,25%)      |
| Klebsiella + Koagulaza negativan stafilokok | 1 (25%) |
| Koagulaza negativan stafilokok + Acinetobacter | 1 (25%) |
| Enterococcus faec.+ Pseudomonas | 1 (25%)       |
| E. colli + Enterococcus         | 1 (25%)        |
**Početak lečenja peritonitisa u odnosu na pojavu simptoma**

| Vreme od prvih simptoma peritonitisa do početka lečenja | Broj % |
|---------------------------------------------------------|-------|
| do 6 sati                                                | 34 (27,64%) |
| od 6-12 sati                                             | 37 (30,08%) |
| od 12-24 sata                                            | 29 (23,58%) |
| preko 24 sata                                            | 13 (10,57%) |
| Antibiotik | Broj primena (%) |
|------------|------------------|
| **Antibiotici korišćeni u empirijskoj terapiji** | |
| **Grupa lekova** | **Fabrički naziv** | **Broj primena (%)** |
| Cefalosporin I generacije + Cefalosporin III generacije | Galacef + Forcas ili Longacef, Cefobid | 42 (34,14%) |
| Vankomicin + aminoglikozidi | Vankogal + Amikacin ili Netromycin, Gentamycin | 10 (8,13%) |
| Vankomicin + Cefalosporin III generacije | Vankogal + Forcas ili Longacef, Cefobid | 15 (12,20%) |
| Cefalosporin I generacije + aminoglikozidi | Galacef + Amikacin ili Netromycin | 45 (36,59%) |
| Cefalosporin III generacije + aminoglikozidi | Forcas ili Longacef +Amikacin ili Netromycin, Gentamycin | 8 (6,50%) |
| Cefalosporin I generacije + hinolon | Galacef +Ciprocin | 3 (2,44%) |
Rezistencija na antibiotike

• Od ukupno 51 epizode prouzrokovane koagulaza negativnim stafilokokom u 43 slučaja (84,33%) radilo se o soju rezistentnom na peniciline, u 24 epizode (47,06%) radilo se o meticilin rezistentnoj formi, a u jednom slučaju (staph. haemoliticus) o vankomicin rezistentnoj formi (bolesnica lečena linezolidom).

• Od 9 epizoda uzrokovanih Staphylococcus aureus-om, u 4 (44,44%) slučaja se radilo o meticilin rezistentnoj (MRSA) formi, a u jednom slučaju o vankomicin rezistentnoj formi (VRSA).

• Enterococcus je prouzrokovao upalu u 6 slučajeva pri čemu se u 2 (33%) nalaza evidentira rezistencija na vankomicin (VRE), dok se u preostale četiri epizode (67%) radilo o ampicilin rezistentnim formama (ARE).
Ishod lečenja peritonitisa

| Ishod lečenja                        | Broj (%)  |
|--------------------------------------|-----------|
| kompletna rezolucija                 | 105 (85.37%) |
| transfer na hemodijalizu             | 15 (12.19%)  |
| Umrli                                | 3 (2.44%)   |