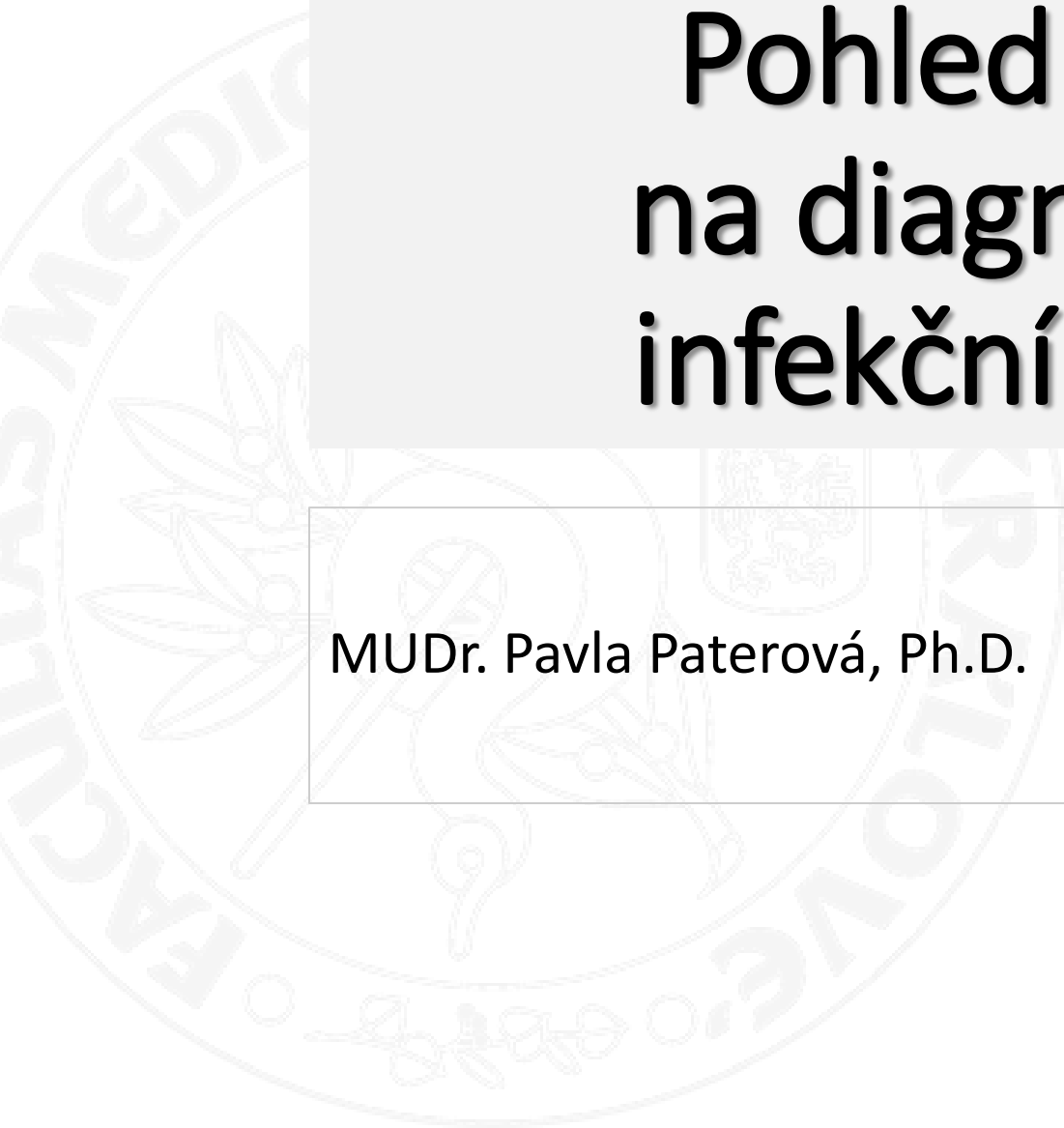
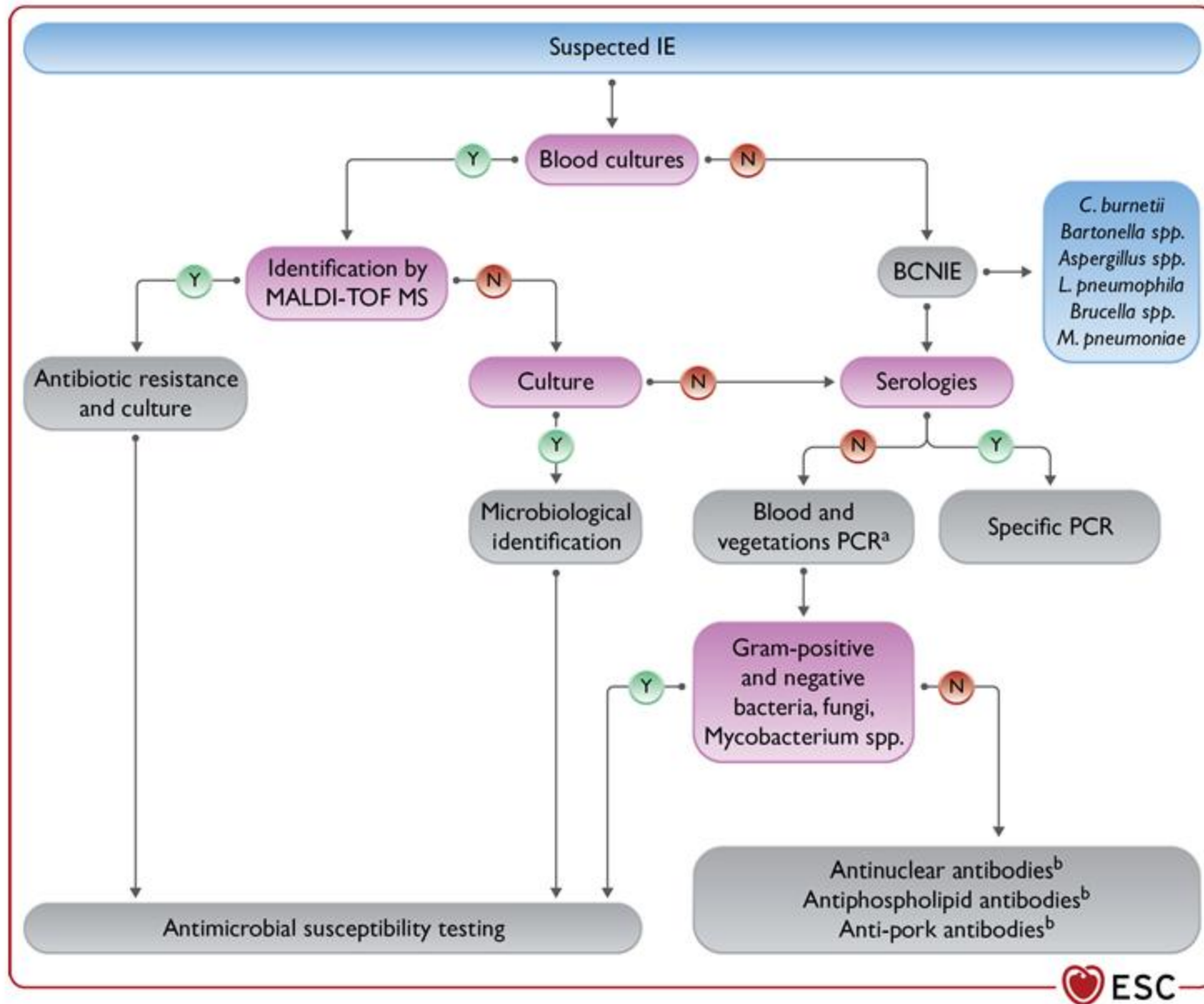


Pohled mikrobiologa na diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy

MUDr. Pavla Paterová, Ph.D.

ÚKM FN a LF Hradec Králové





Mikrobiologická diagnostika

1. HEMOKULTURA

Dospělí: ≥15 roků

- 3 sady hemokultur (1+1) z různých vpichů ve 30 min intervalech před začátkem ATB terapie
 - **8-10 ml** (AE+ANAE)
 - celkový objem min. **40 ml**
- Alternativa odběru
- Preference odběru z periferní žíly x CVK

- Opakování odběru
 - Při perzistenci symptomů po 48-72 hod
 - Při perzistentní bakterémii (všechny HK pozitivní)
 - Při novém vzplanutí symptomů (vývoj rezistence v průběhu terapie)

Mikrobiologická diagnostika

1. HEMOKULTURA

Děti:

Bezpečný odběr = **max 4 % krve**

- 23 % infekcí extrémně nízká bakteriální nálož (<1 CFU/ml)
- **Citlivost roste s množstvím testované krve!**
- Každý 1 ml krve ↑ 4,7 %
- **Celkový objem krve rozdělit do dětských hemokultivačních lahvíček (po 0,5-3 ml)**

Summary of recommendations for optimal blood volume or weight classes

Patient weight (kg)	Total blood volume ^a (mL)
≤2.0	1.0–4.5
>2.0–5.0	1.0–6.0
>5.0–10.0	1.5–10.0
>10.0–20.0	6.0–23.0
>20.0–30.0	≥10.0

Patient age	Total blood volume ^a (mL)
<1 y	>0.5–3.0
≥1–3 y	1.0–4.0
>3–10 y	3.0–8.0
≥10 y	20.0

^a Minimum and maximum recommended total blood paediatric blood culture.

Mikrobiologická diagnostika

1. HEMOKULTURA

Moderní hemokultivační systémy

- 5 dní kultivace
- Prodloužení kultivace 14 dní u IE (4% pozitivních nálezů >5 dní)



Terapie IE

1. Časná kritická fáze

- Útočná ATB terapie (2 týdny)
- Na planktonické formy
 - Baktericidní iv ATB
 - Kombinace ATB
 - Vysoké dávky
 - Režim dle PK/PD principů
 - Prodloužená infúze betalaktamů, vankomycinu
 - Nasycovací dávky

2. Pokračující fáze

- Další 2-4 týdny
- Na dormantní a tolerantní formy
 - Pokračování iv terapie hospitalizovaní
 - OPAT
 - Perorální terapie
- Riziko rekurence 2-9 % (relaps, reinfekce)

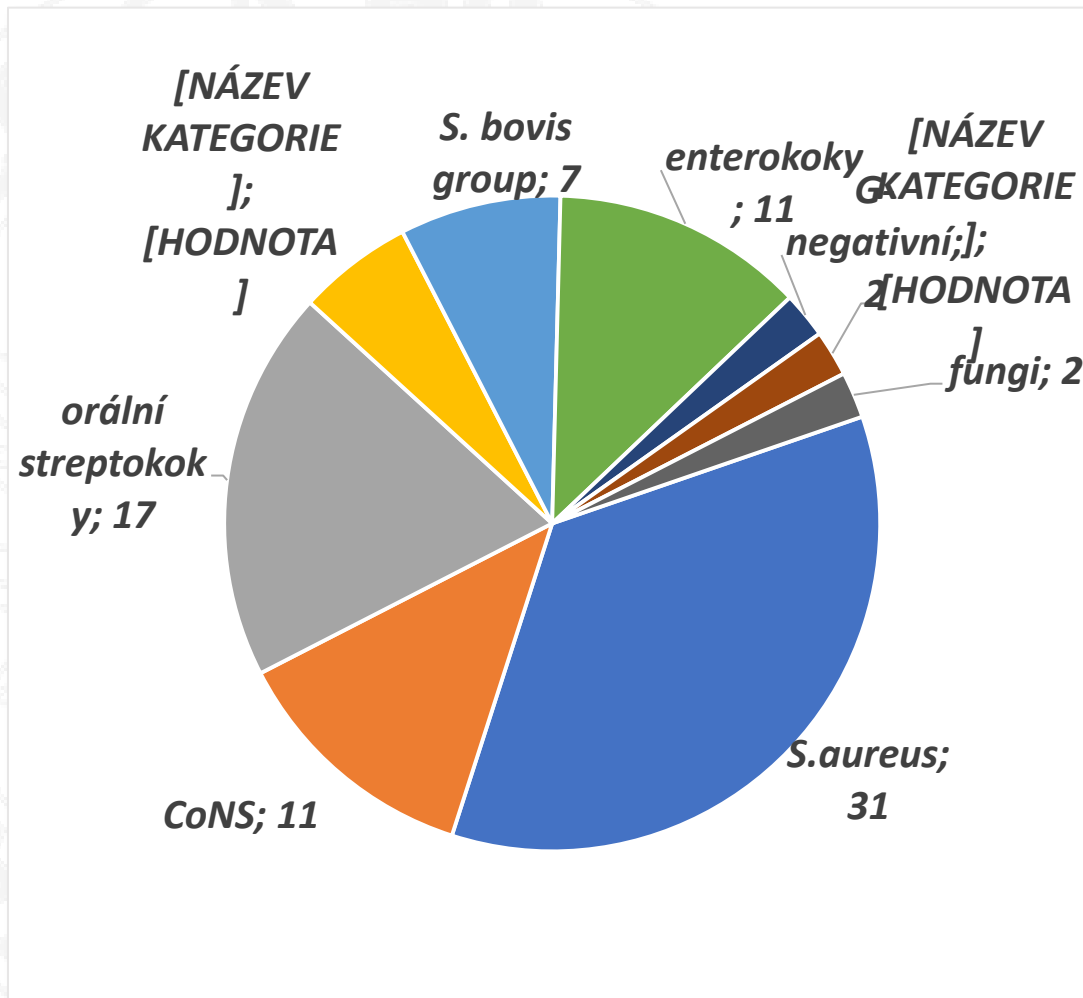
Empirická terapie dle GDL

Recommendations		Class ^b	Level ^c
In patients with community-acquired NVE or late PVE (≥ 12 months post-surgery), <u>ampicillin in combination with ceftriaxone</u> or <u>with (flu)cloxacillin and gentamicin</u> should be considered using the following doses: ²⁵⁵		IIa	C
<i>Adult antibiotic dosage and route</i>			
Ampicillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses		
Ceftriaxone	4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses		
(Flu)cloxacillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses		
Gentamicin ^d	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose		

In patients with early PVE (<12 months post-surgery) or nosocomial and non-nosocomial healthcare-associated IE, <u>vancomycin</u> or <u>daptomycin</u> combined with <u>gentamicin and rifampin</u> may be considered using the following doses: ³⁹⁵		IIb	C
<i>Adult antibiotic dosage and route</i>			
Vancomycin ^e	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses		
Daptomycin	10 mg/kg/day i.v. in 1 dose		
Gentamicin ^d	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose		
Rifampin	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 doses		

Allergy to beta-lactams		IIb	C
In patients with community-acquired NVE or late PVE (≥ 12 months post-surgery) who are allergic to penicillin, cefazolin, or vancomycin in combination with gentamicin may be considered using the following doses:			
<i>Adult antibiotic dosage and route</i>			
Cefazolin	6 g/day i.v. in 3 doses		
Vancomycin ^e	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses		
Gentamicin ^d	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose		

Hemokultivace pozitivní IE



Pozitivita kultivace: 75-88 % děti 90-95 %

Nejčastější: ***Staphylococcus aureus***
(MSSA/MRSA)

- **NVE** ↑ *Streptococcus viridans* gr.
- **PVE** ↑ *Staphylococcus koag.-negativní* (18,4 %)

Vývoj:

- ↑ stafylokoky
- ↑ nozokomiální IE (kvasinky, *Staphylococcus koag-negativní*, *Enterococcus faecium*)

Hemokultivace negativní (2-40 %)

1. Předchozí nebo současné podávání ATB

→ Přerušení ATB ≥ 48 hod (7-10 dní)
+ opakování odběru

2. Chyby v odběru hemokultur

→ Zvýšení objemu krve v lahvičce!

3. Nedostatky v laboratorním testování

→ Rychlost vložení do přístroje,
kontrola délky kultivace

4. Vzácné choroby

- Marantická IE
- IE spojená se systémovými chorobami (SLE, m. Behçet)

5. Přítomnost mikroorganismů, které nerostou v rutinní HK

- *Cutibacterium acnes*

→ prodloužení kultivace hemokultury

→ odběr SEROLOGIE po 48 hod negativní hemokultury

- *Coxiella burnetii* 28-37 % (titr IgG >800)
- *Bartonella sp.* 12-28 % (titr IgG >800)
- *Tropheryma whipplei* 6%
- *Mycoplasma spp.* (*Chlamydia sp.*)
- *Legionella spp.*
- *Mycobacteria sp.* (*M.chimera*)
- *Brucella sp.*

Diagnostika z tkáně

1. HISTOPATOLOGIE TKÁNĚ

2. KULTIVACE A MIKROSKOPIE TKÁNĚ

- Nízká senzitivita 6-26 %
- ↑ zpracování tkáně sonikací

3. MOLEKULÁRNÍ DG z TKÁNĚ

- Senzitivita 41-96 %, specificita 90-100 %
- Sekvenování panbakteriální DNA
- Organismus-specifická PCR

INTEPRETACE VÝSLEDKŮ:

• Pozitivita

- Ne/souhlasí kultivace + PCR
- Aktivní infekce/zhojená IE? (perzistence DNA i po zhojení >1 rok)
- Problematické u polymikrobiálního nálezu

• Negativita

Cílená terapie ESC GDL 2023

Oral streptococci and *Streptococcus gallolyticus* group

Haemophilus, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella*-related species

Streptococcus pneumoniae, β -haemolytic streptococci (groups A, B, C, and G)

Non-HACEK gramnegative bacteria

Granulicatella and *Abiotrophia* (formerly nutritionally variant streptococci)

Blood culture-negative infective endokarditis

Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci

Fungi

Enterococcus spp.

Cílená ATB terapie

➤ Baktericidní iv ATB ve **vysokých dávkách** v režimu dosažení dostatečných sérových hladin dle PK/PD principů



➤ **Vždy konzultace ATB specialisty!**

Oral streptococci and *Streptococcus gallolyticus* group susceptible, increased exposure or resistant to penicillin

In patients with NVE due to oral streptococci and *S. gallolyticus*, penicillin G, amoxicillin, or ceftriaxone for 4 weeks in combination with gentamicin for 2 weeks is recommended using the following doses:²⁸⁵⁻²⁹⁰

Adult antibiotic dosage and route

Penicillin G	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously
Amoxicillin	12 g/day i.v. in 6 doses
Ceftriaxone	2 g/day i.v. in 1 dose
Gentamicin	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose ^d

In patients with PVE due to oral streptococci and *S. gallolyticus*, penicillin G, amoxicillin, or ceftriaxone for 6 weeks combined with gentamicin for 2 weeks is recommended using the following doses.²⁸⁵⁻²⁹⁰

I

B

Cílená ATB terapie

➤ Minimalizace toxicity podání ATB (vankomycin, gentamicin)



➤ Konzultace klinického farmaceuta!

In patients with NVE due to methicillin-susceptible staphylococci who are allergic to penicillin, daptomycin combined with ceftaroline or fosfomycin may be considered.^{322–327}

Adult antibiotic dosage and route

Daptomycin	10 mg/kg/day i.v. in 1 dose
Ceftaroline ¹	1800 mg/day i.v. in 3 doses
OR	OR
Fosfomycin ²	8–12 g/day i.v. in 4 doses

IIb

C

Cílená ATB terapie

➤ Délka terapie dle GDL, vývoje stavu,
od první negativní hemokultury
(operace)

➤ Při negativě hemokultur a
neklesání CRP přidat ATB na **atypické
původce!**

Cílená ATB terapie - výzvy

OPAT

- Po 10 dnech iv ATB (7 dnech po operaci)
- Děti i dospělí
 - U pacientů v následném zařízení
 - Ambulantní režim
- ATB režim 1x denně
 - Ceftriaxon, gentamicin, daptomycin, ertapenem
 - Oxacilin, flucloxacilin, vankomycin

Perorální ATB terapie

- Dospělí BMI <40
- Dobré GIT vstřebávání
- Dobré domácí prostředí
- Compliance!
- Kombinace ATB ve vysokých dávkách
 - Amoxicilin, linezolid, moxifloxacin, rifampicin,

Závěr

Mezioborová spolupráce

Limitace GDL = doporučení



Individuální přístup k pacientovi



Zdroje:

1. Kong W. et al., the EURO-ENDO Investigators, Outcomes of culture-negative vs. culture-positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 29, 1 August 2022, Pages 2770–2780, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac307>
2. Vicent L, Luna R, Martínez-Sellés M. Pediatric Infective Endocarditis: A Literature Review. *J Clin Med*. 2022 Jun 5;11(11):3217. doi: 10.3390/jcm11113217. PMID: 35683606; PMCID: PMC9181776.
3. Liesman RA et al. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis [Journal of Clinical Microbiology Vol. 55, No. 9](https://doi.org/10.1128/jcm.00635-17), 23 August 201, <https://doi.org/10.1128/jcm.00635-17>
4. Delgado V et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endokarditis, *European Heart Journal*, 2023, 44:39, 3948–4042, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
5. Vicent L, Luna R, Martínez-Sellés M. Pediatric Infective Endocarditis: A Literature Review. *J Clin Med*. 2022 Jun 5;11(11):3217. doi: 10.3390/jcm11113217. PMID: 35683606; PMCID: PMC9181776.
6. Lamy B et al. Bloodstream infections – Standard and progress in pathogen diagnostics, *Clin Microb Inf*, 26:2, 2020,142-150, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.017>.
7. Verkajik NJ et al. Re: 'Critical factors in the recovery of pathogenic microorganisms in blood' by Wilson et al. *Clin Microb Inf*, [26:10](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.011), 2020, P. 1423. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.011>
8. Huber S et al. **The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum?** *Clin Microb Inf*, 26:2, 2020, 168-173, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.006>.
9. Habib G et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222–3232 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz620>

10. Šantavý P Chirurgická léčba chlopenních vad-technické aspekty, Interv Akut Kardiol 2008; 7(3): 120–123.
11. https://images.search.yahoo.com/search/images; ylt=AwrE_zy8dwBmn.EOaZhXNyoA; ylu=Y29sbwNiZjEEcG9zAzEEdnRpZAMEc2VjA3BpdnM-?p=saint+jude+medical+prosthetic+valves&fr2=piv-web&type=E210CZ885G0&fr=mcafee_uninternational#id=11&iurl=https%3A%2F%2Fjournals.sagepub.com%2Fcms%2F10.1177%2F1179065217719023%2Fasset%2Fimages%2Flarge%2F10.1177_1179065217719023-fig1.jpeg&action=click

Table S9 Combinations of antibiotics for oral step-down treatment

Penicillin- and methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> & CoNS	Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> & CoNS	Methicillin-resistant CoNS	<i>E. faecalis</i>	Penicillin-susceptible streptococci	Penicillin-resistant streptococci
Amoxicillin 1 g × 4 Rifampin 600 mg × 2	Dicloxacillin 1 g × 4 Rifampin 600 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Fusidic acid 750 mg × 2	Amoxicillin 1 g × 4 Moxifloxacin 400 mg × 1	Amoxicillin 1 g × 4 Rifampin 600 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2
Amoxicillin 1 g × 4 Fusidic acid 750 mg × 2	Dicloxacillin 1 g × 4 Fusidic acid 750 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2	Amoxicillin 1 g × 4 Linezolid 600 mg × 2	Amoxicillin 1 g × 4 Moxifloxacin 400 mg × 1	Moxifloxacin 400 mg × 1 Rifampin 600 mg × 2
Moxifloxacin 400 mg × 1 Rifampin 600 mg × 2	Moxifloxacin 400 mg × 1 Rifampin 600 mg × 2		Amoxicillin 1 g × 4 Rifampin 600 mg × 2	Amoxicillin 1 g × 4 Linezolid 600 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Moxifloxacin 400 mg × 1
Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2		Linezolid 600 mg × 2 Moxifloxacin 400 mg × 1	Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2	
Linezolid 600 mg × 2 Fusidic acid 750 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Fusidic acid 750 mg × 2		Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Moxifloxacin 400 mg × 1	

CoNS, coagulase-negative staphylococci.