

Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020

Materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych
i zespołów ds. antybiotykoterapii

Pod redakcją:

dr n. med. **Agnieszki Żukowskiej**

prof. dr hab. n. med. **Walerii Hryniewicz**



Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020

**Materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych
i zespołów ds. antybiotykoterapii polskich szpitali**

**Pod redakcją:
dr n. med. Agnieszki Żukowskiej
prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz**

Copyright 2020 by:

Dr n. med. Krystyna Bober
Prof. dr hab. med. Michał Holecki
Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz
Dr n. med. Tomasz Ozorowski
Mgr Katarzyna Pawlik
Dr n. med. Monika Wanke-Rytt
Dr n. med. Marleta Zienkiewicz
Dr n. med. Agnieszka Żukowska
Prof. dr hab. n. med. Maciej Żukowski

Warszawa 2020

All rights reserved
Wszystkie prawa zastrzeżone

Wydanie drugie

Wydawca:
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu polityki zdrowotnej pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016-2020”

Projekt okładki, łamanie:
Magdalena Borek

ISBN 978-83-949636-3-7

Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020

Materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych
i zespołów ds. antybiotykoterapii polskich szpitali

Zespół Autorów

Dr n. med. Agnieszka Żukowska

Samodzielny Publiczny Wielospecjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Stargardzie,
Szpital i Ambulatorium Aresztu Śledczego w Szczecinie

Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków w Warszawie

Dr n. med. Tomasz Ozorowski

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu
Szpital Wojewódzki w Poznaniu

Dr n. med. Monika Wanke-Rytt

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Dziecięcy Szpital Kliniczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. n. med. Maciej Żukowski

Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Ostrego Zatrucia,
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 PUM w Szczecinie

Prof. dr hab. n. med. Michał Holecki

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych SUM,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Prof. Kornela Gibińskiego w Katowicach-Ligocie

Dr n. med. Krystyna Bober

Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

Mgr Katarzyna Pawlik

Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki w Warszawie

Dr n. med. Marleta Zienkiewicz

Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie, SP ZOZ MSWiA w Szczecinie,
SCM w Goleniowie

Spis treści

1. Szpitalna lista antybiotyków	9
1.1. Zasady tworzenia szpitalnej listy antybiotyków	9
1.2. Lista leków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w szpitalu	9
1.3. Wskazania do stosowania wybranych antybiotyków	12
2. Zakażenia układu oddechowego u dorosłych	13
2.1. Ostre zapalenie oskrzeli	13
2.2. Zakażenie wirusem grypy	13
2.3. Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)	17
2.4. Pozaszpitalne zapalenie płuc	18
2.5. Niepowodzenia terapeutyczne w zapaleniu płuc	20
2.6. Zapalenia płuc u pacjentów z niedoborami odporności	22
2.7. Leczenie zapalenia płuc wg zidentyfikowanego czynnika etiologicznego	25
3. Zakażenia układu moczowego	29
3.1. Bezobjawowy bakteriomocz	29
3.2. Ostre niepowikłane bakteryjne cewkowo-śródmięzcowe zapalenie nerek u młodych kobiet (dawniej <i>pyelonephritis</i> – odmiedniczkowe zapalenie nerek)	30
3.3. Powikłane zakażenia układu moczowego	32
3.4. Urosepsa	34
3.5. Zakażenia układu moczowego związane z cewnikiem założonym do pęcherza moczowego	34
4. Wybrane zakażenia skóry i tkanek miękkich	37
4.1. Zakażenia miejsca operowanego (rany pooperacyjnej)	37
4.2. Zakażenia niemartwicze skóry i tkanek miękkich:	40
4.3. Zakażenia martwicze skóry i tkanek miękkich	43
4.4. Zakażenia przebiegające w obrębie uszkodzonej skóry	46
4.4.1. Rany oparzeniowe	46
4.4.2. Rany związane z ugryzieniami	47
4.4.3. Zakażenia stopy cukrzycowej	49
4.4.4. Zakażenia przewlekłych zmian skórnych: odleżyny i owrzodzenia towarzyszące chorobom naczyń żylnych ...	51
5. Zakażenia wewnątrzbrzuszne	55
5.1. Zakażenia wewnątrzbrzuszne pozażołątkowe	55
5.1.1. Ostre martwicze zapalenie trzustki	59
5.2. Zakażenia dróg żółciowych	60
6. Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i>	65
7. Zakażenia <i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i>	69
8. Zakażenia związane z linią naczyniową	76
9. Infekcyjne zapalenie wsierdza	82
10. Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i ropień mózgu	89
10.1. Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	89
10.2. Ropień mózgu	92
11. Gorączka neutropeniczna	98
12. Zakażenia grzybicze o etiologii <i>Candida spp.</i>	106

12.1.	Kandydemia (zakażenie krwi)	106
12.2.	Inwazyjna kandydoza u pacjenta krytycznie chorego bez neutropenii (w OIT)	107
12.3.	Zakażenia <i>Candida spp.</i> W poszczególnych układach	107
12.3.1.	Zakażenia układu moczowego	107
12.3.2.	Kandydoza płucna	109
12.3.3.	Zakażenie ośrodkowego układu nerwowego	109
12.3.4.	Infekcyjne zapalenie wsierdzia	109
12.3.5.	Zakażenia wewnątrzbrzuszne	110
12.3.6.	Zakażenia kości i stawów	110
12.3.7.	Zapalenie przełyku	111
12.3.8.	Zakażenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła	111
12.3.9.	Zakażenie sromu i pochwy (vulvovaginitis)	111
13.	Zakażenia w wybranych oddziałach szpitalnych	113
13.1.	Zakażenia w oddziale intensywnej terapii	113
13.1.1.	Zapalenie płuc w OIT	113
13.1.2.	Ciężkie pozaszpitalne zapalenie płuc	114
13.1.3.	Szpitalne/respiratorowe zapalenie płuc (HAP/VAP)	115
13.1.4.	Sepsa/wstrząs septyczny	119
13.2.	Zakażenia w położnictwie i ginekologii	126
13.2.1.	Stany zapalne w miednicy mniejszej	126
13.2.2.	Profilaktyka zakażeń <i>Streptococcus agalactiae</i> u noworodków	129
13.2.3.	Stosowanie antybiotyków w przedwczesnym pęknięciu błon płodowych	131
13.2.4.	Zakażenie wewnątrzrodniowe i poporodowe <i>endometritis</i>	132
13.3.	Zakażenia w neonatologii	133
13.4.	Zakażenia w pediatrii	144
13.4.1.	Zakażenia układu oddechowego u dzieci	144
13.4.2.	Zakażenia układu moczowego u dzieci	146
13.4.3.	Zakażenia przewodu pokarmowego u dzieci	151
13.4.4.	Postępowanie z dzieckiem z gorączką lub z utajoną bakteriami	156
13.4.5.	Postępowanie z dzieckiem z gorączką i wybroczynami	160
14.	Propozycje rekomendacji profilaktycznego stosowania antybiotyków	164
14.1.	Profilaktyka okołoperacyjna	164
14.2.	Profilaktyczne podawanie antybiotyków w szpitalu poza profilaktyką okołoperacyjną	166
14.2.1.	Profilaktyka bakteryjnego zapalenia wsierdzia	167
14.2.2.	Profilaktyka gorączki reumatycznej	168
14.2.3.	Profilaktyka lekowa zakażeń u pacjentów z neutropenią	169
14.2.4.	Profilaktyka zakażeń u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki	170
14.2.5.	Profilaktyka zakażeń układu moczowego	171
14.2.6.	Profilaktyczne podawanie leków u pacjentek z nawracającymi, niepowikłanymi zakażeniami układu moczowego:	172
14.2.7.	Profilaktyka zakażeń skóry i tkanek miękkich	175
14.2.8.	Profilaktyka zakażeń u pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem	177

14.2.9.	Profilaktyka antybiotykowa u pacjentów z encefalopatią wątrobową	177
14.2.10.	Profilaktyka zakażeń u pacjentów po ekspozycji na chorobotwórczy czynnik zakaźny.....	178
14.2.11.	Postępowanie z pacjentami skolonizowanymi drobnoustrojami alarmowymi.....	179
14.2.12.	Profilaktyka zakażeń w złamaniach otwartych	180
14.2.13.	Profilaktyka zakażeń w urazach klatki piersiowej wymagających drenażu	181
14.2.14.	Profilaktyka zakażeń w urazach penetrujących jamy brzusznej.....	181
14.2.15.	Profilaktyka zakażeń w złamaniach podstawy czaszki	182

1. SZPITALNA LISTA ANTYBIOTYKÓW

Szpitalna lista antybiotyków i innych leków przeciwdrobnoustrojowych obejmuje leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych.

Antybiotyk wprowadzony na szpitalną listę leków powinien mieć określone wskazania do stosowania oraz dawkowanie.

Szczegółowe informacje dotyczące poszczególnych antybiotyków oraz ich miejsca w terapii zakażeń w szpitalu zostały umieszczone w opracowaniu: „Szpitalna lista antybiotyków – 2020” na stronie www.antybiotyki.edu.pl

1.1. ZASADY TWORZENIA SZPITALNEJ LISTY ANTYBIOTYKÓW

Utworzenie szpitalnej listy antybiotyków opiera się na następujących założeniach:

- lista antybiotyków powinna zawierać antybiotyki potrzebne do leczenia chorych w szpitalu i wynika z analizy występujących zakażeń oraz opracowanych rekomendacji terapeutycznych
- ocena włączenia antybiotyku do receptariusza odbywa się na podstawie:
 - spektrum działania
 - właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych
 - badań klinicznych wskazujących na skuteczność w proponowanym wskazaniu
 - oceny działań niepożądanych
 - wskazań do zastosowania leków proponowanych przez rekomendacje towarzystw naukowych
 - kosztów
 - potencjale generowania oporności
- lista antybiotyków powinna być prosta i nie zawierać antybiotyków, które duplikują się we wskazaniach
- wprowadzenie antybiotyku do receptariusza szpitalnego odbywa się poprzez dyskusję w ramach komitetu terapeutycznego i przedstawienie opinii zespołu ds. antybiotykoterapii
- na szpitalnej liście antybiotyków oprócz nazwy antybiotyku znajduje się informacja o wskazaniach do jego zastosowania i dawkowaniu.

1.2. LISTA LEKÓW PRZECIWDROBNOUSTROJOWYCH STOSOWANYCH W SZPITALU

Podstawowa lista antybiotyków stosowanych w szpitalu podlega modyfikacji w zależności od profilu oddziałów a przede wszystkim od sytuacji epidemiologicznej szpitala.

Uwaga: niektóre leki przeciwbakteryjne nie są antybiotykami (np. fluorochinolony, oksazolidinony, sulfonamidy), jednak w wielu opracowaniach (również w niniejszym dokumencie) są one objęte tym terminem.

Penicyliny:

1. Penicylina fenoksymetylowa p.o.
2. Penicylina G benzylowa i.v.
3. Penicylina G benzatynowa i.m.
4. Kloksacylina i.v.

5. Amoksycylina p.o.
6. Ampicylina i.v.
7. Amoksycylina z kwasem klawulanowym i.v./p.o.
8. Ampicylina z sulbaktamem i.v.
9. Piperacylina z tazobaktamem i.v.

Cefalosporyny:

1. Cefaleksyna p.o.
2. Cefazolina i.v.
3. Cefuroksym i.v./p.o.
4. Ceftriakson i.v./i.m.
5. Cefotaksym i.v.
6. Ceftazydym i.v.
7. Cefepim i.v.
8. Ceftarolina i.v.
9. Ceftolozan z tazobaktamem i.v.
10. Ceftazydym z awibaktamem i.v.
11. Cefiderokol i.v.

Karbapenemy:

1. Imipenem i.v.
2. Meropenem i.v.
3. Imipenem z relebaktamem i.v.
4. Meropenem z waborbaktamem i.v.

Monobaktamy:

1. Aztreonam i.v.

Aminoglikozydy:

1. Amikacyna i.v./i.m.
2. Gentamycyna i.v./i.m.
3. Tobramycyna i.v./inhalacje
4. Plazomycyna i.v.

Fluorochinolony:

1. Cyprofloksacyna i.v./p.o.
2. Lewofloksacyna i.v./p.o.
3. Moksifloksacyna i.v./p.o.
4. Delafloksacyna i.v./p.o.

Glikopeptydy, glikolipopeptydy, lipopeptydy:

1. Wankomycyna i.v. – szczegóły dotyczące stosowania w rozdziale 1.3.
 2. Teikoplanina i.v./i.m.
-

3. Daptomycyna i.v.
4. Dalbawancyna i.v.
5. Orytawancyna i.v.

Makrolidy:

1. Erytromycyna i.v./p.o.
2. Azytromycyna i.v./p.o.
3. Klarytromycyna i.v./p.o.

Tetracykliny:

1. Doksycyklina i.v./p.o.
2. Tygecyklina i.v.
3. Erawacyklina i.v.

Inne antybiotyki:

1. Klindamycyna i.v./p.o.
2. Kolistyna i.v./inhalacje
3. Metronidazol i.v./p.o.
4. Sulfametoksazol z trimetoprimem i.v./p.o.
5. Linezolid i.v./p.o.
6. Tedizolid i.v./p.o.
7. Fidaksomycyna p.o.
8. Fosfomycyna (w postaci trometamolu) p.o.
9. Fosfomycyna (w postaci soli sodowej) i.v.
10. Ryfampicyna i.v./p.o.

Leki przeciwgrzybicze:

1. Flukonazoli.v./p.o.
2. Worikonazoli.v./p.o.
3. Posakonazoli.v./p.o.
4. Izawukonazoli.v./p.o.
5. Echinokandyny (anidulafungina, kaspofungina, mykafungina) i.v.
6. Amfoterycyna B (forma konwencjonalna – deoksycholan, forma lipidowa, forma liposomalna) i.v.
7. Flucytozyna i.v.
8. Nystatyna p.o.

W szpitalach, które nie posiadają oddziału hematologii oraz oddziału intensywnej terapii noworodka, może być wystarczające posiadanie jednej z echinokandyn.

1.3. WSKAZANIA DO STOSOWANIA WYBRANYCH ANTYBIOTYKÓW

Analiza wskazań do stosowania poszczególnych antybiotyków w leczeniu zakażeń została przedstawiona w dokumencie „Szpitalna lista antybiotyków – 2020” dostępnym na stronie internetowej www.antybiotyki.edu.pl.

Uwaga: Przedstawiamy najnowsze zalecenia dotyczące dawkowania wankomycyny na podstawie monitorowania stężeń leku w surowicy (TDM – ang. therapeutic drug monitoring) zgodnie z najnowszymi zaleceniami American Society of Health-system Pharmacists, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society oraz Society of Infectious Diseases Pharmacists [1]:

Wankomycyna stosowanie dożylne:

- pierwsza dawka - nasycająca 25-30 mg/kg (rzeczywistej masy ciała)
- następnie 30 mg/kg w 2-3 dawkach podzielonych wg klirensu kreatyniny
- po 4-ej dawce u stabilnych hemodynamicznie pacjentów można rozpocząć monitorowanie terapeutyczne oznaczając stężenie minimalne przed kolejną dawką; dla *Staphylococcus aureus* powinno ono wynosić 15-20 mg/L
- kolejne dawki wankomycyny ustala się na podstawie stężenia leku w surowicy:
 - w przypadku ciężkich, zagrażających życiu zakażeń należy monitorować stężenie minimalne (C_{trough}) uzyskiwane przed bezpośrednim podaniem kolejnej dawki oraz stężenie maksymalne (C_{max}) uzyskiwane pół godziny od zakończenia wlewu
 - obie wartości stężeń w terapii celowanej przy znanej wartości MIC dla wankomycyny, mogą posłużyć do oznaczenia parametru farmakokinetyczno-farmakodynamicznego (PK/PD), tj: **AUC/MIC**
 - pożądane i docelowe wartości parametru PK/PD przyjmują wielkość **400-600 mg x L x h⁻¹**
 - wartość tego parametru lepiej koreluje z odpowiedzią kliniczną na leczenie u ciężko chorych pacjentów niż sama wartość C_{trough}
- wankomycyna łączy się z albuminami osocza w 40-55% i jest wielkością zmienną w zależności od stanu pacjenta, dlatego parametr PK/PD można przedstawić jako fAUC 24h/MIC, który określa wolną niezwiązaną – aktywną biologicznie i kinetycznie, frakcję wankomycyny w ciągu 24 godzin, w osoczu krwi

Piśmiennictwo:

1. Rybak M.J., Le J., Lodise T.P. i wsp.: Therapeutic monitoring of vancomycin for serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1361-1364.

2. ZAKAŻENIA UKŁADU ODDECHOWEGO U DOROSŁYCH

Szczegółowe informacje dotyczące leczenia pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego zawarte są na stronie internetowej NPOA: www.antybiotyku.edu.pl w dokumencie „Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego”.

2.1. OSTRE ZAPALENIE OSKRZELI

- ostre zapalenie oskrzeli jest rozpoznawane na podstawie objawów klinicznych, przede wszystkim kaszlu, któremu mogą towarzyszyć fuczenia i świsty, odkrztuszanie plwociny i zazwyczaj zakażenie górnych dróg oddechowych [1]
- przy podejrzeniu ostrego zapalenia oskrzeli i braku objawów, takich jak: tachykardia $> 100/\text{min.}$, tachypnoe $> 24/\text{min.}$, temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ i ogniskowe zmiany osłuchowe, dalsza diagnostyka nie jest konieczna [1]
- u chorych > 75 r.ż., ze względu na częsty brak objawów klinicznych typowych dla zapalenia płuc, zalecane jest wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej w celu różnicowania ostrego zapalenia oskrzeli z zapaleniem płuc [1]
- w ostrym zapaleniu oskrzeli rutynowe wykonywanie badań dodatkowych nie jest uzasadnione [1]
- w ostrym zapaleniu oskrzeli antybiotyki nie są stosowane [2]

Diagnostyka u pacjentów hospitalizowanych:

- badania genetyczne w kierunku wirusów grypy w okresie wzrostów zachorowań i SARS-Cov-2 w okresie pandemii
- u pacjentów z niedoborami odporności, w przypadku ujemnego badania w kierunku grypy i SARS-CoV-2, niezbędne jest rozważenie szerokiego panelu genetycznego w kierunku wirusów i drobnoustrojów atypowych powodujących zakażenia układu oddechowego [3]

2.2. ZAKAŻENIE WIRUSEM GRYPY

Diagnostyka grypy:

- wskazania do wykonania badań diagnostycznych u pacjentów przyjmowanych do szpitala i/lub poddanych hospitalizacji w okresie sezonu grypowego [4]:
 - pacjenci wymagający hospitalizacji z ostrym schorzeniem układu oddechowego, w tym zapaleniem płuc, niezależnie od obecności gorączki
 - pacjenci przyjmowani do szpitala z powodu zaostrzenia przewlekłego schorzenia układu oddechowo-kръżeniowego (POChP, astma, choroba wieńcowa, niewydolność serca), u których grypa może być jedną z przyczyn zaostrzenia
 - pacjenci z niedoborami odporności lub pacjenci z wysokim ryzykiem powikłań, u których stwierdzone są ostre objawy oddechowe, niezależnie od obecności gorączki (np. przewlekła glikokortykoterapia, chemio- i radioterapia, BMI ≥ 40)
 - pacjenci, u których w trakcie leczenia w szpitalu wystąpiły ostre objawy oddechowe niezależnie od obecności gorączki lub niewydolność oddechowa bez innej uchwytnej przyczyny
- szybkie testy wykrywające obecność antygeny wirusa grypy dostarczają wynik w ciągu 10-15 minut; charakteryzuje je bardzo wysoka swoistość ok. 98% i niska czułość ok. 54% dla wirusa typu A i 53% dla wirusa typu B; czułość szybko spada z czasem trwania objawów [5]
- badania genetyczne:

- badania genetyczne w oparciu o metodę RT-PCR są uznane za metodę najbardziej czułą, różnicującą między typami i podtypami wirusa; wykonanie badania w laboratorium zajmuje ok. 1-8 godzin, natomiast jego istotną wadą jest brak możliwości szybkiego zastosowania przy przyjęciu pacjenta do szpitala
- szybkie badania genetyczne tzw. „point of care”, opierające się na wykrywaniu RNA wirusa, umożliwiają wykrycie wirusa grypy w ciągu 30 minut i ponadto mogą być zastosowane w takich miejscach jak Izba Przyjęć czy Szpitalny Oddział Ratunkowy – w tych sytuacjach już przy przyjęciu do szpitala może być postawiona właściwa diagnoza a pacjent z grypą od samego początku może być izolowany
- w porównaniu z testami RT-PCR czułość szybkich testów genetycznych wynosi 95% [5]
- wybór metody diagnostycznej w szpitalu:
 - u hospitalizowanych pacjentów należy stosować metody genetyczne ze względu na wyższą czułość badania
 - badania genetyczne typu *multiplex*, obejmujące wirusa grypy, należy stosować u pacjentów z niedoborami odporności
 - szybkie testy immunofluorescencyjne, wykrywające antygen wirusa grypy, nie powinny być stosowane u hospitalizowanych pacjentów, z wyjątkiem sytuacji, w których szybkie badania genetyczne nie są dostępne, jednakże w tych sytuacjach ujemny wynik badania powinien zostać zweryfikowany badaniem genetycznym [4]
- pobranie materiału na badanie genetyczne:
 - pobranie materiału powinno odbywać się w ciągu 5 dni od wystąpienia pierwszych objawów (najlepiej w ciągu 48 godz.); po 5 dniach materiał może być pobrany u osób z utrzymującymi się lub pogarszającym się objawami, u małych dzieci i osób z niedoborami odporności
 - rodzaj materiału [4]:
 - badanie aspiratu/popłuczyn z nosogardła charakteryzuje się największą czułością
 - wymaz z nosa i gardła pobrany równocześnie, umieszczony w tej samej próbówce jest metodą alternatywną
 - u pacjentów OIT z cechami zapalenia płuc, należy pobierać aspirat tchawiczy lub płuczyny oskrzelowe; pobieranie materiału jedynie z górnych dróg oddechowych charakteryzuje się mniejszą czułością

Leczenie grypy:

Leczenie grypy przy zastosowaniu inhibitorów neuraminidazy:

- leczenie grypy przy zastosowaniu inhibitorów neuraminidazy jest zalecane u następujących pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzeniem grypy [6,7,8]:
 - hospitalizowanych
 - z ciężkim, powikłanym lub progresywnym przebiegiem choroby
 - osób z czynnikami ryzyka powikłań grypy (włączając choroby przewlekłe i immunosupresję)
 - dzieci do 2 r.ż.
 - dorosłych ≥ 65 r.ż.
 - kobiet w ciąży, kobiet do 2 tyg. po porodzie

Uwagi:

- leczenie u pozostałych osób, uprzednio zdrowych i bez czynników ryzyka powikłań grypy powinno być rozważone na podstawie indywidualnej oceny, jeżeli może być wdrożone w ciągu pierwszych 48 godz. od początku objawów
- w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia grypy i wskazań do leczenia, powinno ono zostać wdrożone w ciągu pierwszych 48 godz. od wystąpienia objawów; wdrożenie leczenia później niż 48 godz. trwania objawów może przynosić korzyści u ciężarnych, osób z ciężkim lub postępującym zakażeniem
- oczekiwanie na wynik badania nie powinno opóźniać wdrożenia leczenia
- wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie nie wyklucza zakażenia u pacjentów z objawami grypy

Tabela 1. Leczenie przy zastosowaniu oseltamiviru [4,8]

Czas leczenia	5 dni	wydłużenie leczenia powinno zostać rozważone u osób: • u których objawy zakażenia nie ustępują • u pacjentów z niedoborami odporności czas leczenia może być wydłużony bezpiecznie do 10 dni gdy zakażenie ma ciężki przebieg • gdy pacjent wymaga leczenia w oddziale intensywnej terapii, czas kuracji może być określany kliniczną odpowiedzią i kontrolnymi badaniami wirusologicznymi
Dawka u osób dorosłych	75 mg co 12 godz.	• brak badań wskazujących na wzrost skuteczności leczenia przy zastosowaniu większych dawek u pacjentów z niedoborami odporności • w badaniach obserwacyjnych nie wykazano przewagi podwojenia dawki u pacjentów oddziałów intensywnej terapii
Dawka u osób z niewydolnością nerek	klirens kreatyniny w ml/min >60: bez modyfikacji dawki 30-60: 30 mg co 12 godz. 10-30: 30 mg co 24 godz.	• ciągła terapia nerkozastępcza (CRRT): [35] 30 mg co 24 godz. przez 5 dni - lub 75 mg co 48 godz. przez 5 dni • hemodializa: 30 mg niezwłocznie, następnie 30 mg po każdej dializie przez 5 dni (zakładając przeprowadzenie trzech hemodializ w ciągu 5 dni)

Tabela 2. Grupa wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych i ciężkiego przebiegu grypy

Grupa wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych i ciężkiego przebiegu grypy
• dzieci < 5 r.ż., zwłaszcza < 2 r.ż. • dorośli ≥ 65 r.ż. • ciężarne i/lub kobiety do 2 tyg. po porodzie • rezydenci domów opieki i zakładów opieki długoterminowej • dzieci i dorośli z współistniejącymi chorobami: – płuc (włączając: astmę, POChP, mukowiscydozę) – układu krążenia (np. wrodzone wady serca, zastoinowa niewydolność krążenia, choroba niedokrwienna serca) – neurologicznymi – hematologicznymi – endokrynologicznymi i metabolicznymi (np. cukrzyca) – nerek – wątroby • osoby z zaburzeniami odporności (HIV, AIDS, nowotwory złośliwe, chemioterapia, radioterapia, przewlekła sterydoterapia) • dzieci < 19 r.ż. przewlekłe otrzymujące aspirynę • osoby skrajnie otyłe (BMI ≥ 40 dla dorosłych)

Profilaktyka grypy [4,39,40]:**Szczepienie przeciwko grypie:**

- wszystkie osoby > 6 m.ż., które nie mają przeciwwskazań, powinny być szczepione przeciwko grypie co roku
- szczepienie jest szczególnie istotne dla:
 - osób z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i wystąpienia powikłań pogrypowych (tabela 2)
 - osób, które mieszkają lub opiekują się osobą (osobami) z w/w grupy
 - personelu medycznego
 - w/w osoby powinny być szczepione w pierwszej kolejności w przypadku utrudnionego dostępu do szczepień

Chemioprophylaktyka grypy:

- nie należy zastępować szczepienia przeciwko grypie stosowaniem chemioprophylaktyki
- nie należy stosować profilaktyki poza wskazanymi sytuacjami ze względu na ryzyko nabycia oporności wirusa na leki
- w profilaktyce stosuje się leki z grupy inhibitorów neuraminidazy (doustny oseltamiwir, zanamiwir w inhalacji)
- oseltamiwir stosuje się w profilaktyce w następującej dawce:
 - u osób dorosłych i dzieci o wadze > 40 kg: 75 mg p.o. co 24 godz.
 - u dzieci o masie < 15 kg: 30 mg p.o. co 24 godz.
 - u dzieci o masie > 15-23 kg: 45 mg p.o. co 24 godz.
 - u dzieci o masie > 23-40 kg: 60 mg p.o. co 24 godz.
 - brak rejestracji dla dzieci < 1 r.ż., można go jednak stosować do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 r.ż. podczas pandemii grypy w następujących dawkach:
 - 0-1 m.ż. - 2 mg/kg co 24 godz.
 - > 1-3 m.ż. - 2,5 mg/kg co 24 godz.
 - > 3-12 m.ż. - 3 mg/kg co 24 godz.
- zanamiwir stosuje się w profilaktyce w następującej dawce:
 - u osób dorosłych i dzieci o wadze > 40 kg: 10 mg w inhalacji raz na dobę lub 5 mg w inhalacji co 12 godz.
- czas stosowania profilaktyki jest zależny od sytuacji klinicznej i wynosi od 7 dni, nawet do kilkunastu tygodni

Chemioprophylaktyka przedekspozycyjna:

- należy rozważyć chemioprophylaktykę w sezonie grypowym u dorosłych i dzieci ≥ 3 m.ż.:
 - z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i powikłań pogrypowych (tabela 2), u których szczepionka przeciwko grypie jest przeciwwskazana, niedostępna lub oczekuje się, że może mieć niską efektywność; należy ją rozpocząć w momencie kiedy stwierdza się wysoką aktywność grypy w środowisku i kontynuuje przez okres wysokiej aktywności wirusa
 - z grupy najwyższego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i powikłań pogrypowych takich jak biorcy szpiku (6-12 mies. po HSCT) i chorzy po przeszczepie płuc
- u dorosłych i dzieci ≥ 3 m.ż. z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i powikłań pogrypowych można rozważyć krótkotrwałą profilaktykę z podaniem inaktywowanej szczepionki (przewiduje się, że odpowiedź po szczepieniu będzie odpowiednia) w okresie wysokiej aktywności wirusa w środowisku
- można rozważyć krótkotrwałą profilaktykę w okresie wysokiej aktywności wirusa w środowisku dla nieszczepionych osób dorosłych (włączając personel medyczny) i nieszczepionych dzieci ≥ 3 m.ż., które są w bliskim kontakcie z nieszczepionymi osobami z grupy wysokiego ryzyka, które nie są również w stanie przyjmować chemioprophylaktyki

Chemioprofilaktyka poekspozycyjna:

- profilaktyka poekspozycyjna powinna być podana najszybciej jak to możliwe, optymalnie nie później niż 48 godz. po ekspozycji
- profilaktyka nie powinna być włączana powyżej 48 godz. od ekspozycji
- w przypadku wystąpienia objawów grypy po ekspozycji – powinna być podana pełna dawka terapeutyczna leku
- należy rozważyć chemioprofilaktykę poekspozycyjną u nieszczepionych dorosłych i dzieci ≥ 3 m.ż.:
 - z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i powikłań pogrypowych (tabela 2), u których szczepionka przeciwko grypie jest przeciwwskazana, niedostępna lub oczekuje się, że może mieć niską efektywność
 - u osób, przebywających w kontakcie domowym z osobami z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i powikłań pogrypowych - wraz ze szczepieniem przeciwko grypie
- u osób po ekspozycji, które rozwinęły objawy grypy profilaktyka powinna zostać zamieniona na leczenie przy użyciu dawek terapeutycznych

2.3. ZAOSTRZENIE PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC (POCHP)

Etiologia zaostrzeń POChP:

- zakażenia, zarówno bakteryjne jak i wirusowe, są przyczyną ok. 70-80% zaostrzeń POChP [9]
- zakażenia bakteryjne są najczęściej powodowane przez *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*; zaostrzenie POChP jest najczęściej związane z nabyciem nowego drobnoustroju [10]; drobnoustroje atypowe bardzo rzadko są przyczyną zaostrzeń (< 5%) [11,12]
- *Pseudomonas aeruginosa*: może stanowić etiologię zaostrzeń w przypadku pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka, do których należą [9]:
 - hospitalizacja w ciągu ostatnich 90 dni
 - częsta antybiotykoterapia (≥ 4 terapii w ciągu ostatniego roku)
 - ciężkie POChP (FEV1 < 50% wartości przewidywalnej)
 - wcześniejsza izolacja *Pseudomonas aeruginosa*
 - stosowanie sterydów doustnych
- inne bakterie Gram-ujemne rzadko stanowią przyczynę zaostrzeń POChP, najczęściej stwierdza się je w zaawansowanym stadium choroby, a ich izolacja może być przejawem jedynie kolonizacji dróg oddechowych [13]

Diagnostyka mikrobiologiczna:

- posiew płwociny lub popłuczyn oskrzelowych nie powinien być rutynowo wykonywany przy przyjęciu chorego z zaostrzeniem POChP, gdyż:
 - bakterie najczęściej powodujące zaostrzenie POChP rzadko identyfikowane są w posiewie płwociny
 - w posiewie płwociny częściej obserwuje się gatunki, które przewlekłe kolonizują drogi oddechowe i nie powodują zaostrzeń [14]
- posiew płwociny należy wykonywać w dwóch grupach chorych [14,15]:
 - gdy obraz kliniczny i badania pomocnicze wskazują na zakażenie bakteryjne i chory nie reaguje na leczenie właściwymi antybiotykami
 - gdy stwierdzane są wymienione wyżej czynniki ryzyka zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*

- wynik posiewu płwociny należy interpretować z ostrożnością, gdyż ujemny wynik nie oznacza, że przyczyną zaostrzenia nie jest zakażenie bakteryjne, a dodatni wynik może zarówno identyfikować etiologię zakażenia lub oznaczać jedynie kolonizację, która nie wymaga leczenia antybiotykami; dotyczy to w szczególności pałeczek Gram-ujemnych
- w okresach epidemicznych zachorowań zalecane jest wykonanie badania w kierunku grypy oraz SARS-CoV-2

Antybiotykoterapia:

- wskazania do stosowania antybiotyków [1,14]:
 - stosowanie antybiotyków przynosi efekty tylko w niektórych postaciach zaostrzenia POChP
 - antybiotykoterapia nie przynosi efektu w zaostrzeniach o przebiegu łagodnym
 - wg GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) wskazania do stosowania antybiotyku obejmują:
 - zaostrzenie POChP wymagające zastosowania wentylacji mechanicznej
 - zaostrzenie przebiegające z nasileniem się ropnego charakteru płwociny oraz obecność co najmniej jednego z dwóch parametrów: wzrostu objętości płwociny lub nasilenia duszności
- wybór antybiotyku u pacjentów hospitalizowanych z zaostrzeniem POChP [1,14]:
 - u pacjentów bez czynników ryzyka rozumianych jako: wiek < 65 lat, FEV1 > 50%, < 2 zaostrzeń w ciągu roku, bez towarzyszących schorzeń serca:
 - cefuroksym 500 mg co 12 godz. p.o. lub 1,5 g co 8 godz. i.v.lub
 - amoksycylina z kwasem klawulanowym 625 mg co 8 godz. p.o. lub 1000 mg co 12 godz. p.o.
 - u pacjentów z czynnikami ryzyka: wiek > 65 lat, FEV1 < 50%, ≥ 3 zaostrzenia/rok, towarzyszące schorzenia serca:
 - ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v.lub
 - lewofloksacyna 500 mg co 24 godz. p.o. lub i.v.
 - u pacjentów z czynnikami ryzyka zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*:
 - ceftazydym 1-2 g co 8 godz. i.v.lub
 - amoksycylina z kwasem klawulanowym 625 mg co 8 godz./1g co 8-12 godz. p.o. lub 1,2 g co 8 godz. i.v. + cyprofloksacyna 500 mg co 12 godz. p.o. lub 400 mg co 12 godz. i.v.lub
 - lewofloksacyna 500 mg co 12-24 godz. p.o. lub i.v.
- czas stosowania antybiotyku:
 - czas leczenia z reguły powinien wynosić 3-5 dni; kuracja dłuższa niż 5 dni nie przynosi korzyści a jedynie zwiększa ryzyko działań niepożądanych [1,14]

2.4. POZASZPITALNE ZAPALENIE PŁUC

Kryteria rozpoznania zapalenia płuc [36,37]:

- zmiany radiologiczne:
 - nowe, progresywne zmiany w dwóch lub większej liczbie seryjnych zdjęć klatki piersiowej lub badaniach tomograficznych, w przypadku współwystępujących chorób serca lub płuc
 - w przypadku pacjentów bez chorób serca lub płuc wystarczające jest jedno badanie obrazowe

- oraz co najmniej jedno z poniższych:
 - gorączka $> 38,3^{\circ}\text{C}$ bez innej przyczyny
 - leukopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$) lub leukocytoza ($> 12.000/\text{mm}^3$)
- oraz co najmniej dwa z poniższych objawów:
 - pojawienie się ropnej wydzieliny
 - kaszel, duszność lub *tachypnoe*
 - patologiczne zmiany osłuchowe
 - pogorszenie wymiany gazowej (spadek oksygenacji lub zwiększone zapotrzebowanie na tlen) lub konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej

Diagnostyka mikrobiologiczna u pacjenta przyjmowanego do szpitala [17]:

- posiew płwociny i posiewy krwi należy pobrać u pacjentów:
 - z ciężkim przebiegiem klinicznym zakażenia (u pacjentów zaintubowanych należy pobrać bronchoaspirat/BAL)
 - z czynnikami ryzyka zakażenia wywołanego przez wielolekooporne drobnoustroje np. MRSA
- badanie na obecność antygenów *Legionella pneumophila* i *Streptococcus pneumoniae* w moczu:
 - nie należy rutynowo oznaczać obecności antygenów *Legionella pneumophila* i *Streptococcus pneumoniae* w moczu u osób dorosłych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc
 - należy rozważyć wykonanie badania na obecność antygenów *Legionella pneumophila* i *Streptococcus pneumoniae* w moczu u pacjentów z ciężką postacią zapalenia płuc
 - należy rozważyć wykonanie badania na obecność antygenów *Legionella pneumophila* w moczu u chorych z czynnikami ryzyka legionellozy np. niedawne podróże, zachorowanie związane z ogniskiem epidemicznym
- badanie genetyczne w kierunku grypy należy wykonać w okresie wzrostu zachorowań
- badanie w kierunku SARS-CoV-2 w okresie trwania epidemii

Antybiotykoterapia [1,17,38]:

- leczenie pozaszpitalnego zapalenia płuc powinno obejmować *Streptococcus pneumoniae* i odbywa się głównie przy zastosowaniu amoksycyliny, w ciężkich przypadkach – ceftriaksonu lub cefotaksymu

Leczenie ambulatoryjne (pozaszpitalne):

- antybiotykoterapia u chorych bez chorób współistniejących i czynników ryzyka zakażenia wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa* lub wielolekooporne drobnoustroje np. MRSA:
 - amoksycylina 1 g co 8 godz. p.o.

W niektórych przypadkach można rozważyć:

- doksycylinę 100 mg co 12 godz. p.o. - jeżeli lokalna lekooporność pneumokoków $< 20\%$
- klarytromycynę 500 mg co 12 godz. p.o. lub azytromycynę 500 mg w pierwszej dobie, następnie 250 mg co 24 godz. przez 4 dni lub 500 mg raz na dobę przez 3 dni - jeżeli lokalna lekooporność pneumokoków $< 20\%$
- antybiotykoterapia u chorych z chorobami współistniejącymi (przewlekłe choroby serca, płuc, wątroby, nerek, cukrzyca, alkoholizm, nowotwory, asplenia):
 - amoksycylina/kwas klawulanowy 1 g co 12 godz. p.o. lub 2,125 g co 12 godz. p.o. wraz z doksycyliną 100 mg co 12 godz. p.o.
 - amoksycylina/kwas klawulanowy 1 g co 12 godz. p.o. lub 2,125 g co 12 godz. p.o. wraz z makrolidem: klarytromycyną 500 mg co 12 godz. p.o. lub azytromycyną 500 mg p.o. w pierwszej dobie, następnie 250 mg co 24 godz. p.o.
 - lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. p.o.
 - moksifloksacyna 400 mg co 24 godz. p.o.

Leczenie szpitalne:

- pozaszpitalne zapalenie płuc wymagające hospitalizacji:
 - ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v. lub cefotaksym 2 g co 8 godz. i.v. wraz z makrolidem: azytromycyną 500 mg co 24 godz. i.v. lub klarytromycyną 500 mg co 12 godz. i.v.
 - lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. i.v./p.o.
 - moksifloksacyna 400 mg co 24 godz. i.v./p.o.
 - u pacjentów, u których stwierdzono obecność MRSA w drogach oddechowych w ciągu roku poprzedzającego hospitalizację, należy do jednego z powyższych schematów dołączyć wankomycynę (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v., następnie 30 mg/kg i.v. w 2-3 dawkach podzielonych) lub linezolid (600 mg co 12 godz. i.v./p.o.) do czasu uzyskania wyników badań mikrobiologicznych
 - u pacjentów, u których stwierdzono obecność *Pseudomonas aeruginosa* w drogach oddechowych w ciągu roku poprzedzającego hospitalizację, należy zastosować antybiotyk o aktywności przeciwpseudomonasowej do czasu uzyskania wyników badań mikrobiologicznych
- ciężkie pozaszpitalne zapalenie płuc:
 - szczegóły dotyczące rozpoznawania (kryteria rozpoznania), diagnostyki i terapii ciężkiego pozaszpitalnego zapalenia płuc w rozdziale 13.1.2.
- czas stosowania antybiotyku [1,17]:
 - czas leczenia zależy głównie od etiologii zakażenia i najczęściej, gdy etiologię zakażenia stanowi *Streptococcus pneumoniae* wynosi ok. 3 dni od momentu normalizacji temperatury ciała i stabilizacji stanu klinicznego (całkowity czas kuracji ok. 7 dni)
 - zakażenia powodowane przez drobnoustroje atypowe powinny być leczone 7-14 dni
 - dłuższego leczenia wymagają również zapalenia płuc powodowane przez *Staphylococcus aureus* – 14 dni

2.5. NIEPOWODZENIA TERAPEUTYCZNE W ZAPALENIU PŁUC

Rodzaje niepowodzeń terapeutycznych [18,19]:

- progresja zakażenia: w ciągu pierwszych 3 dni, pomimo wdrożonego leczenia dochodzi do pogorszenia stanu pacjenta, w szczególności rozwoju niewydolności oddechowej wymagającej wdrożenia wentylacji mechanicznej i/lub wstrząsu, wolniejszego niż spodziewane wycofywanie się zmian radiologicznych mimo uzyskanej stabilizacji klinicznej (ang. *slowly-resolving pneumonia*)
- niepoddające się leczeniu zapalenie płuc (ang. *non-responding pneumonia* - NRP) definiowane jako brak poprawy po 3-10 dniach leczenia; NRP jest definiowane również jako brak adekwatnej odpowiedzi klinicznej na leczenie rozumianej jako brak uzyskania stabilności klinicznej w oczekiwanym czasie

Prawidłowa odpowiedź na skuteczne leczenie zapalenia płuc:

- ocena odpowiedzi na leczenie jest prowadzona na podstawie uzyskania stabilizacji klinicznej przy zastosowaniu kryteriów Halma obejmujących [20]:
 - temperaturę $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$
 - akcję serca $\leq 100/\text{min}$
 - częstość oddechów $\leq 24/\text{min}$
 - ciśnienie skurczowe $\geq 90 \text{ mmHg}$
 - $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ lub $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$
 - normalny stan świadomości (jak przed zachorowaniem)
 - możliwość doustnego przyjmowania pokarmów

- średni czas potrzebny do stwierdzenia ustępowania objawów lub odchyleń [20]:

- gorączka: 2-4 dni
- kaszel: 4-9 dni
- trzeszczenia: 3-6 dni
- leukocytoza: 3-4 dni
- CRP: 1-3 dni

Na grupie 1424 chorych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc przyjmowanych do szpitala czas potrzebny do uzyskania stabilności klinicznej (normalizacja temperatury, tętno < 100/min, liczba oddechów < 24/min, saturacja krwi tętniczej > 90%, ciśnienie skurczowe krwi > 90 mmHg) wynosił średnio 4 dni i następował wyraźnie później u chorych z niewydolnością nerek, niewydolnością krążenia, przewlekłym zapaleniem oskrzeli, splątaniem i wielopłatowym zapaleniem [21].

Progresja zapalenia płuc:

- przyczyny progresji obejmują:
 - ciężką postać zakażenia: ryzyko progresji zakażenia mimo właściwej antybiotykoterapii jest stwierdzane u pacjentów z zaburzeniami świadomości, pH krwi tętniczej < 7.35, PaO₂ < 60 mmHg, obecność przewlekłej niewydolności krążenia
 - etiologię zakażenia stanowią drobnoustroje odporne na zastosowany antybiotyk; najczęstszą etiologię progresywnych, wczesnych zapaleń płuc stanowią pneumokoki, gronkowce oraz pałeczki Gram-ujemne
 - rozwój powikłań pod postacią ropni płuc lub ropniaka opłucnej
 - rozwój zakażenia szpitalnego (zmiana etiologii zakażenia, dotyczy do 25% przypadków progresji zapalenia płuc)
 - niewłaściwą wstępną diagnozę: obrzęk płuc, ARDS, zatorowość płucna, ostra choroba autoimmunologiczna np. toczeń układowy leczone jako pozaszpitalne zapalenie płuc [22-24]
- drobnoustroje odporne na zastosowany antybiotyk:
 - odporne na antybiotyki drobnoustroje obejmują pneumokoka opornego na penicyliny i cefalosporyny III generacji, metycylinoopornego gronkowca złocistego (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczki *Enterobacterales* produkujące β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL)
 - czynniki ryzyka zakażenia drobnoustrojem wielolekoopornym obejmują: pobyt w DPS/ZOL, hospitalizację w ciągu ostatnich 90 dni, przewlekłe schorzenia układu oddechowego [24]
 - w przypadku ciężkiego zapalenia płuc gdy wymagana jest hospitalizacja pacjenta - antybiotykiem z wyboru jest ceftriakson lub cefotaksym [1]
 - w przypadku wczesnego pogorszenia obrazu klinicznego u pacjentów leczonych ceftriaksonem/cefotaksymem z czynnikami ryzyka zakażenia wywołanego przez drobnoustroje wielolekooporne należy rozważyć zastosowanie meropenemu lub imipenemu z wankomycyną lub linezolidem

Postępowanie w niepoddającym się leczeniu zapaleniu płuc:

- przed postawieniem diagnozy NRP należy określić obecność czynników, które mogą opóźnić uzyskanie stabilizacji klinicznej do których należą:
 - podeszły wiek pacjenta
 - wyjściowa ciężkość PZP
 - obecność schorzeń towarzyszących głównie układu oddechowego i układu krążenia
- przyczyny NRP są zróżnicowane i podane w tabeli 3
- nie opracowano dotychczas jednolitego schematu diagnostycznego dla pacjentów z NRP, jednakże należy zaznaczyć, że poszerzenie diagnostyki powinno odbywać się głównie poprzez wykonanie tomografii komputerowej i badania bronchoskopowego

Tabela 3. Przyczyny niepowodzenia leczenia w pozaszpitalnym zapaleniu płuc wg British Thoracic Society [27]

Grupy przyczyn	Przyczyny
1. Niewłaściwa diagnoza	
częste	zator/zawał płuca, obrzęk płuc, rak płuca, rozstrzenia oskrzeli
rzadkie	eozynofilowe zapalenie płuc, krwotok pęcherzykowy, ciało obce, kryptogenne zapalenie płuc, wrodzone wady
2. Drobnoustroj oporny na zastosowany antybiotyk	drobnoustroje atypowe, pneumokok o wysokiej oporności na penicylinę i/lub makrolidy, MRSA
3. Niewłaściwe zastosowanie antybiotyku	zbyt niska dawka, niewłaściwe przyjmowanie antybiotyku przez chorego (pominięcie dawki itp.)
4. Zaburzenia lokalne lub układowe odporności	lokalne: rozstrzenia oskrzeli, obstrukcja oskrzela, aspiracja ogólne: neutropenia, HIV, steroidoterapia
5. Lokalne lub ogólne powikłania zapalenia płuc	płucne: wysięk opłucnowy/ropniak, ropień płuca, ARDS (ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i>) pozapłucne: zakażenia przerzutowe, sepsa

2.6. ZAPALENIA PŁUC U PACJENTÓW Z NIEDOBORAMI ODPORNOŚCI

Uwagi ogólne:

- etiologia zapaleń płuc u pacjentów z niedoborami odporności jest zróżnicowana i może być inna niż u pacjentów bez niedoborów odporności
- najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *Streptococcus pneumoniae*
- wcześnie wdrożona diagnostyka, ukierunkowana również na drobnoustroje oportunistyczne, jest kluczowa do wdrożenia skutecznego leczenia oraz zmniejszenia śmiertelności
- nie zaleca się wykonywania badań serologicznych, gdyż pacjenci z niedoborami odporności mogą nie reagować na zakażenia odpowiedzią immunologiczną obejmującą wytwarzanie przeciwciał
- w ocenie potencjalnych drobnoustrojów należy brać pod uwagę profilaktykę stosowaną u pacjenta np. szczepienie przeciwko pneumokokom, kotrimoksazol w profilaktyce zakażeń *Pneumocystis jirovecii*
- w różnicowaniu zmian zapalnych należy uwzględnić przyczyny nieinfekcyjne:
 - zator płucny
 - guz
 - powikłania poradiacyjne
 - powikłania po chemioterapii
 - krwotok pęcherzykowy
- tomografia komputerowa jest badaniem bardziej czułym w porównaniu do RTG i może wykazywać prawdopodobną etiologię
- ponieważ w większości przypadków leczenie oportunistycznego zapalenia płuc może odbywać się jako terapia empiryczna to w określaniu potencjalnych drobnoustrojów, które mogą stanowić etiologię zakażenia należy opierać się na następujących przesłankach:
 - rodzaj niedoboru odporności
 - ewolucja objawów klinicznych: obraz ostrego/podostrego/przewlekłego zakażenia
 - obraz tomografii komputerowej

Tabela 4. Etiologia oportunistycznych zapaleń płuc wg rodzaju niedoboru odporności [29]

Rodzaj niedoboru odporności	Główne przyczyny zapalenia płuc
neutropenia	<i>Staphylococcus aureus</i> bakterie Gram-ujemne w tym <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Aspergillus spp.</i> i inne grzyby pleśniowe
niedobory odporności komórkowej związane z limfocytami T: sterydoterapia, przeszczep narządu łitego, stosowanie czynników biologicznych: anty-TNF α , zakażenie wirusem HIV	<i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Nocardia spp.</i> zakażenia wirusowe CMV, VZV, HSV <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Histoplasma spp.</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> pasożyty (<i>Strongyloides spp.</i> , <i>Toxoplasma spp.</i>)
niedobory odporności humoralnej związane z limfocytami B: szpiczak mnogi, marskość wątroby, splenektomia, enteropatie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>

Przebieg kliniczny [28,29]:

- ewolucja objawów klinicznych a etiologia zakażenia:
 - ostry przebieg kliniczny: zakażenie bakteryjne w tym *Legionella spp.*, zakażenia o etiologii *Pneumocystis jirovecii*
 - podostry lub przewlekły przebieg kliniczny: *Aspergillus spp.*, wirusy (RSV, CMV), gruźlica lub prątki atypowe, *Nocardia spp.*, *Cryptococcus spp.*

Diagnostyka zakażenia oportunistycznego:

- diagnostyka radiologiczna:

RTG:

- badanie RTG jest niewystarczające w diagnostyce zapalenia płuc u pacjentów w immunosupresji
- wykonanie tomografii komputerowej jest w w/w grupie postępowaniem z wyboru

Tomografia komputerowa:

- badanie TK powinno być wykonane u każdego pacjenta z podejrzeniem oportunistycznego zapalenia płuc
- obraz TK może być pomocny w określeniu potencjalnej etiologii zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności [30,31,32]:
 - obraz „matowej szyby”: *Pneumocystis jirovecii*, CMV, HSV, RSV, SARS-CoV-2 i inne wirusy
 - obraz typu halo: najczęściej *Aspergillus spp.*, zdecydowanie rzadziej: towarzyszący septycznej zatorowości, *Mycobacterium avium*, *Coxiella burnetti*, wirusy HSV, VZV, CMV
 - obraz jamy: *Mycobacterium spp.*, *Nocardia spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*

- badanie bronchoskopowe [33]:

- powinno być wykonane u pacjenta z niedoborami odporności z naciekami płucnymi o nieustalonej etiologii, widocznymi w badaniu obrazowym, u którego stan kliniczny pozwala na jego wykonanie, gdyż:
 - etiologia zakażenia jest zróżnicowana i trudna do przewidzenia
 - opóźnienie w ustaleniu etiologii zakażenia o 5 dni zwiększa śmiertelność 3-krotnie

- badanie histopatologiczne [34]:

- przezskórna biopsja gruboigłowa, torakotomia lub torakoskopia są metodami z wyboru w pozyskiwaniu materiału

histopatologicznego u pacjentów z naciekami płucnymi o nieokreślonej etiologii, pomimo prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki mikrobiologicznej (badanie bronchoskopowe, BAL); nie zaleca się biopsji przeziściawiczej

- **diagnostyka mikrobiologiczna [34]:**

Badania mikrobiologiczne, których wykonanie należy rozważyć u pacjenta z niedoborami odporności:

- posiew płwociny
- posiewy krwi
- popłuczyny nosogardła lub wymaz z nosa (nosogardła): w kierunku wirusów grypy (w okresie zwiększonego zachorowania na grypę), RSV, SARS-CoV-2 (wymaz z nosogardła)
- badanie moczu: oznaczenie obecności antygeny *Legionella pneumophila* i *Streptococcus pneumoniae*
- krew, surowica: PCR w kierunku CMV, galaktomannan dla *Aspergillus spp.*
- materiał bronchoskopowy:
 - posiew w kierunku bakterii i grzybów
 - posiew w kierunku *Mycobacterium spp.* oraz PCR dla *Mycobacterium tuberculosis*
 - *Pneumocystis jirovecii* - PCR i barwienie
 - PCR dla CMV - badanie ilościowe
 - galaktomannan dla *Aspergillus spp.*
 - panele genetyczne oddechowe
- materiał pobrany w trakcie biopsji gruboigłowej/torakotomii/torakoskopii:
 - każdy wyhodowany patogen jest potencjalnym czynnikiem etiologicznym [34]

Terapia oportunistycznych zapaleń płuc:

- na powodzenie terapii główny wpływ ma wczesna i szeroka diagnostyka z następowym zastosowaniem terapii celowanej (tabela 5)
- niezmiernie istotne jest wdrożenie odpowiedniej diagnostyki w celu odróżnienia współistniejących infekcji oraz innych, nieinfekcyjnych schorzeń płuc
- w doborze terapii empirycznej należy dodatkowo uwzględnić:
 - rodzaj niedoboru odporności i związane z tym potencjalne czynniki etiologiczne
 - lokalną epidemiologię (wirusy oddechowe, gruźlica, w przypadku zakażeń szpitalnych – mapę mikrobiologiczną szpitala)
 - czynniki indywidualne pacjenta (wcześniejsze infekcje, ekspozycja zawodowa, odbyte podróże, szczepienia itd.)
- antybiotyki stosowane w profilaktyce u pacjentów z zaburzeniami odporności nie powinny być stosowane w ich terapii empirycznej
- zapalenie płuc u pacjentów z ciężką neutropenią [34]:
 - antybiotyk β -laktamowy aktywny wobec *Pseudomonas aeruginosa*: ceftazydim lub piperacylina z tazobaktamem lub cefepim lub karbapenem
 - antybiotyk aktywny wobec opornych pneumokoków: wankomycyna lub lewofloksacyna
 - dodatkowo u pacjentów z naciekami płucnymi nietypowymi dla pneumocystozy lub płatowego, bakteryjnego zapalenia płuc należy dodać lek o aktywności przeciw grzybom pleśniowym - worikonazol lub liposomalną postać amfoterycyny B (zwłaszcza u pacjentów, u których stosowano worikonazol lub posakonazol w profilaktyce)
 - u pacjentów, którzy nie otrzymywali profilaktyki *Pneumocystis jirovecii*, a u których obecne są zmiany typowe dla pneumocystozy, należy bezzwłocznie włączyć kotrimoksazol; terapię można włączyć przed wykonaniem bronchofiberoskopii
 - nie zaleca się w terapii empirycznej rutynowego stosowania leków przeciw CMV z wyjątkiem pacjentów z ciężkim upośledzeniem odporności komórkowej (chorzy w trakcie HSCT, chorzy w trakcie agresywnej chemioterapii guzów litych, pacjenci z wrodzonymi niedoborami odporności komórkowej); tu należy zastosować gancyklowir

2.7. LECZENIE ZAPALENIA PŁUC WG ZIDENTYFIKOWANEGO CZYNNIKA ETIOLOGICZNEGO

Tabela 5. Schematy leczenia zapalenia płuc zależnie od zidentyfikowanego czynnika etiologicznego

Drobnoustroj	Leczenie z wyboru	Leczenie alternatywne (w przypadku oporności na lek z wyboru, uczulenia)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	– amoksycylina 1 g co 8 godz. p.o. – penicylina i.v. w zależności od MIC ≤ 0,5 µg/ml: 2 mln co 6 godz. > 0,5-1 µg/ml: 4 mln co 6 godz. lub 2 mln co 4 godz. ≤ 2 µg/ml: 4 mln co 4 godz.	– ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v. – cefotaksym 1-2 g co 8 godz. i.v. – lewofloksacyna 500 mg co 12-24 godz. i.v. lub p.o. – moksifloksacyna 400 mg co 24 godz. p.o. – linezolid 600 mg co 12 godz. i.v. lub p.o. – wankomycyna 1 g co 12 godz. i.v. – teikoplanina pierwsza dawka 400 mg i.v., następnie 200 mg/dobę i.v.
<i>Haemophilus influenzae</i>	– amoksycylina 1 g co 8 godz. p.o. – amoksycylina/klawulanian 625 mg co 8 godz. p.o.	• w Polsce ok. 10% szczepów wytwarza β-laktamazy • inne skuteczne leki: – doksycyklina 100 mg co 12 godz. i.v. lub p.o. – cyprofloksacyna 400 mg co 8-12 godz. i.v. lub 750 mg co 12 godz. p.o. – azytromycyna 500 mg co 24 godz. i.v. lub p.o. przez min. 3 dni – cefuroksym 1,5 g co 8 godz. i.v. lub 500 mg co 12 godz. p.o. • ciężkie zakażenia o etiologii <i>Haemophilus influenzae</i> typu b jak zapalenie nagłośni powinno być leczone ceftriaksonem 2 g co 12 godz. i.v.
<i>Moraxella catarrhalis</i>	– amoksycylina/klawulanian 625 mg co 8 godz. p.o.	• prawie wszystkie szczepy produkują β-laktamazy • inne skuteczne leki: – kotrimoksazol 960 mg co 12 godz. i.v. lub p.o. – doksycyklina 100 mg co 12 godz. i.v. lub p.o. – cefalosporyny II-III generacji – cyprofloksacyna 400 mg co 8-12 godz. i.v. lub 750 mg co 12 godz. p.o.
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	– kloksacylina 2 g co 6 godz. i.v.	– cefazolina 2 g co 8 godz. i.v.
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	– wankomycyna dawka 15-20 mg/kg w przeliczeniu na aktualną wagę ciała podawana co 8-12 godz. i.v. – linezolid 600 mg co 12 godz. i.v. lub p.o.	– teikoplanina: trzy pierwsze dawki po 400 mg i.v. podawane w odstępie 12 godz., następnie 400 mg/dobę i.v. – ceftarolina 600 mg co 12 godz. i.v.
<i>Legionella pneumophila</i>	– lewofloksacyna 500 mg co 12-24 godz. i.v. lub p.o.	– azytromycyna 500 mg co 24 godz. p.o. lub i.v.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	– klarytromycyna 500 mg co 12 godz. p.o. – azytromycyna 500 mg co 24 godz. p.o.	– doksycyklina 100 mg co 12 godz. p.o.
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	– azytromycyna 500 mg co 24 godz. p.o. – lewofloksacyna 500 mg co 12-24 godz. i.v. lub p.o.	– doksycyklina 100 mg co 12 godz. p.o.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	– ceftazydym 2 g co 8 godz. i.v. – piperacylina/ tazobaktam 4,5 g i.v. co 6 godz.	– cefepim 2 g co 8 godz. i.v. – cyprofloksacyna 400 mg co 8-12 godz. i.v. – imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6 godz. i.v. – meropenem 1 g co 8 godz. i.v. – kolistyna: pierwsza dawka 9 mln IU i.v., następnie 4,5 mln IU co 12 godz. i.v. (przy MIC =2 należy zwiększyć dawkę do 12 mln IU na dobę)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	wg antybiogramu, lekowrażliwość trudna do przewidzenia, ale zazwyczaj wrażliwość na: – imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6 godz. i.v. – meropenem 1 g co 8 godz. i.v. – ampicylina/sulbaktam 3 g co 4-6 godz. i.v.	– kolistyna pierwsza dawka 9 mln IU i.v., następnie 4,5 mln IU co 12 godz. i.v. (przy MIC = 2 należy zwiększyć dawkę do 12 mln IU na dobę)
pałeczki <i>Enterobacterales</i>	– ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v. – cyprofloksacyna 400 mg co 8 godz. i.v. lub 750 mg co 12 godz. p.o.	– imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6 godz. i.v. – meropenem 1 g co 8 godz. i.v. – kolistyna: pierwsza dawka 9 mln IU i.v., następnie 4,5 mln IU co 12 godz. i.v. (przy MIC =2 należy zwiększyć dawkę do 12 mln IU co 24 godz.)
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	– kotrimoksazol 15mg/kg/dobę wg. trimetoprimu w dawkach podzielonych co 8 godz. i.v.	– pentamidyna 4 mg/kg co 24 godz. i.v. lub – prymachina 30 mg co 24 godz. i.v. + klindamycyna 600 mg co 8 godz. i.v.

Polecane rekomendacje:

- Hryniewicz W., Albrecht P., Radzikowski A. i wsp.: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Warszawa 2016. www.antybiotyki.edu.pl
- Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. i wsp.: Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e45-e67.
- NICE Pneumonia (community-acquired):antimicrobial prescribing. NICE guideline 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng138.
- Maschmeyer G., Carratala J., Buchheidt D. i wsp.: Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2015; 26: 21-33.

Piśmiennictwo:

1. Hryniewicz W., Albrecht P., Radzikowski A. i wsp.: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Warszawa 2016. www.antybiotyki.edu.pl
2. Harris A., Hicks L., Qaseem A. i wsp.: High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016; 164: 425-34.
3. Charlton C., Babady E., Ginocchio C. i wsp.: Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32: e00042-18.

4. Uyeki T., Bernstein H., Bradley J. i wsp.: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis , treatment , chemoprophylaxis and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 15; 68: 895-902.
5. Merckx J., Wali R., Schiller I. i wsp.: Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 167: 394-9.
6. United States Centers for Diseases Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
7. Grohskopf L., Sokolow L., Broder K. i wsp.: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices-United States, 2018-19 influenza season. *MMWR* 2018; 67: 1-20. doi: 10.15585/mmwr.rr6703a1
8. American Academy of Pediatrics: Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018-2019.
9. Sapey E., Stockley R.A.: COPD exacerbations 2: aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250-8. doi: 10.1136/thx.2005.041822
10. Sethi S., Evans N., Grant B.J. i wsp.: New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 465-471.
11. Blasi F., Legnani D., Lombardo V. i wsp.: *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6: 19-22.
12. Smith C.B., Golden C.A., Kanner R.E. i wsp.: Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 225-32. doi: 10.1164/arrd.1980.121.2.225
13. Hirschmann J.V.: Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest* 2000; 118: 193-203.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2019.
15. Snow V., Lascher S., Mottur-Pilson C.: Joint Expert Panel on Chronic Obstructive Pulmonary Disease of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine: Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 595-613.
16. Sethi S., Murphy T.F.: Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology – impact on approaches to risk stratification and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 861-882.
17. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. i wsp.: Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: e45-e67.
18. Aliberti S., Blasi F.: Clinical stability versus clinical failure in patients with community-acquired pneumonia. *Semin. Respir Crit Care Med* 2012; 33: 284-91.
19. Finch S., Chalmers J.: Brief clinical review: non-responding pneumonia. *Eur Med J Respir* 2014; 2: 104-11.
20. Halm E., Fine M., Marrie T. i wsp.: Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452-1457.
21. Menendez R.: Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1783-1790.
22. Hoogewerf M., Oosterheert J., Hak E. i wsp.: Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1097-1104.
23. Aliberti S., Amir A., Peyrani P. i wsp.: Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2008; 134: 955-962.

24. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N.: Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502-8.
25. Aliberti S., Cilloniz C., Chalmers J. i wsp.: Multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax* 2013; 68: 997-9.
26. Finch S., Chalmers J.: Brief clinical review: non-responding pneumonia. *Eur Med J Respir* 2014; 2: 104-11.
27. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. i wsp.: Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64: iii1–iii55.
28. Cunha B.: Infections in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15;2.
29. Glauser M., Pizzo P.: Management of infections in immunocompromised patients. *WB Saunders* 2000.
30. Miller W.T., Shah R.M.: Isolated Diffuse Ground-Glass Opacity in Thoracic CT: Causes and Clinical Presentation. *Am J Radiology* 2005; 184: 613-622.
31. Lee R.: CT halo sign: the spectrum of pulmonary diseases. *British J Radiology* 2005;78:862-5.
32. Gadkowski L.: Cavitary Pulmonary Disease. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:305-33.
33. Jain P.: Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004; 125: 712-22.
34. Maschmeyer G., Carratala J., Buchheidt D. i wsp.: Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2015; 26: 21-33.
35. UpToDate Feb 2020. Oseltamivir: Drug Information – Dosing: Renal Impairment in Adult.
36. CDC Device-associated Module PNEU. Pneumonia (Ventilator-associated and non-ventilator-associated Pneumonia). <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>
37. Ottosen J., Evans H.: Pneumonia: challenges in the definition, diagnosis, and management of disease. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 1305-17.
38. NICE Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. NICE guideline 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng138
39. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. Centers for Disease Control and Prevention. August 31, 2020. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
40. Grohskopf L.A., Alyanak E., Broder K.R. i wsp.: Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2020–21 Influenza Season. *MMWR Recommendations and Reports* 2020; 69: 1-24.

3. ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO

Szczegółowe informacje dotyczące leczenia zakażeń układu moczowego zawarte są na stronie internetowej NPOA: www.antybiotyku.edu.pl w dokumencie „Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych”.

3.1. BEZOBJAWOWY BAKTERIOMOCZ

Definicja:

- bezobjawowy bakteriomocz to znamieny bakteriomocz u osoby bez jakichkolwiek objawów klinicznych zakażenia dróg moczowych
- rozpoznawany jest w następujący sposób:
 - kobiety $\geq 10^5$ CFU/ml – dwa posiewy moczu pobranego ze środkowego strumienia
 - mężczyźni $\geq 10^5$ CFU/ml – jeden posiew moczu pobranego ze środkowego strumienia
 - kobiety i mężczyźni $\geq 10^2$ CFU/ml – posiew moczu pobrany przez świeżo założony cewnik
- bezobjawowy bakteriomocz u pacjentów zacewnikowanych w sposób ciągły lub przerywany stwierdzany jest na podstawie liczby bakterii $\geq 10^5$ CFU/ml w posiewie moczu pobranym przez świeżo założony cewnik, przy braku objawów klinicznych
- bezobjawowy bakteriomocz obserwuje się u około 5% młodych kobiet, u 16% kobiet i 19% mężczyzn powyżej 70 r.ż., u 50% kobiet i 40% mężczyzn przebywających w domach opieki oraz u prawie wszystkich osób zacewnikowanych ponad 2 tygodnie [1-5]

Standardy postępowania:

- bezobjawowy bakteriomocz stanowi wskazanie do antybiotykoterapii tylko w sytuacjach wyjątkowych, do których zalicza się [1,6]:
 - ciążę (stwierdzenie bezobjawowego bakteriomoczu w I trymestrze ciąży, związane jest z ponad 50% prawdopodobieństwem rozwoju ostrego cewkowego śródmiąższowego zapalenia nerek (OCŚZN) w III trymestrze, zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego i małej masy urodzeniowej dziecka)
 - planowany zabieg urologiczny (leczenie antybiotykiem zgodnym z posiewem moczu należy rozpocząć wieczorem w przeddzień zabiegu i kontynuować tylko w razie planowanego pozostawienia cewnika w drogach moczowych)
- nie należy stosować antybiotyków u osób z bezobjawowym bakteriomoczem w przypadku:
 - kobiet niebędących w ciąży
 - chorych na cukrzycę
 - osób w podeszłym wieku
 - chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego
 - chorych z cewnikiem w drogach moczowych
- leukocyturia współistniejąca z bezobjawowym bakteriomoczem również nie stanowi wskazania do leczenia przeciwdrobnoustrojowego

Polecane rekomendacje:

- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.
- Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F. i wsp.: Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019; 68: e83-110.

- Holecki M., Duława J., Hryniewicz W. i wsp.: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. NPOA 2015. www.antybiotyki.edu.pl

Piśmiennictwo:

1. Steward D.K., Wood G.L., Cohen R.L. i wsp.: Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *Am J Infect Control* 1985; 13: 154-160.
2. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.
3. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F. i wsp.: Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019; 68: e83-110.
4. Salvatore S., Cattoni E., Siesto G. i wsp.: Urinary tract infections in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156: 131-136.
5. Holecki M., Duława J., Hryniewicz W. i wsp.: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. NPOA 2015. www.antybiotyki.edu.pl
6. Hooton T.: Urinary tract infection in adults. In: Comprehensive Clinical Nephrology (5-th edition). Floege J., Johnson R., Feehally J. (edit.). Elsevier 2015.

3.2. OSTRE NIEPOWIKŁANE BAKTERYJNE CEWKOWO-ŚRÓDMIAŻSZOWE ZAPALENIE NEREK U MŁODYCH KOBIET (DAWNIEJ PYELONEPHRITIS – ODMIEDNICZKOWE ZAPALENIE NEREK)

Definicja:

- zakażenie górnego odcinka dróg moczowych (najczęściej jednostronne) u kobiet bez dodatkowych czynników ryzyka (w tym ciąży) będące następstwem zakażenia wstępującego z dolnego odcinka dróg moczowych i powodujące objawy kliniczne
- u większości kobiet nieprzebywających w szpitalu czynnikiem etiologicznym jest *Escherichia coli* (do 95%) [1,2]

Diagnostyka/diagnostyka mikrobiologiczna:

- rozpoznanie stawia się na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych, takich jak: ból okolicy lędźwiowej (o różnym nasileniu), ból brzucha i podbrzusza, bolesność podczas wstrząsania okolicy lędźwiowej (objaw Goldflama), gorączka (> 38°C), dreszcze, pogorszenie samopoczucia, nudności, wymioty
- leukocyturia występuje prawie zawsze
- posiewy są dodatnie w ponad 90% przypadków, a bakteriomocz zwykle jest znamienny
- badania obrazowe należy wykonać w razie wątpliwości co do rozpoznania, podejrzenia powikłanego OCŚZN, gorączki utrzymującej się powyżej 48 godz., gwałtownego pogorszenia stanu ogólnego (mimo stosowanego dotychczas leczenia)
- w każdym przypadku OCŚZN należy wykonać posiew moczu a w przypadkach ciężkich, wymagających hospitalizacji dodatkowo posiew krwi [3]
- kontrolne posiewy moczu należy wykonać u chorych, u których objawy kliniczne zakażenia nie wycofały się po 3 dniach leczenia lub nawróciły w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia [3]

Antybiotykoterapia:

- decyzja o sposobie i miejscu leczenia chorego zależy od stopnia ciężkości choroby oraz możliwości leczenia w warunkach ambulatoryjnych
- leczenie ma początkowo charakter empiryczny, które optymalizuje się po uzyskaniu wyniku posiewu moczu i antybiogramu
- w razie zakażeń o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym leczenie może przebiegać w warunkach ambulatoryjnych

- lekami pierwszego wyboru są fluorochinolony
- zaleca się empiryczne leczenie antybiotykami drogą doustną, zwykle przez 7-14 dni; w razie zastosowania większej dawki fluorochinolonów czas leczenia może wynosić 5 dni
- w razie uporczywych wymiotów, nieustępowania lub nasilenia objawów klinicznych, ciąży lub braku współpracy pacjenta, a także wątpliwości co do rozpoznania zaleca się hospitalizację; choremu wymagającym leczenia szpitalnego podaje się zwykle antybiotyk dożylnie
- po uzyskaniu poprawy stanu ogólnego i ustąpieniu gorączki można zmienić drogę podawania antybiotyku z dożylnej na doustną
- postępowanie wspomagające obejmuje: odpoczynek w łóżku, adekwatne nawodnienie, doraźnie leki przeciwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwwymiotne

Antybiotyki stosowane w empirycznej terapii doustnej OCŚZN [3-8]:

- cefaleksyna 1 g co 8 godz.
- cefuroksym 500 mg co 12 godz.
- leki stosowane, gdy znana jest lekowrażliwość:
 - kotrimoksazol 960 mg co 12 godz.
 - amoksycylina/kwas klawulanowy 500/125 mg co 8 godz.

Antybiotyki stosowane w empirycznej terapii dożylnej OCŚZN [3-8]:

- leki I-go wyboru:
 - cefotaksym 2 g co 8 godz.
 - ceftriakson 1-2 g co 24 godz.
 - lewofloksacyna 250-750 mg co 24 godz.
 - cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz.
- leki II-go wyboru:
 - cefepim 1-2 g co 12 godz.
 - piperacylina/tazobaktam 2,25-4,5 g co 8 godz.
 - gentamycyna 5 mg/kg co 24 godz. + cefotaksym/ceftriakson
 - amikacyna 15 mg/kg co 24 godz. + cefotaksym/ceftriakson
- leczenie u pacjentów z czynnikami ryzyka zakażenia wywołanego przez szczepy wielolekooporne:
 - meropenem 1 g co 8 godz.
 - imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6-8 godz.

Fitoterapia [9-11]:

- w ostatnich latach pojawiło się kilka prac oceniających potencjał preparatów ziołowych (fitoterapia) w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych, wskazujących ich skuteczność kliniczną nie mniejszą, niż w grupie kontrolnej, w której stosowano chemioterapeutyki lub antybiotyki (w tym wypadku kotrimoksazol i fosfomycynę)
- wykazano również, że na skuteczność leczenia preparatem ziołowym nie wpływał: wiek pacjentek, aktywność seksualna, leczenie hormonalne
- wydaje się więc, że zastosowanie preparatów ziołowych opartych na ziele tysięcznika, korzeniu lubczyka i liściu rozmarynu (Canephron) 3 x 2 tabl. przez 7 dni można rozważyć jako próbę alternatywnego postępowania w leczeniu niepowikłanego zakażenia pęcherza moczowego u kobiet, nie mniej jednak zbyt mało jest danych, aby takie postępowanie zalecać jako standardowe

Polecane rekomendacje:

- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.
- Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline 2018. www.nice.org.uk/guidance/ng111.

Piśmiennictwo:

1. Salvatore S., Cattoni E., Siesto G. i wsp.: Urinary tract infections in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156: 131-136.
2. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. i wsp.: International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103-120.
3. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.
4. Hooton T.M., Bradley S.F., Cardenas D.D. i wsp.: Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625-63.
5. Kass E.H.: Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. *Arch Intern Med* 1957; 100: 709-14.
6. Alidjanov J.F., Abdufattaev U.A., Makhsudov S.A. i wsp.: The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment. *Urol Int* 2016; 97: 402-409.
7. Alidjanov J.F., Abdufattaev U.A., Makhsudov S.A. i wsp.: New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int* 2014; 92: 230-236.
8. Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline 2018. www.nice.org.uk/guidance/ng111.
9. Stange R. i wsp. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing *Tropaeoli majoris* herba and *Armoraciae rusticanae* radix with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. *Res Rep Urol* 2017; 9: 43-50.
10. Naber K. i wsp. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women – a pilot study. *Planta Med* 2013; 79-PB1.
11. Wagenlehner F. i wsp. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int* 2018; 101: 327-336.

3.3. POWIKŁANE ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO**Definicja:**

- zakażenie układu moczowego należy traktować jako powikłane, jeżeli występuje u osoby z anatomicznym lub czynnościowym zaburzeniem utrudniającym odpływ moczu, bądź z upośledzeniem ogólnoustrojowych lub miejscowych mechanizmów obronnych
- zakażenie można uznać za powikłane, jeśli stwierdza się [1-4]:
 - przeszkodę w drogach moczowych (złóg, guz, zwężenie, uchyłki pęcherza moczowego, torbiele nerek, przetoki, wstawki jelitowe i inne)
 - zaburzenia czynnościowe (pęcherz neurogenny, refluks pęcherzowo-moczowodowy)
 - ciało obce w drogach moczowych (cewnik, cewnik moczowodowy DJ, nefrostomia)
 - każdą przewlekłą chorobę nerek

- leczenie immunosupresyjne
- patogeny lekooporne
- zakażenia szpitalne
- do czynników ryzyka zakażenia powikłanego zalicza się również [1-4]:
 - płeć męską
 - ciążę
 - połóg
 - cukrzycę
 - podeszły wiek

Diagnostyka/diagnostyka mikrobiologiczna:

- w każdym przypadku rozpoznania lub podejrzenia powikłanego ZUM należy wykonać badania podstawowe (m.in. morfologię krwi obwodowej, CRP, badanie ogólne moczu), posiewy moczu oraz ocenić czynność nerek (stężenie kreatyniny i na jej podstawie, wielkość przesączania kłębuszkowego) [1-4]
- każdorazowo należy wykonać USG jamy brzusznej w celu wykluczenia obecności przeszkody w odpływie moczu (np. kamicy, zastoju, torbieli, wad rozwojowych) lub rozpoznania powikłań (ropień nerki lub ropień okołonerkowy)
- wskazania do wykonania innych badań obrazowych (TK, MRI) obejmują przede wszystkim: podejrzenie ropnia nerki, ropnia okołonerkowego, roponercza, zgorzeliowego śródmięszowego zapalenia nerek, martwicy brodawek nerkowych, innych nieprawidłowości w obrębie jamy brzusznej i miednicy małej, rozpoznanie nieprawidłowości dróg moczowych będących przyczyną ZUM [1-4]

Antybiotykoterapia:

- w leczeniu empirycznym obowiązują takie same zasady jak w przypadku niepowikłanego OCŚZN, a czas leczenia wynosi średnio 7-14 dni
- w wybranych sytuacjach, uwzględniając stan kliniczny chorego, czas leczenia wydłuża się do 21 dni [2-3]
- w razie nieskuteczności takiego postępowania oraz niedostępności wyników posiewu moczu powinno podać się antybiotyki o szerokim spektrum działania i aktywności wobec *Pseudomonas spp.* i *Proteus spp.* (np. ceftazydym, piperacylina/tazobaktam, karbapenemy w połączeniu z aminoglikozydem lub bez) [2-3]
- w wielu przypadkach podstawowe znaczenie ma interwencja urologiczna, mająca na celu usunięcie przeszkody w odpływie moczu lub innych nieprawidłowości w drogach moczowych (w takiej sytuacji leczenie przeciwdrobnoustrojowe jest postępowaniem uzupełniającym)
- Antybiotyki stosowane w dożylniej terapii empirycznej u chorych z powikłanym ZUM, innym niż zapalenie pęcherza moczowego [2-4]:
- leki I-go wyboru:
 - lewofloksacyna 250-750 mg co 24 godz.
 - cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz.
 - ceftriakson 1-2 g co 24 godz.
 - cefepim 1-2 g co 12 godz.
 - gentamycyna (+ amoksycylina/kwas klawulanowy) 3-5 mg/kg co 24 godz.
 - amikacyna 15 mg/kg co 24 godz. lub 7,5 mg/kg co 12 godz. (maksymalna dawka 1,5 g/dobę)
 - ampicylina/sulbaktam 1,5 g co 6 godz.
- leki II-wyboru: po uzyskaniu wyniku posiewu z antybiogramem lub u osób z czynnikami ryzyka MDRO:
 - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 8 godz.

- meropenem 1 g co 8 godz.
- imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6-8 godz.
- ertapenem 1 g co 24 godz.
- aztreonam 1 g co 8-12 godz.
- wankomycyna 1 g co 12 godz.

Polecane rekomendacje:

- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.

Piśmiennictwo:

1. Holecki M, Chudek J.: Postępowanie w zakażeniu układu moczowego – rekomendacje 2017. *Medycyna po Dyplomie* 2018.
2. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.
3. Holecki M., Duława J., Hryniewicz W. i wsp.: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. NPOA 2015. www.antybiotyki.edu.pl
4. Hooton T.: Urinary tract infection in adults. In: *Comprehensive Clinical Nephrology* (5-th edition). Floege J., Johnson R., Feehally J. (edit.), Elsevier, 2015.

3.4. UROSEPSA

- Informacje dotyczące antybiotykoterapii w urosepsie pozaszpitalnej i szpitalnej zawarte są w rozdziale 13.1.4. „Sepsa/wstrząs septyczny”.

3.5. ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO ZWIĄZANE Z CEWNIKIEM ZAŁOŻONYM DO PĘCHERZA MOCZOWEGO

Rozpoznanie [1-4]:

- rozpoznanie ZUM u chorych z cewnikiem w drogach moczowych ustala się na podstawie objawów klinicznych, typowych zmian w badaniu ogólnym moczu i stwierdzenia znamiennego bakteriomoczu ($\geq 10^3$ CFU/ml moczu)
- nie zaleca się wykonywania badań mikrobiologicznych u pacjentów bez objawów zakażenia, z wyjątkiem kobiet w ciąży i chorych przed zabiegiem urologicznym

Czynniki ryzyka wystąpienia ZUM związanego z obecnością cewnika moczowego:

- przedłużający się czas cewnikowania (szczególnie > 10 dni)
- kolonizacja worka cewnika
- biegunka
- cukrzyca
- płeć żeńska
- przewlekła choroba nerek
- nieprzestrzeganie zasad aseptyki podczas zakładania cewnika
- stan upośledzonej odporności

Etiologia/diagnostyka mikrobiologiczna [1-4]:

- najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *Escherichia coli*
- *Proteus spp.* i *Pseudomonas spp.* są najczęściej izolowanymi drobnoustrojami z biofilmu powlekającego cewnik moczowy
- nie zaleca się wykonywania badań mikrobiologicznych u pacjentów bez objawów zakażenia z wyjątkiem kobiet będących w ciąży i chorych przed zabiegiem urologicznym
- mocz na posiew powinien być pobierany przez świeżo założony cewnik moczowy

Antybiotykoterapia profilaktyczna:

- nie zaleca się stosowania profilaktycznego antybiotyków u pacjentów z cewnikiem moczowym
- profilaktyczne podanie antybiotyku należy rozważyć jedynie w razie bakteriomoczu zacewnikowanych chorych po zabiegach urologicznych; w tych sytuacjach zalecane jest jednorazowe podanie ceftriaksonu 1 g i.v. 1-2 godz. przed usunięciem cewnika

Antybiotykoterapia empiryczna [5,6]:

- zależna jest od czynników ryzyka zakażenia MDRO

Zasady leczenia chorych z ZUM i cewnikiem w pęcherzu moczowym [5]:

- należy rozważyć usunięcie cewnika
- w sytuacji braku możliwości usunięcia cewnika, należy zmienić cewnik na nowy tak szybko jak to możliwe, zwłaszcza jeżeli cewnik ma więcej niż 7 dni

Czas stosowania antybiotyku [1-6]:

- stosowanie antybiotykoterapii przez 7 dni u chorych z szybko ustępującymi objawami
- stosowanie antybiotykoterapii przez 10-14 dni przy dłuższej utrzymujących się objawach bez względu na to czy cewnik został usunięty
- stosowanie lewofloksacyny przez 5 dni (u chorych niebędących w stanie ciężkim)
- stosowanie antybiotykoterapii przez 3 dni u kobiet < 65 r.ż, u których cewnik został usunięty i które nie prezentują objawów zakażenia górnych dróg moczowych

Zapobieganie ZUM u chorych z cewnikiem moczowym:

- nie należy podawać leków przeciwdrobnoustrojowych jako profilaktyki zakażenia
- w celu zapobiegania ZUM u chorych z cewnikiem w drogach moczowych należy:
 - cewnikować tylko w sytuacji bezwzględnej konieczności
 - utrzymywać cewnik w pęcherzu możliwie jak najkrócej
 - wprowadzać cewnik przy użyciu jałowego sprzętu z zachowaniem zasad aseptyki
 - utrzymywać szczelność układu cewnik-dren-zbiornik

Polecane rekomendacje:

- Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing. NICE guideline 2018. www.nice.org.uk/guidance/ng113.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.
- Hooton T.M., Bradley S.F., Cardenas D.D. i wsp.: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625-663.

Piśmiennictwo:

1. Hooton T.M., Bradley S.F., Cardenas D.D. i wsp.: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625-663.
 2. Nicolle L.: Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014; 3: 23.
 3. Lo E., Nicolle L., Classen D. i wsp.: Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: update 2014 *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 5: 464-479.
 4. Loeb M., Hunt D., O'Halloran K. i wsp.: Stop orders to reduce inappropriate urinary catheterization in hospitalized patients: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2008; 23: 816-820.
 5. Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing. NICE guideline 2018. www.nice.org.uk/guidance/ng113.
 6. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.
-

4. WYBRANE ZAKAŻENIA SKÓRY I TKANEK MIĘKKICH

- zakażenia skóry i tkanek miękkich obejmują wiele różnych stanów chorobowych dotyczących skóry i tkanek leżących głębiej (tkanka podskórna, powięź, mięśnie)
- z uwagi na różnorodność obrazu klinicznego zakażenia te dzielone są w zależności od:
 - ciężkości przebiegu: łagodne, umiarkowane, ciężkie
 - rozległości anatomicznej infekcji: powierzchowne, głębokie
 - stopnia uszkodzenia tkanek: martwicze, niemartwicze
 - charakteru zakażenia: ropne, nieropne
- wszystkie powyższe podziały powinny być niezależnie stosowane w ocenie pacjenta z zakażeniem skóry i tkanek miękkich
- ze względu na sposób postępowania optymalny wydaje się podział zakażeń skóry i tkanki podskórnej na:
 - zakażenie miejsca operowanego (rany pooperacyjne)
 - zakażenie niemartwicze (róża, *cellulitis*, liszajec (*impetigo*), czyrak, ropień, ropień mnogi)
 - zakażenie martwicze (martwicy *cellulitis*, zapalenie powięzi, zgorzel Fourniera, zapalenie mięśni, w tym zgorzel gazowa)
 - zakażenia przebiegające w obrębie uszkodzonej skóry (rany oparzeniowe, rany związane z ugryzieniami, zakażenia stopy cukrzycowej, odleżyny i owrzodzenia towarzyszące chorobom naczyń żylnych)

4.1. ZAKAŻENIA MIEJSCA OPEROWANEGO (RANY POOPERACYJNEJ)

Zakażenia miejsca operowanego są najczęstszymi zakażeniami związanymi z opieką zdrowotną, stąd zapobieganie im stało się globalnym priorytetem. Zarówno WHO jak i NICE oraz CDC opublikowało szereg rekomendacji zapobiegania zakażeniom miejsca operowanego [10-13]. Wytyczne te zawierają zalecenia dotyczące postępowania w okresie okołoperacyjnym, gdzie jednym z kluczowych elementów tej prewencji jest odpowiednie stosowanie profilaktyki antybiotykowej (rozdział 14.1).

- ze względu na zajęcie poszczególnych, anatomicznych struktur zakażenia miejsca operowanego można podzielić na:
 - powierzchowne
 - głębokie
 - narządowe/operowanej przestrzeni
- zakażenia narządowe nie należą do zakażeń skóry i tkanek miękkich

Standardy postępowania w zakażeniach miejsca operowanego [1-3]:

- prawidłowe leczenie zakażenia miejsca operowanego powinno zawierać:
 - otwarcie i oczyszczenie/drenaż zakażonej rany
 - usunięcie martwiczych tkanek
 - usunięcie zainfekowanych materiałów
 - nacięcie i drenaż ropnia
 - prawidłową opiekę nad raną
 - leczenie towarzyszących objawów ogólnych
 - prawidłową antybiotykoterapię
- podanie antybiotyku w zakażeniach miejsca operowanego nie jest rutynowo zalecane

- wiele z zakażeń miejsca operowanego wymaga jedynie interwencji chirurgicznej (otwarcie, oczyszczenie, nacięcie, drenaż)

Wskazania do zastosowania antybiotyku [1-4]:

Antybiotyk w zakażeniach miejsca operowanego rekomenduje się:

- w sytuacji, gdy występuje naciek zapalny > 5 cm od brzegów rany
- w sytuacji, gdy obecne są jakiegokolwiek objawy ogólne zakażenia (np.: gorączka > 38,5°C, tętno > 100/min, WBC > 12.000/ μ L) lub objawy niewydolności narządowej (np.: hipotensja, oliguria, zaburzenia świadomości)
- w zakażeniach głębokich
- w sytuacji braku lub niepełnej kontroli źródła zakażenia
- u pacjentów w immunosupresji

Diagnostyka mikrobiologiczna [1-2,18]:

- diagnostyka mikrobiologiczna powinna być wdrożona zawsze, gdy zachodzi konieczność leczenia antybiotykiem (wskaźania do antybiotykoterapii omówiono powyżej)
- materiały do badań mikrobiologicznych powinny być pobierane w trakcie wstępnego, chirurgicznego opracowywania zakażonego miejsca operowanego
- materiał do badań mikrobiologicznych mogą stanowić:
 - płyn/ropa/tkanka z zainfekowanego miejsca
 - biopsjaty lub aspiraty z zainfekowanych tkanek
 - zawartość pęcherzy, jeżeli są obecne
 - krew
 - wymazy z zainfekowanych miejsc (najmniej diagnostyczny materiał)
- posiewy krwi należy pobrać u:
 - pacjentów z objawami ogólnymi zakażenia
 - pacjentów z zakażeniami przebiegającymi z martwicą (w zakażeniach niemartwiczych posiewy krwi są rzadko dodatnie)
 - pacjentów z sepsą lub wstrząsem septycznym
 - pacjentów z niedoborami odporności
- wynik barwienia metodą Grama preparatu bezpośredniego z pobranego materiału może być pomocny w doborze antybiotykoterapii empirycznej

Antybiotykoterapia [1-3]:

- wybór antybiotyku powinien uwzględniać:
 - lokalizację miejsca operowanego
 - lokalną lekowrażliwość
- wybór antybiotyku w oparciu o lokalizację miejsca operowanego (tabela 6):
 - zakażenia ran będących następstwem czystych procedur chirurgicznych np. w obrębie głowy, szyi, kończyn lub tułowia (z wyjątkiem okolic pach i krocza) najczęściej powodowane są przez gronkowce i paciorkowce
 - zakażenia związane z zabiegami w obrębie: przewodu pokarmowego, układu rozrodczego żeńskiego, okolic pach lub krocza, często mają etiologię mieszaną, z udziałem bakterii Gram-ujemnych, Gram-dodatnich i beztlenowych
 - zakażenia związane z zabiegami w obrębie błon śluzowych, układu oddechowego, przewodu pokarmowego, dróg rodnych mogą być powodowane zarówno przez bakterie tlenowe jak i beztlenowe
- wybór antybiotyku z uwzględnieniem lokalnej lekowrażliwości:
 - w przypadku podejrzenia zakażenia gronkowcowego można zastosować: kloksacylinę lub cefazolinę, a w oddziałach

o częstym występowaniu *Staphylococcus aureus* MRSA (> 20%) w terapii empirycznej uzasadnione jest zastosowanie: glikopeptydu lub linezolidu lub daptomycyny lub ceftaroliny

- w przypadku podejrzenia zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi antybiotykiem pierwszego rzutu może być cefalosporyna II lub III generacji lub fluorochinolon (uwzględniając odsetek szczepów opornych), natomiast w oddziałach o częstym występowaniu szczepów ESBL-dodatnich uzasadnione jest zastosowanie karbapenemów

Tabela 6. Terapię empiryczną zakażeń miejsca operowanego w zależności od lokalizacji anatomicznej [1]

Operacje w obrębie układu pokarmowego lub moczowo-płciowego
monoterapia: piperacylina z tazobaktamem 4.5 g co 6-8 godz. i.v. imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6 godz. i.v. meropenem 1 g co 8 godz. i.v. ertapenem 1 g co 24 godz. i.v. terapia skojarzona: ceftriakson 1 g co 12-24 godz. i.v. + metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz. i.v. lub 750 mg co 12 godz. p.o. + metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v./p.o.
Operacje w obrębie głowy, kończyn lub tułowia (z wyjątkiem pach i krocza)
kloksacylina 1-2 g co 4-6 godz. i.v. cefazolina 1-2 g co 8 godz. i.v. wankomycyna 15 mg/kg co 12 godz. i.v. cefaleksyna 0,5-1 g co 6-8 godz. p.o. cefadrokryl 500 mg co 12 godz. p.o. trimetoprim-sulfametoksazol 960 mg co 6 godz. p.o.
Operacje w okolicy pach i krocza
ceftriakson 1 g co 12-24 godz. i.v. + metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz. i.v. lub 750 mg co 12 godz. p.o. + metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v./p.o.

4.2. ZAKAŻENIA NIEMARTWICZE SKÓRY I TKANEK MIĘKKICH:

Tabela 7. Terapia empiryczna zakażeń niemartwicznych skóry i tkanki podskórnej [1-4]

	Etiologia	Postępowanie terapeutyczne
Róża	paciorkowce β -hemolizujące zwykle <i>Streptococcus pyogenes</i> , rzadziej paciorkowce grupy B, C, G	- posiewy: krwi, aspiratów, bioptatów i wymazów nie są rutynowo rekomendowane - można rozważyć wykonanie w/w badań u pacjentów: - z niedoborami odporności - z ciężkim zakażeniem - nieskuteczną dotychczasową terapią - rekomendowane antybiotyki: - penicylina G 4-5 mln. j. co 4-6 godz. i.v. w przypadku braku odpowiedzi klinicznej: - kloksacylina 1-2 g co 6-8 godz. i.v. - cefazolina 1-2 g co 8 godz. i.v. w przypadku alergii na penicylinę: - klindamycyna 900-1200 mg co 8 godz. i.v. /600 mg co 8 godz. p.o. - klartromycyna 500 mg co 12 godz. i.v./p.o. - moksifloksacyna 400 mg co 12 godz. i.v./p.o. - czas stosowania antybiotyku: 10 dni
Róża nawrotowa (profilaktyka nawrotu)	paciorkowce β -hemolizujące zwykle <i>Streptococcus pyogenes</i> , rzadziej paciorkowce z grupy B, C, G	- profilaktyka jest zalecana u osób z 3-4 epizodami róży w ciągu roku - należy zidentyfikować i leczyć czynniki predysponujące (np.: obrzęki, otyłość, niewydolność żylną, zmiany skórne) - rekomendowane antybiotyki: - fenoksymetylpenicylina 0,5-1 mln.j. co 12 godz. p.o. - penicylina benzatynowa 1.2 mln.j. i.m. co 2-3 tyg. - klartromycyna 250-500 mg co 24 godz. p.o. - czas stosowania profilaktyki jest różnie definiowany; zazwyczaj jest to 6-12 miesięcy; należy ją stosować do ustąpienia czynników predysponujących
Cellulitis – postać ograniczona (zakażenie niemartwiczne)	paciorkowce β -hemolizujące gł. <i>Streptococcus pyogenes</i> , rzadziej <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	- posiewy: krwi, aspiratów, bioptatów i wymazów nie są rutynowo rekomendowane - należy rozważyć wykonanie w/w badań u pacjentów: - z niedoborami odporności - z ciężką postacią zakażenia - z nieskuteczną dotychczasową terapią - leczenie w warunkach ambulatoryjnych jest zalecane u pacjentów bez objawów ogólnych infekcji, stabilnych klinicznie, bez zaburzeń świadomości - rekomendowane antybiotyki – postać łagodna, leczenie doustne: - cefaleksyna 0,5-1 g co 6-8 godz. p.o. - cefadroksyl 1 g co 12 godz. p.o. - klindamycyna 600 mg co 8 godz. p.o. - rekomendowane antybiotyki – postać łagodna/umiarkowana, leczenie dożylne: - cefazolina 1-2 g co 8 godz. i.v. - kloksacylina 1-2 g co 4-6 godz. i.v. - klindamycyna 600-900 mg co 8 godz. i.v. - cefuroksym 0.75-1.5 g co 8 godz. i.v. - rekomendowane antybiotyki – postać ciężka: rozdział 4.3. - u osób z czynnikami ryzyka MRSA, które nie odpowiedziały na wstępną antybiotykoterapię, osób z niedoborami odporności - należy rozważyć podanie antybiotyku aktywnego wobec MRSA - czas stosowania antybiotyku to zazwyczaj 5-7 dni; można go wydłużyć jeżeli obserwujemy się w tym czasie niewielką poprawę kliniczną

Liszajec (<i>impetigo</i>)	<i>Staphylococcus aureus</i> , paciorkowce gł. <i>Streptococcus pyogenes</i>	- wybór metody leczenia (leczenie miejscowe lub ogólne) zależy przede wszystkim od rozległości i lokalizacji zmian skórnych - rekomendowane antybiotyki - <u>postać ograniczona, niepowikłana</u>– leczenie miejscowe: - mupirocyna - kwasy fusydowy - rekomendowane antybiotyki - leczenie ogólne: - cefaleksyna 0,5-1 g co 6 godz. p.o. - kloksacylina 0,5-1 g co 6 godz. p.o. - fenoksymetylpenicylina 1,5 mln j.m. co 8-12 godz. p.o. – przy potwierdzonej etiologii paciorkowcowej - u osób z potwierdzonym zakażeniem MRSA rekomenduje się: - klindamycynę 600 mg co 8 godz. p.o. - doksycylinę 100 mg co 12 godz. p.o. - kotrimoksazol 960 mg co 12 godz. p.o. - czas stosowania antybiotyku: miejscowo - 5 dni, ogólnie - 7 dni
Czyrak/czyrak gromadny	<i>Staphylococcus aureus</i>	- podstawowe leczenie: nacięcie i drenaż - wskazania do podania antybiotyku: - objawy ogólne infekcji: np. gorączka > 38°C lub < 36°C, tętno > 90/min, <i>tachypnoe</i> > 24 oddechów/min., WBC > 12.000/μL lub WBC < 4.000/μL - rekomendowane antybiotyki – leczenie dożylne: - cefazolina 1-2 g co 8-12 godz. i.v. - kloksacylina 1-2 g co 6-8 godz. i.v. - cefuroksym 0.75-1.5 g co 8 godz. i.v. - klindamycyna 600 mg co 8 godz. i.v. - rekomendowane antybiotyki – leczenie doustne: - cefaleksyna 0,5-1 g co 6-8 godz. p.o. - cefadroksyl 1 g co 12 godz. p.o. - cefuroksym 500 mg co 12 godz. p.o. - klindamycyna 600 mg co 8 godz. p.o. - czas stosowania antybiotyku: 5-7 dni - u osób z czynnikami ryzyka MRSA, które nie odpowiedziały na wstępną antybiotykoterapię, osób z niedoborami odporności oraz z objawami wstrząsu należy podać antybiotyk aktywny wobec MRSA

Ropień	<i>Staphylococcus aureus</i>	• podstawowe leczenie: nacięcie i drenaż • nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków • wskazania do podania antybiotyku: · immunosupresja · ropień twarzy lub ręki · ropień nawracający · masywny naciek zapalny · niepełne zaopatrzenie chirurgiczne · objawy ogólne infekcji: - np. gorączka > 38°C lub < 36°C, tętno > 90/min, <i>tachypnoe</i> > 24 oddechów/min., WBC > 12.000/μL lub WBC < 4.000/μL • rekomendowane antybiotyki – leczenie dożylne: · cefazolina 1-2 g co 8 godz. i.v. · kloksacylina 1-2 g co 4-6 godz. i.v. · ropnie głębokie z udziałem beztlenowców, alergia na penicylinę: - klindamycyna 600-1200 mg co 8 godz. i.v. · w przypadku podejrzenia współistnienia flory Gram-ujemnej: cefuroksym 0.75-1.5 g co 8 godz. i.v. • rekomendowane antybiotyki – leczenie doustne: · cefaleksyna 0,5-1 g co 6-8 godz. p.o. · cefadroksyl 1 g co 12 godz. p.o. · ropnie głębokie z udziałem beztlenowców: - klindamycyna 600 mg co 8 godz. p.o. - amoksycylina/kw. klawulanowy 1 g co 12 godz. p.o. · w przypadku alergii na penicylinę: - klindamycyna 600 mg co 8 godz. p.o. · w przypadku podejrzenia współistnienia flory Gram-ujemnej: cefuroksym 500 mg co 12 godz. p.o. • czas stosowania antybiotyku: 5-7 dni • u osób z czynnikami ryzyka MRSA, które nie odpowiedziały na wstępną antybiotykoterapię, osób z niedoborami odporności oraz z objawami wstrząsu należy rozważyć podanie antybiotyku aktywnego wobec MRSA
	możliwy udział beztlenowców i/lub flory Gram-ujemnej (ropnie w okolicach pach, krocza, brzucha)	• podstawowe leczenie: nacięcie i drenaż • rekomendowane antybiotyki – terapia dożylna: · amoksycylina/kw. klawulanowy 1,2 g co 8 godz. i.v. · piperacylina/ tazobaktam 4,5 g co 6-8 godz. i.v. · w przypadku alergii na penicylinę: cyprofloksacyna 400 mg co 8 godz. i.v. + metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. • rekomendowane antybiotyki – terapia doustna: · amoksycylina/kw. klawulanowy 1 g co 12 godz. p.o. · w przypadku alergii na penicylinę: cyprofloksacyna 500 mg co 12 godz. p.o. + metronidazol 500 mg co 8 godz. p.o. • czas stosowania antybiotyku: 7 dni

4.3. ZAKAŻENIA MARTWICZE SKÓRY I TKANEK MIĘKKICH

- do martwiczych zakażeń skóry i tkanek miękkich należą:
 - martwicze zapalenie powięzi
 - zgorzel Fourniera
 - martwicze zapalenie mięśni
 - zgorzel gazowa
- są to często zagrażające życiu, agresywne zakażenia powodowane przez wysoce zjadliwe, wytwarzające szereg toksyn bakterie
- opóźniona diagnoza i/lub leczenie, często w bardzo szybkim czasie (nawet w ciągu kilku godzin) prowadzi do niewydolności wielonarządowej
- w identyfikacji chorego, który wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i intensywnej opieki może być przydatna uproszczona skala ryzyka wystąpienia sepsy qSOFA (rozdział 13.1.4)

Standardy postępowania w martwiczych zakażeniach skóry i tkanek miękkich [2-3]:

- szybka identyfikacja chorego z zakażeniem martwicznym
- bezzwłoczna kontrola chirurgiczna źródła infekcji (w ciągu 12 godz. od przyjęcia)
- szerokospektralna antybiotykoterapia empiryczna
- intensywna terapia

Diagnostyka zakażeń martwiczych skóry i tkanek miękkich [1-3,17]:

- objawy kliniczne:
 - pozostają kluczowe w rozpoznaniu zakażeń martwiczych
 - często są słabo manifestowane w początkowym okresie choroby
 - charakterystyczny jest znaczny, narastający ból, nieadekwatny do widocznych objawów przedmiotowych
 - inne typowe objawy to: obrzęk, rumień, tkliwość, pęcherze lub obszary martwicy, wyczuwalne trzeszczenia oraz objawy uogólnionej infekcji (np. gorączka, tachykardia, hipotensja, zaburzenia świadomości i inne)
- badania laboratoryjne:
 - nie są odpowiednio czułe i specyficzne
 - stworzona skala LRINEC (ang. *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing infection*) oceniająca 6 wskaźników (CRP > 150 mg/L, WBC > 15.000/μl, HGB < 13,5 g/dl, Na < 135 mmol/L, kreatynina > 1,6 mg/dL, glukoza > 180 mg/dL) może być pomocna w wykluczeniu martwiczych zakażeń (negatywna wartość predykcyjna NPV – 96%), jednakże z powodu niskiej czułości nie może być rekomendowana jako standard diagnostyczny
- diagnostyka obrazowa:
 - nie może opóźniać konsultacji i/lub interwencji chirurgicznej
 - może być pomocna w sytuacji niepewnej diagnozy
 - zarówno TK jak i NMR są równie użyteczne w diagnostyce
 - u niestabilnych pacjentów badanie USG może być przydatne w celu odróżnienia zakażeń martwiczych od niemartwiczych
- test palcowy „Finger test”: w znieczuleniu miejscowym nacinamy ok. 2 cm w głąb powięzi – minimalny opór pod palcem (dodatni test palcowy), brak krwawienia, obecność tkanek martwiczych i/lub mętny, szarawy płyn tkankowy sugerują rozpoznanie martwiczego zapalenia skóry i tkanek miękkich [2]

Diagnostyka mikrobiologiczna [1,16,18]:

- w przypadku podejrzenia zakażenia martwiczego skóry i tkanek miękkich niewielkie nacięcie powłok w miejscu najbardziej zmienionym chorobowo w celu pobrania materiałów do badań mikrobiologicznych może być kluczowe w postawieniu diagnozy
- materiał do badań mikrobiologicznych:
 - płyn wysiękowy (pobranym przez nakłucie, aspirację)
 - tkanka z zainfekowanego miejsca pobrana chirurgicznie lub w postaci bioptatu
 - zawartość obecnych pęcherzy
 - krew
- posiewy krwi:
 - należy pobrać u wszystkich pacjentów z martwiczymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich
- wykonanie preparatu bezpośredniego metodą Grama może wykazać obecność charakterystycznych patogenów (laseczki, paciorkowce, gronkowce), co umożliwia wczesne zastosowanie optymalnej antybiotykoterapii
- ostateczne rozpoznanie mikrobiologiczne może być postawione w oparciu o:
 - hodowle i/lub wynik barwienia preparatu bezpośredniego metodą Grama z tkanek głębokich pobranych w trakcie operacji
 - na podstawie dodatnich posiewów krwi

Antybiotykoterapia [1,3-4,15-18]:

- wykonanie preparatu bezpośredniego metodą Grama może wskazywać na obecność paciorkowców, gronkowców, laseczek, co umożliwia wczesne zastosowanie optymalnej antybiotykoterapii
- u pacjentów z objawami wstrząsu toksycznego (TSS) należy rozważyć w terapii empirycznej zastosowanie antybiotyku hamującego wytwarzanie egzotoksyn: klindamycyny lub linezolidu [2,3,15]
- wybór antybiotyku (tabela 8):
 - do czasu uzyskania potwierdzenia mikrobiologicznego należy stosować szerokospektralną antybiotykoterapię empiryczną pokrywającą swoim spektrum tlenowe patogeny Gram-dodatnie (w tym MRSA) i Gram-ujemne (z uwzględnieniem lokalnej lekowrażliwości) oraz patogeny beztlenowe
 - w momencie, gdy etiologia zostanie potwierdzona badaniem mikrobiologicznym stosowana dotychczas antybiotykoterapia powinna zostać zdeeskalowana i zoptymalizowana

Tabela 8. Antybiotykoterapia empiryczna i celowana w martwiczych zakażeniach skóry i tkanek miękkich [1-3]

	Terapia empiryczna	Etiologia	Terapia celowana
martwicze zapalenie powięzi	wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.) lub linezolid 600 mg co 12 godz. i.v. + piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 6 godz. i.v. lub karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz. i.v.) lub ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v. + metronidazol	<i>Streptococcus pyogenes</i>	penicylina 2-4 mln j. co 4-6 godz. i.v. + klindamycyna* 600-900 mg co 6-8 godz. i.v.
		<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	kloksacylina 2 g co 4-6 godz. i.v. lub cefazolina 1-2 g co 8 godz. i.v.
		<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.) lub linezolid 600 mg co 12 godz. i.v.
		<i>Vibrio vulnificus</i>	doksycyklina 100 mg co 12 godz. i.v. + ceftazydym 2 g co 8 godz. i.v.
		<i>Aeromonas hydrophila</i>	doksycyklina 100 mg co 12 godz. i.v. + cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz. i.v.
		etiologia mieszana	piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 6 godz. i.v. lub karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz. i.v.)
zgorzel Fourniera	500 mg co 8 godz. i.v.	etiologia mieszana	piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 6 godz. i.v. lub karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz. i.v.)
zgorzel gazowa	wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.) +	<i>Clostridium perfringens</i> , inne <i>Clostridium spp.</i>	penicylina 2-4 mln j. co 4-6 godz. i.v. + klindamycyna 600-900 mg co 6-8 godz. i.v.
martwicze zapalenie mięśni	piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 6 godz. i.v. lub karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz. i.v.)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	penicylina 2-4 mln j. co 4-6 godz. i.v. + klindamycyna* 600-900 mg co 6-8 godz. i.v.
		<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	kloksacylina 2 g co 4-6 godz. i.v. lub cefazolina 1-2 g co 8 godz. i.v.
		<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.) lub linezolid 600 mg co 12 godz. i.v.
		etiologia mieszana	piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 6 godz. i.v. lub karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz. i.v.)

* w przypadku oporności na klindamycynę należy zastosować linezolid

- czas stosowania antybiotyku:
 - antybiotykoterapię należy stosować do czasu, kiedy spełnione zostaną następujące warunki:
 - brak jest potrzeby chirurgicznego oczyszczenia zakażonego miejsca
 - brak gorączki u chorego od 48-72 godz.
 - nastąpiła poprawa stanu klinicznego

Terapia hiperbaryczna [1,3,15]:

- brak ewidentnych dowodów na korzyści z jej stosowania
- jeżeli jest dostępna, może być stosowana, nie powinna jednak kolidować ze standardowym leczeniem, nie może jednak opóźniać chirurgicznej interwencji i intensywnego leczenia

Dożylna podaż immunoglobulin:

- w chwili obecnej brak jest dowodów na korzyści wynikające ze stosowania immunoglobulin dożylnych w ciężkich martwiczych zakażeniach tkanek miękkich [15,19,33]
- można rozważyć ich stosowanie w martwiczych zakażeniach tkanek miękkich o etiologii *Streptococcus pyogenes* przebiegających z objawami wstrząsu toksycznego (TSS) [2]

4.4. ZAKAŻENIA PRZEBIEGAJĄCE W OBRĘBIE USZKODZONEJ SKÓRY**4.4.1. RANY OPARZENIOWE**

- ciężkie oparzenia predysponują do powikłanych infekcji skóry
- pierwotnie jałowe rany pooparzeniowe kolonizują się w miarę upływu czasu od urazu, a w sytuacji nieodpowiedniego postępowania terapeutycznego może dochodzić do ich zakażenia

Diagnostyka mikrobiologiczna [2-3]:

- zakażenia ran oparzeniowych często mają etiologię mieszaną
- w pierwszym etapie rany oparzeniowe kolonizują się patogenami Gram-dodatnimi (najczęściej z flory endogennej pacjenta ale i również z otoczenia pacjenta), najczęściej *Staphylococcus aureus*; w kolejnym etapie dochodzi do kolonizacji bakteriami Gram-ujemnymi (najczęściej w ciągu tygodnia od urazu), najczęściej *Pseudomonas aeruginosa*
- diagnostyka mikrobiologiczna zalecana jest w każdej sytuacji rozpoznania zakażenia rany oparzeniowej, a zwłaszcza w sytuacji podejrzenia zakażenia wywołanego przez patogeny wielolekooporne

Tabela 9. Kolejność występowania poszczególnych patogenów w ranach oparzeniowych [35]

Kolejność występowania	Charakterystyka
flora saprofityczna skóry (bakterie Gram-dodatnie), odpowiada za wczesną kolonizację rany	• w pierwszej kolejności <i>Staphylococcus spp.</i>, <i>Streptococcus spp.</i> • inne źródła to górne drogi oddechowe i środowisko • leczenie miejscowe (np. preparaty na bazie: srebra, chlorheksydyny) pomaga ograniczyć kolonizację
> 5 doby dominują bakterie Gram-ujemne	• 2-4 dni od oparzenia ranę kolonizują bakterie Gram-ujemne • typowe źródła to: skóra pacjenta, górne drogi oddechowe, przewód pokarmowy, środowisko szpitalne • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>
po włączeniu terapii aktywnej wobec bakterii Gram-ujemnych pojawiają się zakażenia grzybicze	• dochodzi do kolonizacji grzybami • głównym patogenem są <i>Candida spp.</i>, aczkolwiek obserwuje się wzrost częstości innych grzybów
ostatecznie dochodzi do kolonizacji opornymi bakteriami i grzybami	• MRSA, VRE, <i>Pseudomonas</i> MDR, <i>Acinetobacter</i> MDR, grzyby • zwykle wtórnie do szerokospektralnej antybiotykoterapii, nieprawidłowej terapii (miejscowej i ogólnej a także niewłaściwego zaopatrzenia chirurgicznego), niewłaściwej odpowiedzi organizmu na leczenie • przejście kolonizacji w zakażenie

Antybiotykoterapia [5,20-22]:

- ze względu na uszkodzenie funkcji skóry, a także jej ukrwienia, penetracja antybiotyku do rany oparzeniowej jest upośledzona, w związku z tym podstawą leczenia zakażenia rany oparzeniowej jest opracowanie chirurgiczne oraz miejscowe postępowanie antyseptyczne
- postępowaniem z wyboru jest antybiotykoterapia celowana, oparta na wyniku badania mikrobiologicznego
- profilaktyczne stosowanie antybiotyków:
 - obecnie brak jest dowodów na korzyści z profilaktycznego stosowania antybiotyków (zarówno ogólnoustrojowo jak i miejscowo) w celu zapobiegania zakażeniom ran oparzeniowych, również u dzieci i osób z zaniedbaniami higienicznymi skóry
- antybiotykoterapia empiryczna:
 - antybiotyk należy włączyć u chorych z cechami zakażenia i/lub sepsy
 - antybiotykoterapia empiryczna powinna obejmować swoim spektrum zarówno bakterie Gram-dodatnie jak i Gram-ujemne
 - w doborze antybiotyku należy przede wszystkim uwzględnić lokalną sytuację epidemiologiczną
 - należy zdeeskalować antybiotykoterapię empiryczną po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych
 - w sytuacji uzyskania ujemnych wyników badań mikrobiologicznych należy rozważyć zakończenie terapii empirycznej
 - w celu optymalizacji antybiotykoterapii u chorych z ranami oparzeniowymi należy uwzględnić zmienione parametry farmakokinetyczne leków

4.4.2. RANY ZWIĄZANE Z UGRYZIENIAMI

- infekcje tkanek miękkich są najczęstszymi powikłaniami po ugryzieniach zwierząt i człowieka
- około 10-20% ran kąsanych ulega zakażeniu – najczęściej po ugryzieniu kota (do 50% ran), następnie po pogryzieniu przez psa i człowieka (do 25% ran)
- z uwagi na lokalizację, zakażeniem wikłają się najczęściej rany kąsane rąk, następnie ramion, rzadziej nóg i twarzy
- ryzyko wystąpienia infekcji zależy od następujących czynników:
 - typ ugryzienia: ugryzienie przez kota, psa, człowieka itd.
 - rozległość rany: głęboka, zanieczyszczona, z dużym uszkodzeniem tkanek
 - miejsce ugryzienia: kończyny, ręka, twarz, szyja
 - czas jaki upłynął od ugryzienia
 - czynniki ryzyka ze strony pacjenta (immunosupresja, asplenizm, cukrzyca, obecność implantów itp.)

Tabela 10. Czynniki wysokiego ryzyka infekcji ran kąsanych [1,14,24]

Czynniki wysokiego ryzyka wystąpienia infekcji rany po pogryzieniach	
związane z raną	• głębokie, zanieczyszczone rany • rany z dużym uszkodzeniem tkanek, obrzękiem lub upośledzeniem ukrwienia • rany w obrębie – ręki – stopy – twarzy – narządów płciowych • rany drążące do stawów • rany w pobliżu implantów

związane z pacjentem	• stany predysponujące do wystąpienia zaburzeń funkcji układu odpornościowego: – niedobory odporności (wrodzone lub nabyte) – przewlekłe choroby wątroby – stan po usunięciu śledziony – wiek < 2 lat – cukrzyca • zaburzenia krążenia żylnego lub limfatycznego w obrębie miejsca ugryzienia • obecność sztucznych zastawek serca
związane z pogryzieniem	• pogryzienie przez kota lub psa • pogryzienie przez człowieka

Diagnostyka mikrobiologiczna [24]:

- zakażenia ran kąsanych często mają mieszaną etiologię, z udziałem bakterii tlenowych i beztlenowych
- najczęściej za zakażenia ran po ugryzieniach odpowiadają: *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Eikenella corrodens* (ugryzienie przez człowieka), następnie paciorkowce i gronkowce
- diagnostyka mikrobiologiczna powinna uwzględniać diagnostykę w kierunku beztlenowców oraz patogenów o szczególnych wymaganiach wzrostowych, w tym metody diagnostyki molekularnej
- materiał do badań mikrobiologicznych:
 - płyn wysiękowy/ropa
 - tkanka z zakażonego miejsca
 - wymazy z zakażonych ran
 - krew
 - płyn mózgowo-rdzeniowy
 - kał

Antybiotykoterapia [1-3,14,23-26]:

- profilaktyczne stosowanie antybiotyków:
 - rutynowe stosowanie profilaktyczne antybiotyku nie jest rekomendowane
 - zaleca się profilaktyczne zastosowanie antybiotyków w ranach kąsanych wysokiego ryzyka; należy indywidualnie ocenić pacjenta w oparciu o stan kliniczny i obecność czynników wysokiego ryzyka infekcji (tabela 10)
 - antybiotyk stosuje się w takich sytuacjach zazwyczaj przez 3 do 5 dni
 - najczęściej w profilaktyce stosuje się amoksycylinę z kwasem klawulanowym 875/125 mg co 12 godz. p.o.
 - jeżeli po upływie 24 godz. lub więcej od ugryzienia brak jest jakichkolwiek cech klinicznych infekcji profilaktyka nie jest zalecana
- antybiotykoterapia empiryczna:
 - w leczeniu empirycznym zakażonych ran kąsanych należy stosować szerokospektralny antybiotyk aktywny wobec patogenów tlenowych i beztlenowych (tabela 11)

Tabela 11. Terapia empiryczna zakażeń ran po ugryzieniach przez zwierzęta i człowieka [1,14,24]

	Antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń ran po pogryzieniach przez zwierzęta i człowieka
terapia doustna	amoksycylina z kwasem klawulanowym 875/125 mg co 12 godz. doksycyklina 100 mg co 12 godz. cefuroksym 500 mg co 12 godz. + metronidazol 500 mg co 8-12 godz. moksifloksacyna 400 mg co 24 godz.
terapia dożylna	piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 6 godz. karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. lub imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6 godz.) moksifloksacyna 400 mg co 24 godz. lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz. cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz. cefuroksym 1.5 g co 8 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz. ceftriakson 1 g co 12 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz. cefotaksym 1-2 g co 6-8 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.

- czas stosowania antybiotyku:
 - długość antybiotykoterapii zależy od: ciężkości zakażenia, rozległości infekcji, patogenu oraz odpowiedzi na leczenie
 - rekomendowany czas leczenia w zależności od towarzyszących zmian to:
 - *cellulitis* lub ropień 1-2 tyg.
 - *tenosynovitis* 2-3 tyg.
 - zapalenie kości i stawów 3-4 tyg.

Pierwotne zamknięcie rany

- nie jest zalecane w ranach kłasnanych z wyjątkiem ran twarzy

Immunoprofilaktyka po pogryzieniach [1-2,14,24]:

- immunoprofilaktyka wścieklizny może być wskazana (konsultacja specjalisty chorób zakaźnych)
- należy podać toksoid tężcowy u pacjentów pogryzionych przez zwierzęta, którzy nie byli szczepieni przeciwko tężcowi w ciągu ostatnich 10 lat, a w przypadku ran brudnych u osób nieszczepionych przeciwko tężcowi w ciągu ostatnich 5 lat

4.4.3. ZAKAŻENIA STOPY CUKRZYCOWEJ**Diagnostyka zakażeń stopy cukrzycowej [6,28]:**

- obecność 2 z poniższych objawów klinicznych wskazuje na zakażenie stopy cukrzycowej:
 - miejscowy obrzęk lub stwardnienie
 - rumień
 - tkliwość lub ból tkanek
 - nadmierne ucieplenie tkanek
 - ropny wysięk
- rozpoznanie zakażenia tkanek miękkich stopy cukrzycowej stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego
- rozpoznanie zakażenia kości stopy cukrzycowej stawiana jest na podstawie badania rezonansu magnetycznego lub badania histopatologicznego kości

Diagnostyka mikrobiologiczna [6,27-28]:

- diagnostyka mikrobiologiczna nie powinna być wdrażana, gdy brak jest objawów klinicznych infekcji stopy cukrzycowej
- badanie mikrobiologiczne materiału pobranego ze skóry i tkanek miękkich nie powinno stanowić kryterium rozpoznania zakażenia
- diagnostyka mikrobiologiczna nie jest konieczna u chorego z łagodnym zakażeniem, który nie otrzymywał wcześniej antybiotyku
- materiał do badań mikrobiologicznych:
 - próbki do badań mikrobiologicznych powinny być pobrane po wcześniejszym chirurgicznym oczyszczeniu rany:
 - tkanki pobrane poprzez biopsję, aspirację lub łyżeczkowanie
 - ropna wydzielina
 - wymazy z dna rany - tylko gdy nie można pobrać właściwych materiałów
 - wymazy powierzchowne - z uwagi na małą wartość diagnostyczną nie są zalecane (brak możliwości odróżnienia patogenów odpowiedzialnych za zakażenie od kolonizujących ranę)
 - materiały pobrane bez wcześniejszego oczyszczenia rany są jedynie przydatne do celów epidemiologicznych
- brak jest badań wskazujących przydatność mikrobiologicznych badań ilościowych w zakażeniu stopy cukrzycowej, wykonywanych w celu różnicowania między zakażeniem a kolonizacją

Antybiotykoterapia [6,27-28]:

- nie zaleca się profilaktycznego stosowania antybiotyków oraz środków działających miejscowo w celu zapobiegania zakażeniom stopy cukrzycowej
- antybiotykoterapia bywa często jedynie leczeniem wspomagającym obok właściwej opieki nad zakażoną raną
- w leczeniu zakażenia stopy cukrzycowej nie jest zalecane stosowanie miejscowe antybiotyków oraz środków antyseptycznych
- wybór antybiotyku (tabela 12):

W doborze antybiotyku należy uwzględnić następujące czynniki:

- ciężkość zakażenia
- antybiotyki stosowane w ciągu ostatniego miesiąca
- ryzyko zakażenia MRSA (np.: infekcja MRSA w wywiadzie, kolonizacja MRSA w ostatnim roku, wysoki lokalny odsetek MRSA, ciężkie zakażenie nie odpowiadające na antybiotykoterapię empiryczną)
- ryzyko zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* („cieknąca” stopa, brak reakcji na leki nieaktywne wobec *Pseudomonas spp.*, ciężkie zakażenie)

Tabela 12. Terapia empiryczna zakażeń stopy cukrzycowej w zależności od ciężkości zakażenia [6,27-28]

Ciężkość zakażenia	Kryteria rozpoznania	Antybiotykoterapia empiryczna
zakażenia łagodne leczone zazwyczaj ambulatoryjnie terapia doustna	• naciek zapalny od 0.5 cm do 2 cm wokół owrzodzenia • zmiany ograniczone wyłącznie do skóry i tkanki podskórnej • brak objawów ogólnych infekcji należy wykluczyć inne przyczyny np. uraz, zakrzepicę, złamanie, dnę moczaniową, neuropatię	u pacjentów nie otrzymujących wcześniej antybiotyku: • cefaleksyna 0,5-1 g co 6-8 godz. p.o. • amoksycylina/kwas klawulanowy 875-2000/125 mg co 12 godz. p.o. • klindamycyna 300-600 mg co 8 godz. p.o. • lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. p.o. przy obecności czynników ryzyka MRSA: • sulfametoksazol/trimetoprim 960-1920 mg co 12 godz. p.o. • doksycyklina 100 mg co 12 godz. p.o. • ewentualnie klindamycyna 300-600 mg co 8 godz. p.o.

zakażenia umiarkowane mogą być leczone doustnie lub dożylnie	• nacieki zapalne > 2 cm wokół owrzodzenia • zakażenia obejmujące powięź, mięśnie, układ kostno-stawowy • brak objawów spełniających kryteria ciężkiej infekcji (przedstawionych poniżej)	terapia doustna: • lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. p.o. + klindamycyna 300-600 mg co 8 godz. p.o. • cyprofloksacyna 750 mg co 12 godz. p.o. + klindamycyna 300-600 mg co 8 godz. p.o. • moksifloksacyna 400 mg co 24 godz. p.o. terapia dożylna: ceftriakson 1-2 g co 24 godz. i.v. • cefotaksym 2 g co 8 godz. i.v. • ertapenem 1 g co 24 godz. i.v. • tygecyklina 50 mg co 12 godz. i.v. (pierwsza dawka 100 mg) lub • do wyboru jedna z opcji stosowanych w zakażeniach ciężkich
zakażenia ciężkie terapia dożylna	• obecność objawów spełniających kryteria rozpoznania sepsy lub wstrząsu septycznego	• piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 6 godz. i.v. • meropenem 1 g co 8 godz. i.v. • imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6 godz. i.v. • ceftazydim 2 g co 8 godz. i.v. + metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. • cefepim 2 g co 8 godz. i.v. + metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. • cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz. i.v. (lub lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. i.v.) + klindamycyna 600-900 mg co 8 godz. i.v. do każdej z powyższych opcji należy rozważyć dodanie antybiotyku aktywnego wobec MRSA: • wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.) • linezolid 600 mg co 12 godz. i.v.

- długość antybiotykoterapii [6]:
 - zależy od: ciężkości zakażenia, obecności zakażenia kości i odpowiedzi klinicznej na leczenie
 - sugeruje się leczenie do czasu ustąpienia objawów infekcji, co nie jest równoznaczne z całkowitym wyleczeniem rany, zazwyczaj jest to:
- zakażenia łagodne: 1-2 tyg.
- zakażenia umiarkowane: 1-3 tyg.
- zakażenia umiarkowane i ciężkie: 2-4 tyg.
- zakażenia kości i stawów:
 - po amputacji, bez resztkowego zakażenia: do 5 dni
 - zakażenie kości bez resztkowych martwaków: 4-6 tygodnie
 - zakażenie kości z pozostałościami martwaków po leczeniu operacyjnym: > 3 miesięcy

4.4.4. ZAKAŻENIA PRZEWLEKŁYCH ZMIAN SKÓRNYCH: ODLEŻYNY I OWRZODZENIA TOWARZYSZĄCE CHOROBYM NACZYŃ ŻYLNICH

Diagnostyka zakażeń przewlekłych zmian skórnych [8]:

- rozpoznanie zakażenia odleżyny lub przewlekłego owrzodzenia żylnego stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego
- rozpoznanie zakażenia kości stawiane jest na podstawie obrazu rezonansu magnetycznego lub badania histopatologicznego kości

Diagnostyka mikrobiologiczna [7,9,30]:

- diagnostyka mikrobiologiczna nie powinna być wdrażana, jeżeli brak jest objawów klinicznych infekcji
- dodatnie badanie mikrobiologiczne materiału pobranego z rany nie powinno stanowić kryterium rozpoznania zakażenia rany przewlekłej bez obecności objawów klinicznych
- miano bakterii $> 10^5/\text{cm}^3$ tkanki nie powinno być kryterium rozpoznania infekcji ran przewlekłych
- materiał do badań mikrobiologicznych:
 - próbki do badań mikrobiologicznych powinny być pobrane po wcześniejszym chirurgicznym oczyszczeniu rany (biopsja bądź wycinek)
 - wymazy powierzchniowe - z uwagi na małą wartość diagnostyczną nie są zalecane (brak możliwości odróżnienia patogenów odpowiedzialnych za zakażenie od kolonizujących ranę)
 - materiały pobrane bez wcześniejszego oczyszczenia rany są jedynie przydatne do celów epidemiologicznych
- z uwagi na wysoką inwazyjność niektóre patogeny są szczególnie istotne w etiologii zakażeń ran przewlekłych np.: paciorkowce β -hemolizujące grupy A, *Pseudomonas aeruginosa* [7]
- w chwili obecnej brak jest jednoznacznego stanowiska odnośnie definicji krytycznej kolonizacji, w związku z tym termin ten nie powinien być używany w praktyce klinicznej [30]

Wskazania do zastosowania antybiotyku [8-9,30-31]:

- nie należy podawać antybiotyku w gojących się ranach przewlekłych
- podanie antybiotyku jest zalecane, gdy przewlekłym zmianom skórny towarzyszy:
 - sepsa/wstrząs septyczny
 - rozprzestrzeniający się *cellulitis* wokół rany
 - zakażenie w obrębie mięśni i powięzi oraz zapalenie naczyń chłonnych
 - zapalenie kości
- antybiotykoterapia nie powinna służyć eradykacji wszystkich mikroorganizmów

Antybiotykoterapia [2-3,7-8,31-32,36]:

- nie zaleca się profilaktycznego stosowania antybiotyków oraz środków działających miejscowo w celu zapobiegania zakażeniom ran przewlekłych; właściwa opieka nad raną przewlekłą jest w większości przypadków wystarczająca do zapobiegania infekcjom ran przewlekłych [2-3]
- nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków oraz środków działających miejscowo w leczeniu ran przewlekłych [8]
- w doborze antybiotyku należy uwzględnić lokalną lekowrażliwość
- z uwagi na zazwyczaj mieszaną etiologię zakażenia antybiotykoterapia empiryczna powinna obejmować swym spektrum bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne oraz beztlenowce
- nie jest zalecane miejscowe stosowanie antybiotyków, z wyjątkiem metronidazolu, który może być stosowany w przypadku klinicznych objawów wskazujących na zakażenie o etiologii beztlenowcowej w celu redukcji dolegliwości bólowych i przykrego zapachu [31-32]
- spośród wielu, dostępnych środków antyseptycznych trudno jest wskazać taki, który prezentuje wyraźną przewagę w skuteczności nad pozostałymi [29]

Polecane rekomendacje:

- Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. i wsp.: Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2014; 15;59: e10-52.
- Sartelli M., Guirao X., Hardcastle T.C. i wsp.: 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the manage-

ment of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg* 2018; 14;13:58.

- Sartelli M., Malangoni M.A., May A.K. i wsp.: World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg* 2014; 18;9:57.
- Sunderkotter C., Becker K., Eckmann Ch. i wsp.: S2k guidelines for skin and soft tissue infections Excerpts from the S2k guidelines for “calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018”. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 345-369.
- International Society for Burn Injury Practice Guidelines for Burn Care: ISBI Practice Guidelines Committee; Steering Subcommittee; Advisory Subcommittee. *Burns* 2016; 42: 953-1021.
- Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B. i wsp.: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e132-73.
- Gottrup F., Apelqvist J., Bjarnsholt T. i wsp.: EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 2013; 22: 1-89.
- Stansby G., Avital L., Jones K. i wsp.: Prevention and Management of Pressure Ulcers in Primary and Secondary Care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 348:g2592.

Piśmiennictwo:

1. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. i wsp.: Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2014; 15;59: e10-52.
2. Sartelli M., Guirao X., Hardcastle T.C. i wsp.: 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg* 2018; 14;13:58.
3. Sartelli M., Malangoni M.A., May A.K. i wsp.: World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg* 2014; 18;9:57.
4. Sunderkotter C., Becker K., Eckmann Ch. i wsp.: S2k guidelines for skin and soft tissue infections Excerpts from the S2k guidelines for “calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018”. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 345-369.
5. International Society for Burn Injury Practice Guidelines for Burn Care: ISBI Practice Guidelines Committee; Steering Subcommittee; Advisory Subcommittee. *Burns* 2016; 42: 953-1021.
6. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B. i wsp.: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e132-73.
7. Gottrup F., Apelqvist J., Bjarnsholt T. i wsp.: EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 2013; 22(5 Suppl): 1-89.
8. Stansby G., Avital L., Jones K. i wsp.: Prevention and Management of Pressure Ulcers in Primary and Secondary Care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 23; 348: g2592.
9. Bolton L.L., Girolami S., Corbett L. i wsp.: The Association for the Advancement of Wound Care (AAWC) venous and pressure ulcer guidelines. *Ostomy Wound Manage* 2014; 60: 24-66.
10. Allegranzi B., Bischoff P., de Jonge S. i wsp.: New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e276-87.
11. Allegranzi B., Zayed B., Bischoff P. i wsp.: New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e288-303.
12. Berrios-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W. i wsp.: Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection 2017. *JAMA Surg* 2017; 152: 784-91.
13. Surgical site infections: prevention and treatment. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019. NICE Clinical Guidelines.

14. Kwak Y.G., Choi S.H., Kim T. i wsp.: Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection. *Infect Chemother* 2017; 49: 301-325.
15. Bonne S.L., Kadri S.S. Evaluation and Management of Necrotizing Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31: 497-511.
16. Montravers P., Snauwaert A., Welsch C. i wsp.: Current guidelines and recommendations for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 131-8.
17. Esposito S., Bassetti M., Concia E. i wsp.: Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother* 2017; 29: 197-214.
18. Leong H.N., Kurup A., Tan M.Y. i wsp.: Management of complicated skin and soft tissue infections with a special focus on the role of newer antibiotics. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 1959-1974.
19. Hua C., Bosc R., Sbidian E. i wsp.: Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5:CD011680.
20. Barajas-Nava L.A., López-Alcalde J., Roqué-Figuls M. i wsp.: Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD008738.
21. Csenkey A., Jozsa G., Gede N. i wsp.: Systemic antibiotic prophylaxis does not affect infectious complications in pediatric burn injury: A meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14:e0223063.
22. Stewart B.T., Gyedu A., Agbenorku P. i wsp.: Routine systemic antibiotic prophylaxis for burn injuries in developing countries: A best evidence topic (BET). *Int J Surg* 2015; 21: 168-172.
23. Medeiros I., Saconato H.: Antibiotic prophylaxis for mammalian bites. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001738.
24. Rothe K., Tsokos M., Handrick W. i wsp.: Animal and Human Bite Wounds. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 433-443.
25. Bula-Rudas F.J., Olcott J.L.: Human and Animal Bites. *Pediatr Rev* 2018; 39:490-500.
26. Henton J., Jain A.: Cochrane Corner: antibiotic prophylaxis for mammalian bites (intervention review). *J Hand Surg Eur* 2012; 37: 804-6.
27. Uçkay I., Berli M., Sendi P. i wsp.: Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32: 95-101.
28. Kwon K.T., Armstrong D.G. i wsp.: Microbiology and Antimicrobial Therapy for Diabetic Foot Infections. *Infect Chemother* 2018; 50: 11-20.
29. Norman G., Dumville J.C., Moore Z.E. i wsp.: Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD011586.
30. Gottrup F., Apelqvist J., Bjarnsholt T. i wsp.: EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions - key messages. *J Wound Care* 2014; 23: 477-78, 480-82.
31. Couch K.S., Corbett L., Gould L. i wsp.: The International Consolidated Venous Ulcer Guideline Update 2015: Process Improvement, Evidence Analysis, and Future Goals. *Ostomy Wound Manage* 2017; 63: 42-46.
32. Lyvers E., Elliott D.P.: Topical Metronidazole for Odor Control in Pressure Ulcers. *Consult Pharm* 2015; 30: 523-6.
33. Akhmetova A., Saliev T., Allan I.U. i wsp.: A Comprehensive Review of Topical Odor Controlling Treatment Options for Chronic Wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2016; 43:E1.
34. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. i wsp.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77.
35. Pruitt BA Jr, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn wound infections: current status. *World J Surg* 1998; 22:135.
36. Frykberg R.G., Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care* 2015; 4: 560-582.

5. ZAKAŻENIA WEWNĄTRZBRZUSZNE

5.1. ZAKAŻENIA WEWNĄTRZBRZUSZNE POZAŻÓŁCIOWE

Standardy postępowania w zakażeniach wewnątrzbrzusznych pozażółciowych [3,10]:

- bezzwłoczne chirurgiczne zaopatrzenie źródła infekcji
- pobranie materiałów z otrzewnej nie powinno opóźniać antybiotykoterapii
- w zakażeniach pozaszpitalnych niezbędna jest ocena kliniczna w celu kwalifikacji chorego do grupy ryzyka
- chory niespełniający kryteriów zawartych w tabeli 13 powinien być kwalifikowany do grupy niskiego ryzyka
- dobór antybiotykoterapii odbywa się w oparciu o przynależność chorego do grupy ryzyka

Tabela 13. Identyfikacja pacjenta z grupy wysokiego ryzyka pozaszpitalnego zakażenia wewnątrzbrzuszego [1]

Kryteria kwalifikacji do grupy wysokiego ryzyka – stwierdzenie jednego z poniższych (pkt: A-H)	
A.	wstrząs septyczny
B.	punkcja wg skali APACHE II ≥ 10 pkt
C.	co najmniej dwa z poniższych: wiek ≥ 70 lat choroba nowotworowa niewydolność krążenia niewydolność wątroby lub marskość wątroby niewydolność nerek hipoalbuminemia
D.	rozlane, uogólnione zapalenie otrzewnej
E.	wysoka punktacja MPI (<i>Mannheim Peritonitis Index</i>)
F.	opóźniona kontrola źródła zakażenia
G.	brak możliwości kontroli źródła zakażenia
H.	podejrzanie zakażenia patogenami wielolekoopornymi

Kontrola źródła zakażenia w zakażeniach wewnątrzbrzusznych [3,9]:

- optymalny czas nie został ustalony: tak szybko jak to możliwe
- przedłużony czas jest ściśle związany ze zwiększoną śmiertelnością
- pilna:
 - w ciężkich zakażeniach wewnątrzbrzusznych
 - u pacjentów z sepsą lub wstrząsem septycznym
- może być opóźniona do 24 godz:
 - w łagodnych/umiarkowanych zakażeniach wewnątrzbrzusznych
 - u pacjentów ze zlokalizowanym zakażeniem wewnątrzbrzuszным pod warunkiem zastosowania odpowiedniej antybiotykoterapii i ścisłego monitoringu chorego

Diagnostyka mikrobiologiczna [1-3,9]:

- wykonywanie badań mikrobiologicznych jest rekomendowane u:

- pacjentów z grupy wysokiego ryzyka
- pacjentów z zakażeniem szpitalnym
- pacjentów z niedoborami odporności
- pacjentów z czynnikami ryzyka zakażenia MDR (również w zakażeniach pozaszpitalnych, w przypadku istotnej lokalnej oporności np. *Escherichia coli* > 10%)
- próbki do diagnostyki mikrobiologicznej:
 - płyn/ropa/tkanka z zakażonego miejsca
 - płyn/ropa w ilości do 10 ml, minimum 1-2 ml
 - nie należy pobierać wymazów z otrzewnej
 - nie należy pobierać płynu/ropy lub wymazu z drenów
- materiał można pobierać do:
 - jałowego, szczelnego pojemnika
 - jałowej strzykawki z koreczkiem combi-stopper
 - bezpośrednio do podłoża do posiewów krwi (podłoże tlenowe i beztlenowe); pobieramy do każdego z podłoży 1-10 ml płynu, a dodatkowo min. 0,5 ml płynu należy przesłać do laboratorium w celu wykonania preparatu bezpośredniego
- posiewy krwi należy pobrać u:
 - pacjentów z sepsą lub wstrząsem septycznym
 - pacjentów z niedoborami odporności
- diagnostyka mikrobiologiczna powinna obejmować: preparat bezpośredni, posiew w kierunku bakterii tlenowych i beztlenowych, oznaczenie lekowrażliwości wyizolowanych patogenów
- preparat bezpośredni może być pomocny w wykryciu ziarniaków Gram-dodatnich i drożdżaków:
- w przypadku stwierdzenia w preparacie bezpośrednim ziarniaków Gram-dodatnich lub drożdżaków, należy rozważyć dodanie w terapii empirycznej odpowiednich leków przeciwdrobnoustrojowych
- materiał do badań mikrobiologicznych musi być pobrany przy każdej reoperacji

Antybiotykoterapia [1-2,9]:

- w pozaszpitalnym zapaleniu otrzewnej antybiotyk powinien obejmować swym działaniem *Escherichia coli*, paciorkowce oraz enterokoki u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka; natomiast gdy źródłem jest flora jelita grubego lub dystalnego odcinka jelita cienkiego oraz wyrostka robaczkowego – dodatkowo beztlenowce

wybór antybiotyku:

- terapia empiryczna powinna być oparta o lokalną lekowrażliwość patogenów, czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia MDR, stopień ciężkości infekcji oraz źródło infekcji
- antybiotyk powinien zostać podany niezwłocznie po postawieniu diagnozy zapalenia otrzewnej, po pobraniu materiału do badań mikrobiologicznych - bez oczekiwania na ich wyniki
- wybór antybiotyku: w zależności od przynależności do grupy ryzyka oraz w zależności od pochodzenia zakażenia (pozaszpitalne, szpitalne) przedstawiono w tabelach 14 i 15
- szerokie zastosowanie fluorochinolonów nie jest zalecane; powinny być one stosowane tylko u osób z alergią na β -laktamy
- rekomenduje się deeskalację antybiotykoterapii empirycznej
- czas stosowania antybiotyku:
 - jeżeli doszło do ustąpienia objawów i właściwego zaopatrzenia miejsca zakażenia, to z reguły czas leczenia nie powinien trwać dłużej niż 4–7 dni
 - w przypadku utrzymywania się lub nawracania objawów zakażenia po 4-7 dniach leczenia należy wykonać badania diagnostyczne, których celem jest identyfikacja powikłań (TK, USG)

Tabela 14. Antybiotyki stosowane w pozaszpitalnych, pozażołądkowych zakażeniach wewnątrzbrzusznych (terapia dożylna) [1,2]

Pacjenci z grupy niskiego ryzyka	Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka
Terapia skojarzona	
metronidazol 500 mg co 8 godz.	metronidazol 500 mg co 8 godz. + ampicylina 1-2 g co 6 godz.
+ jeden z poniższych	
cefazolina 1-2 g co 8 godz.	ceftazydym 2 g co 8 godz.
cefuroksym 1.5 g co 8 godz.	cefepim 2 g co 8-12 godz.
ceftriakson 1-2 g co 24 godz.	cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz.
cefotaksym 1-2 g co 6-8 godz.	lewofloksacyna 500 mg co 12 godz.
cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz.	aztreonam 1-2 g co 8 godz.
lewofloksacyna 500 mg co 12 godz.	
Monoterapia	
moksifloksacyna 400 mg co 24 godz.	piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 6-8 godz.
	meropenem 1 g co 8 godz.
	imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz.

Tabela 15. Antybiotyki stosowane w szpitalnych, pozażołądkowych zakażeniach wewnątrzbrzusznych (terapia dożylna) [1,2]

Monoterapia	
piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 6-8 godz.	
meropenem 1 g co 8 godz.	
Imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6 godz. lub 1 g/1 g co 8 godz.	
Terapia skojarzona	
ceftazydym 2 g co 8 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz. + ampicylina 1-2 g co 6 godz.	
cefepim 2 g co 8-12 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz. + ampicylina 1-2 g co 6 godz.	
aztreonam 1-2 g co 8 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 12 godz.	
Modyfikacja leczenia w zależności od obecności czynników ryzyka wystąpienia poszczególnych patogenów MDRO	
<i>Enterococcus faecium</i>	należy dodać wankomycynę 15-20 mg/kg co 12 godz. lub teikoplaninę 400 mg co 24 godz. (pierwsze 3 dawki 400 mg co 12 godz.)
<i>Enterococcus</i> oporny na wankomycynę (VRE)	należy dodać linezolid 600 mg co 12 godz. lub daptomycynę 8-10 mg/kg/dobę
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	należy dodać wankomycynę 15-20 mg/kg co 12 godz. lub teikoplaninę 400 mg co 24 godz. (pierwsze 3 dawki 400 mg co 12 godz.) lub linezolid 600 mg co 12 godz. lub daptomycynę 4-6 mg/kg/d
pałeczki <i>Enterobacterales</i> ESBL(+) i/lub AmpC (+)	należy zastosować meropenem 1 g co 8 godz. lub imipenem z cilastatyną 500 mg/500 mg co 6 godz.

pałeczki <i>Enterobacterales</i> wytwarzające karbapenemazy	kolistyna pierwsza dawka 9-12 mln IU a następnie 4,5 mln IU co 12 godz. lub tygecyklina 50 mg co 12 godz. (pierwsza dawka 100 mg) lub erawacyklina 1mg/kg co 12 godz.
pałeczki <i>Enterobacterales</i> wytwarzające karbapenemazy klasy A (np. KPC, GES)	ceftazydym z awibaktamem 2,5 g co 8 godz. meropenem z waborbaktamem 4g co 8 godz. imipenem z cilastatyną i relebaktamem 1,25g co 6 godz
pałeczki <i>Enterobacterales</i> wytwarzające karbapenemazy typu OXA-48 (nie wszystkie są wrażliwe)	ceftazydym z awibaktamem 2,5 g co 8 godz.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	aminoglikozyd (amikacyna 15-20 mg/kg/dobę, gentamycyna 5-7 mg/kg/dobę) + kolistyna 4,5 mln IU co 12 godz. lub ceftolozan z tazobaktamem 1,5 g co 8 godz.
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	meropenem 1 g co 8 godz. lub imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6 godz. + aminoglikozyd (amikacyna 15-20 mg/kg/dobę lub gentamycyna 5-7 mg/kg/dobę) lub kolistyna 4,5 mln IU co 12 godz. lub tygecyklina 50 mg co 12 godz. (pierwsza dawka 100 mg)
<i>Candida spp.</i> wrażliwe na flukonazol	należy dodać flukonazol ¹ - z wyjątkiem pacjentów krytycznie chorych* lub echinokandynę ² u pacjentów krytycznie chorych*
<i>Candida spp.</i> odporne na flukonazol	należy dodać echinokandynę ² lub worikonazol ³ - z wyjątkiem krytycznie chorych*

*pacjent krytycznie chory – pacjent we wstrząsie septycznym i z niewydolnością wielonarządową

^{1,2,3} szczegółowe dawkowanie w rozdziale 12.3.5.

Leczenie przeciwgrzybicze [1,9,15]:

- nie zaleca się rutynowego stosowania leków przeciwgrzybiczych w zakażeniach wewnętrznych:
 - w zakażeniach pozaszpitalnych niskiego ryzyka nie jest zalecane rutynowe wdrażanie leków przeciwgrzybiczych
 - w zakażeniach pozaszpitalnych wysokiego ryzyka oraz w zakażeniach szpitalnych lek przeciwgrzybiczy należy włączyć w przypadku stwierdzenia obecności *Candida spp.* w badaniu mikrobiologicznym
- podstawą leczenia grzybiczego ZWB jest zaopatrzenie źródła, drenaż, opracowanie chirurgiczne
- włączenie leku przeciwgrzybiczego należy rozważyć u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem wewnętrznych oraz z istotnymi czynnikami ryzyka uogólnionej kandydozy, takimi jak:
 - perforacja górnego odcinka przewodu pokarmowego
 - nawracające perforacje jelita grubego
 - OZT leczone chirurgicznie
 - przedłużona terapia antybiotykiem szerokospektralnym
 - wielomiejscowa kolonizacja *Candida spp.*
- w powyższej sytuacji stosujemy (szczegóły w rozdziale 12.3.5.):
 - u pacjentów krytycznie chorych: echinokandyny
 - u pozostałych pacjentów: flukonazol lub worikonazol (przy podejrzeniu szczepów opornych na flukonazol)
- długość terapii p/grzybiczej zależy od zaopatrzenia chirurgicznego oraz odpowiedzi klinicznej na leczenie

5.1.1. OSTRE MARTWICZE ZAPALENIE TRZUSTKI

Szczegółowe informacje dotyczące stosowania antybiotyków w ostrym martwicznym zapaleniu trzustki (OMZT) zawarte są na stronie internetowej NPOA: www.antybiotyku.edu.pl w dokumencie „Stosowanie antybiotyków w ostrym zapaleniu trzustki”.

- większość pacjentów z OZT przechodzi łagodne/umiarkowane zapalenie trzustki; 20-30% rozwija postać ciężką związaną z dysfunkcją wielonarządową i wymagającą hospitalizacji w OIT, ze śmiertelnością na poziomie 15%
- infekcja trzustki rozwija się u około 10% pacjentów z OZT; u pacjentów z martwicznym OZT odsetek ten wzrasta do 30-70%
- większość pacjentów z jałową martwicą może być leczona zachowawczo, z kolei pacjenci z zainfekowaną martwicą wymagają przeszłokrojowej, endoskopowej lub klasycznej (otwartej) interwencji chirurgicznej - w takich przypadkach śmiertelność sięga ponad 35%

Antybiotykoterapia [1-2,4-7]:

- nie zaleca się rutynowej profilaktyki antybiotykowej w żadnej z postaci OZT, włącznie z ostrym martwicznym zapaleniem trzustki
- nie zaleca się antybiotykoterapii u pacjentów z jałową martwicą w celu zapobiegania zakażenia martwicy
- antybiotykoterapia w ostrym, ciężkim zapaleniu trzustki jest rekomendowana wyłącznie w przypadku stwierdzenia infekcji
- infekcję w ostrym martwicznym zapaleniu trzustki należy rozpoznać gdy:
 - zostaje zdiagnozowana zakażona martwica trzustki w aspiracji cienkoigłowej (badanie to nie jest aktualnie rutynowo zalecane z uwagi na duży odsetek fałszywie ujemnych wyników)
 - obecne są w badaniu tomografii komputerowej pęcherzyki gazu w okolicy trzustki lub w przestrzeni zaotrzewnowej
 - zakażenie podejrzewane jest na podstawie pogorszenia lub braku poprawy stanu klinicznego po 7-10 dniach od początku choroby
- objawy kliniczne są najczulszym wskaźnikiem wystąpienia infekcji, niestety w OZT często są to objawy niespecyficzne
- do zakażenia w OZT najczęściej dochodzi pomiędzy 2 a 4 tygodniem choroby
- wybór antybiotyku:
 - u pacjentów z rozpoznaną infekcją martwicy trzustki rekomenduje się stosowanie antybiotyków jak w pozaszpitalnym, pozażołąciowym zakażeniu wewnątrzbrzusznym u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka lub w szpitalnym, pozażołąciowym zakażeniu wewnątrzbrzusznym (tabela 14 i 15)
- czas stosowania antybiotyku:
 - nie został ustalony optymalny czas antybiotykoterapii w zakażonej martwicy trzustki
 - z powodu trudności w odpowiednim zaopatrzeniu źródła infekcji – zazwyczaj wymagana jest antybiotykoterapia dłuższa niż w pozostałych zakażeniach wewnątrzbrzusznych

Leczenie przeciugrzybicze [1,15]:

- nie zaleca się rutynowego stosowania leków przeciugrzybiczych w OZT
- lek przeciugrzybiczny należy włączyć w przypadku stwierdzenia obecności *Candida spp.* w badaniu mikrobiologicznym
- empiryczne włączenie leku przeciugrzybiczego należy rozważyć u pacjentów z OZT oraz z istotnymi czynnikami ryzyka uogólnionej kandydozy, takimi jak:
 - perforacja górnego odcinka przewodu pokarmowego
 - nawracające perforacje jelita grubego
 - OZT leczone chirurgicznie
 - przedłużona terapia antybiotykiem szerokospektralnym
 - wielomiejscowa kolonizacja *Candida spp.*

- wybór leku przeciwgrzybiczego:
 - u pacjentów krytycznie chorych: echinkokandyny
 - u pozostałych pacjentów: flukonazol lub worikonazol (przy podejrzeniu szczepów opornych na flukonazol)
- długość terapii p/grzybiczej zależy od zaopatrzenia chirurgicznego oraz odpowiedzi klinicznej na leczenie

5.2. ZAKAŻENIA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego (*cholecystitis*), ostre zapalenie dróg żółciowych (*cholangitis*).

Diagnostyka mikrobiologiczna [8,12]:

- posiewy żółci z pęcherzyka powinny być pozyskane u pacjentów z II lub III stopniem ciężkości ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego
- żółć z przewodu żółciowego wspólnego powinna być pobrana w każdym przypadku podejrzenia zapalenia dróg żółciowych
- posiewy krwi:
 - nie są rutynowo rekomendowane u pacjentów z I stopniem ciężkości ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego
 - należy pobrać u pacjentów z II lub III stopniem ciężkości ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz w każdym przypadku ostrego zapalenia dróg żółciowych
- jeżeli w trakcie zabiegu cholecystektomii stwierdza się perforację, zmiany rozedmowe lub martwicę pęcherzyka sugeruje się pobranie żółci i zmienionej chorobowo tkanki

Antybiotykoterapia:

- antybiotykoterapia w *cholecystitis* i *cholangitis* uzależniona jest od stopnia ciężkości choroby ocenianego na podstawie skali ciężkości TG18 (stopień I-III) [11,14]

Tabela 16. Stopnie ciężkości ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego i ostrego zapalenia dróg żółciowych wg TG18 [11]

Stopień ciężkości	Zapalenie pęcherzyka	Zapalenie dróg żółciowych
I	ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, nie spełniające kryteriów stopnia II i III w momencie rozpoznania	ostre zapalenie dróg żółciowych, nie spełniające kryteriów stopnia II i III w momencie rozpoznania
II	jedno z poniższych: - cechy niewydolności narządowej, związane z ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego (w tym niewydolność krążenia, oddechowa, niewydolność nerek lub wątroby, zaburzenia świadomości, zaburzenia układu krzepnięcia) - poziom leukocytów > 18.000/μl - wyczuwana, tkliwa masa w prawej górnej okolicy brzusznej - czas trwania objawów > 72 godz. - zaznaczone lokalne cechy procesu zapalnego: zgorzelinowe zapalenie pęcherzyka żółciowego, postać rozedmowa, ropień	jedno z poniższych: - WBC > 12.000/mm³ lub < 4.000/mm³ - gorączka ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) - wiek ≥ 75 lat - hiperbilirubinemia: bilirubina całkowita ≥ 5 mg/dl - hipoalbuminemia: < 70% dolnej wartości normy dla danego laboratorium

III	jedno z poniższych:	jedno z poniższych:
	• hipotensja wymagająca podania dopaminy ≥ 5 mg/kg/min lub jakiegokolwiek innej aminy presyjnej • obniżenie stopnia świadomości • niewydolność oddechowa: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ • niewydolność nerek: oliguria, stężenie kreatyniny w surowicy > 2.0 mg/dl • niewydolność wątroby: $\text{INR} > 1.5$ • zaburzenia hematologiczne: $\text{PLT} < 100.000/\text{mm}^3$	• hipotensja wymagająca podania dopaminy ≥ 5 mg/kg/min lub jakiegokolwiek innej aminy presyjnej • obniżenie stopnia świadomości • niewydolność oddechowa: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ • niewydolność nerek: oliguria, stężenie kreatyniny w surowicy > 2.0 mg/dl • niewydolność wątroby: $\text{INR} > 1.5$ • zaburzenia hematologiczne: $\text{PLT} < 100.000/\text{mm}^3$

- wybór antybiotyku [1-2,8]:
 - w doborze antybiotyku należy uwzględnić lokalną lekowrażliwość
 - w ciężkich zakażeniach (III stopnia) należy zastosować lek o aktywności wobec *Pseudomonas aeruginosa*
 - leczenie przeciw drobnoustrojom beztlenowym uzależnione jest od obecności połączeń żółciowo-jelitowych; zazwyczaj stosuje się metronidazol (stosując: karbapenemy, piperacylinę z tazobaktamem, ampicylinę z sulbaktamem i moksifloksacynę należy pamiętać, że leki te obejmują również swoim spektrum florę beztlenową i nie ma potrzeby dodawania metronidazolu)
 - zaleca się użycie fluorochinolonów wyłącznie w terapii celowanej lub w przypadku nadwrażliwości na antybiotyki β -laktamowe
 - wankomycyna jest zalecana w celu pokrycia etiologii *Enterococcus spp.* w stopniu III pozaszpitalnego zapalenia pęcherzyka i dróg żółciowych oraz szpitalnego zapalenia pęcherzyka i dróg żółciowych

Tabela 17. Antybiotyki stosowane w *cholecystitis* i *cholangitis* w zależności od stopnia ciężkości przebiegu (terapia dożylna) [8]

Zakażenia pozaszpitalne			Zakażenia szpitalne
I stopień ciężkości	II stopień ciężkości	III stopień ciężkości	
Zapalenie pęcherzyka i dróg żółciowych	Zapalenie pęcherzyka i dróg żółciowych	Zapalenie pęcherzyka i dróg żółciowych	Zapalenie pęcherzyka i dróg żółciowych
ampicylina+sulbaktam 3 g co 6 godz. (nie zalecana jeśli odsetek oporności $> 20\%$)	piperacylina+tazobaktam 4,5 g co 6 godz.	piperacylina+tazobaktam 4,5 g co 6 godz. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 12 godz.	piperacylina+tazobaktam 4,5 g co 6 godz. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 12 godz.
cefazolina 1-2 g co 8 godz. lub cefuroksym 1,5 g co 8 godz. lub ceftriakson 1-2 g co 24 godz. lub cefotaksym 2 g co 8 godz. ± metronidazol 500 mg co 8 godz.	ceftriakson 1-2 g co 24 godz. lub cefotaksym 2 g co 8 godz. lub cefepim 2 g co 8 godz. lub ceftazydym 2 g co 8 godz. ± metronidazol 500 mg co 8 godz.	cefepim 2 g co 8 godz. lub ceftazydym 2 g co 8 godz. ± metronidazol 500 mg co 8 godz. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 12 godz.	cefepim 2 g co 8 godz. lub ceftazydym 2 g co 8 godz. ± metronidazol 500 mg co 8 godz. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 12 godz.

ertapenem 1 g co 24 godz.	ertapenem 1 g co 24 godz.	karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz., Imipenem/cilastatyna 0,5-1g/0,5-1g co 6-8 godz., ertapenem 1 g co 24 godz.) + wankomycyna 15-20 mg co 12 godz.	karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz., Imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz., ertapenem 1 g co 24 godz.) + wankomycyna 15-20 mg co 12 godz.
-	-	aztreonam 1-2 g co 6-8 godz. ± metronidazol 500 mg co 8 godz. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 12 godz.	aztreonam 1-2 g co 6-8 godz. ± metronidazol 500 mg co 8 godz. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 12 godz.
cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz. lub lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. ± metronidazol 500 mg co 8 godz. lub moksifloksacyna 400 mg co 24 godz.	cyprofloksacyna 400 mg co 12 godz. lub lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. ± metronidazol 500 mg co 8 godz. lub moksifloksacyna 400 mg co 24 godz.	-	-

- czas podania antybiotyku [2,8,13]:
 - antybiotykoterapia powinna być rozpoczęta w momencie rozpoznania infekcji pęcherzyka żółciowego i/lub dróg żółciowych
 - u pacjentów z I i II stopniem ciężkości *cholecystitis* antybiotykoterapia powinna być ograniczona do czasu przed zabiegiem i zakończona w ciągu 24 godz. po cholecystektomii
 - antybiotyk należy podać przed każdą procedurą w obrębie dróg żółciowych: przezskórną, endoskopową, operacyjną
- czas stosowania antybiotyku [8]:
 - zakażenia dróg żółciowych pozaszpitalne:
 - w I i II stopniu ciężkości *cholecystitis*: antybiotyk powinien być zakończony w ciągu 24 godz. od zabiegu; w przypadku obecności perforacji pęcherzyka, zmian rozedmowych, martwicy stwierdzonych w trakcie zabiegu, rekomenduje się 4-7 dniowe leczenie po zabiegu
 - w III stopniu ciężkości *cholecystitis* oraz I, II i III stopniu *cholangitis* rekomenduje się 4-7 dniowe leczenie od momentu właściwego zaopatrzenia źródła infekcji
 - zakażenia dróg żółciowych szpitalne - I, II i III stopniów *cholecystitis/cholangitis*:
 - rekomenduje się 4-7 dniowe leczenie od momentu właściwego zaopatrzenia źródła infekcji
 - sytuacje szczególne:
 - w przypadku zalegających kamieni żółciowych lub niedrożności dróg żółciowych, antybiotykoterapię należy kontynuować do czasu zaopatrzenia w/w zmian
 - w przypadku wystąpienia ropnia wątroby, terapię należy kontynuować do czasu ustąpienia zmian klinicznych, radiologicznych i biochemicznych
 - w przypadku obecności ropnia okołopęcherzykowego, perforacji pęcherzyka, leczenie należy kontynuować do czasu ustąpienia gorączki, normalizacji leukocytozy i ustąpienia zmian w badaniach radiologicznych jamy brzusznej, z reguły 4-7 dni

Polecane rekomendacje

- Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K. i wsp.: The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2017; 18: 1-76.
- Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. i wsp.: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133–164.
- Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M. i wsp.: The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2017; 12:29.
- Tenner S., Baillie E., DeWitt J., Vege S.S. i wsp.: American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415.
- Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B. i wsp.: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-1101.
- IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-15.
- Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A. i wsp.: 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14; 27.
- Gomi H., Solomkin J.S., Schlossberg D. i wsp.: Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 3-16.

Piśmiennictwo:

1. Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K. i wsp.: The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2017; 18: 1-76.
2. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. i wsp.: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133–164.
3. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M. i wsp.: The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2017; 12:29.
4. Tenner S., Baillie E., DeWitt J., Vege S.S. i wsp.: American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415.
5. Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B. i wsp.: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-1101.
6. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-15.
7. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A. i wsp.: 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14;27.
8. Gomi H., Solomkin J.S., Schlossberg D. i wsp.: Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 3-16.
9. Sartelli M., Catena F., Abu-Zidan F.M. i wsp.: Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg* 2017; 4;12:22.
10. Montravers P., Dupont H., Leone M. i wsp.: Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015; 34: 117-30.
11. Yokoe M., Hata J., Takada T. i wsp.: Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 41-54.
12. Mayumi T., Okamoto K., Takada T. i wsp.: Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 96-100.

13. Okamoto K., Suzuki K., Takada T. i wsp.: Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 55-72.
 14. Miura F., Okamoto K., Takada T. i wsp.: Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 31-40.
 15. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. i wsp.: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 15;62: e1-50.
-

6. ZAKAŻENIE *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori jest patogenem powodującym przewlekłe aktywne zapalenie żołądka u wszystkich skolonizowanych osób. Stan ten może prowadzić do rozwoju choroby wrzodowej, zanikowego zapalenia żołądka, gruczolakoraka żołądka i chłoniaka MALT. Eradykacja *Helicobacter pylori* leczy zapalenie błony śluzowej żołądka i może ograniczyć powikłania długoterminowe lub nawrót choroby. Z tych powodów infekcja *Helicobacter pylori* jest uważana za chorobę zakaźną niezależnie od objawów i stadium choroby.

Uważa się, że około 90% przypadków raka żołądka jest spowodowane przez zakażenie *Helicobacter pylori*. Wpływ czynników środowiskowych na rozwój raka żołądka jest drugorzędny w stosunku do wpływu zakażenia *Helicobacter pylori*. Eradykacja *Helicobacter pylori* zmniejsza ryzyko rozwoju raka żołądka, odwraca zanik błony śluzowej żołądka, jeśli nie doszło do metaplastyki jelitowej. U części chorych zatrzymuje progresję od zmian przednowotworowych do nowotworowych.

Diagnostyka mikrobiologiczna [1,4-7,10]:

- diagnozowanie infekcji *Helicobacter pylori* zaleca się wykonywać tylko w przypadku planowanego leczenia
- zastosowanie terapii eradykacyjnej powinno mieć miejsce tylko po potwierdzeniu aktualnego zakażenia wiarygodnymi metodami
- aktualnie, zgodnie z najnowszymi rekomendacjami wskazania do przeprowadzenia badań diagnostycznych (a nie do leczenia) są następujące tj.:
 - zapalenie żołądka
 - aktywna lub przebyta choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy
 - wczesny rak żołądka lub obciążenie rodzinne tym nowotworem
 - chłoniak MALT
 - dyspepsja
- inni pacjenci, u których należy również poszukiwać zakażenia to:
 - osoby stosujące kwas acetylosalicylowy lub niesterydowe leki przeciwzapalne
 - chorzy hematologiczni z niewyjaśnioną co do przyczyn niedokrwistością z niedoboru żelaza, samoistną małopłytkowością lub niedoborem witaminy B₁₂
- u młodszych pacjentów (w Polsce z powodu wyższego ryzyka raka żołądka – pacjenci poniżej 45 roku życia) bez objawów alarmowych z niediagnozowaną dyspepsją można postępować według strategii „zbadaj i lecz”, polegającej na wykonaniu testu nieinwazyjnego i przeprowadzeniu eradykacji w przypadku wyniku dodatniego
- u starszych osób lub gdy występują objawy alarmowe konieczne jest wykonanie gastroskopii

Diagnostyka zakażeń *Helicobacter pylori* opiera się na zastosowaniu następujących metod:

- **inwazyjnych:** test ureazowy, preparat bezpośredni, hodowla, histopatologia
- **nieinwazyjnych:** testy oddechowe z mocznikiem znakowanym ¹³C lub ¹⁴C, ilościowe testy serologiczne wykrywające przeciwciała Ig G, wykrywanie antygenu w kale

Wybór metody zależy od aktualnej sytuacji klinicznej chorego i potrzeby wykonania gastroskopii:

- jeżeli są wskazania do gastroskopii i nie ma przeciwwskazań do biopsji, zaleca się wykonać test ureazowy umożliwiający natychmiastową odpowiedź na pytanie o zakażenie i równie szybkie leczenie; w celu właściwego przeprowadzenia badania zaleca się pobranie przynajmniej jednego wycinka z trzonu i jednego z części przedodźwiernikowej żołądka

- jeżeli nie ma wskazań do gastroskopii to badaniem zalecany jest test oddechowy lub test wykrywający antygeny *Helicobacter pylori* w stolcu
- w nieinwazyjnym rozpoznawaniu infekcji *Helicobacter pylori* można stosować testy serologiczne o dużej wartości diagnostycznej, poddane lokalnej walidacji, zwłaszcza u chorych leczonych długotrwale inhibitorem pompy protonowej (IPP), antybiotykiem lub bizmutem, gdy nie można przerwać leczenia mającego wpływ na wynik testu
- w przypadku pozostałych metod diagnostycznych należy przerwać leczenie IPP na 2 tygodnie, a antybiotyki i związki bizmutu na co najmniej 4 tygodnie poprzedzające badanie

Ocena eradykacji:

- wskazane jest wykonanie badania potwierdzającego skuteczność eradykacji po co najmniej 4 tygodniach od zakończenia leczenia u wszystkich zakażonych osób poddanych leczeniu
- najwłaściwszą metodą służącą do potwierdzenia eradykacji *Helicobacter pylori* jest test oddechowy lub wykrywanie antygenów *Helicobacter pylori* w kale z użyciem przeciwciał monoklonalnych
- hodowlę bakteryjną z oceną antybiotykowrażliwości powinno się wykonać po dwukrotnej nieskutecznej eradykacji

Leczenie [1-3,6,8-9]:

Istnieje kilka **schematów leczenia eradykacyjnego**, z których każdy uwzględnia stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) oraz odpowiedni schemat antybiotykoterapii:

- (standardowa) terapia potrójna:
 - IPP oraz 2 z 3 antybiotyków (amoksycylina, klarytromycyna, metronidazol) przez 14 dni
- terapia poczwórna z bizmutem:
 - IPP, związek bizmutu i 2 antybiotyki (metronidazol, tetracyklina, ewentualnie amoksycylina lub lewofloksacyna) przez 10 lub 14 dni (w Polsce bizmut jest obecnie dostępny w postaci dicytrynianu tripotasu bizmutu, w preparacie prostym oraz w preparacie złożonym zawierającym (poza bizmutem) dodatkowo metronidazol i tetracyklinę)
- terapia poczwórna bez bizmutu:
 - A. równoczesna: IPP, amoksycylina, klarytromycyna i metronidazol, przez 10-14 dni
 - B. sekwencyjna: przez pierwsze 5-7 dni IPP i amoksycylina, przez kolejne 5-7 dni IPP, klarytromycyna i metronidazol (terapia zalecana w Ameryce Północnej, w Polsce nie powinna być stosowana)
 - C. hybrydowa: przez pierwsze 7 dni IPP i amoksycylina, przez kolejne 7 dni dodatkowo klarytromycyna i metronidazol
- terapia z fluorochinolonem (głównie z lewofloksacyną, rzadziej z moksifloksacyną)
 - A. potrójna: IPP, amoksycylina i fluorochinolon
 - B. poczwórna: terapia potrójna plus bizmut
- jako alternatywę zaproponowano kilka terapii tzw. ratunkowych, które można zastosować po 3 wcześniejszych próbach leczenia terapiami standardowymi, stanowiących modyfikacje w/w poprzez np. zwiększenie do podwójnej dawki IPP lub dołączenie do terapii ryfabutyliny (z wyjątkiem krajów gdzie jest wysoka zapadalność na gruźlicę (w Polsce 13,9/100 000)).

Zalecane schematy leczenia w zależności od sytuacji epidemiologicznej regionu:

- w regionach o niskiej (< 15%) oporności na klarytromycynę zaleca się stosowanie terapii potrójnej z klarytromycyną; jeżeli pierwsza kuracja jest nieskuteczna jako leczenie drugiego wyboru można zastosować terapię poczwórną z bizmutem lub terapię potrójną lub poczwórną z fluorochinolonem
- w regionach o wysokiej (> 15%) oporności na klarytromycynę i niskiej oporności na metronidazol (< 15%) zaleca się stosowanie terapii potrójnej: IPP, amoksycylina, metronidazol

- w regionach o dużej podwójnej oporności: na klarytromycynę (> 15%) i metronidazol (> 15%) np. w Polsce – zaleca się stosowanie terapii poczwórnej z bizmutem; w przypadku braku dostępu do preparatów z bizmutem należy zastosować terapię poczwórną bez bizmutu, z fluorochinolonem lub ryfabutyką (IPP – wysokie dawki, amoksycylina – wysokie dawki, tetracyklina, lewofloksacyna lub ryfabutyna)

Tabela 18. Dawkowanie leków stosowanych w terapii zakażeń *Helicobacter pylori* [1-3,5-6]

Leki stosowane w zakażeniach <i>Helicobacter pylori</i> (p.o.)	
tlenek bizmutu	120 mg co 6 godz.
tetracyklina	500 mg co 6 godz.
metronidazol	500 mg co 8-12 godz.
klarytromycyna	500 mg co 12 godz.
IPP:	
omeprazol	20 mg co 12 godz.
lanzoprazol	30 mg co 12 godz.
pantoprazol	40 mg co 12 godz.
esomeprazol	20 mg co 12 godz.
rabeprazol	20 mg co 12 godz.
lewofloksacyna	250 mg co 12 godz. lub 500 mg co 24 godz.
amoksycylina	1 g co 12 godz.
ryfabutyna	150 mg co 12 godz. lub 300 mg co 24 godz.
preparat złożony z bizmutem	3 kapsułki co 6 godz. 1 kapsułka zawiera: 140 mg bizmutu potasu cytrynianu zasadowego (co odpowiada 40 mg bizmutu tlenku)+ 125 mg metronidazolu + 125 mg chlorowodoru tetracykliny

- pacjenci otrzymujący wcześniej klarytromycynę i/lub metronidazol powinni być kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka podwójnej oporności
- po dwóch nieudanych próbach leczenia eradykacyjnego należy wykonać hodowlę bakteryjną oraz ustalić wrażliwość szczepu *Helicobacter pylori* na antybiotyki

Metody wspomagające w terapii zakażeń *Helicobacter pylori*:

- wyniki leczenia antybiotykami może poprawić równoczesne stosowanie probiotyków; według ostatniego konsensusu z Maastricht/V/Florencia sugestia ta dotyczy jedynie przebadanych preparatów zawierających szczepy *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* lub *Saccharomyces boulardii*
- znaczenie mikrobioty żołądka nie jest do końca wyjaśnione; u osób z niestabilną mikrobiotą należy bardzo ostrożnie prowadzić eradykację *Helicobacter pylori*, aby uniknąć długotrwałych konsekwencji klinicznych
- istotną i wciąż oczekiwaną alternatywą jest czynna immunoprofilaktyka; pomimo zaawansowanych badań nad uzyskaniem skutecznej i bezpiecznej szczepionki nadal się to nie udało

Polecane rekomendacje:

- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. i wsp.: Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.

Piśmiennictwo:

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. i wsp.: Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
2. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V. i wsp.: The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.
3. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W. i wsp.: ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-239.
4. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. i wsp.: Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367.
5. Strzeszyński Ł.: Postępowanie w przypadku zakażenia *Helicobacter pylori*. Podsumowanie raportu uzgodnieniowego Maastricht V/Florencja. *Med. Praktyczna* 2017; 4: 14-23.
6. Andrych K.: Czy każdy chory z zakażeniem *Helicobacter pylori* powinien być leczony? Aktualne stanowisko. *Gastroenterologia Kliniczna* 2018; 10: 23-31.
7. de Brito B.B., da Silva F.A., Soares A.S. i wsp.: Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol* 2019; 25:5578-5589.
8. Ansari S., Yamaoka Y.: Current understanding and management of *Helicobacter pylori* infection: an updated appraisal. *F1000 Research* 2018. 2018; 11;7. pii: F1000 Faculty Rev-721.
9. Abadi A., Kusters J. G.: Management of *Helicobacter pylori* infections. *BMC Gastroenterology* 2016; 16: 94-97.
10. Kamboj A.K., Cotter T.G., Oxentenko A.S.: *Helicobacter pylori*: The Past, Present and Future in Management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 599-604.

7. ZAKAŻENIA *CLOSTRIDIoidES (CLOSTRIDIUM) DIFFICILE*

Szczegółowe informacje dotyczące diagnostyki i leczenia zakażeń *Clostridioides difficile* zawarte są na stronie internetowej NPOA: www.antybiotyku.edu.pl w dokumencie „Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka.”

Definicje zakażeń *Clostridioides difficile* [1,2]:

- **kryteria rozpoznania zakażenia *Clostridioides difficile*** (ang. *Clostridioides Difficile Infection* – CDI):
 - obecność co najmniej jednego z poniższych objawów klinicznych:
 - biegunka (≥ 3 nieuformowanych stolców w ciągu 24 godz., 5-7 w skali Bristol)
 - lub
 - *megacolon toxicum* (potwierdzone radiologicznie) bez innej ustalonej przyczyny
 - lub
 - niedrożność przewodu pokarmowego
- oraz
- spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:
 - stwierdzenie obecności toksyn A i/lub B w badanej próbce kału
 - wykrycie genów kodujących toksyny A i/lub B i/lub toksynę binarną (CDT) w badaniu genetycznym NAAT
 - obraz rzekomobłoniastego zapalenia jelit stwierdzany: w badaniu endoskopowym lub w trakcie zabiegu operacyjnego lub w badaniu histopatologicznym
 - **nawrót** zakażenia *Clostridioides difficile*: epizod CDI, do którego dochodzi w ciągu 8 tygodni po zakończeniu leczenia poprzedniego epizodu
 - czynniki ryzyka nawrotu zakażenia *Clostridioides difficile*: [6,8,9]
 - wiek > 65 lat
 - stosowanie antybiotyków
 - stosowanie inhibitorów pompy protonowej lub H2-blokerów
 - choroby towarzyszące, głównie niewydolność nerek
 - hiperwirulentny szczep *Clostridioides difficile* (NAP1/BI/027)
 - CDI w wywiadzie, zwłaszcza zakażenie o ciężkim przebiegu

Diagnostyka mikrobiologiczna [1-4]:

- materiał do badań mikrobiologicznych:
 - kał:
 - na badanie mikrobiologiczne powinien być pobierany jedynie kał nieuformowany, gdyż dostępna diagnostyka nie pozwala na odróżnienie objawowego zakażenia od nosicielstwa
 - nie należy pobierać kału od pacjentów bezobjawowych z wyjątkiem badań do celów epidemiologicznych
 - uformowany stolec nie powinien być badany w kierunku *Clostridioides difficile* z wyjątkiem przypadków, w których dochodzi do porażenia jelit
 - wymaz z odbytu:
 - wymaz z odbytu można pobierać jedynie w wyjątkowych sytuacjach:
 - u chorych z niedrożnością przewodu pokarmowego

- u osób badanych wyłącznie dla celów epidemiologicznych a nie w celu podjęcia leczenia np. personelu medycznego
- rekomenduje się dwu- lub trzyetapowy algorytm diagnostyczny zakażeń *Clostridioides difficile*:
 - w pierwszym etapie wykonywany jest test wykrywający antygen GDH *Clostridioides difficile* lub NAAT celem wykrycia genu kodującego GDH; następnym etapem jest wykrywanie toksyn *Clostridioides difficile*
 - można też zastosować test kombinowany, wykrywający jednocześnie GDH i toksyny *Clostridioides difficile* w kale
- nie należy wykonywać badań kontrolnych w kierunku obecności GDH i/lub toksyn *Clostridioides difficile* w trakcie leczenia i po jego zakończeniu
- w przypadku endemicznych (sporadycznych) zachorowań nie zaleca się powtarzania badania w kierunku *Clostridioides difficile* w trakcie tego samego epizodu biegunki, gdy pierwsze badanie było ujemne; postępowanie takie może być użyteczne w wybranych przypadkach w trakcie trwania ogniska epidemicznego

Leczenie początkowego epizodu zakażenia *Clostridioides difficile* [1-3,5,6]:

- o ile pozwala na to sytuacja kliniczna, należy odstawić antybiotyk, który wywołał zakażenie ewentualnie zastąpić go innym z grupy o mniejszym ryzyku wywołania CDI (tabela 19) lub skrócić czas jego stosowania do bezpiecznego minimum
- w postaci łagodnej CDI po odstawieniu antybiotyku stosowanego w leczeniu infekcji pierwotnej, można zastosować 48-godzinną obserwację pacjenta zanim zostanie podjęta decyzja o rozpoczęciu leczenia CDI
- nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit

Tabela 19. Antybiotyki a ryzyko wywołania zakażeń *Clostridioides difficile* [16]

Wysokie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
fluorochinolony cefalosporyny II i III generacji klindamycyna ampicylina, amoksycylina penicyliny z inhibitorami	makrolidy trimetoprim/sulfametoksazol	aminoglikozydy metronidazol wankomycyna tetracyklina

- wybór schematu terapeutycznego w CDI zależy od stopnia ciężkości przebiegu zakażenia (tabela 20 i 21)

Tabela 20. Definicje ciężkiego i powikłanego CDI [1,2,3]

Wytyczne	Ciężkie CDI	Powikłane CDI
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	epizod CDI z jednym z poniższych: - ciężkie zapalenie jelit - powikłany przebiegi choroby wymagający przyjęcia do OIT - kolektomia - zgon obecność przynajmniej jednego z poniższych: - WBC > 15.000 /mm³ - stężenie albumin < 30 g/l - stężenie kreatyniny ≥ 1.5 mg/dL lub wzrost ≥ 1.5 x wartości wyjściowej	zawarte w definicji ciężkiego CDI
American College of Gastroenterology (ACG)	stężenie albumin < 30 g/L oraz jedno z poniższych: - WBC > 15.000 /mm³ - tkliwość brzucha	jedno z poniższych w powiązaniu z CDI: - przyjęcie do OIT - hipotensja - gorączka ≥ 38°C - niedrożność przewodu pokarmowego - masywne wzdęcie - zaburzenia świadomości - WBC ≥ 35.000 /mm³ lub < 2000/ mm³ - stężenie mleczanów >2.2 mmol/L - niewydolność narządowa
Infectious Diseases Society of America (IDSA)	- WBC ≥ 15.000 /mm³ - stężenie kreatyniny ≥ 1.5 mg/dL	- hipotensja - wstrząs - niedrożność przewodu pokarmowego <i>megacolon toxicum</i>

- lekami I rzutu w terapii CDI są **wankomycyna** (125 mg co 6 godz. **doustnie**) lub fidaksoamycyna (200 mg co 12 godz. doustnie)
- w przypadku ograniczonego dostępu do wankomycyny i fidaksoamycyny, zaleca się podawanie w początkowej terapii metronidazolu (500 mg co 8 godz. p.o.), jednak tylko w przypadkach zakażeń o łagodnym przebiegu
- czas leczenia CDI wynosi **10 dni**
- w niektórych sytuacjach pacjenci mogą wykazywać opóźnioną odpowiedź na leczenie (zwłaszcza leczeni metronidazolem) – można wtedy rozważyć przedłużenie terapii do 14 dni

Tabela 21. Leczenie początkowego epizodu CDI wg zaleceń poszczególnych towarzystw naukowych [1,2,3]

	IDSA	ESCMID	ACG
początkowy epizod, łagodny	wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. przez 10 dni lub fidaksoamycyna p.o. 200 mg co 12 godz. przez 10 dni lub metronidazol p.o. 500 mg co 8 godz. przez 10 dni (jeżeli wankomycyna i fidaksoamycyna są niedostępne)	metronidazol p.o. 500 mg co 8 godz. przez 10 dni lub wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. przez 10 dni lub fidaksoamycyna p.o. 200 mg co 12 godz. przez 10 dni	metronidazol p.o. 500 mg co 8 godz. przez 10 dni
początkowy epizod, ciężki	wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. przez 10 dni lub fidaksoamycyna p.o. 200 mg co 12 godz. przez 10 dni	wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. przez 10 dni lub fidaksoamycyna p.o. 200 mg co 12 godz. przez 10 dni	wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. przez 10 dni
początkowy epizod, powikłany (ACG)/ piorunujący (IDSA)	wankomycyna p.o./sonda żołądkowa 500 mg co 6 godz. + metronidazol i.v. 500 mg co 8 godz. w przypadku niedrożności: rozważyć dodatkowe podanie wankomycyny <i>per rectum</i> 500 mg co 6 godz.	w sytuacji, gdy leczenie doustne nie jest możliwe (niedrożność, rozdęcie brzucha): wankomycyna dojelitowo/sonda żołądkowa 500 mg co 6 godz. + metronidazol i.v. 500 mg co 8 godz. + wankomycyna <i>per rectum</i> 500 mg co 6 godz.	bez powikłań „brzuszných”: wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. + metronidazol i.v. 500 mg co 8 godz. w przypadku <i>megacolon toxicum</i> , niedrożności, rozdęcia brzucha: wankomycyna p.o./sonda żołądkowa 500 mg co 6 godz. + metronidazol i.v. 500 mg co 8 godz. + wankomycyna <i>per rectum</i> 500 mg co 6 godz.

Probiotyki w CDI [1,6]:

- obecnie brak jest danych potwierdzających zasadność stosowania probiotyków w celu zapobiegania CDI
- nie udowodniono skuteczności stosowania probiotyków jako leczenia wspomagającego do antybiotyku w początkowym epizodzie CDI

Leczenie chirurgiczne CDI [6]:

- u wszystkich pacjentów z ciężkim, powikłanym CDI powinna być wykonana konsultacja chirurgiczna w celu ewentualnej, wczesnej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego
- brak jest jednoznacznych wskazań laboratoryjnych i klinicznych do leczenia zachowawczego i/lub interwencji chirurgicznej
- w postaci piorunującej wczesna interwencja chirurgiczna zmniejsza śmiertelność

Leczenie nawrotów CDI [1-3]:

- leczenie pierwszego i kolejnych nawrotów przedstawia tabela 22

Tabela 22. Leczenie pierwszego i kolejnych nawrotów CDI wg zaleceń poszczególnych towarzystw naukowych [1-3]

	IDSA [1]	ESCMID [2]	ACG [3]
pierwszy nawrót CDI	jeżeli w początkowym epizodzie stosowano metronidazol: wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. przez 10 dni jeżeli w początkowym epizodzie stosowano wankomycynę: wankomycyna w terapii pulsacyjnej: wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. przez 10-14 dni następnie wankomycyna p.o. 125 mg co 12 godz. przez 7 dni następnie wankomycyna p.o. 125 mg co 24 godz. przez 7 dni następnie wankomycyna p.o. 125 mg co 2-3 dni przez 2-8 tyg. lub fidaksomycyna p.o. 200 mg co 12 godz. przez 10 dni	wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. przez 10 dni lub fidaksomycyna p.o. 200 mg co 12 godz. przez 10 dni	może być leczony tym samym lekiem, za pomocą którego uzyskano wyleczenie początkowego epizodu w postaci ciężkiej: wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. przez 10 dni
kolejny nawrót CDI	wankomycyna w terapii pulsacyjnej lub wankomycyna p.o. 125 mg co 6 godz. przez 10 dni następnie ryfaksymina p.o. 400 mg co 8 godz. przez 20 dni lub fidaksomycyna p.o. 200 mg co 12 godz. przez 10 dni lub transfer mikrobioty (po co najmniej 2 nawrotach = 3 epizodach CDI)	wankomycyna w terapii pulsacyjnej lub fidaksomycyna p.o. 200 mg co 12 godz. przez 10 dni lub transfer mikrobioty wraz z doustną terapią antybiotykiem	wankomycyna w terapii pulsacyjnej lub transfer mikrobioty (po 3 nawrotach)

Schematy terapii pulsami wankomycyny [1,2,7]:

- 125 mg co 6 godz. p.o. przez 10-14 dni, następnie 125 mg co 12 godz. p.o. przez 7 dni, następnie 125 mg co 24 godz. p.o. przez 7 dni, następnie 125 mg p.o. co 2-3 dni przez 2-8 tyg.
- lub
- 125 mg co 6 godz. p.o. przez 10 dni, następnie 125-500 mg p.o. co 2-3 dzień przez 3 tyg.

Transfer mikrobioty [1,3,10,11]:

- transfer mikrobioty jelitowej od osoby zdrowej zaleca się w przypadku pacjentów z mnogimi nawrotami CDI, u których nie powiodło się odpowiednie leczenie antybiotykowe
- większość towarzystw naukowych zaleca stosowanie transferu mikrobioty w przypadku co najmniej dwóch nawrotów zakażenia *Clostridioides difficile* (czyli trzech epizodów CDI)

Sytuacje szczególne w zakażeniach *Clostridioides difficile*:

- u kobiet ciężarnych i karmiących z CDI zaleca się wankomycynę 125 mg co 6 godz. p.o. przez 10 dni [3]
- u pacjentów z chorobami przewlekłymi jelit (*colitis ulcerosa*, choroba Leśniowskiego-Crohna): [14,15]

- należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku CDI w każdym zaostrzeniu choroby
- w leczeniu CDI preferowana jest wankomycyna (p.o.)
- stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) i H2- blokerów [1,12,13]
 - stosowanie IPP oraz H2- blokerów jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia CDI
 - zbędne stosowanie IPP powinno być ograniczone, chociaż brakuje istotnych dowodów, iż przerwanie ich stosowania ma znaczenie w prewencji CDI
 - IPP i H2-blokery nie wpływają na odpowiedź kliniczną w trakcie leczenia CDI wankomycyną lub fidaksumycyną, dlatego nie jest konieczne przerwanie ich stosowania w sytuacji wystąpienia CDI u pacjentów, którzy wymagają ich stosowania
- wankomycynę doodbytniczo podajemy w dawce 500 mg w 100 ml 0,9% NaCl podawane co 6 godz. [1]
- należy pamiętać o możliwości uzyskania wyników fałszywie ujemnych pomimo typowego dla CDI obrazu klinicznego – należy wówczas rozważyć wdrożenie terapii empirycznej [3]
- zakażenie może być leczone w warunkach domowych, jeżeli umożliwia to stan pacjenta [2]

Polecane rekomendacje:

- McDonald C., Gerding D.N., Johnson S. i wsp.: Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infections in Adult and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare epidemiology of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 19;66: e1-e48.
- Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. i wsp.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2014;20: 1-26.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. i wsp.: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 478-498.

Piśmiennictwo:

1. McDonald C., Gerding D.N., Johnson S. i wsp.: Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infections in Adult and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare epidemiology of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); *Clin Infect Dis* 2018; 19;66: e1-e48.
2. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. i wsp.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2014 ;20: 1–26.
3. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. i wsp.: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 478-498.
4. Crobach M., Planche T., Eckert C. i wsp.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 63-S81.
5. Ooijsaar R., Beurden Y., Terveer E. i wsp.: Update of treatment algorithms for *C.difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 452-462.
6. Sartelli M., Di Bella S., McFarland L.V. i wsp.: 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg* 2019;14:8.
7. Cheng A.C., Ferguson J.K., Richards M.J. i wsp.: Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Med J Aust* 2011; 194: 353-358.
8. Jung Hoon Song, You Sun Kim.: Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut Liver* 2019 ; 13: 16-24.
9. Abou Chakra C.N., Pepin J., Sirard S. i wsp.: Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS ONE* 2014; 9:e98400.

-
10. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H. i wsp.: M. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569-580.
 11. Mullish B.H., Quraishi M.N., Segal J.P. i wsp.: The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut* 2018; 67: 1920-1941.
 12. Weiss K., Louie T., Miller M.A. i wsp.: Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *BMJ Open Gastroenterol* 2015; 2: e000028.
 13. Trifan A., Stanciu C., Girleanu I. i wsp.: Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6500-6515.
 14. Khanna S., Shin A., Kelly C.P.: Management of *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 166-174.
 15. D'Aoust J., Battat R., Bessissow T. i wsp.: Management of inflammatory bowel disease with *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol* 2017; 21; 23: 4986-5003.
 16. Tabak Y.P., Srinivasan A., Yu K.C. i wsp. Hospital-level high-risk antibiotic use in relation to hospital-associated *Clostridoides difficile* infections: Retrospective analysis of 2016-2017 data from US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019; 40:1229.
-

8. ZAKAŻENIA ZWIĄZANE Z LINIĄ NACZYNIOWĄ

- zakażenia związane z linią naczyniową mogą przebiegać w dwóch postaciach tj. jako:
 - zakażenie miejscowe (zakażenie miejsca wprowadzenia cewnika, zakażenie tunelu linii naczyniowej) obejmujące skórę i tkankę podskórną wzdłuż przebiegu cewnika
 - zakażenie łóżyska naczyniowego - obarczone wyższą śmiertelnością w porównaniu z zakażeniami krwi niezwiązanymi z obecnością cewników naczyniowych [1-4]
- z uwagi na rodzaj zastosowanego dojścia naczyniowego wyróżniamy:
 - zakażenia związane z liniami naczyniowymi krótkoterminowymi:
 - obwodowymi: wenflon, kaniula tętnicza
 - centralnymi: centralny cewnik żylny, cewnik dializacyjny
 - zakażenia związane z liniami naczyniowymi długoterminowymi:
 - centralny cewnik żylny
 - cewnik dializacyjny
 - port naczyniowy
- zakażenia krwi związane z obecnością krótkoterminowej linii naczyniowej obwodowej żyłnej (wenflon) występują bardzo rzadko (0,1% pacjentów z wenflonem), jednakże z uwagi na częstość stosowania wenflonów, zakażenia te stanowią istotny problem; w każdym przypadku odczynu w okolicy wenflonu należy wdrożyć kliniczną diagnostykę różnicową pomiędzy zakażeniem a reakcją niepożądaną na ciało obce lub przetoczony lek, która jest znacznie częstsza niż infekcja; jest to również wskazanie do usunięcia cewnika [14]

Diagnostyka zakażeń krwi związanych linią naczyniową [1-2,5-7]:

Objawy mogące wskazywać na zakażenie odcewnikowe krwi:

- ogólnoustrojowe objawy zakażenia: gorączka, dreszcze, objawy sepsy (nawet bez żadnych objawów miejscowych) oraz brak infekcji w innym miejscu
- ogniska przerzutowe infekcji (zatory bakteryjne, ropnie przerzutowe)
- przetwrała lub nawracająca bakteriemia wywołana przez bakterie kolonizujące skórę
- objawy miejscowe: ból, zaczerwienienie skóry, obrzęk, nadmierne ucieplenie skóry, ropny wyciek; objawy te występują rzadko u pacjentów z linią naczyniową centralną a ich obecność może wskazywać na zakażenie patogenami bardziej inwazyjnymi jak *Staphylococcus aureus* lub pałeczki Gram-ujemne

Diagnostyka mikrobiologiczna [1-2,8-9]:

- posiewy krwi:
 - 2 posiewy krwi pobierane jednocześnie: bezpośrednio z żyły obwodowej oraz z linii naczyniowej centralnej (w liniach naczyniowych wielokanałowych należy pobrać posiewy krwi przez każdy z kanałów linii naczyniowej)
 - 1 posiew krwi = 1 zestaw = 2 butelki: podłoże tlenowe i beztlenowe = 20 ml krwi: czyli 2 x 10 ml
- badanie cewnika bez usunięcia:
 - posiewy z okolicy miejsca wprowadzenia cewnika
 - posiewy z tunelu cewnika
 - wewnątrznaczyniowe szczotkowanie cewnika
- badanie cewnika/portu/wenflonu po jego usunięciu:

- posiewy z okolicy miejsca wprowadzenia cewnika
- badanie półilościowe i ilościowe końcówki cewnika
- gronkowce koagulazo-ujemne (CNS) stanowią najczęstszą przyczynę odcewnikowych zakażeń krwi, z drugiej strony ich izolacja z posiewów krwi najczęściej oznacza kontaminację próbki, dlatego niezbędne jest pobieranie 2-3 posiewów krwi

Rozpoznanie zakażenia odcewnikowego krwi można postawić gdy [1,2]:

- ten sam patogen hodzi się z krwi pobranej bezpośrednio z żyły obwodowej oraz z końcówki cewnika (wzrost w ilościowym posiewie końcówki $\geq 10^2$ - 10^3 CFU/ml lub w półilościowym posiewie końcówki >15 CFU) i/lub z miejsca wprowadzenia cewnika lub z tunelu cewnika
- ten sam patogen hodzi się w posiewie krwi pobranej bezpośrednio z żyły obwodowej oraz w posiewie krwi pobranej przez cewnik naczyniowy, przy czym dodatni wynik posiewu krwi pobranej z cewnika uzyskano w automatycznym systemie do posiewów krwi min. 2 godz. wcześniej niż z posiewu krwi pobranej z obwodu

Wskazania do usunięcia linii naczyniowej w przypadku potwierdzonego zakażenia odcewnikowego krwi [1,2,12]:

- wstrząs septyczny
- niestabilność hemodynamiczna
- zakażenie odcewnikowe wywołane przez: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, wielooporne pałeczki *Enterobacteriales*, pałeczki niefermentujące, *Candida spp.*, *Mycobacterium spp.*
- powikłania przerzutowe np.: IZW, trombophlebitis, zatorowość płucna, zatoki bakteryjne
- przetrwała bakteremia (kandydemia) pomimo 72 godz. odpowiedniego leczenia
- ropień/wyciek ropny w miejscu założenia wkłucia
- objawy infekcji tunelu podskórnego
 - w przypadku linii krótkoterminowych linia powinna zostać usunięta; do wyjątkowych sytuacji należy zakażenie powodowane przez gronkowce koagulazo-ujemne
 - w przypadku linii długoterminowych można zastosować leczenie ratujące cewnik, bez jego usuwania z wyjątkiem w/w sytuacji

Antybiotykoterapia empiryczna [1-3]:

- wybór antybiotyku:

Gronkowce koagulazo-ujemne (CNS) są najczęstszą przyczyną zakażeń odcewnikowych (większość CNS wykazuje oporność na metycylinę; kolejnym istotnym patogenem w etiologii w/w zakażeń jest *Staphylococcus aureus*, dlatego lekiem pierwszego rzutu w terapii empirycznej jest:

- wankomycyna (alternatywnie daptomycyna)
- należy poszerzyć spektrum o bakterie Gram-ujemne (w tym *Pseudomonas aeruginosa*), w oparciu o lokalną lekowrażliwość w następujących sytuacjach:
 - wstrząs septyczny
 - pacjenci z neutropenią lub pacjenci hematoonkologiczni
 - pacjenci po transplantacji narządu miąższowego lub szpiku kostnego
 - obecność cewnika w żyłę udowej
 - przedłużony pobyt w OIT
 - wielomiejscowa kolonizacja patogenami Gram-ujemnymi
- należy poszerzyć spektrum o *Candida spp.* u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, spełniających jeden z poniższych warunków:

- całkowite żywienie pozajelitowe
- długotrwała i/lub szerokospektralna antybiotykoterapia
- obecność choroby nowotworowej
- obecność cewnika w żyłę udową
- wielomiejscowa kolonizacja *Candida spp.*
- w sytuacji kiedy nie można usunąć cewnika, należy równocześnie z terapią dożylną rozważyć stosowanie antybiotyków w postaci tzw. „korków” (ang. *Antibiotic Lock Therapy* - ALT), wypełniając linię naczyniową antybiotykami [1]
- w zakażeniach o etiologii CNS można rozważyć nie podawanie antybiotyku, gdy: usunięto cewnik, ustąpiły objawy zakażenia (pacjent stabilny, bez niedoborów odporności oraz bez obecności sztucznych materiałów w łożysku naczyniowym) [1,11]
- w zakażeniach krwi związanych z obecnością linii naczyniowej wymiana cewnika po przewodnicy jest przeciwwskazana
- rutynowa wymiana cewnika naczyniowego po przewodnicy nie jest rekomendowana z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych [1]

Antybiotykoterapia celowana [1-3,10]:

- gronkowce koagulazo-ujemne wrażliwe na metycylinę (MS-CNS): kloksacylina 2 g co 4-6 godz. i.v. lub cefazolina 2 g co 8 godz. i.v.
- gronkowce koagulazo-ujemne odporne na metycylinę (MR-CNS): wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka wysycająca 25-30 mg/kg i.v.), teikoplanina 6 mg/kg co 12 godz. i.v. (pierwsze 3 dawki), następnie 6 mg/kg/dobę i.v. (w 1 dawce dobowej)
- *Staphylococcus aureus* MSSA : kloksacylina 2 g co 4-6 godz. i.v. lub cefazolina 2 g co 8 godz. i.v.
- *Staphylococcus aureus* MRSA: wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka wysycająca 25-30 mg/kg i.v. – szczegóły w rozdziale 1.3), teikoplanina 6 mg/kg co 12 godz. i.v. (pierwsze 3 dawki), następnie 6 mg/kg/dobę i.v. (w 1 dawce); leczenie alternatywne: daptomycyna 8-10 mg/kg/dobę i.v.
- *Enterococcus faecalis*: ampicylina 2 g co 6-8 godz. i.v.
- *Enterococcus faecium*: wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka wysycająca 25-30 mg/kg i.v.)
- *Enterococcus faecium* VRE: linezolid 600 mg co 12 godz. i.v. leczenie alternatywne: daptomycyna 8-10 mg/kg/dobę i.v.
- pałeczki Gram-ujemne *Enterobacterales*: zgodnie z uzyskanym antybiogramem (ESBL-ujemne – ceftriakson, cefotaksym; ESBL-dodatnie - karbapenem)
- pałeczki Gram-ujemne niefermentujące: *Pseudomonas aeruginosa* – ceftazydym, piperacylina/tazobaktam, cefepim; *Acinetobacter baumannii* – ampicylina/sulbaktam, karbapenem, kolistyna
- *Candida spp.*: flukonazol lub echinokandyna lub amfoterycyna B (formy lipidowe) - w zależności od wrażliwości, stanu klinicznego pacjenta oraz usunięcia lub nie linii naczyniowej

W zakażeniach odcewnikowych krwi o etiologii *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* i *Candida spp.* należy wykonać **badanie echokardiograficzne serca** w celu wykluczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza.

Czas stosowania antybiotyku [1-3,13]:

- zakażenia niepowikłane:
 - gronkowce koagulazo-ujemne CNS (z wyjątkiem *Staphylococcus lugdunensis*, który powinien być leczony jak *Staphylococcus aureus*): 5-7 dni jeżeli linia została usunięta (chyba, że obecny jest sztuczny materiał w łożysku naczyniowym- wtedy leczymy 10-14 dni); jeżeli nie usunięto linii: 10-14 dni z lub bez ALT przez 10-14 dni; jeżeli po usunięciu cewnika naczyniowego nie występują objawy zakażenia u stabilnych pacjentów bez niedoborów odporności, bez obecności sztucznych materiałów w łożysku naczyniowym, można rozważyć nie podawanie antybiotyku
 - *Staphylococcus aureus* (MSSA i MRSA): co najmniej 14 dni (wskazane posiewy kontrolne po 72 godz.) w przypadku

zakażeń przebiegających bez powikłań

- *Enterococcus spp.*: 7-14 dni
- pałeczki Gram-ujemne: co najmniej 7 dni; leczenie 7-dniowe może być zastosowane tylko w niepowikłanej bakteriemii [18]
- *Candida spp.*: 14 dni od ostatniego ujemnego posiewu
- zakażenia powikłane: w zależności od powikłań i etiologii – zazwyczaj 4-6 tygodni

Wypełnianie linii antybiotykiem (ang. *Antibiotic Lock Therapy* - ALT) [1,2,15-17]:

- ALT z założenia powinna służyć ratowaniu cewnika, wyłącznie w sytuacji gdy nie można go usunąć
- warunki jakie należy spełnić, aby móc zastosować ALT w zakażeniach łoża naczyniowego związanych z linią naczyniową:
 - pacjent stabilny klinicznie
 - brak cech infekcji miejsca wkłucia i/lub tunelu cewnika
 - zakażenie wywołane jest przez patogen o niskiej wirulencji (np. koagulazo-ujemne gronkowce)
 - brak powikłań przerzutowych (IZW, *thrombophlebitis*, zatorowość płucna, zatory bakteryjne itp.)
- ALT należy stosować zawsze w połączeniu z terapią dożylną
- optymalny czas stosowania ALT nie został ustalony; zazwyczaj ALT stosuje się 7-14 dni
- przygotowanie i stosowanie ALT:
 - ze względu na dużą różnorodność dostępnych cewników naczyniowych objętość potrzebna do wypełnienia linii powinna być zgodna z instrukcją producenta stosowanego cewnika
 - lek powinien być przygotowany w aseptycznych warunkach w aptece szpitalnej (zazwyczaj antybiotyk rozpuszczony jest w soli fizjologicznej z dodatkiem heparyny)
 - roztwór powinien pozostawać w świetle cewnika min. 12 godz.
 - roztwór powinien być wymieniany co 24-72 godz.
 - wszystkie światła cewnika powinny być wypełniane roztworem
- stężenia antybiotyku:

najczęściej stosowanymi antybiotykami (podane dawki są najczęściej zalecanymi w literaturze stężeniami) w ALT są:

- wankomycyna 2-5 mg/ml
- teikoplanina 10 mg/ml
- daptomycyna 5 mg/ml
- amikacyna 2 mg/ml
- cyprofloksacyna 2 mg/ml

ponadto niektórzy eksperci zalecają również inne antybiotyki:

- gentamycyna 2-5 mg/ml
- cefazolina 5-10 mg/ml
- ceftazydim 0,5-10 mg/ml
- piperacylina/tazobaktam 10 mg/ml
- lewofloksacyna 5 mg/ml
- brak jest aktualnie rekomendacji zalecających stosowanie w terapii 70% etanolu oraz taurolidyny [1,16,17]
- w sytuacji, gdy priorytetem jest ratowanie cewnika skolonizowanego gronkowcami koagulazo-ujemnymi lub pałeczkami Gram-ujemnymi (dodatknie posiewy z cewnika, ujemne posiewy krwi) można rozważyć zastosowanie ALT bez towarzyszącej terapii dożylnej.

Polecane rekomendacje:

- Chaves F, Garnacho-Montero J., Del Pozo J.L. i wsp.: Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva* 2018; 42: 5-36.
- Mermel L.A., Allon M., Bouza E. i wsp.: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45.
- Hryniewicz W., Ozorowski T., Deptuła A.: Protokół postępowania z pacjentem, u którego stwierdzono bakteriamię *Staphylococcus aureus*. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2018. www.antybiotyki.edu.pl.

Piśmiennictwo:

1. Chaves F, Garnacho-Montero J., Del Pozo J.L. i wsp.: Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva* 2018; 42: 5-36.
2. Mermel L.A., Allon M., Bouza E. i wsp.: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45.
3. Hryniewicz W., Ozorowski T., Deptuła A.: Protokół postępowania z pacjentem, u którego stwierdzono bakteriamię *Staphylococcus aureus*. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2018. www.antybiotyki.edu.pl.
4. Ziegler M.J., Pellegrini D.C., Safdar N.: Attributable mortality of central line associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. *Infection* 2015; 43: 29-36.
5. Ye R., Zhao L., Wang C. i wsp.: Clinical characteristics of septic pulmonary embolism in adults: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108: 1-8.
6. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C. i wsp.: Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 54-60.
7. Safdar N., Maki D.G.: Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. *Crit Care Med* 2002; 30: 2632-2635.
8. Maki D.G., Kluger D.M., Crnich C.J.: The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1159-1171.
9. Lumen Cuellar-Rodriguez J., Connor D., Murray P. i wsp.: National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA. Discrepant results from sampling different lumens of multilumen catheters: the case for sampling all lumens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 831-5.
10. Cantón-Bulnes M.L., Garnacho-Montero J.: Practical approach to the management of catheter-related bloodstream infection. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32 Suppl 2: 38-41.
11. Hebeisen U.P., Atkinson A., Marschall J. i wsp.: Catheter-related bloodstream infections with coagulase-negative staphylococci: are antibiotics necessary if the catheter is removed? *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 29; 8:21.
12. Rijnders B.J., Peetermans W.E., Verwaest C. i wsp.: Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1073-80.
13. Guenezan J., Drugeon B., Marjanovic N. i wsp.: Treatment of central line-associated bloodstream infections. *Crit Care* 2018; 22: 303.
14. Ruiz-Giardin J.M., Chamorro O.I., Rios L.V.: Blood stream infections associated with central and peripheral venous catheters. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 841.

-
15. Zanwar S., Jain P., Gokarn A. i wsp.: Antibiotic lock therapy for salvage of tunneled central venous catheters with catheter colonization and catheter-related bloodstream infection. *Transpl Infect Dis* 2019; 21:e13017.
 16. Vassallo M., Dunais B., Roger P.M.: Antimicrobial lock therapy in central-line associated bloodstream infections: a systematic review. *Infection* 2015; 43: 389-98.
 17. Zhang J., Wang B., Wang J. i wsp.: Ethanol locks for the prevention of catheter-related infection in patients with central venous catheter: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2019; 12;14:e0222408.
 18. Yahav D., Franceschini E., Koppel F. i wsp. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2019; 13; 69: 1091-1098.
-

9. INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA

Czynniki etiologiczne [1-4,8]:

- bakterie (> 90% przypadków IZW), grzyby (< 1%)
- najczęstszą bakteryjną przyczyną IZW są gronkowce złociste (*Staphylococcus aureus*)
- inne częste przyczyny bakteryjne to: paciorkowce zieleniące (z grupy *Streptococcus viridans* – do niedawna najczęstsza przyczyna IZW na naturalnej zastawce), enterokoki, gronkowce koagulazo-ujemne, pałeczki Gram-ujemne oraz rzadziej bakterie z grupy HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter aphrophilus* (dawniej *Haemophilus aphrophilus*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (dawniej *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* i *Kingella kingae*)

Diagnostyka mikrobiologiczna [1-4]:

- posiewy krwi są podstawą rozpoznania i określenia etiologii IZW:
 - powinny zostać one pobrane u każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia
 - należy pobrać minimum 3 posiewy krwi z różnych miejsc nakłucia w odstępach 30-minutowych
 - 1 posiew krwi = 1 zestaw = 2 butelki: podłoże tlenowe i beztlenowe = 20 ml krwi: czyli 2 x 10 ml
 - z uwagi na utrzymującą się na względnie stałym poziomie bakteremię w IZW nie ma potrzeby opóźniania pobrania krwi na posiew do czasu wystąpienia szczytu gorączki
 - u pacjentów, u których zastosowano wcześniej antybiotykoterapię i stan kliniczny jest stabilny należy rozważyć odstawienie antybiotyku i pobranie 3 posiewów krwi; jeżeli pozwala na to stan kliniczny pacjenta, przerwa w podawaniu antybiotyku powinna trwać 7-10 dni przed pobraniem posiewów krwi
 - posiewy krwi powinny być pobrane ponownie, jeżeli pacjent nadal gorączkuje po 7 dniach antybiotykoterapii celowanej
- diagnostyka serologiczna/PCR:
 - ujemne posiewy krwi mogą wynikać z zakażenia atypowymi bakteriami/namnażającymi się wewnątrzkomórkowo (m.in.: *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Brucella spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) oraz grzybami
 - powyższe patogeny oraz *Tropheryma whipplei* można również badać za pomocą badań genetycznych z użyciem metody PCR

Antybiotykoterapia infekcyjnego zapalenia wsierdza:

Profilaktyczne stosowanie antybiotyków: szczegóły w rozdziale 14.2.1.

Antybiotykoterapia empiryczna [1,2]:

- wstępne leczenie empiryczne w ostrej fazie IZW (przed identyfikacją patogenu) przedstawia tabela 23

Tabela 23. Wstępne leczenie empiryczne w ostrej fazie IZW (przed identyfikacją patogenu) wg ESC [1]

Na zastawce natywnej	Na zastawce sztucznej
ampicylina 12 g/dobę i.v. w 4-6 dawkach podzielonych + kloksacylina 12 g/dobę i.v. w 4-6 dawkach podzielonych + gentamycyna 3mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	<u>zastawka wszczepiona < 1 roku</u> wankomycyna 30 mg/kg/dobę i.v. w 2 dawkach podzielonych + gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej + ryfampicyna 900-1200 mg/dobę i.v. lub p.o. w 2-3 dawkach podzielonych
przy uczuleniu na penicyliny: wankomycyna 30-60 mg/kg/dobę i.v. w 2-3 dawkach podzielonych + gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	<u>zastawka wszczepiona > 1 roku</u> leczenie jak w przypadku zastawki natywnej

- jeżeli wstępne posiewy krwi są ujemne i brak jest odpowiedzi klinicznej na dotychczasowe leczenie, należy wziąć pod uwagę patogeny powodujące IZW z ujemnymi posiewami krwi (wdrożenie odpowiedniej diagnostyki serologicznej i genetycznej w kierunku patogenów atypowych i grzybów); należy również rozważyć leczenie operacyjne
- w IZW zastawki natywnej, związanym z kontaktem z opieką zdrowotną w ośrodkach, gdzie częstość zakażeń MRSA > 5% można rozważyć skojarzenie kloksacyliny z wankomycyną do czasu oznaczenia lekowrażliwości *Staphylococcus aureus*
- należy pamiętać o monitorowaniu stężeń gentamycyny i wankomycyny (szczegóły w rozdziale 1.3.) w osoczu a także funkcji nerek w trakcie terapii IZW
- ryfampicynę zaleca się tylko w leczeniu IZW na zastawce sztucznej, wyłącznie w terapii skojarzonej; według niektórych wytycznych podawanie antybiotyku należy rozpocząć 3-5 dni później niż podawanie wankomycyny i gentamycyny

Antybiotykoterapia celowana [1,2]:

- leczenie celowane IZW na zastawce natywnej i sztucznej przedstawia tabela 24 i 25

Tabela 24. Leczenie IZW na zastawce natywnej wg czynnika etiologicznego [1,2]

Patogen	Antybiotyk	Czas leczenia
paciorkowce zieleniące oraz <i>Streptococcus gallolyticus (bovis)</i> wrażliwe na penicylinę (MIC ≤ 0,125 µg/mL)	penicylina krystaliczna 12-18 mln j. /dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz.	4 tygodnie
	ampicylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz.	4 tygodnie
	cefriakson 2 g/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	4 tygodnie
	penicylina krystaliczna 12-18 mln j. /dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. +	2 tygodnie
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	2 tygodnie
	ampicylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. +	2 tygodnie
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	2 tygodnie
	cefriakson 2 g/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej +	2 tygodnie
paciorkowce zieleniące oraz <i>Streptococcus gallolyticus (bovis)</i> względnie odporne na penicylinę (MIC 0,25-2 µg/mL)	u pacjentów uczulonych na β-laktamy: wankomycyna 30mg/kg/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 12 godz.	4 tygodnie
	penicylina krystaliczna 24 mln j. /dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. +	2 tygodnie
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	2 tygodnie
	ampicylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. +	4 tygodnie
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	2 tygodnie
	cefriakson 2 g/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej +	4 tygodnie
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	2 tygodnie
	u pacjentów uczulonych na β-laktamy: wankomycyna 30mg/kg/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 12 godz. +	4 tygodnie
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	2 tygodnie

<i>Staphylococcus spp.</i> wrażliwe na metycylinę m.in. <i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	kloksacylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz.	4-6 tygodni
	u pacjentów uczulonych na β -laktamy (reakcja nienatychmiastowa): cefazolina 6 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 8 godz.	4-6 tygodni
	u pacjentów uczulonych na β -laktamy (reakcja natychmiastowa): wankomycyna 30-60 mg/kg/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 8-12 godz.	4-6 tygodni
<i>Staphylococcus spp.</i> odporne na metycylinę m.in. <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	wankomycyna 30-60 mg/kg/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 8-12 godz.	4-6 tygodni
<i>Enterococcus faecalis</i> HLAR(-)	ampicylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. +	4-6 tygodni
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1-3 dawkach podzielonych	2-6 tygodni
<i>Enterococcus faecalis</i> HLAR(+)	ampicylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. +	6 tygodni
	cefriakson 4 g/dobę i.v. lub i.m. w dawkach podzielonych co 12 godz.	6 tygodni
<i>Enterococcus</i> odporny na penicylinę (np. <i>Enterococcus faecium</i>)	wankomycyna 30 mg/kg/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 12 godz. +	6 tygodni
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1-3 dawkach podzielonych	6 tygodni
<i>Enterococcus</i> odporny na penicylinę, aminoglikozydy, glikopeptydy	linezolid 600 mg co 12 godz. i.v.	> 6 tygodni
	daptomycyna 10-12 mg/kg/dobę i.v. w 1 dawce	> 6 tygodni

Tabela 25. Leczenie IZW na zastawce sztucznej wg czynnika etiologicznego

Patogen	Antybiotyk	Czas leczenia
paciorkowce zieleniące oraz <i>Streptococcus gallolyticus (bovis)</i> wrażliwe na penicylinę (MIC $\leq$ 0,125 μ g/mL)	penicylina krystaliczna 24 mln j. /dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. +/-	6 tygodni
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	2 tygodnie
	ampicylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. +/-	6 tygodni
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	2 tygodnie
	cefriakson 2 g/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej +/-	6 tygodni
	gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	2 tygodnie
	u pacjentów uczulonych na β -laktamy: wankomycyna 30mg/kg/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 12 godz.	6 tygodni

paciorkowce zieleniące oraz <i>Streptococcus gallolyticus (bovis)</i> względnie odporne na penicylinę (MIC 0,25-2 µg/mL)	penicylina krystaliczna 24 mln j. /dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. + gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	6 tygodni 6 tygodni
	ampicylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. + gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	6 tygodni 6 tygodni
	cefriakson 2 g/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej + gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	6 tygodni 6 tygodni
	u pacjentów uczulonych na β-laktamy: wankomycyna 30mg/kg/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 12 godz. +/- gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1 dawce dobowej	6 tygodni 6 tygodni
<i>Staphylococcus spp.</i> wrażliwe na metycylinę m.in. <i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	kloksacylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. + gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1-3 dawkach podzielonych + ryfampicyna 900-1200 mg i.v. lub p.o. w dawkach podzielonych co 8-12 godz.	≥ 6 tygodni 2 tygodnie ≥ 6 tygodni
	u pacjentów uczulonych na β-laktamy (reakcja nienatychmiastowa): cefazolina 6 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 8 godz. + gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1-3 dawkach podzielonych + ryfampicyna 900-1200 mg i.v. lub p.o. w dawkach podzielonych co 8-12 godz.	≥ 6 tygodni 2 tygodnie ≥ 6 tygodni
	u pacjentów uczulonych na β-laktamy (reakcja natychmiastowa): wankomycyna 30-60 mg/kg/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 8-12 godz. + gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1-3 dawkach podzielonych + ryfampicyna 900-1200 mg i.v. lub p.o. w dawkach podzielonych co 8-12 godz.	≥ 6 tygodni 2 tygodnie ≥ 6 tygodni
<i>Staphylococcus spp.</i> odporne na metycylinę m.in. <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	wankomycyna 30-60 mg/kg/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 8-12 godz. + gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1-3 dawkach podzielonych + ryfampicyna 900-1200 mg i.v. lub p.o. w dawkach podzielonych co 8-12 godz.	≥ 6 tygodni 2 tygodnie ≥ 6 tygodni
<i>Enterococcus faecalis</i> HLAR(-)	ampicylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. + gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1-3 dawkach podzielonych	6 tygodni 2-6 tygodni
<i>Enterococcus faecalis</i> HLAR(+)	ampicylina 12 g/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4-6 godz. + cefriakson 4 g/dobę i.v. lub i.m. w dawkach podzielonych co 12 godz.	6 tygodni 6 tygodni

<i>Enterococcus</i> oporny na penicylinę (np. <i>Enterococcus faecium</i>)	wankomycyna 30 mg/kg/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 12 godz.	6 tygodni
	+ gentamycyna 3 mg/kg/dobę i.v. lub i.m. w 1-3 dawkach podzielonych	6 tygodni
<i>Enterococcus</i> oporny na penicylinę, aminoglikozydy, glikopeptydy	linezolid 600 mg co 12 godz. i.v.	> 6 tygodni
	daptomycyna 10-12 mg/kg i.v. w 1 dawce dobowej	> 6 tygodni

IZW wywołane przez bakterie z grupy HACEK [1-3]:

- bakterie z grupy HACEK często wytwarzają β -laktamazy
- szczepy wytwarzające β -laktamazy: są zazwyczaj wrażliwe na ceftriakson, inne cefalosporyny III generacji oraz fluorochinolony; standardowe leczenie obejmuje: ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v.
- alternatywną terapią o gorzej udokumentowanej skuteczności jest stosowanie ciprofloksacyny (400 mg co 8–12 godz. i.v.)
- szczepy niewytwarzające β -laktamaz: ampicylina 12 g/dobę i.v. w 4-6 dawkach podzielonych z ewentualnym dodaniem gentamycyny 3 mg/kg/dobę i.v. w 2-3 dawkach podzielonych (przez 2 pierwsze tygodnie terapii)
- czas stosowania antybiotyku: 4 tygodnie w przypadku zastawek własnych, 6 tygodni w przypadku zastawek sztucznych

IZW o etiologii grzybiczej [1-3,5,6]:

- z uwagi na wysoką śmiertelność zdecydowana większość przypadków grzybiczego IZW wymaga leczenia operacyjnego oraz długotrwałej terapii przeciwgrzybiczej – dożylną terapię początkową oraz doustnej terapii supresyjnej
- IZW o etiologii *Candida spp.*:
 - terapia początkowa: formy lipidowe amfoterycyny B (z dodatkiem lub bez flucytozyny) lub echinokandyny w wysokich dawkach; zamiana na flukonazol (400-800 mg/dobę, 6-12 mg/kg/dobę) jest możliwa u pacjentów stabilnych klinicznie, u których wyhodowano szczepy *Candida spp.* wrażliwe na flukonazol oraz uzyskano ujemne kontrolne posiewy krwi
 - terapia supresyjna: flukonazol lub worikonazol/posakonazol (dla szczepów niewrażliwych na flukonazol) należy stosować u pacjentów z powikłaniami, sztuczną zastawką lub u tych, u których nie można było usunąć zastawki
- IZW o etiologii *Aspergillus spp.*:
 - terapia początkowa: worikonazol lub formy lipidowe amfoterycyny B
 - terapia supresyjna: worikonazol

Polecane rekomendacje:

- Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. i wsp.: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and by the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 21; 36: 3075-3128.
- Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. i wsp.: Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy and Management of Complications. A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435-1486.
- Gould F., Denning D., Elliott T.S. i wsp.: Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 269-89.

Piśmiennictwo:

1. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. i wsp.: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the Eu-

- ropean Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and by the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 21; 36: 3075-3128.
2. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. i wsp.: Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy and Management of Complications. A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435-1486.
 3. Gould F.K., Denning D.W., Elliott T.S. i wsp.: Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 269–289.
 4. Nakatani S., Ohara T., Ashihara K. i wsp.: JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis. *Circ J* 2019; 25;83: 1767-1809.
 5. Pappas P., Kauffmann C., Andes D. i wsp.: Clinical Practice Guideline for the Management of *Candidiasis*: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50
 6. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W. i wsp.: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of *Aspergillosis*: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; e1-60.
 7. Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M., i wsp.: AHA guideline. Prevention of infective *endocarditis*: guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1736-1754.
 8. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. i wsp.: Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 466.
-

10. BAKTERYJNE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I ROPIEŃ MÓZGU

Szczegółowe informacje dotyczące diagnostyki, leczenia i profilaktyki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych zawarte są na stronie NPOA www.antybiotyki.edu.pl w dokumencie pt. „Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego”.

10.1. BAKTERYJNE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stanowi stan bezpośredniego zagrożenia życia
- pacjenci z podejrzeniem bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych mogą być podzieleni na dwie grupy [1]:
 - wysokiego ryzyka, z wyraźnymi objawami bakteryjnego zakażenia, gorączką, zaburzeniami świadomości, sztywnością karku
 - niskiego ryzyka, u których diagnoza może być postawiona lub wykluczona dopiero po badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego
- w przypadku podejrzenia bakteryjnego zapalenia opon, opóźnienie podania antybiotyku może wynikać z wdrażania czasochłonnych procedur diagnostycznych, takich jak tomografia komputerowa, nakłucie lędźwiowe i oczekiwanie na wynik badań oraz przesyłanie do ośrodka specjalistycznego
- opóźnienie podania antybiotyku w grupie chorych wysokiego ryzyka zdecydowanie pogarsza rokowanie [2-5]
- u pacjentów wysokiego ryzyka bakteryjnego zapalenia opon należy pobrać niezwłocznie dwa posiewy krwi i podać antybiotyk nawet przed pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego, jeżeli planowane jest wykonanie badań diagnostycznych, które mogą opóźnić wdrożenie leczenia [6]

Diagnostyka mikrobiologiczna:

- posiewy krwi:
 - zalecane niezwłocznie pobranie dwóch zestawów posiewów krwi: czułość 50-80%, jeżeli pacjent nie otrzymywał antybiotyku [6,7,8]
- badania mikrobiologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego:
 - preparat bezpośredni barwiony metodą Grama: swoistość ok. 97%, czułość dla *Streptococcus pneumoniae* 69-93% i 30-89% dla meningokoków [9]
 - PCR: czułość 87-100%, swoistość 98-100%, szczególnie przydatny gdy u pacjenta podjęto już terapię antybiotykową
 - testy aglutynacji lateksowej: rutynowe stosowanie nie jest zalecane ze względu na brak wpływu na sposób leczenia i możliwe wyniki fałszywie dodatnie [9,10]
 - posiew płynu mózgowo-rdzeniowego

Terapia empiryczna bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych:

- schematy terapii empirycznej w poszczególnych grupach wiekowych przedstawia tabela 26
- terapia empiryczna u pacjentów z niedoborami odporności - taka jak w grupie > 50 r.ż

Terapia celowana bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych:

- wybór antybiotyków w terapii celowanej i ich dawkowanie przedstawiają tabele 27 i 28

Tabela 26. Terapia empiryczna bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych

Grupa pacjentów	Prawdopodobna etiologia	Zalecane antybiotyki
noworodki – zakażenie okołoporodowe	<i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella spp.</i> i inne Gram-ujemne pałeczki jelitowe	ampicylina + cefotaksym + gentamycyna
noworodki – zakażenie szpitalne	gronkowce, Gram-ujemne pałeczki jelitowe, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazydym + wankomycyna
niemowlęta od 1 do 3 m.ż.	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , niekiedy patogeny z grupy noworodkowej	cefotaksym lub ceftriakson + wankomycyna ewentualnie + ampicylina
dzieci od 3 m.ż. do 5 r.ż.	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	cefotaksym lub ceftriakson + wankomycyna
dzieci od 5 r.ż., dorośli do 50 r.ż.	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	cefotaksym lub ceftriakson + wankomycyna
dorośli powyżej 50 r.ż.	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (serotypy inne niż b i szczepy bezotoczkowe)	cefotaksym lub ceftriakson + ampicylina + wankomycyna
pacjenci z obniżoną odpornością	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , Gram-ujemne pałeczki tlenowe, w tym <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	wankomycyna + ampicylina + cefepim lub wankomycyna + meropenem
pacjenci ze złamaniem podstawy czaszki	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	wankomycyna + ceftriakson
pacjenci po urazie penetrującym głowy	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , Gram-ujemne pałeczki tlenowe, w tym <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	wankomycyna + cefepim lub wankomycyna + ceftazydym lub wankomycyna + meropenem
pacjenci po zabiegu neurochirurgicznym	Gram-ujemne pałeczki tlenowe, w tym <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	wankomycyna + cefepim lub wankomycyna + ceftazydym lub wankomycyna + meropenem

Tabela 27. Zalecane dawkowanie leków przeciwbakteryjnych w leczeniu bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych

Antybiotyk/ chemioterapeutyk	Dawka całodobowa			
	Noworodki, wiek w dniach		Niemowlęta i dzieci	Dorośli
	0-7 ^a	8-28 ^a		
ampicylina	150-300 mg/kg (w 3 dawkach)	300-400 mg/kg (w 3-4 dawkach)	300-400 mg/kg (w 4-6 dawkach)	12 g (w 6 dawkach)
benzylpenicylina	0,15 mln j.m./kg (w 2-3 dawkach)	0,2 mln j.m./kg (w 3-4 dawkach)	0,25-0,3 mln j.m./kg (w 4-6 dawkach)	24 mln j.m. (w 6 dawkach)
cefotaksym	100-150 mg/kg (w 2-3 dawkach)	150-200 mg/kg (w 3-4 dawkach)	225-300 mg/kg (w 3-4 dawkach)	8-12 g (w 4-6 dawkach)
ceftazydym	100-150 mg/kg (w 2-3 dawkach)	150 mg/kg (w 3 dawkach)	150 mg/kg (w 3 dawkach)	6 g (w 3 dawkach)

ceftriakson	nie należy stosować u noworodków		80-100 mg/kg (w 1-2 dawkach)	4 g (w 2 dawkach)
gentamycyna ^b	5 mg/kg (w 2 dawkach)	7,5 mg/kg (w 3 dawkach)	7,5 mg/kg (w 3 dawkach)	5 mg/kg (w 3 dawkach)
kloksacylina	75 mg/kg (w 2-3 dawkach)	150-200 mg/kg (w 3-4 dawkach)	200 mg/kg (w 4 dawkach)	9-12 g (w 6 dawkach)
meropenem [12]	80 mg/kg/dobę (w 2 dawkach)	120 mg/kg/dobę (w 3 dawkach)	120 mg/kg (w 3 dawkach)	6 g (w 3 dawkach)
wankomycyna ^c	20-30 mg/kg (w 2-3 dawkach)	30-45 mg/kg (w 3-4 dawkach)	60 mg/kg (w 4 dawkach)	30-60 mg/kg (w 2-3 dawkach)
moksifloksacyna ^e	-	-	-	400 mg (w 1 dawce)

^a niższe dawki i dłuższe przerwy u noworodków z urodzeniową masą ciała < 2000 g

^b potrzeba monitorowania szczytowych stężeń w surowicy

^c najniższe stężenie (ang. *through*) w surowicy musi być nie mniejsze niż 15-20 µg/ml (szczegóły w rozdziale 1.3)

^d brak ustalonej dawki optymalnej

^e brak rejestracji, znakomita penetracja do OUN [13]

Tabela 28. Antybiotyki zalecane w terapii zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w zależności od etiologii i lekowrażliwości drobnoustrojów [6,8,13,15]

Drobnoustrój, wrażliwość	Leczenie z wyboru	Leczenie alternatywne
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
wrażliwe na penicylinę (MIC ≤ 0,064 mg/L)	benzylpenicylina	ceftriakson, cefotaksym
o obniżonej wrażliwości na penicylinę (MIC > 0,064-1 mg/L ^a)	ceftriakson lub cefotaksym	cefepim, meropenem
oporne na cefalosporyny (MIC ≥ 1,0 mg/L)	cefotaksym + wankomycyna lub ceftriakson + wankomycyna	wankomycyna + rifampicyna
oporne na cefalosporyny MIC ≥ 2 mg/L	wankomycyna + rifampicyna	wankomycyna+moksifloksacyna ^b
<i>Neisseria meningitidis</i>		
wrażliwe na penicylinę (MIC < 0,1 mg/L)	benzylpenicylina lub ampicylina	ceftriakson, cefotaksym, chloramfenikol
o obniżonej wrażliwości na penicylinę (MIC 0,1-1 mg/L)	ceftriakson lub cefotaksym	chloramfenikol, meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	ampicylina lub benzylpenicylina ^c	sulfametoksazol/trimetoprim, meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ampicylina lub benzylpenicylina ^c	ceftriakson, cefotaksym
<i>Escherichia coli</i> i inne Gram-ujemne pałeczki jelitowe	cefotaksym + gentamycyna lub ceftriakson + gentamycyna	aztreonam, cyprofloksacyna ^b , meropenem, sulfametoksazol/trimetoprim
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazydym ^b lub cefepim ^c	aztreonam, cyprofloksacyna ^b , meropenem ^c

<i>Haemophilus influenzae</i>		
szczepy β -laktamazo-ujemne	ampicylina	ceftriakson, cefotaksym, cefepim chloramfenikol ^c
szczepy β -laktamazo-dodatnie	ceftriakson lub cefotaksym	cefepim chloramfenikol ^c
szczepy BLNAR (ang. <i>β-lactamase-negative, ampicillin-resistant</i>)	ceftriakson lub cefotaksym	meropenem
<i>Staphylococcus aureus</i>		
wrażliwe na metycylinę	kloksacylina	wankomycyna,
oporne na metycylinę	wankomycyna ^e	sulfametoksazol/trimetoprim, linezolid ^{e,f} , daptomycyna+rifampicyna
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	wankomycyna + rifampicyna	linezolid ^f
<i>Enterococcus spp.</i>		
wrażliwe na ampicylinę	ampicylina + gentamycyna	wankomycyna + gentamycyna
oporne na ampicylinę	wankomycyna + gentamycyna	
oporne na ampicylinę i wankomycynę	linezolid	

Uwaga:

^a szczepy wrażliwe na cefotaksym/ceftriakson

^b brak rejestracji, znakomita penetracja do OUN [13]

^c należy rozważyć dodanie aminoglikozydu

^d w przypadku braku innej opcji można podać ciprofloksacynę i.v.

^e należy rozważyć dodanie rifampiny

^f linezolid - wskazanie porejestracyjne [11]

Czas stosowania antybiotyku [7,8]:

- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o niekreślonej etiologii: 10-14 dni
- *Streptococcus pneumoniae*: 10-14 dni
- *Neisseria meningitidis*: 7 dni
- *Haemophilus influenzae*: 7-14 dni
- *Listeria monocytogenes*: 21 dni
- *Staphylococcus aureus*: 14 dni
- pałeczki Gram-ujemne: 21-28 dni

10.2. ROPIEŃ MÓZGU

Patogeneza ropni mózgu [17,18,20]:

- drobnoustroje (głównie bakterie) mogą dostawać się do tkanki mózgowej bezpośrednio przez ciągłość lub drogą krwionośną z innych ognisk infekcji
- ropnie powstałe bezpośrednio przez ciągłość mogą być następstwem:
 - zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
 - przewlekłego zapalenia ucha środkowego
 - zapalenia wyrostka sutkowatego
 - zapalenia zatok obocznych nosa
 - zakażenia tkanek miękkich w obrębie twarzy i czaszki
 - zapalenia tkanek miękkich oczodołu

- zakażenia zębów
- penetrujących urazów głowy
- powikłań zabiegów neurochirurgicznych
- ropnie powstałe w wyniku rozsiewu krwiopochodnego mogą być następstwem:
 - zatorowości w przebiegu wad serca z przebiegiem prawo-lewym (przede wszystkim w tetralogii Fallota)
 - przewlekłych zakażeń w dolnych drogach oddechowych
 - infekcji wewnątrzbrzusznych
 - infekcji w obrębie miednicy mniejszej
 - infekcyjnego zapalenia wsierdza
 - zakażenia układu zastawkowego (zakładanego np. w wodogłowie)
 - u chorych z niedoborami odporności
- przyczyny ropni nie udaje się ustalić w około 10-15% przypadków
- ropnie najczęściej dotyczą płatów czołowych, ciemieniowych i skroniowych obu półkul mózgu (80%) i zdecydowanie rzadziej płata potylicznego, mózdzku i pnia mózgu (20%), mogą one mieć lokalizację pod- bądź nadwardówkową
- większość to ropnie pojedyncze; w ok. 30% mogą być mnogie
- ropnie powstające w wyniku rozsiewu hematogennego są zazwyczaj mnogie

Czynniki etiologiczne ropni mózgu [17,19]:

- ropnie związane z urazami penetrującymi: gronkowce złociste
- ropnie związane z zatorami septycznymi, wrodzonymi wadami serca, ZOMR:
 - bakterie Gram-dodatnie m.in.: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*
 - bakterie Gram-ujemne m.in. *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*
 - bakterie beztlenowe: *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Actinomyces spp.*, *Veillonella spp.*, *Propionibacterium spp.* (bakterie beztlenowe reprezentują zazwyczaj gatunki typowe dla flory jelitowej i narządu rodnego)
- u noworodków najczęściej występuje *Citrobacter spp.*
- ropnie grzybicze częściej występują u chorych z niedoborami odporności; także w tej grupie chorych spotykamy częściej *Listeria monocytogenes* i *Nocardia asteroides*
- wyizolowanie pałeczek *Klebsiella pneumoniae* może wskazywać na etiologię krwiopochodną z pierwotnego ropnia wątroby
- często z jednego ropnia hoduje się jednocześnie kilka gatunków bakterii

Objawy kliniczne ropni mózgu [20]:

- początkowo niespecyficzne (niewielka gorączka, bóle głowy, senność) skłaniają do antybiotykoterapii doustnej prowadzącej do przejściowej poprawy
- następnie pojawiają się bardziej specyficzne objawy jak: nudności, wymioty, silne, niepoddające się terapii przeciwbólowej bóle głowy, drgawki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, objawy ogniskowe (do porażenia połowicznego włącznie), śpiączka
- w ropniu mózdzku poza bólami głowy i wymiotami dochodzi często do oczopląsu, ataksji, dysmetrii
- przebiecie się ropnia do komory mózgu prowadzi zwykle do wstrząsu i zgonu

Diagnostyka ropni mózgu [14,18]:

- najlepszą metodą diagnostyczną ropni mózgu są badania obrazowe: NMR lub TK z kontrastem

- badania laboratoryjne: WBC - w normie lub podwyższone
- posiewy krwi: dodatnie w zaledwie 10% przypadków
- płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR):
 - badanie ogólne: zróżnicowane zmiany – białko i krwinki białe mogą być w normie lub nieznacznie podwyższone, stężenie glukozy jest zwykle obniżone
 - posiew: PMR jest zazwyczaj jałowy; punkcja lędźwiowa (PL) u chorego z ropniami mózgu może być niebezpieczna (wklinowanie) a wyniki rzadko są diagnostyczne – należy więc rozważyć odstąpienie od PL
- posiew materiału pobranego z ropnia - najlepiej za pomocą aspiracji kontrolowanej stereotaktyczną tomografią komputerową lub drogą drenażu chirurgicznego, ale z większymi powikłaniami, pozwala na ustalenie czynnika etiologicznego

Terapia ropni mózgu [16,19]:

- skuteczne leczenie obejmuje antybiotykoterapię i interwencję neurochirurgiczną - zazwyczaj drenaż niezbędny do diagnostyki i terapii
- antybiotykoterapię, bez interwencji neurochirurgicznej, można stosować w przypadku ropni o średnicy mniejszej niż 2 cm, gdy choroba trwa krócej niż 2 tygodnie, brak jest cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego oraz brak neurologicznych objawów ogniskowych - efekty takiej terapii powinny być kontrolowane odpowiednią techniką obrazowania
- bezwzględnej dodatkowej interwencji chirurgicznej wymagają także schorzenia pierwotne takie jak zapalenie zatok, wzrostka sutkowa tego, zapalenie tkanek miękkich oczodołu itp.

Antybiotykoterapia empiryczna ropni mózgu [8,14]:

- antybiotykoterapia powinna być szybko podjęta na podstawie prawdopodobnego czynnika patogenetycznego i najbardziej prawdopodobnego drobnoustroju wywołującego zakażenie i jego antybiotykowrażliwości - w tabeli 29 podano antybiotyki stosowane w terapii empirycznej w zależności od punktu wyjścia zakażenia
- bardzo pomocny może być wynik preparatu materiału pobranego z ropnia (aspirat) barwionego metodą Grama
- terapia empiryczna jest zawsze terapią skojarzoną ze względu na szeroką gamę czynników etiologicznych i często mieszaną etiologię
- chorzy z nabytymi lub wrodzonymi niedoborami odporności wymagają zawsze podania terapii skojarzonej i rozważenia podania antybiotyku przeciwgrzybiczego (np. amfoterycyny B)

Tabela 29. Terapia empiryczna ropni mózgu w zależności od drogi nabycia [8,13,14]

Pochodzenie ropnia	Proponowana antybiotykoterapia
nosogardło, ucho, zatoki, wyrostek sutkowaty	metronidazol (dawka początkowa 15 mg/kg i.v., następnie 7,5 mg/kg i.v. co 8 godz.) + benzylpenicylina (20-24 mln u w 6 dawkach podzielonych) lub ceftriakson (2 g i.v. co 12 godz.) lub cefotaksym (2 g i.v. co 4-6 godz.)
krwiopochodne	wankomycyna ^a (30 mg/kg i.v. na dobę w 2 dawkach podzielonych) + metronidazol (dawka początkowa 15 mg/kg i.v., następnie 7,5 mg/kg i.v. co 8 godz.) + ceftriakson (2 g i.v. co 12 godz.) lub cefotaksym (2 g i.v. co 4-6 godz.)
po zabiegach neurochirurgicznych, związane z układem zastawkowym	wankomycyna ^a (30mg/kg i.v. na dobę w 2 dawkach podzielonych) + ceftazydym (2 g i.v. co 8 godz.) lub cefepim (2 g i.v. co 8 godz.) lub meropenem (2 g i.v. co 8 godz.)

uraz penetrujący	wankomycyna ^a (30 mg/kg i.v. na dobę w 2 dawkach podzielonych) + ceftriakson (2 g i.v. co 12 godz.) lub cefotaksym (2 g i.v. co 4-6 godz.) lub jeśli możliwa jest etiologia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : cefepim (2 g i.v. co 8 godz.) lub ceftazydym (2 g i.v. co 8 godz.)
źródło zakażenia nie jest znane	wankomycyna ^a (30 mg/kg i.v. na dobę w 2 dawkach podzielonych) + metronidazol (dawka początkowa 15 mg/kg i.v., następnie 7,5 mg/kg i.v. co 8 godz.) + ceftriakson (2 g i.v. co 12 godz.) lub cefotaksym (2 g i.v. co 4-6 godz.) lub jeśli możliwa jest etiologia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : cefepim (2 g i.v. co 8 godz.) lub ceftazydym (2 g i.v. co 8 godz.)
ropnie w przebiegu sinicznej wady serca	ampicylina z sulbaktamem (3-6 g co 6 godz. i.v.) lub ceftriakson (2 g i.v. co 12 godz.) lub cefotaksym (2 g i.v. co 4-6 godz.) + metronidazol (dawka początkowa 15 mg/kg i.v., następnie 7,5 mg/kg i.v. co 8 godz.) lub meropenem (2 g i.v. co 8 godz.)

^ajeśli wynik badania mikrobiologicznego wykaże *Staphylococcus aureus* wrażliwego na metycylinę, wankomycynę należy zastąpić kloksacyliną (2g i.v. co 4 godz.). Uwaga: nie należy stosować cefazoliny ze względu na niską penetrację do OUN

Terapia celowana ropni mózgu [8,14,16]:

- *Staphylococcus aureus* wrażliwy na metycylinę:
 - kloksacylina 2 g co 4 godz. i.v.
 - nie należy stosować cefazoliny ze względu na niską penetrację do OUN
- *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę:
 - wankomycyna 30 mg/kg na dobę w 2 dawkach podzielonych i.v. (szczegóły dawkowania w rozdziale 1.3) wraz z rifampicyną (300 mg co 12 godz. lub 600 mg co 24 godz.)
 - linezolid (600 mg co 12 godz. i.v. lub p.o.)
 - sulfametoksazol/trimetoprim (5 mg/kg wg trimetoprimu co 8-12 godz. i.v.)
 - daptomycyna 10-12 mg/kg/dobę i.v.
- *Pseudomonas aeruginosa*:
 - ceftazydym (2 g co 8 godz. i.v.)
 - cefepim (2 g co 8 godz. i.v.)
- pałeczki *Enterobacterales* nie wytwarzające beta-laktamaz typu AmpC i/lub ESBL:
 - ceftriakson 2 g co 12 godz. i.v. lub cefotaksym 2 g co 4-6 godz. i.v.
- pałeczki *Enterobacterales* wytwarzające beta-laktamazy typu AmpC i/lub ESBL:
 - meropenem 2 g co 8 godz. i.v.
- *Listeria monocytogenes*:
 - ampicylina 2 g co 4 godz. i.v.
- *Nocardia spp.*
 - sulfametoksazol/trimetoprim 20 mg/kg wg trimetoprimu na dobę w 3-4 dawkach podzielonych i.v. wraz z imipenemem/cilastatyną 0,5-1 g/0,5-1 g co 6 godz. i.v. (należy pamiętać, że zastosowanie imipenemu zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek)
 - w zakażeniu uogólnionym: należy dodać amikacynę 7,5 mg/kg co 12 godz. i.v. [14]
- w leczeniu ropni mózgu nie należy stosować aminoglikozydów, makrolidów, linkozamidów, tetracyklin i cefalosporyn I generacji ze względu na to, że nie przechodzą przez barierę krew-mózg

- znakomita penetracja **chloramfenikolu** powoduje, że antybiotyk ten może być stosowany z powodzeniem w leczeniu ropni mózgu pod warunkiem wykazanej *in vitro* wrażliwości, a także gdy nie udało się ustalić etiologii; chloramfenikol należy stosować z ostrożnością, szczególnie u małych dzieci (zespół „szarego dziecka”)

Czas stosowania antybiotyku [14]:

- antybiotykoterapia powinna trwać zwykle 4-8 tygodni
- długość jej zależy od poprawy stanu klinicznego oraz wyników NMR lub TK

Polecane rekomendacje:

- Van de Beek D., Cebellos C., Dzunova O. i wsp.: ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 suppl 3:S37.
- _McGill F., Heydeman R.S.,_Michael B.D. i wsp.: The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016; 72: 405-438.
- Chaudhuri A., Martinez-Martin P., Kennedy P.G. i wsp.: EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15: 649–659.
- Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A. i wsp.: Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Warszawa 2011. www.antybiotyki.edu.pl.

Piśmiennictwo:

1. Pines J.M.: Timing of antibiotics for acute, severe infections. *Emerg Med Clin N Am* 2008; 26: 245–257.
2. Radetsky M.: Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 694–698.
3. Proulx N., Frechette D., Toye B. i wsp.: Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *Q J Med* 2005; 98: 291–298.
4. Hussein A.S., Shafran S.D.: Acute bacterial meningitis in adults: a 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 360–368.
5. Lepur D., Barsic B.: Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* 2007; 35: 225–231.
6. McGill F., Heydeman R.S.,_Michael B.D. i wsp.: The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016; 72: 405-438.
7. Chaudhuri A., Martinez-Martin P., Kennedy P.G. i wsp.: EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15: 649–659.
8. Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A. i wsp.: Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Warszawa 2011. www.antybiotyki.edu.pl.
9. Brouwer M.C., Tunkel A.R., van de Beek D.: Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 467–492.
10. van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L. i wsp.: Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1849–1859.
11. Tunkel A.R., Hasbun R., Bhimraj A. i wsp.: 2017 Infectious Diseases Society of America’s clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis* 2017; 64(6): e34-65.
12. Bradley J.S., Nelson J.D., Barnett E. i wsp.: Nelson’s Pediatric Antimicrobial Therapy. 25th ed. American Academy of Pediatrics; 2019.

-
13. Hasburn R., van de Beek D., Brouwer M.C., Tunkel A.R.: Acute meningitis w: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, red. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. Elsevier. wyd. 9, 2020; 1183-1219.
 14. Gea-Banackiche J.C., Tunkel A.R.: Brain abscess w: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, red. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. Elsevier. wyd. 9, 2020; 1248-1261.
 15. Tunkel A.R. Treatment of bacterial meningitis caused by specific pathogens in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed June 20, 2019.
 16. Southwick F.S. Treatment and prognosis of bacterial brain abscess. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed October 13, 2020.
 17. Brouwer M.C., Tunkel A.R., McKhann G.M., van de Beek D.: Brain abscess. *N Engl J Med* 2014; 371:447.
 18. Brouwer M.C., van de Beek D.: Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscess. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30: 129-34.
 19. Brook I.: Microbiology and treatment of brain abscess. *J Clin Neurosc* 2017; 38: 8-12.
 20. Sonnevile R., Ruimy R., Benzonana N. I wsp: An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23:614
-

11. GORĄCZKA NEUTROPENICZNA

Definicje [4,5]:

- **gorączka neutropeniczna** - jednorazowy wzrost temperatury ≥ 38.3 °C mierzony w ustach, lub wzrost temperatury ≥ 38.0 °C utrzymujący się przez co najmniej 1 godz. u chorych z neutropenią
- **neutropenia** - spadek liczby neutrofili $< 1000/\mu\text{l}$
- **ciężka neutropenia** - spadek liczby neutrofili $< 500/\mu\text{l}$
- **głęboka neutropenia** - spadek liczby neutrofili $< 100/\mu\text{l}$
- gorączka neutropeniczna występuje u ponad 80% pacjentów hematologicznych oraz u 10-50% pacjentów z guzami litymi
- pacjenci w głębokiej neutropenii mogą nie gorączkować lub nawet prezentować hipotermię
- jedynie w 20-30% gorączek neutropenicznych przyczyną ich wystąpienia jest infekcja [3,7,22]

Profilaktyka lekowa zakażeń u pacjentów z neutropenią – rozdział 14.2.3

Diagnostyka gorączki neutropenicznej [1,6]:

Celem diagnostyki wstępnej w przypadku wystąpienia gorączki u pacjentów z neutropenią jest:

- wykluczenie nieinfekcyjnych przyczyn gorączki: reakcja na zastosowane cytostatyki (cytarabina, bleomycyna), przetoczenia preparatów krwiopochodnych, rozpad guza
- identyfikacja źródła infekcji i potencjalnego patogenu
- ocena ciężkości infekcji (czy istnieje konieczność leczenia w OIT)

Diagnostyka mikrobiologiczna [1,6,7]:

- posiewy krwi:
 - co najmniej 2 posiewy krwi powinny zostać pobrane przed rozpoczęciem antybiotykoterapii
 - 1 posiew krwi = 1 zestaw = 2 butelki: podłoże tlenowe i beztlenowe = 20 ml krwi: czyli 2 x 10 ml
 - w przypadku pozostawienia cewnika naczyniowego 1 posiew powinien być pobrany z żyły obwodowej i co najmniej 1 z cewnika naczyniowego
 - wartość diagnostyczną badania można zwiększyć pobierając 3 posiewy krwi obwodowej oraz po jednym posiewie z każdej linii cewnika
- posiewy z miejsc będących prawdopodobnym źródłem infekcji: mocz, płwocina, bronchoaspirat, kał itd.
- metody molekularne oparte na PCR nie mogą zastąpić hodowli, jednakże umożliwiają otrzymanie wczesnej identyfikacji wstępnej a także poprawiają czułość i specyficzność całej diagnostyki mikrobiologicznej
- badania przesiewowe: przy przyjęciu, następnie 1-2 razy w tygodniu, zwłaszcza w ośrodkach o wysokim odsetku szczepów MDR

Rola markerów zapalnych (CRP, PCT) [3,16,17]:

- decyzja o rozpoznaniu zakażenia a więc również o zastosowaniu antybiotyków powinna wynikać z faktu wystąpienia gorączki i innych objawów zakażenia, nie zaś z powodu wzrostu CRP, PCT lub innych markerów zapalnych

Zmiany w epidemiologii zakażeń u pacjentów neutropenicznych [19-23]:

- patogeny Gram-ujemne:

- wzrastający odsetek infekcji o etiologii Gram-ujemnej
- gwałtowne narastanie oporności patogenów Gram-ujemnych:
 - występowanie pałeczek Gram-ujemnych ESBL(+) sięga często ponad 50%
 - kilkukrotny wzrost odsetka pałeczek *Enterobacterales* opornych na karbapenemy, głównie w wyniku wytwarzania karbapenemaz (CPE ang. *Carbapenemase Producing Enterobacterales*)
 - wysoki odsetek opornych na karbapenemy pałeczek niefermentujących
- patogeny Gram-dodatnie:
 - gronkowce koagulazo-ujemne: bardzo wysoki poziom oporności na metycylinę
 - *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (MRSA) od kilku lat 15-20%
 - narastanie oporności *Enterococcus spp.* zwłaszcza *Enterococcus faecium* na wankomycynę, oporność na linezolid

Zasady antybiotykoterapii u pacjentów hematoonkologicznych [1,3-4,6-7,17-18,25-27]:

- antybiotykoterapię empiryczną należy włączyć w oparciu o objawy kliniczne, nie na podstawie wzrostu parametrów zapalnych
- nie należy leczyć nosicielstwa patogenów
- przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić:
 - diagnostykę mikrobiologiczną
 - ocenę ryzyka wystąpienia infekcji (niskie/wysokie) w oparciu o skalę MASCC, CISNE
 - ocenę ryzyka zakażenia wywołanego przez patogeny MDR (lokalna sytuacja, stosowana profilaktyka, wcześniejsze antybiotykoterapie, nosicielstwo)
- pacjenci niskiego ryzyka powikłanego przebiegu gorączki neutropenicznej mogą być leczeni poza szpitalem, antybiotykami doustnymi
- pacjenci wysokiego ryzyka powikłanego przebiegu gorączki neutropenicznej powinni być hospitalizowani i leczeni w oparciu o jedną z dwóch strategii terapeutycznych: eskalacyjną lub deeskalacyjną
- wskazanym jest opracowanie lokalnych algorytmów leczenia i profilaktyki (z uwzględnieniem długości terapii)
- należy przeprowadzić ocenę skuteczności antybiotykoterapii po około 3 dniach w oparciu o uzyskane wyniki badań mikrobiologicznych
- należy deeskalować/optymalizować antybiotykoterapię
- terapia początkowa powinna obejmować swoim spektrum: pałeczki *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, paciorkowce, enterokoki i/lub *Staphylococcus aureus*
- rutynowe dodanie antybiotyku aktywnego wobec opornych patogenów Gram-dodatnich nie jest zalecane w terapii początkowej gorączki neutropenicznej [1,3,6,24]
- antybiotyk aktywny wobec opornych patogenów Gram-dodatnich (wankomycyna, teikoplanina, linezolid) należy dołączyć w następujących sytuacjach:
 - niestabilność hemodynamiczna
 - sepsa, wstrząs septyczny
 - kolonizacja MRSA, VRE (aczkolwiek aktualne piśmiennictwo wskazuje na brak potencjalnych korzyści z dołączania linezolidu u chorych skolonizowanych VRE [28,29])
 - zapalenie płuc
 - zakażenie odcewnikowe
 - ciężkie *mucositis*
 - zakażenie skóry i tkanki podskórnej
 - zakażenia ciała obcego (protezy naczyniowej, zastawki)

- wdrożenie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej powinno być rozważone u pacjentów wysokiego ryzyka z przetrwałą gorączką neutropeniczną, po 4-7 dniach antybiotykoterapii szerokospektralnej, u których nie ustalono źródła zakażenia

Antybiotykoterapia empiryczna gorączki neutropenicznej:

- z uwagi na zróżnicowaną sytuację epidemiologiczną w poszczególnych ośrodkach należy rozważyć w terapii empirycznej zastosowanie jednej ze strategii terapeutycznych: eskalacyjnej lub deeskalacyjnej
- strategię tę uwzględniają obecność lub brak czynników ryzyka infekcji MDR u pacjenta oraz lokalne mapy mikrobiologiczne

Strategia eskalacyjna [1]:

Strategia eskalacyjna stosowana jest w następujących sytuacjach:

- niepowikłana postać zakażenia
- brak kolonizacji szczepami MDR
- brak wcześniejszych infekcji MDR
- ośrodek o niskim odsetku infekcji wywołanych przez szczepy MDR u pacjentów z gorączką neutropeniczną

1. Terapia początkowa w strategii eskalacyjnej:

- monoterapia obejmująca swoim spektrum: pałeczki *Enterobacterales* (z wyjątkiem szczepów ESBL(+) i CPE(+)) oraz *Pseudomonas aeruginosa* (z wyjątkiem szczepów MDR):
 - ceftazydym (ograniczona aktywność przeciwko bakteriom Gram-dodatnim)
 - cefepim
 - piperacylina z tazobaktamem
- zgodnie z zaleceniami ECIL-4 należy ocenić skuteczność zastosowanego leczenia po 72-96 godz. i następnie wdrożyć odpowiednie działania (pkt.2-4)

2. Zastosowano strategię eskalacyjną, uzyskano ujemne posiewy, stan kliniczny pacjenta pogorszył się:

- poszerzenie diagnostyki (antygeny grzybicze, diagnostyka obrazowa i wirusologiczna)
- powtórne posiewy (posiewy krwi i inne)
- rozszerzenie antybiotykoterapii o spektrum wobec opornych patogenów Gram-ujemnych:
 - zamiana na karbapenem
 - +/- aminoglikozyd lub chinolon lub kolistyna
- rozważyć dodanie antybiotyku aktywnego wobec opornych bakterii Gram-dodatnich:
 - wankomycyna lub teikoplanina lub linezolid
- rozważyć inną przyczynę pogorszenia: etiologię grzybiczą lub wirusową

3. Zastosowano strategię eskalacyjną, uzyskano ujemne posiewy, stan kliniczny pacjenta stabilny wyjściowo i stabilny po 72-96 godz:

- pacjent stabilny, niegorączkujący:
 - bez zmiany antybiotyku
 - rozważyć zakończenie antybiotyku jeżeli pacjent nie gorączkuje od co najmniej 48 godz.
- pacjent stabilny, gorączkujący:
 - bez zmiany antybiotyku (sama gorączka nie jest wskazaniem do eskalacji)
 - poszerzenie diagnostyki (antygeny grzybicze, diagnostyka wirusologiczna, diagnostyka obrazowa)
 - powtórne posiewy (posiewy krwi i inne)

4. Zastosowano strategię eskalacyjną, uzyskano dodatnie posiewy:

- zawężenie terapii zgodnie z otrzymanym antybiogramem
- dobór optymalnego antybiotyku w zależności od wyhodowanego gatunku

Strategia deeskalacyjna [1]:

Strategia deeskalacyjna stosowana jest w następujących sytuacjach:

- kolonizacja szczepami MDR np. pałeczki *Enterobacterales* ESBL(+), *Pseudomonas aeruginosa* MDR
- ciężka postać zakażenia: wstrząs septyczny, zapalenie płuc
- wcześniejsza infekcja szczepami MDR
- ośrodek o wysokim odsetku infekcji wywołanych przez szczepy MDR np. ESBL(+) u pacjentów z gorączką neutropeniczną

1. Terapia początkowa w strategii deeskalacyjnej:

- terapia szerokospektralna obejmująca swoim spektrum oporne patogeny MDR, na podstawie lokalnej lekowrażliwości np:
 - karbapenem w monoterapii (meropenem, imipenem)
 - β -laktam przeciwpseudomonasowy (cefepim, ceftazydym, karbapenem) + aminoglikozyd lub chinolon
 - kolistyna + β -laktam
- z dodatkiem lub bez:
 - wankomycyny lub teikoplaniny lub linezolidu
- terapia zawężana jest w sytuacji: wyizolowania patogenów wrażliwych lub przy braku potwierdzenia patogenów MDR
- zgodnie z zaleceniami ECIL-4 należy ocenić skuteczność zastosowanego leczenia po 72-96 godz. i następnie wdrożyć odpowiednie działania (pkt.2-4)

2. Zastosowano strategię deeskalacyjną, uzyskano ujemne posiewy, stan kliniczny pacjenta pogorszył się:

- rozszerzenie diagnostyki (antygeny grzybicze, diagnostyka obrazowa i wirusologiczna)
- powtórne posiewy (posiewy krwi i inne)
- rozważyć rozszerzenie antybiotykoterapii u pacjentów z rozpoznaną klinicznie infekcją o:
 - oporne patogeny Gram-ujemne np. przez dodanie kolistyny lub aminoglikozydu
 - oporne patogeny Gram-dodatnie np. przez dodanie wankomycyny lub teikoplaniny lub linezolidu
- rozważyć inną przyczynę pogorszenia: etiologię grzybiczą lub wirusową

3. Zastosowano strategię deeskalacyjną, uzyskano ujemne posiewy, stan kliniczny pacjenta aktualnie stabilny:**A. wyjściowo stan chorego ciężki (wstrząs septyczny), aktualnie stan chorego stabilny:**

- pomimo ujemnych posiewów – należy pozostawić dotychczasową antybiotykoterapię

B. wyjściowo i aktualnie stan chorego stabilny, chory gorączkuje:

- należy utrzymać ten sam β -laktam lub zawęzić antybiotykoterapię do: cefepimu, ceftazydymu, piperacilliny/tazobaktamem
- należy odstawić dodatkowe antybiotyki: aminoglikozyd lub chinolon lub kolistynę i/lub antybiotyk aktywny wobec patogenów Gram-dodatnich
- zalecane jest powtórzenie/poszerzenie diagnostyki (posiewy, antygeny grzybicze, diagnostyka obrazowa)
- należy rozważyć inną przyczynę gorączki - etiologię grzybiczą lub wirusową

C. wyjściowo i aktualnie stan chorego stabilny, chory aktualnie nie gorączkuje:

- należy zawęzić antybiotykoterapię do: cefepimu lub ceftazydymu lub piperacilliny z tazobaktamem
- należy odstawić dodatkowe antybiotyki: aminoglikozyd lub chinolon lub kolistynę i/lub antybiotyk aktywny wobec patogenów Gram-dodatnich
- rozważyć zakończenie antybiotykoterapii jeżeli pacjent nie gorączkuje od co najmniej 48 godz.

4. Strategia „deeskalacyjna” dodatkowo posiewy:

- zawężenie terapii zgodnie z otrzymanym antybiogramem
- dobór optymalnego antybiotyku w zależności od wyhodowanego gatunku

Antybiotykoterapia celowana gorączki neutropenicznej [2]:

- pacjent powinien być leczony antybiotykiem o jak najszerszym spektrum, zgodnie z uzyskaną lekowrażliwością
- penicyliny, penicyliny z inhibitorami są preferowane bardziej niż cefalosporyny i karbapenemy o ile ich parametry PK/PD są porównywalne
- można rozważyć zawężenie terapii do penicylin (np. ampicyliny) w sytuacji udokumentowanej wrażliwości drobnoustroju wyhodowanego z krwi chorego, gdy stan kliniczny pacjenta jest stabilny i pozostaje on pod obserwacją

Czas stosowania antybiotyku:

- gorączka nieznanego pochodzenia [1]:
 - można rozważyć zakończenie dożylniej terapii empirycznej po upływie co najmniej 72 godz. lub więcej u pacjenta wyjściowo i aktualnie stabilnego hemodynamicznie, który nie gorączkuje od co najmniej 48 godz. niezależnie od poziomu neutrofili czy przewidywanego czasu trwania neutropenii
 - pacjent, który nadal pozostaje w neutropenii powinien pozostać w szpitalu pod obserwacją min. przez 24-48 godz.
 - w ośrodkach rutynowo stosujących profilaktykę antybiotykową należy rozważyć ponowne włączenie profilaktyki u pacjentów pozostających w neutropenii, u których zakończono antybiotykoterapię
 - w przypadku nawrotu gorączki:
 - ponowna diagnostyka mikrobiologiczna (posiewy krwi, posiewy z potencjalnych źródeł)
 - dokładne badanie chorego
 - natychmiastowe ponowne włączenie antybiotyku
- udokumentowana infekcja [2]:
 - antybiotykoterapia celowana powinna trwać co najmniej 7 dni, do czasu eradykacji mikrobiologicznej i wycofania się objawów klinicznych, jeśli pacjent nie gorączkuje od co najmniej 4 dni
 - pacjenci pozostający w neutropenii, u których zakończono antybiotykoterapię powinni pozostać w szpitalu pod obserwacją przez 24-48 godz.

Terapia empiryczna w przypadku podejrzenia inwazyjnego zakażenia grzybiczego u pacjenta z neutropenią [13-15]:

- forma liposomalna amfoterycyny B - 3 mg/kg/dobę

lub

- kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg/dobę

leczenie alternatywne:

- worikonazol 6 mg/kg co 12 godz. przez 1 dobę, następnie 4 mg/kg co 12 godz.

Leczenie kandydemii u pacjentów neutropenicznych [8,10,12,15]:

- echinokandyna

kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg/dobę

anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, następnie 100 mg/dobę

mykafungina: 100 mg/dobę

lub

- formy lipidowe amfoterycyny B (preferowana postać liposomalna)

leczenie alternatywne:

- flukonazol: dawka nasycająca 800 mg (12 mg/kg), następnie 400 mg (6 mg/kg)/dobę, z wyjątkiem:
 - pacjentów krytycznie chorych
 - pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na azole
- worikonazol 400 mg (6 mg/kg) co 12 godz. przez 1 dobę, następnie 200-300 mg (3-4 mg/kg) co 12 godz. z wyjątkiem:
 - pacjentów krytycznie chorych
- zamiana z echinokandyny lub amfoterycyny B na flukonazol lub worikonazol jest możliwa w trakcie przetrwałej neutropenii u pacjentów stabilnych klinicznie, u których wyhodowano szczepy *Candida spp.* wrażliwe na flukonazol oraz uzyskano ujemne kontrolne posiewy krwi
- zalecane jest przynajmniej jednokrotne badanie dna oka
- z uwagi na fakt, że u pacjentów neutropenicznych dominują inne źródła zakażenia niż centralny cewnik naczyniowy, decyzja o usunięciu cewnika powinna być podejmowana indywidualnie
- czas leczenia: 14 dni od ustąpienia objawów i uzyskania ujemnych wyników kontrolnych posiewów krwi, pod warunkiem braku ognisk przerzutowych *Candida spp.*

Leczenie I-rzutu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów neutropenicznych [8,11,13]:

- worikonazol: 400 mg (6 mg/kg) co 12 godz. przez 1 dobę, następnie 200 (4 mg/kg) co 12 godz. lub
- izawukonazol: 200 mg co 8 godz. przez 1-2 dni, następnie 200 mg co 24 godz.
- leczenie alternatywne: forma liposomalna amfoterycyny B - 3 mg/kg/dobę
- czas leczenia: 6-12 tygodni w zależności od ciężkości i czasu trwania immunosupresji, umiejscowienia grzybicy i ustępowania objawów zakażenia

Polecane rekomendacje:

- Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. i wsp.: European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98: 1826-1835.
- Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. i wsp.: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 427-431.
- Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J. i wsp.: Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 10; 36: 1443-1453.
- Heinz W.J., Buchheidt D., Christopeit M. i wsp.: Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2017 ; 96: 1775-1792.
- Tissot F., Agrawal S., Pagano L. i wsp.: ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102: 433-444.

Piśmiennictwo:

1. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. i wsp.: European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98: 1826-1835.

2. Averbuch D., Cordonnier C., Livermore D.M. i wsp.: Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 2013; 98: 1836-1847.
3. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. i wsp.: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 427-431.
4. Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J. i wsp.: Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1443-1453.
5. Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J. i wsp.: Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3043-3054.
6. Heinz W.J., Buchheidt D., Christopeit M. i wsp.: Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2017; 96: 1775-1792.
7. Klastersky J., de Naurois J., Rolston K. i wsp.: Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): 111-118.
8. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. i wsp.: ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102: 433-444.
9. Ruhnke M., Behre G., Buchheidt D. i wsp.: Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). *Mycoses* 2018; 61: 796-813.
10. Chen S.C., Sorrell T.C., Chang C.C. i wsp.: Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern Med J* 2014; 44: 1315-32.
11. Blyth C.C., Gilroy N.M., Guy S.D. i wsp.: Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J* 2014; 44: 1333-49.
12. Pappas P., Kauffmann C., Andes D., i wsp.: Clinical Practice Guideline for the Management of *Candidiasis*: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50.
13. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W. i wsp.: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e1-60.
14. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S. i wsp.: Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: e1-38.
15. Ullmann A.J., Akova M., Herbrecht R. i wsp.: ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 53-67.
16. Ratzinger F., Haslacher H., Perkmann T. i wsp.: Sepsis biomarkers in neutropaenic systemic inflammatory response syndrome patients on standard care wards. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 815-23.
17. Gyssens I.C., Kern W.V., Livermore D., on behalf of ECIL-4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ESGICH of ESCMID.: The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica* 2013; 98: 1821-5.
18. Klastersky J., Georgala A.: Strategies for the empirical management of infection in cancer patients with emphasis on the emergence of resistant gram-negative bacteria. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 92: 268-78.
19. Weisser M.: Secular trends of bloodstream infections during neutropenia in 15 181 haematopoietic stem cell transplants: 13-year results from a European multicentre surveillance study (ONKO-KISS). *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 854-859.

-
20. Blennow O., Ljungman P.: The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. *Br J Haematol* 2016; 172: 497-511.
 21. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. i wsp.: Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1819-1828.
 22. Gustinetti G, Mikulska M.: Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* 2016; 7: 280-97.
 23. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C. i wsp.: Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014; 68: 321-31.
 24. Beyar-Katz O., Dickstein Y., Borok S. i wsp.: Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD003914.
 25. Matthias G.V., Milacek C., Thalhammer F.: Empirical antimicrobial treatment in haemato-/oncological patients with neutropenic sepsis. *ESMO Open* 2018; 3: e000348.
 26. Escrhuella-Vidal F., Laporte J., Albasanz-Puig A. i wsp.: Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32 Suppl 2: 55-58.
 27. Carmona-Bayonas A., Jimenez-Fonseca P., de Castro E.M. i wsp.: SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 75-86.
 28. Lisboa L.F., Miranda B.G., Vieira M.B. i wsp.: Empiric use of linezolid in febrile hematology and hematopoietic stem cell transplantation patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. *Int J Infect Dis.* 2015; 33: 171-6.
 29. Kamboj M., Cohen N., Huang Y.T. i wsp.: Impact of empiric treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus* in colonized patients early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25: 594-598.
-

12. ZAKAŻENIA GRZYBICZE O ETIOLOGII *CANDIDA SPP.*

12.1. KANDYDEMIA (ZAKAŻENIE KRWI)

Kandydemia u pacjenta bez neutropenii [1,2]:

- echinokandyna
 - kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg/dobę
 - anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, następnie 100 mg/dobę
 - mykafungina: 100 mg/dobę
- lub
- flukonazol: dawka nasycająca 800 mg (12 mg/kg), następnie 400 mg (6 mg/kg) /dobę, z wyjątkiem:
 - pacjentów krytycznie chorych
 - chorych podejrzanych o zakażenie szczepem *Candida spp.* opornym na flukonazol
- leczenie alternatywne: formy lipidowe amfoterycyny B (w przypadku nietolerancji lub oporności na w/w leki przeciwgrzybicze)
- zamiana z echinokandyny lub amfoterycyny B na flukonazol jest możliwa po 5-7 dniach terapii u pacjentów stabilnych klinicznie, u których wyhodowano szczepy *Candida spp.* wrażliwe na flukonazol oraz uzyskano ujemne kontrolne posiewy krwi
- zalecane jest przynajmniej jednokrotne badanie dna oka
- zalecane jest usunięcie lub wymiana linii naczyniowej centralnej
- czas leczenia: 14 dni od ustąpienia objawów i uzyskania ujemnych wyników kontrolnych posiewów krwi

Kandydemia u pacjenta neutropenicznego [1,5-6]:

- echinokandyna
 - kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg/dobę
 - anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, następnie 100 mg/dobę
 - mykafungina: 100 mg/dobę
- lub
- formy lipidowe amfoterycyny B, 3-5 mg/kg/dobę (preferowana postać liposomalna)
- leczenie alternatywne:
- flukonazol: dawka nasycająca 800 mg (12 mg/kg), następnie 400 mg (6 mg/kg)/dobę, z wyjątkiem:
 - pacjentów krytycznie chorych
 - pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na azole
- worikonazol 400 mg (6 mg/kg) co 12 godz. przez 1 dobę, następnie 200-300 mg (3-4 mg/kg) co 12 godz. z wyjątkiem:
 - pacjentów krytycznie chorych
- zamiana z echinokandyny lub amfoterycyny B na flukonazol lub worikonazol jest możliwa w trakcie przetrwałej neutropenii u pacjentów stabilnych klinicznie, u których wyhodowano szczepy *Candida spp.* wrażliwe na flukonazol oraz uzyskano ujemne kontrolne posiewy krwi
- zalecane jest przynajmniej jednokrotne badanie dna oka
- z uwagi na fakt, że u pacjentów neutropenicznych dominują inne niż centralny cewnik naczyniowy źródła, decyzja o usunięciu cewnika powinna być podejmowana indywidualnie

- czas leczenia: 14 dni od ustąpienia objawów i uzyskania ujemnych wyników kontrolnych posiewów krwi, pod warunkiem braku ognisk przerzutowych *Candida spp.*

12.2. INWAZYJNA KANDYDOZA U PACJENTA KRYTYCZNIE CHOREGO BEZ NEUTROPENII (W OIT)

- inwazyjna kandydoza obejmuje zakażenie łoża naczyniowego oraz narządowe infekcje wywołane szczepami *Candida spp.*
- u pacjentów OIT terapia empiryczna inwazyjnej kandydozy powinna być rozważona wyłącznie u chorych we wstrząsie septycznym z towarzyszącą niewydolnością wielonarządową i udowodnioną wielomiejscową kolonizacją *Candida spp.* (nie należy uwzględniać kolonizacji przewodu pokarmowego)
- terapia empiryczna [1,3]:
 - echinokandyna
 - kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg/dobę
 - anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, następnie 100 mg/dobę
 - mykafungina: 100 mg/dobę

lub

- flukonazol: dawka nasycająca 800 mg (12 mg/kg), następnie 400 mg (6 mg/kg)/dobę, z wyjątkiem:
 - pacjentów skolonizowanych szczepami *Candida spp.* opornymi na flukonazol
 - pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na azole
- leczenie alternatywne: formy lipidowe amfoterycyny B - 3-5 mg/kg/dobę (w przypadku nietolerancji w/w leków przeciwgrzybiczych lub w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii); zdecydowanie preferowana jest forma liposomalna amfoterycyny B
- czas leczenia to 14 dni od ustąpienia objawów i uzyskania ujemnych wyników kontrolnych posiewów krwi
- u pacjentów, z podejrzeniem inwazyjnej kandydozy, u których brak jest dowodów na obecność inwazyjnej kandydozy (ujemne posiewy krwi i/lub ujemne posiewy z innych materiałów w kierunku *Candida*) należy rozważyć zakończenie terapii przeciwgrzybiczej

12.3. ZAKAŻENIA *CANDIDA SPP.* W POSZCZEGÓLNYCH UKŁADACH

12.3.1. ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO [1,2,7]

- szczepy *Candida spp.* są często izolowane z moczu u chorych hospitalizowanych, w szczególności z cewnikiem założonym do pęcherza moczowego i leczonych antybiotykami
- izolacja *Candida spp.* z posiewu moczu wymaga różnicowania pomiędzy zanieczyszczeniem próbki (głównie u kobiet), kolonizacją nie wymagającą leczenia a zakażeniem układu moczowego; należy w takiej sytuacji wykonać drugi posiew moczu z zachowaniem szczególnej dbałości w trakcie pobierania próbki
- u pacjentów, u których kandyduria może być objawem uogólnionego zakażenia, należy wdrożyć leczenie jak w inwazyjnym zakażeniu grzybiczym opisanym powyżej
- w przypadku leczenia zakażenia układu moczowego należy brać pod uwagę zróżnicowane stężenia aktywnych postaci leków przeciwgrzybiczych w moczu [2,6-7]:
 - azole: jedynie flukonazol uzyskuje stężenie terapeutyczne; stężenia ketokonazolu, itraconazolu, worikonazolu i posakonazolu są zbyt niskie aby spowodować wyleczenie

- amfoterycyna B: jedynie klasyczna postać amfoterycyny B (deoksycholan) osiąga stężenia terapeutyczne w moczu, pozostałe trzy formy lipidowe amfoterycyny B mają zbyt niskie stężenia, aby spowodować wyleczenie
- echinokandyny: nie osiągają stężeń terapeutycznych w moczu
- flucytozyna: może być stosowana w leczeniu w wyjątkowych sytuacjach (gdy szczep *Candida* jest oporny na flukonazol, lub w przypadku nietolerancji flukonazolu), skuteczność to około 70%, w trakcie terapii łatwo dochodzi do powstania oporności

Bezobjawowa kandyduria [1-2,7,9]:

- kandyduria jest zjawiskiem często obserwowanym u hospitalizowanych pacjentów, zwłaszcza u chorych z cewnikiem moczowym i leczonych antybiotykami
- bezobjawowa kandyduria może ustąpić po modyfikacji lub usunięciu czynników ryzyka (cewnika moczowego, normalizacji glikemii, zakończeniu antybiotykoterapii)
- bezobjawowa kandyduria powinna ustąpić samoistnie w okresie kilku tygodni – kilku miesięcy; leczenie nie jest zalecane, należy jedynie rozważyć wykonanie kontrolnego posiewu moczu
- nie zaleca się leczenia bezobjawowej kandydury z wyjątkiem pacjentów wysokiego ryzyka:
 - pacjenci z neutropenią
 - noworodki z bardzo niską masą urodzeniową (poniżej 1500 g)
 - pacjenci poddawani procedurom urologicznym
- pacjenci z neutropenią oraz noworodki z masą poniżej 1500 g powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami dla leczenia kandydemii w obu grupach
- pacjenci poddawani procedurom urologicznym powinni otrzymać lek przeciwgrzybiczy kilka dni przed i po procedurze:
 - flukonazol 400 mg (6 mg/kg) p.o.
 - lub
 - amfoterycyna B (deoksycholan) 0,3-0,6 mg/kg/dobę i.v.

Zapalenie pęcherza moczowego (cystitis) [1-2,4,7,9]:

- szczepy *Candida spp.* wrażliwe na flukonazol:
 - flukonazol 200-400 mg/dobę p.o./i.v. przez 14 dni
- szczepy *Candida spp.* oporne na flukonazol:
 - amfoterycyna B (deoksycholan) dożylnie 0,3-0,6 mg/kg/dobę przez 1-7 dnidawka jednorazowa jest wystarczająca do wyleczenia ok. 70% zakażeń
- płukanie pęcherza moczowego z użyciem deoksycholanu amfoterycyny B: 50 mg amfoterycyny B rozpuszczone w 1 litrze sterylnej wody (stężenie 50 µg/ml) przez 5-7 dni; skuteczność > 90%; ryzyko nawrotów; istnieje ryzyko nadkażenia bakteryjnego podczas płukania
- flucytozyna 25 mg/kg/dobę p.o. w dawkach podzielonych co 6 godz. przez 7-10 dni
- usunięcie cewnika moczowego jest silnie rekomendowane

Odmiedniczkowe z zapalenie nerek (pyelonephritis) [1-2,4,7]:

- szczepy *Candida spp.* wrażliwe na flukonazol:
 - flukonazol 200-400 mg/dobę (3-6 mg/kg/dobę) przez 14 dni
- szczepy *Candida spp.* oporne na flukonazol:
 - deoksycholan amfoterycyny B, 0,3-0,6 mg/kg/dobę z dodatkiem lub bez flucytozyny (25 mg/kg/dobę) przez 1-7 dni
- eliminacja obstrukcji w drogach moczowych jest silnie zalecana
- usunięcie lub wymiana cewnika moczowego, nefrostomii, stentu są silnie rekomendowane

Zakażenie układu moczowego związane z obecnością grzybnika [1-2,7]:

- interwencja chirurgiczna jest silnie rekomendowana
- leczenie przeciwgrzybicze: jak w *cystitis* i *pyelonephritis*
- płukanie pęcherza moczowego z użyciem deoksycholanu amfoterycyny B przez nefrostomię jest zalecane (o ile jest obecna): 25-50 mg amfoterycyny B rozpuszczone w 200-500 ml sterylnej wody

12.3.2. KANDYDOZA PŁUCNA [1-3,10-14]

- kolonizacja dróg oddechowych szczepami *Candida spp.* występuje bardzo często (zwłaszcza u zaintubowanych pacjentów) natomiast zajęcie tkanki płucnej przez *Candida spp.* jest zjawiskiem niezwykle rzadkim, dlatego też izolacja *Candida spp.* z dróg oddechowych nie powinna być traktowana jako wskazanie do włączenia terapii przeciwgrzybiczej
- inwazyjna kandydoza płucna dotyczy najczęściej pacjentów hematoonkologicznych, głównie po przeszczepie szpiku
- rozróżniane są 2 postaci kliniczne inwazyjnej kandydozy płucnej: ropień oraz zapalenie płuc – obie postaci są najczęściej pochodzenia krwiopochodnego
- rozpoznawanie kandydozy płucnej powinno odbywać się na podstawie badań obrazowych (TK) i wymaga potwierdzenia histopatologicznego

12.3.3. ZAKAŻENIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO [1,2]

- forma liposomalna amfoterycyny B, 3-5 mg/kg/dobę z dodatkiem lub bez flucytozyny
- zamiana amfoterycyny B na flukonazol 400-800 mg/dobę (6-12 mg/kg/dobę) jest możliwa jeżeli pacjent odpowiedział na leczenie wstępne
- czas terapii: do wycofania się zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym, ustąpienia objawów klinicznych i wycofania zmian radiologicznych
- zalecane jest usunięcie lub wymiana drenażu, *shunt*-u, stymulatora i innych obcych materiałów; jeżeli usunięcie jest niemożliwe deoksycholan amfoterycyny B podawany przez drenaż jest zalecany (0,01-0,5 mg amfoterycyny B rozpuszczone w 2 ml 5% - dekstrozy)

12.3.4. INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA [1,15,16]

- z uwagi na wysoką śmiertelność zdecydowana większość przypadków grzybiczego IZW wymaga leczenia operacyjnego oraz długotrwałej terapii przeciwgrzybiczej – dożyłnej terapii początkowej oraz doustnej terapii supresyjnej
- terapia początkowa:
 - forma liposomalna amfoterycyny B - 3-5 mg/kg/dobę z dodatkiem lub bez flucytozynylub
 - echinokandyna (kaspofungina 150 mg/dobę lub anidulafungina 200 mg/dobę lub mykafungina 150 mg/dobę)
 - zamiana na flukonazol (400-800 mg/dobę, 6-12 mg/kg/dobę) jest możliwa u pacjentów stabilnych klinicznie, u których wyhodowano szczepy *Candida spp.* wrażliwe na flukonazol oraz uzyskano ujemne kontrolne posiewy krwi
- terapia supresyjna:
 - flukonazol lub worikonazol/posakonazol (dla szczepów niewrażliwych na flukonazol) u pacjentów z powikłaniami, sztuczną zastawką lub u tych, u których nie można było usunąć zastawki

12.3.5. ZAKAŻENIA WEWNĄTRZBRZUSZNE [1,17-18]

- podstawą leczenia grzybiczego ZWB jest zaopatrzenie źródła, drenaż, opracowanie chirurgiczne
 - włączenie leku przeciwgrzybiczego należy rozważyć u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem wewnątrzbrzusznym oraz z istotnymi czynnikami ryzyka uogólnionej kandydozy, takimi jak:
 - perforacja górnego odcinka przewodu pokarmowego
 - nawracające perforacje jelita grubego
 - OZT leczone chirurgicznie
 - przedłużona terapia antybiotykiem szerokospektralnym
 - masywna kolonizacja *Candida spp.*
 - w powyższej sytuacji stosujemy:
 - echinokandyna – u pacjentów krytycznie chorych
 - kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg/dobę
 - anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, następnie 100 mg/dobę
 - mykafungina: 100 mg/dobę
- lub
- flukonazol: dawka nasycająca 800 mg (12 mg/kg), następnie 400 mg (6 mg/kg)/dobę – z wyjątkiem pacjentów krytycznie chorych i chorych podejrzanych o zakażenie szczepem *Candida spp.* opornym na flukonazol
- lub
- worikonazol 400 mg (6 mg/kg) co 12 godz. przez 1 dobę, następnie 200-300 mg (3-4 mg/kg) co 12 godz. – z wyjątkiem pacjentów krytycznie chorych
- długość terapii p/grzybiczej zależy od zaopatrzenia chirurgicznego oraz odpowiedzi klinicznej na leczenie

12.3.6. ZAKAŻENIA KOŚCI I STAWÓW [1,2]

Osteomyelitis:

- flukonazol 400 mg/dobę (6 mg/kg /dobę)
- lub
- formy lipidowe amfoterycyny B - 3-5 mg/kg/dobę przez 2-6 tygodni, następnie flukonazol 400 mg/dobę (6 mg/kg /dobę) przez 5-11 miesięcy
- lub
- echinokandyna (kaspofungina 50-70 mg/dobę lub anidulafungina 100 mg/dobę lub mykafungina 100 mg/dobę) przez co najmniej 2-3 tyg. następnie flukonazol 400 mg/dobę (6 mg/kg /dobę)
 - czas leczenia: 6-12 miesięcy
 - zalecane jest opracowanie chirurgiczne w wybranych sytuacjach

Zapalenie stawów:

- flukonazol 400 mg/dobę (6 mg/kg /dobę) przez 6 tygodni
- lub
- formy lipidowe amfoterycyny B - 3-5 mg/kg/dobę przez 2 tygodnie, następnie flukonazol 400 mg/dobę (6 mg/kg /dobę) przez co najmniej 4 tygodnie
- lub
- worikonazol 400 mg/dobę przez 6 tygodni

lub

- echinokandyna (kaspofungina 50-70 mg/dobę lub anidulafungina 100 mg/dobę lub mykafungina 100 mg/dobę) przez co najmniej 2 tygodnie następnie flukonazol 400 mg/dobę (6 mg/kg /dobę) co najmniej przez 4 tygodnie
- czas leczenia: 6 tygodni
- zalecany jest drenaż zajętego stawu
- w zapaleniu stawu z obecnością sztucznego materiału zaleca się jego usunięcie; jeżeli jest to niemożliwe zalecana jest terapia supresyjna z użyciem flukonazolu 400 mg/dobę (6 mg/kg /dobę)

12.3.7. ZAPALENIE PRZEŁYKU [1]

- terapia ogólnoustrojowa jest zawsze wymagana
- flukonazol 200-400 mg/dobę (3-6 mg/kg/dobę) p.o. (przy nietolerancji leczenia doustnego: flukonazol 400 mg/dobę, 6 mg/kg/dobę i.v. lub echinokandyna i.v.)
- itrakonazol, worikonazol, echinokandyny lub deoksycholan amfoterycyny B - w zakażeniach powodowanych przez *Candida* spp. oporne na flukonazol
- czas leczenia: 14-21 dni
- w nawracającym zapaleniu przełyku zaleca się przewlekłą terapię supresyjną z użyciem flukonazolu 100-200 mg trzy razy w tygodniu

12.3.8. ZAKAŻENIE BŁONY ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ I GARDŁA [1]

- w zakażeniach łagodnych: miejscowo klotrimazol, mikonazol lub nystatyna
- w zakażeniach o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu: flukonazol 100-200 mg/dobę p.o.
- w zakażeniach powodowanych przez *Candida* spp. oporne na flukonazol:
 - miejscowo: itrakonazol, posakonazol (do 28 dni) lub deoksycholan amfoterycyny B
 - ogólnoustrojowo: worikonazol, echinokandyny, deoksycholan amfoterycyny B
- czas leczenia: 7-14 dni

12.3.9. ZAKAŻENIE SROMU I POCHWY (VULVOVAGINITIS) [1]

- w zakażeniach niepowikłanych zalecane jest stosowanie środków miejscowo działających lub jednorazowe podanie flukonazolu 150 mg p.o.
- w zakażeniach o cięższym przebiegu: flukonazol 150 mg p.o. co 72 godz. (w sumie 2-3 dawki)

Polecane rekomendacje:

- Pappas P., Kauffmann C., Andes D. i wsp.: Clinical Practice Guideline for the Management of *Candidiasis*: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50.
- Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T. i wsp.: ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 19–37.
- Martin-Loeches I., Antonelli M., Cuenca-Estrella M. i wsp.: ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2019; 45: 789-805.

Piśmiennictwo:

1. Pappas P., Kauffmann C., Andes D. i wsp.: Clinical Practice Guideline for the Management of *Candidiasis*: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50.
2. Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T. i wsp.: ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (suppl 7): 19-37.
3. Martin-Loeches I., Antonelli M., Cuenca-Estrella M. i wsp.: ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2019; 45: 789-805.
4. Chen S.C., Sorrell T.C., Chang C.C. i wsp.: Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern Med J* 2014; 44: 1315-32.
5. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. i wsp.: ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102: 433-444.
6. Ullmann A.J., Akova M., Herbrecht R. i wsp.: ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 53-67.
7. Fisher J.F., Sobel J.D., Kauffman C.A. i wsp.: *Candida* urinary tract infections – treatment. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (Suppl. 6): 457-466.
8. Malani A.N., Kauffman C.A.: *Candida* urinary tract infections: treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 277-84.
9. Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R.: Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Cent European J Urol* 2015; 68: 96-101.
10. Limper A.H., Knox K.S., Sarosi G.A. i wsp.: An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 96-128.
11. Meersseman W., Lagrou K., Spriet I. i wsp.: Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1526-31.
12. Terraneo S., Ferrer M., Martín-Loeches I. i wsp.: Impact of *Candida spp.* isolation in the respiratory tract in patients with intensive care unit-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 94. e1-94.e8.
13. Schnabel R.M., Linssen C.F., Guion N. i wsp.: *Candida* pneumonia in intensive care unit? *Open Forum Infect Dis* 2014; 1: ofu026.
14. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. i wsp.: Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-1821.
15. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. i wsp.: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and by the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-3128.
16. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. i wsp.: Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy and Management of Complications. A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435-1486.
17. Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K. i wsp.: The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2017; 18: 1-76.
18. Sartelli M., Catena F., Abu-Zidan F.M. i wsp.: Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg* 2017; 12: 22.

13. ZAKAŻENIA W WYBRANYCH ODDZIAŁACH SZPITALNYCH

13.1. ZAKAŻENIA W ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII

13.1.1. ZAPALENIE PŁUC W OIT

- u 6,3% pacjentów pozostających w OIT powyżej 2 dni występuje co najmniej jeden epizod zapalenia płuc
- 97,3% zapaleń płuc w OIT związanych jest z intubacją [7-8]
- najczęstsze patogeny odpowiedzialne za zapalenia płuc w polskich OIT to: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* [22]

Kryteria rozpoznania zapalenia płuc [5,9-11]:

- zmiany radiologiczne:
 - nowe, progresywne zmiany w dwóch lub większej liczbie seryjnych zdjęć klatki piersiowej lub badaniach tomograficznych, w przypadku współwystępujących chorób serca lub płuc
 - w przypadku pacjentów bez chorób serca lub płuc wystarczające jest jedno badanie obrazowe
- oraz co najmniej jedno z poniższych:
 - gorączka $> 38,3^{\circ}\text{C}$ bez innej przyczyny
 - leukopenia ($< 4.000 /\text{mm}^3$) lub leukocytoza ($> 12.000 /\text{mm}^3$)
- oraz co najmniej dwa z poniższych objawów:
 - pojawienie się ropnej wydzieliny
 - kaszel, duszność lub *tachypnoe*
 - patologiczne zmiany osłuchowe
 - pogorszenie wymiany gazowej (spadek oksygenacji lub zwiększone zapotrzebowanie na tlen) lub konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej

Powyższe kryteria są najczęściej stosowanymi w praktyce klinicznej, jednak CDC używa rozszerzonych kryteriów, które oprócz powyższych zawierają również kryteria laboratoryjne [10,12]:

- mikrobiologiczne
 - dodatnie posiewy krwi (po wykluczeniu innych źródeł infekcji)
 - dodatni posiew płynu opłucnowego
 - dodatnie posiewy z materiałów pobranych z dróg oddechowych (BAL, bronchoaspirat, PSB)
- histopatologiczne

13.1.2. CIĘŻKIE POZASZPITALNE ZAPALENIE PŁUC

Kryteria rozpoznania ciężkiego pozaszpitalnego zapalenia płuc przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30. Kryteria rozpoznania ciężkiego pozaszpitalnego zapalenia płuc [2]

Obecność co najmniej trzech mniejszych kryteriów lub jednego większego
kryteria małe: – częstość oddechów > 30/min – wskaźnik $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ – rozsiane nacieki zapalne w RTG – zaburzenia świadomości – stężenie mocznika w surowicy > 20 mg/dl – leukopenia ($\text{WBC} < 4.000/\text{mm}^3$) – trombocytopenia ($\text{PLT} < 100.000/\text{mm}^3$) – hipotermia (temperatura głęboka < 36.8°C) – hipotensja wymagająca resuscytacji płynowej
kryteria duże: – wstrząs septyczny wymagający zastosowania amin presyjnych – niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej

Diagnostyka mikrobiologiczna [1-2]:

pacjenci z ciężkim pozaszpitalnym zapaleniem płuc powinni mieć rutynowo pobrane:

- próbki z dolnych dróg oddechowych np. aspirat tchawiczy (plwocina ma tu zbyt małą przydatność diagnostyczną)
- krew na posiew - minimum 2 posiewy (1 posiew krwi = 1 zestaw = 2 butelki: podłoże tlenowe i beztlenowe = 20 ml krwi: czyli 2 x 10 ml)
- mocz w celu oznaczenia obecności antygenów pneumokokowych i *Legionella pneumophila*.
- dodatkowo w sezonie grypowym należy wykonać badanie w kierunku obecności wirusa grypy a w okresie epidemii – również wirusa SARS-CoV-2

Etiologia pozaszpitalnego zapalenia płuc [3-4]:

- do najczęstszych patogenów odpowiedzialnych za pozaszpitalne zapalenie płuc należą: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*
- z uwagi na coraz częstszy udział w środowisku pozaszpitalnym patogenów opornych na antybiotyki, należy uwzględnić ten fakt w doborze terapii empirycznej, oceniając indywidualnie ryzyko wystąpienia opornych patogenów u każdego z chorych

Antybiotykoterapia empiryczna w ciężkim pozaszpitalnym zapaleniu płuc [3-4]:

- antybiotyk β -laktamowy:
 - ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v.
 - cefotaksym 2 g co 8 godz. i.v.

wraz z:

- antybiotykiem makrolidowym:
 - azytromycyna 500 mg co 24 godz. i.v.

- klarytromycyna 500 mg co 12 godz. i.v.
lub

- antybiotyk β -laktamowy:

- ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v.
- cefotaksym 2 g co 8 godz. i.v.

wraz z:

- fluorochinolonem aktywnym wobec pneumokoków:
 - lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. i.v.
 - moksifloksacyna 400 mg co 24 godz. i.v.
- oba powyższe schematy terapeutyczne są dopuszczalne, niemniej jednak preferuje się schemat obejmujący β -laktam z makrolidem [3]
- makrolidy poza działaniem przeciwbakteryjnym wykazują również działanie immunomodulujące, a efektem klinicznym ich stosowania w ciężkim CAP jest istotne zmniejszenie śmiertelności [13,14]
- u pacjentów, u których stwierdzono obecność MRSA w drogach oddechowych w ciągu roku poprzedzającego hospitalizację lub u tych, u których istnieją inne czynniki ryzyka infekcji MRSA należy do jednego z powyższych schematów dołączyć wankomycynę (15 mg/kg co 12 godz. i.v. – kolejne dawki na podstawie stężenia leku w surowicy) lub linezolid (600 mg co 12 godz. i.v.)
- u pacjentów, u których stwierdzono obecność *Pseudomonas aeruginosa* w drogach oddechowych w ciągu roku poprzedzającego hospitalizację, lub u tych, u których istnieją inne czynniki ryzyka infekcji *Pseudomonas aeruginosa*, należy zastosować jeden z antybiotyków o aktywności przeciw*pseudomonasowej*: ceftazydim (2 g co 8 godz. i.v.) lub piperacylinę z tazobaktamem (4,5 g co 6 godz. i.v.) lub cefepim (2 g co 8 godz. i.v.) lub meropenem (1 g co 8 godz. i.v.) lub imipenem/cilastatyna (500 mg/500 mg co 6 godz. i.v.)

13.1.3. SZPITALNE/RESPIRATOROWE ZAPALENIE PŁUC (HAP/VAP)

- u pacjentów z podejrzeniem HAP/VAP, decyzja o włączeniu antybiotyku powinna być oparta wyłącznie na podstawie kryteriów klinicznych nie zaś w oparciu o wykładniki laboratoryjne stanu zapalnego: PCT i CRP [2]

Diagnostyka mikrobiologiczna [1-2,5-6]:

- próbki z dolnych dróg oddechowych:
 - próbki pobrane inwazyjnie – bronchoskopowo: popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL - *bronchoalveolar lavage*), mini-BAL, szczoteczowanie chronione (PSB)
 - próbki pobrane nieinwazyjnie: aspirat tchawiczy
 - w diagnostyce VAP preferowane są metody nieinwazyjne
- posiewy krwi:
 - nie zaleca się rutynowo posiewów krwi w HAP
 - w VAP należy pobrać posiewy krwi
- brak jest jednoznacznych rekomendacji co do przydatności preparatu bezpośredniego z materiałów z dróg oddechowych w doborze antybiotykoterapii empirycznej; jedynie materiały, w których obserwuje się znaczną przewagę jednego patogenu mogą być brane pod uwagę w ustalaniu terapii empirycznej [2]
- brak ziarniaków Gram-dodatnich w preparacie bezpośrednim z materiałów z dróg oddechowych u pacjentów z VAP ma bardzo wysoką negatywną wartość predykcyjną (NPV) - 93% , natomiast w przypadku pałeczek Gram-ujemnych NPV wynosi 81% [21]
- ujemny wynik posiewu materiału z dróg oddechowych, z dużym prawdopodobieństwem wyklucza VAP o etiologii bakteryjnej (z wyjątkiem bakterii atypowych) i powinien skłaniać do zakończenia antybiotykoterapii empirycznej [2,5]

- kolonizacja dróg oddechowych szczepami *Candida spp.* występuje bardzo często (zwłaszcza u zaintubowanych pacjentów), natomiast kandydoza płucna jest zjawiskiem niezwykle rzadkim (dotyczy głównie pacjentów hematologicznych), dlatego też izolacja *Candida spp.* z dróg oddechowych nie powinna być traktowana jako wskazanie do włączenia terapii przeciwgrzybiczej [18-20]

Etiologia HAP/VAP [1]:

- wczesny HAP/VAP (< 5 doby)
 - *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*
- późny HAP/VAP (≥ 5 doby)
 - pałeczki *Enterobacterales*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*

Antybiotykoterapia empiryczna HAP/VAP [1-2,6]:

- wybór antybiotyku: w zależności od przynależności do grupy ryzyka (tabela 31)
- terapia empiryczna powinna być oparta na lokalnej lekowrażliwości (optymalnie na podstawie danych z OIT)

Tabela 31. Grupy ryzyka HAP/VAP [1]

HAP/VAP wysokiego ryzyka	HAP/VAP niskiego ryzyka
– wstrząs septyczny i/lub – obecność czynników ryzyka infekcji MDR: · pobyt w oddziale z wysokim odsetkiem patogenów MDR (> 25%) · wcześniejsza antybiotykoterapia · pobyt w szpitalu > 5 dni · kolonizacja szczepami MDR	– wczesny HAP/VAP – brak objawów wstrząsu septycznego – brak czynników ryzyka infekcji MDR – pobyt w oddziale z niskim odsetkiem patogenów MDR (< 25%)

- HAP/VAP niskiego ryzyka:
 - monoterapia z użyciem jednego z poniższych antybiotyków:
 - ceftriakson lub cefotaksym
 - ertapenem
 - lewofloksacyna lub moksifloksacyna
- HAP/VAP wysokiego ryzyka bez wstrząsu septycznego:
 - wybór antybiotyku na podstawie lokalnej lekowrażliwości, powinien uwzględniać:
 - aktywność wobec > 90% szczepów pałeczek Gram-ujemnych danego OIT
 - aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa*
 - aktywność wobec MRSA, jeżeli MRSA stwierdza się w > 20% izolatów z dróg oddechowych danego OIT (wankomycyna lub linezolid)
- HAP/VAP wysokiego ryzyka, ze wstrząsem septycznym:
 - należy zastosować terapię skojarzoną: 2 antybiotyki aktywne wobec *Pseudomonas aeruginosa* oraz ewentualnie antybiotyk aktywny wobec MRSA
 - wybór antybiotyków na podstawie lokalnej lekowrażliwości, powinien uwzględniać:
 - aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa*; wybór obu antybiotyków powinien również uwzględniać występowanie *Acinetobacter baumannii* i pałeczek *Enterobacterales* ESBL(+), jeśli są powszechne w danym OIT

- aktywność wobec MRSA, jeżeli MRSA stwierdza się w > 20% izolatów z dróg oddechowych danego OIT (wankomycyna lub linezolid)

Weryfikacja antybiotykoterapii [1,2]:

- natychmiast po otrzymaniu wyników badań mikrobiologicznych
- zaleca się optymalizację i deeskalację antybiotykoterapii empirycznej
- u pacjentów otrzymujących empirycznie 2 lub więcej antybiotyków:
 - należy zawęzić terapię do jednego antybiotyku
 - pozostawienie 2 lub więcej antybiotyków jest zalecane w sytuacji wyhodowania patogenów XDR i PDR

Antybiotykoterapia celowana [2,6,15-17]:

- *Staphylococcus aureus* MSSA:
 - kloksacylina 2 g co 4-6 godz. i.v. lub cefazolina 2 g co 8 godz. i.v.
- *Staphylococcus aureus* MRSA:
 - wankomycyna: dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v., następnie 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (kolejne dawki w oparciu o stężenia leku w surowicy) lub linezolid 600 mg co 12 godz. i.v.
- pałeczki Gram-ujemne *Enterobacterales*:
 - terapia zgodnie z uzyskanym antybiogramem
- *Pseudomonas aeruginosa*:
 - terapia zgodnie z uzyskanym antybiogramem
 - ceftazydim 2 g co 8 godz. i.v. lub cefepim 2 g co 8 godz. i.v. lub karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. i.v., imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6 godz. i.v.) lub kolistyna (dawka nasycająca: 9 mln IU i.v., dawka podtrzymująca 9 mln IU/dobę w dawkach podzielonych co 8-12 godz. i.v.)
 - I powinna być zarezerwowana do leczenia zakażeń wywołanych przez szczepy wrażliwe tylko na kolistynę
 - nie zaleca się monoterapii z użyciem aminoglikozydu
 - nie zaleca się terapii skojarzonej u pacjentów z HAP/VAP niskiego ryzyka
 - u pacjentów z HAP/VAP wysokiego ryzyka pozostających we wstrząsie septycznym, można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej; w przypadku ustąpienia objawów wstrząsu septycznego należy powrócić do monoterapii
- *Acinetobacter baumannii*:
 - ampicylina z sulbaktamem (min. 3 g co 4 godz. i.v.) lub karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. i.v., imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6 godz. i.v.) lub kolistyna (dawka nasycająca: 9 mln IU i.v., dawka podtrzymująca 9 mln IU/dobę w dawkach podzielonych co 8-12 godz. i.v.)
 - ampicylina z sulbaktamem – jest równie skuteczna jak karbapenemy
 - kolistyna powinna być zarezerwowana do leczenia szczepów wrażliwych tylko na kolistynę
 - nie zaleca się terapii z użyciem tygocykliny
- *Stenotrophomonas maltophilia*:
 - sulfametoksazol/trimetoprim: 15-20 mg/kg/dobę (dawkowanie wg. trimetoprimu) w dawkach podzielonych co 6-8 godz. i.v.
- można rozważyć dodanie kolistyny w nebulizacji w leczeniu celowanym HAP/VAP wywołanym przez patogeny odporne na karbapenemy, wrażliwe wyłącznie na kolistynę: lepsza odpowiedź kliniczna ale bez różnic w śmiertelności
- kolistyna w nebulizacji: 1-2 mln IU co 8-12 godz. (maksymalnie 6 mln IU/dobę)

Czas stosowania antybiotyku [1,2]:

- 7-8 dniowa antybiotykoterapia przy dobrej odpowiedzi klinicznej (spadek temperatury, zmniejszenie ilości wydzieliny, zmiana charakteru wydzieliny, regresja zmian w Rtg/TK, spadek parametrów stanu zapalnego, poprawa oksygenacji, poprawa w punktacji w skalach: CPIS, ODIN, SOFA, SAPS)
- powyższy czas terapii stosujemy u chorych, u których nie stwierdzono: infekcji wywołanej szczepem MRSA lub XDR/PDR, immunosupresji, mukowiscydozy, ropniaka opłucnej, ropnia płuca, martwiczego/jamistego zapalenia płuc

Polecane rekomendacje:

- Torres A., Niedreman M., Chastre J. i wsp.: International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Resp J* 2017; 50:1700582.
- Kalil A., Metersky M., Klompas M. i wsp.: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63: 1-51.
- Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. i wsp.: Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e45-67.

Piśmiennictwo:

1. Torres A., Niedreman M., Chastre J. i wsp.: International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Resp J* 2017; 50:1700582.
2. Kalil A., Metersky M., Klompas M. i wsp.: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63: 1-51.
3. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. i wsp.: Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e45-67.
4. Hryniewicz W., Albrecht P., Radzikowski A. i wsp.: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Warszawa 2016.
5. Leone M., Bouadma L., Bouhemad B. i wsp.: Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37: 83-98.
6. Shi Y., Huang Y., Zhang T. i wsp.: Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults (2018 Edition). *Journal of thoracic disease* 2019; 11: 2581-2616.
7. ECDC Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Annual Epidemiological Report for 2017, 20 Oct 2019. www.ecdc.europa.eu.
8. ECDC Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Annual Epidemiological Report for 2016, May 2018. www.ecdc.europa.eu.
9. Ottosen J., Evans H.: Pneumonia: challenges in the definition, diagnosis, and management of disease. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 1305-17.
10. Niederman M.S.: Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis* 2010; 51: S12-7.
11. Johanson W.G. Jr, Pierce A.K., Sanford J.P. i wsp.: Nosocomial respiratory infections with Gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701-706.

12. Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN) Patient Safety Component Manual. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated pneumonia) https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual_current.pdf
13. Arnold F.W., Bordon J., Fernandez-Botran R. i wsp.: Macrolide use and neutrophil function/cytokine levels in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a pilot study. *Lung* 2016; 194: 155-62.
14. Sligl W.I., Asadi L., Eurich D.T. i wsp.: Macrolides and Mortality in Critically Ill Patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine Journal* 2014; 42: 420-32.
15. Chen H., Liu Q., Chen Z. i wsp.: Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* 2017; 23: 278-285.
16. Fishbain J., Peleg A.: Treatment of Acinetobacter Infections. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 79-84.
17. Kengkla K., Kongpakwattana K., Saokaew S. i wsp.: Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 22-32.
18. Pappas P., Kauffmann C., Andes D. i wsp.: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50.
19. Martin-Loeches I., Antonelli M., Cuenca-Estrella M. i wsp.: ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2019; 45: 789-805.
20. Terraneo S., Ferrer M., Martín-Loeches I. i wsp.: Impact of Candida spp. isolation in the respiratory tract in patients with intensive care unit-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:94.e1-94.e8.
21. Champion M., Scully G.: Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med* 2018; 33: 647-655.
22. Dubiel G., Kozłowski B., Deptuła A., Hryniewicz W. Raport z programu czynnego monitorowania zakażeń w oddziałach anestezjologii i intensywnej terapii w 2018 roku w Polsce. www.antybiotyki.edu.pl.

13.1.4. SEPSA/WSTRZĄS SEPTYCZNY

Definicje [1]:

- **sepsa** to zagrażająca życiu dysfunkcja narządowa spowodowana zaburzoną kontrolą odpowiedzi ustroju na zakażenie; według nowych kryteriów wyróżniamy tylko sepsę i wstrząs septyczny
- **wstrząs septyczny** to sepsa, w której zaburzenia krążenia, metaboliczne i komórkowe są tak głębokie, że znacząco zwiększają śmiertelność

Ocena dysfunkcji narządowej w sepsie:

- w ocenie dysfunkcji narządowej zastosowanie mają dwie skale: **SOFA** (ang. *Sequential Organ Failure Assessment Score*) – najczęściej stosowana w OIT (tabela 32) oraz skrócona skala **qSOFA** (Quick SOFA) mająca zastosowanie w większości pozostałych oddziałów [2]

Tabela 32. Skala niewydolności narządów związanej z sepsą (SOFA)

Narząd lub układ	Wynik				
	0	1	2	3	4
układ oddechowy					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg, (Kpa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7)*	< 100 (13.3)*
krzepnięcie krwi					
liczba płytek, x 10 ³ /μl	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
wątroba					
bilirubina μmol/l (mg/dl)	< 20 (1.2)	20-32 (1.1-1.9)	33-101 (2.0-5.9)	102-204 (6.0-11.9)	> 204 (12)
układ krążenia					
MAP lub presory (mg/kg/min podawane przez co najmniej 1 godz)	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	dobutamina (dowolna dawka) lub dopamina < 5	noradrenalina ≤ 0.1 lub adrenalina ≤ 0.1 lub dopamina 5.1-15	noradrenalina > 0.1 lub adrenalina > 0.1 lub dopamina > 15
układ nerwowy					
punktacja wg skali Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
nerki					
kreatynina μmol/l (mg/dl)	< 110 (1.2)	110-170 (1.2-1.9)	171-299 (2.0-3.4)	300-440 (3.5-4.9)	> 440 (5.0)
lub diureza ml/d				< 500	< 200
* podczas mechanicznego wspomaganie wentylacji FiO ₂ – zawartość tlenu w mieszaninie wdechowej wyrażona w postaci ułamka dziesiętnego MAP – średnie ciśnienie tętnicze PaO ₂ – ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej					

- kryteria qSOFA:
 - częstość oddechów > 22/min
 - zaburzenia świadomości
 - ciśnienie skurczowe krwi < 100 mmHg

Kryteria rozpoznania sepsy/wstrząsu septycznego [1,3-4]:

- rozpoznanie sepsy:
 - podejrzenie infekcji
 - oraz
 - wzrost punktacji wg SOFA o 2 pkt.
- lub
- podejrzenie infekcji
- oraz
- obecność 2 z 3 kryteriów wg qSOFA
- rozpoznanie wstrząsu septycznego:
 - sepsa

oraz

- konieczność włączenia leków presyjnych aby utrzymać MAP > 65 mmHg, pomimo prawidłowej resuscytacji płynowej, oraz
- stężenie mleczanów w surowicy > 2 mmol/L

Standardy postępowania wg Survival Sepsis Campaign (SSC) [3-4]:

- postępowanie wstępne: wytyczne Survival Sepsis Campaign zalecają dwie interwencje związane z antybiotykoterapią w postępowaniu wstępnym u pacjentów z sepsą i wstrząsem septycznym:
 - pobranie posiewów krwi przed podaniem antybiotyku
 - podanie antybiotyku o szerokim spektrum lub terapii skojarzonej

Stanowisko Infectious Diseases Society of America [5]:

- IDSA w 2018 roku wydało stanowisko nie popierające rekomendacji SSC w zakresie antybiotykoterapii, wykazując w dokumencie wiele błędów metodologicznych
- stosowane w wytycznych SSC definicje sepsy i wstrząsu septycznego nie pozwalają na zróżnicowanie infekcji od chorób nieinfekcyjnych o podobnym przebiegu, chorób bakteryjnych od wirusowych, jak również nie uwzględniają ciężkości stanu pacjenta
- podanie antybiotyku szeroko spektralnego w ciągu godziny od rozpoznania nie posiada żadnego uzasadnienia w piśmiennictwie i nie znalazło miejsca w żadnych innych wytycznych, takich jak SEP–1 czy CMS które zalecają podanie antybiotyku do 3 godzin od rozpoznania [6-7]
- w wytycznych SSC zamiennie stosowane są określenia „*multidrug therapy*” i „*combination therapy*”, które mają zupełnie różne znaczenie
- zalecany czas trwania terapii 7-10 dni, jest uproszczeniem nie znajdującym potwierdzenia w literaturze; czas terapii uzależniony jest od wielu czynników

Diagnostyka mikrobiologiczna [3,8-10]:

- posiewy krwi:
 - zaleca się pobranie co najmniej 2 posiewów krwi przed włączeniem antybiotykoterapii
 - 1 posiew krwi = 1 zestaw = 2 butelki: podłoże tlenowe i beztlenowe = 20 ml krwi: czyli 2 x 10 ml
 - w przypadku obecności cewnika naczyniowego powyżej 48 godz. lub podejrzenia zakażenia odcewnikowego, zaleca się pobranie posiewu krwi również z każdego założonego cewnika
 - według SSC nie ma konieczności pobierania krwi z każdej linii tego samego wkłucia, jednakże wg wytycznych leczenia zakażeń odcewnikowych [10], należy pobrać próbkę krwi ze wszystkich światel cewnika
- materiały do badań mikrobiologicznych ze wszystkich prawdopodobnych źródeł infekcji takie jak np.: płyn mózgowo-rdzeniowy, mocz, materiał z rany, bronchoaspirat, płyn ze zbiorników płynowych, stosując procedury właściwe dla danego miejsca, w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa zanieczyszczenia próbki i identyfikacji rzeczywistych patogenów
- antybiotykoterapia nie jest wymagana dla wszystkich bakterii hodowanych z próbek pobranych od pacjentów; rozróżnienie między kolonizacją a infekcją jest kluczowe w doborze schematu terapeutycznego

Antybiotykoterapia sepsy/wstrząsu septycznego:

- antybiotyk o szerokim spektrum, to zgodnie z klasyczną definicją taki, który wykazuje aktywność zarówno wobec bakterii Gram-ujemnych jak i Gram-dodatnich; jasno z tego wynika, że spełnienie tych kryteriów zależy od lokalnej lekowrażliwości, która jest inna w różnych krajach (np. ampicylina może być szeroko spektralna w Norwegii, natomiast na pewno nie będzie w Polsce) [11]

- wybór antybiotyku w terapii empirycznej sepsy/wstrząsu septycznego powinien uwzględniać [12]:
 - potencjalne źródło infekcji:
 - najczęstsze patogeny charakterystyczne dla danego źródła (tabela 33)
 - penetracja antybiotyku do miejsca zakażenia
 - lokalną sytuację epidemiologiczną:
 - najczęstsze patogeny
 - lokalna lekowrażliwość
 - obecność szczepów MDR
 - czynniki związane ze stanem zdrowia pacjenta:
 - wydolność narządów
 - przebyte infekcje
 - wcześniejsza ekspozycja na antybiotyki
 - wcześniejsze wyniki posiewów, w tym nosicielstwo
 - alergie na leki

Tabela 33. Występowanie patogenów w zależności od źródła infekcji [12]

Pierwotne źródło	Patogeny	Uwagi
płuca – CAP	– <i>Streptococcus pneumoniae</i> – <i>Haemophilus influenzae</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> – <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	rzadsze patogeny: – pałeczki <i>Enterobacterales</i> – <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> – <i>Legionella pneumophila</i>
płuca - HAP/VAP	– pałeczki <i>Enterobacterales</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> MSSA – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – <i>Acinetobacter baumannii</i> – <i>Streptococcus pneumoniae</i> – <i>Haemophilus influenzae</i>	patogeny MDR: – <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA – pałeczki <i>Enterobacterales</i> ESBL – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR – <i>Acinetobacter baumannii</i> MDR – <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
skóra/tkanka podskórna	– <i>Streptococcus pyogenes</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> – beztlenowce gł. <i>Clostridium spp.</i> – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – pałeczki <i>Enterobacterales</i>	zakażenia szpitalne – <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA – pałeczki Gram-ujemne MDR
cewnik naczyniowy	– gronkowce koagulazo-ujemne – <i>Staphylococcus aureus</i> – pałeczki Gram-ujemne – <i>Corynebacterium jeikeium</i> – <i>Cutibacterium spp.</i> – <i>Candida spp.</i>	zakażenia szpitalne – <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA – pałeczki Gram-ujemne MDR – <i>Enterococcus spp.</i> VRE
jama brzuszna	– pałeczki <i>Enterobacterales</i> – beztlenowce – <i>Enterococcus spp.</i>	zakażenia szpitalne – pałeczki <i>Enterobacterales</i> ESBL – <i>Enterococcus spp.</i> VRE – <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA – <i>Pseudomonas spp.</i> – <i>Candida spp.</i>

Wybór antybiotyku w zakażeniach pozaszpitalnych:

wybór antybiotyku w przypadku podejrzenia/rozpoznania sepsy/wstrząsu septycznego w zależności od punktu wyjścia infekcji:

- sepsa, której punktem wyjścia jest ciężkie **zapalenie płuc** [13]:
 - antybiotyk β -laktamowy (ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v. lub cefotaksym 2 g co 8 godz. i.v.) + makrolid (azytromycyna 500 mg co 24 godz. i.v. lub klarytromycyna 500 mg co 12 godz. i.v.)
 - antybiotyk β -laktamowy (ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v. lub cefotaksym 2 g co 8 godz. i.v.) + fluorochinolon aktywny wobec pneumokoków (lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. i.v. lub moksifloksacyna 400 mg co 24 godz. i.v.)
 - oba powyższe schematy terapeutyczne są dopuszczalne, niemniej jednak preferowany jest schemat obejmujący β -laktam z makrolidem [13]
- sepsa, której punktem wyjścia jest **zakażenie dróg moczowych** [14-15]:
 - cefalosporyny III/IV generacji: ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v., cefotaksym 2 g co 8 godz. i.v., ceftazydym 2 g co 8 godz. i.v., cefepim 2 g co 8-12 godz. i.v.
 - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6-8 godz. i.v.
 - karbapenem: meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz. i.v.
- sepsa, której punktem wyjścia jest **zakażenie wewnątrzbrzuszne pozażołątkowe** [16-19]:
 - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz. i.v.
 - karbapenem: meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz. i.v.
 - terapia skojarzona: metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. + ampicylina 1-2 g co 6-8 godz. i.v. + ceftazydym 2 g co 8 godz. i.v. (lub cefepim 2 g co 8-12 godz. i.v. lub cyprofloksacyna 400 mg co 8-12 godz. i.v.)
- sepsa, której punktem wyjścia jest **zakażenie dróg żółciowych** [20]:
 - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz. i.v. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)
 - karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz. i.v.) + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)
 - metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. + ceftazydym 2 g co 8 godz. i.v. lub cefepim 2 g co 8-12 godz. i.v. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)
- sepsa, której punktem wyjścia jest **zakażenie skóry i tkanek miękkich przebiegające z martwicą** (martwicze zapalenie powięzi, zgorzel gazowa, zgorzel Fourniera) [21-22]:
 - wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.) lub linezolid 600 mg co 12 godz. i.v. + piperacylina z tazobaktamem 4,5 g co 6 godz. i.v. lub karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz. i.v.)
- w przypadku **sepsy nieznanego pochodzenia** należy podejrzewać zakażenie o etiologii *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, należy więc rozważyć zastosowanie [23-25]:
 - ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v. + kloksacylina 2 g co 4 godz. i.v.
 - ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)
 - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz. i.v. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)
 - karbapenem (meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 0,5-1 g/0,5-1 g co 6-8 godz. i.v.) + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)
- w przypadku podejrzenia **sepsy meningokokowej** antybiotyk musi być wdrożony niezwłocznie, tuż po pobraniu posiewów krwi; wykonanie punkcji lędźwiowej i pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego nie powinno opóźniać włączenia antybiotyku; wskazane jest leczenie w warunkach OIT; w leczeniu należy zastosować jedno z poniższych [26-27]:

- ceftriakson 2 g co 12-24 godz. i.v.
- cefotaksym 2 g co 8 godz. i.v.
- penicylina G benzylowa w dawce 4 mln j.m. co 4 godz. i.v.

Wybór antybiotyku w zakażeniach szpitalnych:

- wybór antybiotyku zależy od:
 - punktu wyjścia zakażenia
 - oceny czynników ryzyka wieloopornym drobnoustrojem
 - lokalnej sytuacji epidemiologicznej [12]
- sepsa, której punktem wyjścia jest **szpitalne/respiratorowe (HAP/VAP) zapalenie płuc** [28-29]:
 - HAP/VAP bez wstrząsu septycznego: wybór antybiotyku na podstawie lokalnej lekowności, powinien uwzględniać:
 - aktywność wobec > 90% szczepów pałeczek Gram-ujemnych danego OIT
 - aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa*
 - aktywność wobec MRSA, jeżeli MRSA stwierdza się w > 20% izolatów z dróg oddechowych danego OIT (wankomycyna lub linezolid)
 - HAP/VAP z wstrząsem septycznym: należy zastosować terapię skojarzoną: 2 antybiotyki aktywne wobec *Pseudomonas aeruginosa* oraz ewentualnie antybiotyk aktywny wobec MRSA; wybór antybiotyków na podstawie lokalnej lekowności, powinien uwzględniać:
 - aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa*; wybór obu antybiotyków powinien również uwzględniać występowanie *Acinetobacter baumannii* i pałeczek *Enterobacterales* ESBL(+), jeśli są powszechne w danym OIT
 - aktywność wobec MRSA, jeżeli MRSA stwierdza się w > 20% izolatów z dróg oddechowych danego OIT (wankomycyna lub linezolid)
- sepsa, której punktem wyjścia jest **zakażenie dróg moczowych** [14]:
 - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz. i.v.
 - karbapenem: meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6-8 godz. i.v.
 - ceftolozan/tazobaktam 1,5 g co 8 godz. i.v.
 - ceftazydym/awibaktam 2,5 g co 8 godz. i.v.
- sepsa, której punktem wyjścia jest **zakażenie związane z linią naczyniową** [10,30]:
 - wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)
 - we wstrząsie septycznym i innych wybranych sytuacjach klinicznych należy poszerzyć spektrum o: pałeczki Gram-ujemne i/lub *Candida spp.* (szczegóły w rozdziale 8)
- sepsa, której punktem wyjścia jest **zakażenie wewnątrzbrzuszne pozażołądkowe** [16-19]:
 - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz. i.v.
 - karbapenem: meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6-8 godz. i.v.
 - terapia skojarzona: metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. + ampicylina 1-2 g co 6-8 godz. i.v. + ceftazydym 2 g co 8 godz. i.v. (lub cefepim 2 g co 8-12 godz. i.v.)
 - we wszystkich powyższych opcjach należy zmodyfikować terapię w zależności od obecności czynników ryzyka wystąpienia poszczególnych patogenów wielolekoopornych np. przez dodanie glikopeptydu, linezolidu, aminoglikozydu itd. (tabela 15)
 - włączenie leku przeciwgrzybiczego należy rozważyć u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem wewnątrzbrzusznym oraz z istotnymi czynnikami ryzyka uogólnionej kandydozy
- sepsa, której punktem wyjścia jest **zakażenie dróg żółciowych** [20]:
 - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz. i.v. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)

- karbapenem: meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6-8 godz. i.v. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)
- metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. + ceftazydym 2 g co 8 godz. i.v. (lub cefepim 2 g co 8-12 godz. i.v.) + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)
- w przypadku **sepsy nieznanego pochodzenia** należy rozważyć zastosowanie [12,25]:
 - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz. i.v. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)
 - karbapenem: meropenem 1 g co 8 godz. i.v. lub imipenem/cilastatyna 500 mg/500 mg co 6-8 godz. i.v. + wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz. i.v. (dawka nasycająca 25-30 mg/kg i.v.)

Piśmiennictwo:

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. i wsp.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 23;315: 801-10.
2. Raith E.P., Udy A.A., Bailey M. i wsp.: Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). *JAMA* 2017; 1538-3598, pp. 290-300.
3. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. i wsp.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* 2017; 45, pp. 486-552.
4. Levy M.M., Evans L.E., Rhodes A. i wsp.: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Critical Care Medicine* 2018; 46, pp. 997-100.
5. Kalil A.C., Gilbert D.N., Winslow D.L. i wsp.: IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) Position statement: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis* 2018; 2;66: 1631-1635.
6. SEP-1: Early Management Bundle, Severe Sepsis/Septic Shock. Available at: https://www.mhnet.com/mhaimages/Sepsis_FactSheet.pdf. Accessed 29 August 2017.
7. National Quality Forum. NQF #0500 Severe sepsis and septic shock: management bundle. Available at <http://www.qualityforum.org/WorkArea/linkit.aspx?LinkIdentifier=id&ItemID=71548>. Accessed 28 August 2017.
8. Garcia R.A., Spitzer E.D., Beaudry J. i wsp.: Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of truepositive bacteremias, reducing contamination, and eliminating falsepositive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control* 2015; 43: 1222-1237.
9. Vincent J.L., Brealey D., Libert N. i wsp.: Rapid Diagnosis of Infections in the Critically Ill Team: Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit Care Med* 2015; 43: 2283-2291.
10. Chaves F., Garnacho-Montero J., Del Pozo J.L. i wsp.: Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva* 2018; 42: 5-36.
11. Holen O., Alberg T., Blix H.S. i wsp.: Broad-spectrum antibiotics in Norwegian hospitals. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2017; 137: 362-366.
12. Richter D.C., Heininger A., Brenner T. i wsp.: Bacterial sepsis : Diagnostics and calculated antibiotic therapy. *Der Anaesthetist* 2019; Vol. 68 (Suppl 1), pp. 40-62.
13. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. i wsp.: Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e45-67.
14. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.

15. Hryniewicz W., Holecki M.: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Warszawa 2016. www.antybiotyki.edu.pl.
16. Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K. i wsp.: The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2017; 18: 1-76.
17. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. i wsp.: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-164.
18. Sartelli M., Catena F., Abu-Zidan F.M. i wsp.: Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg* 2017; 4;12:22.
19. Hryniewicz W., Kulig J., Drews M. i wsp.: Rekomendacje diagnostyki i terapii wtórnego zapalenia otrzewnej. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Warszawa 2014. www.antybiotyki.edu.pl
20. Gomi H., Solomkin J.S., Schlossberg D. i wsp.: Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 3-16.
21. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. i wsp.: Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10-52.
22. Sartelli M., Guirao X., Hardcastle T.C. i wsp.: 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg* 2018; 13: 58.
23. Vallés J., Alvarez-Lerma F., Palomar M. i wsp.: Health-care-associated bloodstream infections at admission to the ICU. *Chest* 2011; 139: 815-20.
24. Rhee Ch., Kadri S.S., Dekker J.P. i wsp.: Epidemiology of Antibiotic-resistant Pathogens and Empiric Treatment Patterns in Community-Onset Sepsis. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6 Suppl 2: S787.
25. Allison M.G., Heil E.L., Hayes B.D. i wsp.: Appropriate Antibiotic Therapy. *Emerg Med Clin North Am* 2017; 35: 25-42.
26. Takada S., Fujiwara S., Inoue T. i wsp.: Meningococcemia in Adults: A Review of the Literature. *Intern Med* 2016; 55: 567-72.
27. Hryniewicz W., Ładny J.R., Kubler A. i wsp.: Postępowanie z pacjentem z podejrzeniem ciężkiego zakażenia w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Warszawa 2015. www.antybiotyki.edu.pl.
28. Torres A., Niederman M., Chastre J. i wsp.: International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Resp J* 2017; 50:1700582.
29. Kalil A., Metersky M., Klompas M. i wsp.: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63: 1-51.
30. Mermel L.A., Allon M., Bouza E. i wsp.: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45.

13.2.ZAKAŻENIA W POŁOŻNICTWIE I GINEKOLOGII

13.2.1.STANY ZAPALNE W MIEDNICY MNIEJSZEJ

- choroba zapalna miednicy mniejszej (ang. *Pelvic Inflammatory Disease* - PID) to wstępujące zakażenie bakteryjne, które stanowi ostre zakażenie struktur górnych dróg płciowych u kobiet, obejmujące jedną lub wszystkie z wymienionych struktur: macicę, jajowody i jajniki oraz sąsiednie narządy miednicy
- wczesna diagnoza i leczenie są kluczowymi elementami w zapobieganiu długotrwałym następstwom PID, takim jak bezpłodność i ciąża pozamaciczna [1,2]

Etiologia [1,2]:

- choroba zapalna miednicy mniejszej może być wywołana przez: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, a także mikroflorę pochwy, w tym bakterie beztlenowe, jelitowe bakterie Gram-ujemne, paciorkowce, *Gardnerella vaginalis*.

Diagnostyka [1]:

- PID może przebiegać objawowo lub bezobjawowo; dodatnia wartość predykcyjna diagnozy klinicznej wynosi 65–90% w porównaniu z diagnozą laparoskopową
- podwyższone parametry stanu zapalnego (CRP, OB, leukocytoza) wspierają diagnozę, ale są niespecyficzne i zwykle są nieprawidłowe jedynie w umiarkowanym lub ciężkim PID
- badanie USG ma ograniczoną wartość dla niepowikłanego PID, ale jest pomocne, jeśli podejrzewa się ropień lub wodniak jajowodu
- badanie MRI lub CT miednicy może być pomocne w odróżnieniu PID od alternatywnych diagnoz, ale nie są rutynowo zalecane

Diagnostyka mikrobiologiczna [1,2,3]:

- zaleca się badanie w kierunku rzeżączki, *Chlamydia trachomatis* i *Mycoplasma genitalium*, ponieważ wynik dodatni potwierdza diagnozę PID i może zmienić późniejszą terapię
- dostępność testów w kierunku *Mycoplasma genitalium* jest różna, ale zdecydowanie zaleca się ich wdrożenie, aby pomóc w wyborze odpowiedniej terapii
- brak komórek zapalnych w wymazie z szyjki macicy lub pochwy barwionych metodą Grama ma wysoką ujemną wartość predykcyjną (NPV - 95%) w diagnozie PID, ale ich obecność jest niespecyficzna (niska wartość predykcyjna - 17%)

Antybiotykoterapia:

- leczenie PID wymaga szerokospektralnej antybiotykoterapii, szczególnie u osób wymagających hospitalizacji

Tabela 34. Antybiotykoterapia stanów zapalnych miednicy mniejszej [1-2,4-5]

Leczenie I wyboru	Leczenie II wyboru	Uwagi
Leczenie ambulatoryjne		
<u>czas leczenia: 14 dni</u> • ceftriakson 250 mg-500 mg i.m. – 1 dawka, + doksycyklina 100 mg co 12 godz. p.o. + metronidazol 500mg co 12 godz. p.o.	<u>czas leczenia: 14 dni</u> • ofloksacyna 400 mg co 12 godz. p.o. lub lewofloksacyna 500 mg co 24 godz. p.o. + metronidazol 500 mg co 12 godz. p.o. lub • moksifloksacyna 400 mg co 24 godz. lub • ceftriakson 500 mg i.m. – 1 dawka + azytromycyna 1 g/tydz. przez 2 tyg.	• beztlenowce mają relatywnie większe znaczenie u pacjentek z ciężkim PID, dlatego metronidazol można przerwać u pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym PID, które nie są w stanie go tolerować

Leczenie dożylne/ hospitalizacja		
<u>czas leczenia: 14 dni</u> • ceftriakson 2 g co 24 godz. i.v. + doksycyklina 100 mg co 12 godz. i.v.(może być podana doustnie, jeśli jest dobrze tolerowana) następnie do 14 doby: - doksycyklina 100 mg co 12 godz. p.o. + metronidazol 500 mg co 12 godz. p.o. lub • klindamycyna 900 mg co 8 godz. i.v. + gentamycyna 1 dawka: 2 mg/kg, następnie 1,5 mg/kg co 8 godz. i.v. (można zastąpić pojedynczą dawką dobową 7 mg/kg) następnie do 14 doby kontynuować: - klindamycyna 450 mg co 6 godz. p.o. lub - doksycyklina 100 mg co 12 godz. p.o. + metronidazol 500 mg co 12 godz. p.o.	<u>czas leczenia: 14 dni</u> • lewofloksacyna 500 mg co 24 godz. i.v. + metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. lub • cyprofloksacyna 200 mg co 12 godz. i.v. + metronidazol 500 mg co 8 godz. i.v. + doksycyklina 100 mg co 12 godz. i.v./p.o. lub • ampicylina/sulbaktam 3 g co 6 godz. i.v. + doksycyklina 100 mg co 12 godz. i.v./p.o.	• leczenie dożylne jest zalecane u pacjentek z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem: np. gorączka > 38°C, objawy kliniczne ropnia jajowodów, objawy zapalenia otrzewnej miednicy. • terapię dożylną należy kontynuować do 24 godz. od momentu poprawy klinicznej, a następnie przejść na leczenie doustne
fluorochinolony (ofloksacyna, cyprofloksacyna, lewofloksacyna i moksifloksacyna) mogą powodować działania niepożądane obejmujące uszkodzenia ścięgien, mięśni, stawów i układu nerwowego, dlatego są zalecane tylko jako terapia drugiego rzutu, z wyjątkiem leczenia PID związanego z <i>Mycoplasma genitalium</i>, w przypadku którego nie jest dostępne leczenie alternatywne		

Polecane rekomendacje:

- Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen BJ.: European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2018; 29: 108-114.
- Ross J., Cole M., Evans C. i wsp.: United Kingdom National Guideline for the management of pelvic inflammatory disease (2019 interim update). National Institute for Health and Care Excellence 2019. <https://www.bashhguidelines.org/media/1217/pid-update-2019.pdf>.
- IUSTI Europe: STI Treatment Pocket European Guidelines 2019. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/07/Pocket-Guideline2019.pdf>.

Piśmiennictwo:

1. Ross J., Cole M., Evans C. i wsp.: United Kingdom National Guideline for the management of pelvic inflammatory disease (2019 interim update). National Institute for Health and Care Excellence, 2019. <https://www.bashhguidelines.org/media/1217/pid-update-2019.pdf>.
2. Ross J., Guaschino S., Cusini M. i wsp.: Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI): 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD & AIDS* 2017; 0: 1-7.
3. Curry A., Williams T., Penny M.L.: Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physi-*

cian 2019; 100: 357-364.

4. Workowski K.A., Bolan G.A.: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 78-82.
5. IUSTI Europe: STI Treatment Pocket European Guidelines 2019. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/07/Pocket-Guideline2019.pdf>.

13.2.2. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* U NOWORODKÓW

- paciorkowce grupy B (ang. *Group B Streptococcus* - GBS) stanowią istotny czynnik etiologiczny wczesnych zakażeń u noworodków
- czynnikiem ryzyka zakażenia jest kolonizacja dróg rodnych i przewodu pokarmowego matki
- około 50% kobiet, które są skolonizowane GBS może przenieść drobnoustroj na noworodka w czasie porodu
- u 1-2% tych noworodków może dojść do rozwoju wczesnego zakażenia, jeżeli nie została podana profilaktyka okołoporodowa [1]

Diagnostyka mikrobiologiczna [1-4]:

- rutynowo należy wykonać posiew wymazu z pochwy i odbytu w kierunku GBS; posiew należy wykonać między 35 0/7 a 37 6/7 tygodniem ciąży
- w przypadku pacjentek uczulonych na β -laktamy należy wykonać oznaczenie wrażliwości na klindamycynę i erytromycynę
- według ACOG (2019) bardziej optymalne jest pobieranie wymazu od 36 0/7 tygodnia ciąży, który pozwala na zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania wyniku w 5-tygodniowym okienku przed porodem (do 41 0/7 tygodnia ciąży); nieznany status GBS przed 37 tygodniem ciąży z założenia jest wskazaniem do zastosowania profilaktyki okołoporodowej
- badanie metodą amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT) wymazu z pochwy i odbytu w kierunku GBS wykonuje się u pacjentek w trakcie porodu, u których wynik badania przesiewowego nie jest znany lub jest niedostępny

Profilaktyka antybiotykowa [1,3,5-6]:

Profilaktyka GBS zalecana jest w następujących przypadkach:

- inwazyjne zakażenie GBS u noworodka z poprzedniej ciąży
- dodatni posiew w kierunku GBS uzyskany w 35 0/7 tygodniu ciąży lub później (z wyj. elektywnego cesarskiego cięcia u kobiety z nienaruszonymi błonami płodowymi)
- bakteruria GBS w dowolnym trymestrze aktualnej ciąży (bez względu na liczbę CFU/ml)
- nieznany status GBS na początku porodu (posiew w trakcie, nieznany wynik) i jedno z poniższych:
 - poród przed 37 0/7 tygodniem ciąży
 - PPRM lub pęknięte błony płodowe > 18 godz.
 - temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (jeśli podejrzewane jest zakażenie wewnątrzmaciczne, zamiast profilaktyki należy zastosować antybiotyk o szerszym spektrum, obejmującym również GBS)
 - dodatni wynik testu NAAT dla GBS
 - wynik NAAT ujemny, ale występują czynniki ryzyka (tj. poród < 37 0/7 tygodnia ciąży, pęknięcie błon płodowych ≥ 18 godz. lub temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
 - znany pozytywny status GBS w poprzedniej ciąży (kolonizacja w poprzedniej ciąży stanowi zwiększone ryzyko zakażenia i zasadne jest rozważenie wdrożenia profilaktyki, co pozostaje do decyzji lekarza)

Profilaktyka GBS nie jest zalecana w przypadku:

- kolonizacji GBS podczas poprzedniej ciąży (chyba, że status kolonizacji w obecnej ciąży nie jest znany w momencie porodu o czasie, wówczas podanie profilaktyki pozostaje decyzją lekarza)

- ujemnego posiewu z pochwy i odbytu w kierunku GBS uzyskanego w 35 0/7 tygodniu ciąży lub później
- cięcie cesarskie wykonane przed porodem u kobiety z nienaruszonymi błonami płodowymi, niezależnie od statusu kolonizacji GBS lub wieku ciążowego
- ujemny posiew z pochwy i odbytu w kierunku GBS uzyskany w 36 0/7 tygodniu ciąży lub później, niezależnie od śródporodowych czynników ryzyka
- nieznan status GBS na początku porodu, wynik NAAT ujemny i brak śródporodowych czynników ryzyka (tj. ciąża < 37 0/7 tygodni, pęknięcie błon płodowych co najmniej 18 godz. lub temperatura matki 38°C lub wyższa)

Antybiotykoterapia profilaktyczna [1,3,5-6]:

- antybiotyki I wyboru:
 - penicylina G: pierwsza dawka 5 mln j.m. i.v., następnie 3 mln j.m. co 4 godz. i.v. aż do zakończenia porodu
 - alternatywnie - ampicylina (należy pamiętać o szerokim spektrum działania ampicyliny): pierwsza dawka 2 g i.v., następnie 1 g co 4 godz. i.v. do zakończenia porodu
- antybiotyki stosowane w przypadku uczulenia na penicyliny:
 - należy zweryfikować lekowrażliwość paciorkowców na klindamycynę i erytromycynę oraz rodzaj uczulenia (typu I - tj. anafilaksja lub typu III - wysypka skórna bez anafilaksji)
 - uczulenie typu III (wysypka skórna bez anafilaksji): cefazolina I dawka 2 g i.v., następnie 1 g co 8 godz. i.v.
 - uczulenie typu I (anafilaksja): klindamycyna 900 mg co 8 godz. i.v.; jeżeli GBS jest oporny na klindamycynę zalecane jest podanie wankomycyny 20 mg/kg co 8 godz. i.v. (maksymalna dawka jednorazowa 2 g, minimalny czas infuzji 1 godz. przy dawce 1 g lub 500 mg/30min w przypadku zastosowania dawki > 1 g)
 - w przypadku braku informacji na temat uczulenia na β -laktamy należy rozważyć następujące opcje:
 - wykonanie testu skórnoego
 - podanie cefalosporyny
 - podanie klindamycyny, jeżeli szczep jest wrażliwy na klindamycynę
 - podanie wankomycyny, jeżeli szczep jest oporny na klindamycynę

Polecane rekomendacje:

- Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns. ACOG Committee Opinion No. 797. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e51-72.
- SCOG Clinical Practice Guideline: Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 482-486.

Piśmiennictwo:

1. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns. ACOG Committee Opinion No. 797. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e51-72.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej. Dz.U. 2018 poz. 1756. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180001756/O/D20181756.pdf>
3. SOCG Clinical Practice Guideline: The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal Disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35: 939-944.
4. Verani J., McGee L., Schrag S.: Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1-32.

5. SCOG Clinical Practice Guideline: Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 482-486.
6. Hughes R.G., Brocklehurst P., Steer P.J. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. *BJOG* 2017; 124: e280-e305.

13.2.3. STOSOWANIE ANTIBIOTYKÓW W PRZEDWCZESNYM PĘKNIĘCIU BŁON PŁODOWYCH

- termin PROM oznacza pęknięcie błon płodowych przed rozpoczęciem się czynności skurczowej (ang. *Prelabor Rupture Of Membranes* – PROM)
- przedwczesne pęknięcie błon płodowych (ang. *Preterm Prelabor Rupture Of Membranes* - PPRM) odnosi się do PROM przed 37 0/7 tygodniem ciąży i jest odpowiedzialny za około jedną trzecią porodów przedwczesnych

PROM (37 0/7 tydzień ciąży lub później) [1]:

- rutynowa profilaktyka antybiotykowa w PROM $\geq$ 37 tygodnia ciąży nie zmienia częstości *chorioamnionitis*, *endometritis* oraz nie wydłuża czasu od PROM do porodu (średnia różnica 0.5 godz.), nie zmniejsza ryzyka sepsy noworodków lub okołoporodowego zgonu
- wskazana rutynowa profilaktyka GBS

PPROM (poniżej 37 tyg. ciąży) [1]:

- późne PPRM (34 0/7 - 36 6/7): postępowanie jak w PROM lub do rozważenia profilaktyka antybiotykowa wydłużająca czas trwania ciąży
- PPRM $<$ 33 6/7 tygodnia ciąży: profilaktyka antybiotykowa według poniższego schematu i profilaktyka GBS, jeśli istnieje do niej wskazanie

Diagnostyka mikrobiologiczna [1-2]:

- posiew wymazu z pochwy i odbytu w kierunku GBS
- jeśli wcześniej w ciąży stwierdzono u pacjentki chorobę przenoszoną drogą płciową (ang. *Sexually Transmitted Infection* – STI) lub pacjentka jest w grupie ryzyka STI – należy wykonać w trzecim trymestrze badania w kierunku: HIV, kiły, chłamydii, rzeżączki, WZW B i WZW C
- u pacjentek $<$ 25 roku życia: należy wykonać badanie w kierunku *Chlamydia trachomatis*
- do rozważenia diagnostyka bakteryjnej waginozy

Profilaktyka antybiotykowa w PPRM [1,3-5]:

- antybiotyki I wyboru:
 - azytromycyna (1 g p.o.) jednorazowo wraz z ampicyliną (2 g co 6 godz. i.v.) przez pierwsze 48 godz., następnie amoksylicyna (500 mg co 8 godz. p.o.) przez kolejnych 5 dni
- antybiotyki stosowane w przypadku uczulenia na penicyliny:
 - uczulenie typu I (anafilaksja): azytromycyna (1 g p.o. jednorazowo) wraz z klindamycyną (900 mg co 8 godz. i.v. przez 48 godz.) wraz z gentamycyną (5 mg/kg co 24 godz. i.v. - wg aktualnej masy ciała przez 48 godz.), następnie: klindamycyna (300 mg co 8 godz. p.o. przez 5 dni)
 - uczulenie typu I i oporność GBS na klindamycynę: azytromycyna (1 g p.o. jednorazowo) wraz z wankomycyną (20 mg/kg co 8 godz. i.v.; maksymalna pojedyncza dawka 2 g przez 48 godz.)

Polecane rekomendacje:

- ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology* 2018; 131: 1163-1164.

Piśmiennictwo:

1. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology* 2018; 131: 1163-1164.
2. Workowski K.A., Bolan G.A.: Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
3. Navathe R., Schoen C.N., Heidari P. i wsp.: Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221:144.e1-8.
4. Saccone G., Berghella V. Antibiotic prophylaxis for term or near-term premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:627.e1-9.
5. Towers C.V., Weitz B.: Transplacental passage of vancomycin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 1021-1024.

13.2.4. ZAKAŻENIE WEWNĄTRZOWODNIOWE I POPORODOWE ENDOMETRITIS

- zakażenie wewnątrzowodniowe lub błon płodowych (ang. *Intra Amniotic Infection* - IAI; *chorioamnionitis*) jest ostrym zapaleniem błon płodowych, zazwyczaj z powodu zakażenia wstępującego o bakteryjnej etiologii mieszanej
- rozpoznanie stawia się w oparciu o objawy kliniczne, diagnostykę mikrobiologiczną lub badanie histopatologiczne
- zapalenie błon płodowych może przebiegać bez naruszenia ciągłości błon (*Ureaplasma spp.* i *Mycoplasma spp.*)
- IAI rzadko jest następstwem krwio pochodnego rozsiewu (*Listeria monocytogenes*)

Diagnostyka mikrobiologiczna [1]:

- rozpoznanie zakażenia wewnątrzowodniowego można obiektywnie postawić na podstawie hodowli płynu owodniowego i/lub barwienia metodą Grama, jednakże w większości przypadków diagnoza jest ustalana w czasie porodu przede wszystkim na podstawie objawów klinicznych

Antybiotykoterapia chorioamnionitis [1-4]:

- leczenie I wyboru:
 - ampicylina 2 g co 6 godz. i.v. wraz z gentamycyną 1,5 mg/kg co 8 godz. i.v. (I dawka 2 mg/kg) lub 5 mg/kg co 24 godz. i.v.
- antybiotyki stosowane w przypadku uczulenia na penicyliny:
 - uczulenie typu III (wysypka skórna bez anafilaksji): cefazolina 2 g co 8 godz. i.v. wraz z gentamycyną 1,5 mg/kg co 8 godz. i.v. (I dawka 2 mg/kg) lub 5 mg/kg co 24 godz. i.v.
 - uczulenie typu I (anafilaksja): klindamycyna 900 mg co 8 godz. i.v. lub wankomycyna 1 g co 12 godz. i.v. wraz z gentamycyną 1,5 mg/kg co 8 godz. i.v. (I dawka 2 mg/kg) lub 5 mg/kg co 24 godz. i.v.
 - w przypadku porodu drogą cięcia cesarskiego wskazane jest podanie dodatkowej dawki jednego z powyższych schematów oraz dodanie co najmniej jednej dawki antybiotyku aktywnego wobec beztlenowców: klindamycyny 900 mg i.v. lub metronidazolu 500 mg i.v.
 - w przypadku porodu siłami natury nie jest wymagane podanie dodatkowej dawki jednego z powyższych schematów; jeżeli jednak została ona podana, nie należy dodawać do niej klindamycyny
- leczenie alternatywne:
 - ampicylina/sulbaktam 3 g co 6 godz. i.v.
 - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 8 godz. i.v.
 - cefotetan 2 g co 12 godz. i.v. (lek niedostępny w Polsce)

- cefoksytyna 2 g co 8 godz. i.v. (lek niedostępny w Polsce)
- ertapenem 1 g co 24 godz. i.v.
 - w przypadku porodu drogą cięcia cesarskiego wskazane jest podanie dodatkowej dawki jednego z powyższych schematów
 - w przypadku porodu siłami natury nie jest wymagane podanie dodatkowej dawki jednego z powyższych schematów

Antybiotykoterapia poporodowego *endometritis* [1-4]:

- klindamycyna 900 mg co 8 godz. i.v. wraz z gentamycyną 5 mg/kg co 24 godz. i.v.; jeśli objawy nie ustępują po 48-72 godz. należy dołączyć ampicylinę lub wankomycynę
- w niewydolności nerek: ampicylina/sulbaktam 1,5 g co 6 godz. i.v. lub klindamycyna 900 mg co 8 godz. i.v. wraz z cefalosporyną II generacji
- w sytuacji współistniejącej kolonizacji GBS: dodanie ampicyliny do klindamycyny i gentamycyny lub zastosowanie ampicyliny z sulbaktamem
- czas stosowania antybiotyku: 24-48 godz. od momentu ustąpienia objawów

Polecane rekomendacje:

- ACOG Committee opinion: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. Number 712, August 2017 (Reaffirmed 2019). <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Intrapartum-Management-of-Intraamniotic-Infection?IsMobileSet=false>.

Piśmiennictwo:

1. ACOG Committee opinion: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. Number 712, August 2017 (Reaffirmed 2019). <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Intrapartum-Management-of-Intraamniotic-Infection?IsMobileSet=false>.
2. Chapman E., Reveiz L., Illanes E. i wsp.: Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD010976.
3. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J.P.: Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD001058.
4. Mackeen A.D., Packard R.E., Ota E. i wsp.: Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2:CD001067.

13.3. ZAKAŻENIA W NEONATOLOGII

Najczęściej występującym zakażeniem u noworodków jest sepsa

- sepsa u noworodka jest najczęściej definiowana jako stan kliniczny charakteryzujący się występowaniem objawów klinicznych których przyczyną jest ogólnoustrojowa reakcja zapalna powstająca pod wpływem zakażenia bakteryjnego; potwierdzeniem rozpoznania jest dodatni wynik badania bakteriologicznego krwi; ujemny wynik badania mikrobiologicznego nie wyklucza jednak rozpoznania sepsy [1,2,3]
- zakażenia u noworodków z praktycznego punktu widzenia, ułatwiającego dobór antybiotykoterapii, dzielą się na zakażenia wczesne oraz zakażenia późne
- **zakażenie wczesne (ang. *early onset sepsis* - EOS)** jest definiowane jako zakażenie potwierdzone dodatnim posiewem krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego lub innego jałowego w normalnych warunkach płynu ustrojowego, do którego dochodzi w ciągu 72 godz. lub przez 6 dni od urodzenia, gdy etiologię stanowi *Streptococcus agalactiae* (ang. *Group B Streptococcus*- GBS)

- główne drogi zakażenia w EOS:
 - droga wstępująca (najczęstsza) - z dróg rodnych matki przez zakażenie płynu owodniowego i/lub w czasie porodu
 - przełożyskowe zakażenie krwiopochodne
- **zakażenie późne (ang. *late onset sepsis* - LOS)** to zakażenie występujące po 3 lub 7 dobie życia (jeśli przyczyną jest GBS) i jest najczęściej wywoływane przez bakterie nabyte w środowisku szpitalnym lub domowym

Uwagi ogólne:

- zachorowalność na sepsę o wczesnym początku znacznie się zmniejszyła w ciągu ostatnich 20 lat w związku ze stosowaniem śródporodowej profilaktyki antybiotykowej; w krajach rozwiniętych ocenia się, że u noworodków urodzonych o czasie częstość EOS wynosi 0,4-0,8/1.000 żywych urodzeń; wczesna sepsa nadal jednak pozostaje główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności noworodków, zwłaszcza urodzonych przedwcześnie i z niską masą urodzeniową ciała [3,5-6]
- częstość występowania zakażeń zarówno o wczesnym jak i późnym początku jest powiązana z wiekiem ciążowym w dniu urodzenia; jest ona istotnie wyższa u wcześniaków i tym wyższa im niższy wiek płodowy w dniu porodu; wcześniactwo stanowi najważniejszy czynnik ryzyka wystąpienia zakażenia u noworodka [3,6]
- rozpoznanie EOS jest problematyczne z uwagi na: trudności w interpretacji początkowych objawów klinicznych i wyników badań dodatkowych (nie wykazują wystarczającej czułości i swoistości), konieczność oczekiwania na wyniki badań mikrobiologicznych przy jednoczesnym znacznym ryzyku zachorowalności i śmiertelności; brak konsensusu w istniejących wytycznych postępowania i obawy przed możliwymi konsekwencjami wynikającymi z opóźnienia leczenia prowadzą do nadmiernego stosowania antybiotyków i wydłużania czasu hospitalizacji [1,3,8-9]

Rozpoznanie zakażenia:

- najczęściej stwierdzane objawy kliniczne, które mogą sugerować zakażenie to:
 - okołoporodowe objawy niedotlenienia u płodu/norodka: tachykardia płodu, ocena w skali Apgar < 5 pkt. w 5 minucie życia
 - narastające objawy niewydolności oddechowej i krążenia
 - *tachypnoe*
 - konieczność zastosowania terapii oddechowej i tlenoterapii
 - tachykardia lub bradykardia
 - temperatura ciała > 38°C lub < 36,3°C
 - wczesna nasilona żółtaczka
 - niechęć do jedzenia, nietolerancja karmienia, wymioty
 - senność, pobudzenie, niepokój, drgawki
 - zaburzenia perfuzji obwodowej
 - obecność wybroczyn [1,6]
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) za objawy oznaczone „czerwonymi flagami” stanowiące wskazanie do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku zakażenia i rozpoczęcia leczenia uważa:
 - zaburzenia oddychania rozpoczynające się po 4 godzinie życia
 - drgawki
 - konieczność stosowania mechanicznej wentylacji u donoszonych noworodków
 - objawy wstrząsu
 - w zakażeniach o ciężkim przebiegu dodatkowo obserwuje się: kwasicę metaboliczną, hipotensję, nadciśnienie płucne
- objawy kliniczne zwykle występują w czasie pierwszych 6 godzin, większość jest stwierdzana w ciągu pierwszych 48 godzin życia [3,7,10]

- w celu zmniejszenia częstości stosowania antybiotyków Amerykańska Akademia Pediatrii (ang. *American Academy of Pediatrics* - AAP) zaleca przyjęcie 2 strategii postępowania w przypadku podejrzenia zakażenia o wczesnym początku zależnych od dojrzałości noworodków:
 - dla noworodków urodzonych ≥ 35 0/7 tygodnia ciąży
 - dla noworodków urodzonych ≤ 34 6/7 tygodnia ciąży [2,5]

Czynniki ryzyka zakażenia wczesnego:

- główne czynniki ryzyka EOS stanowią:
 - poród przed 37 tygodniem ciąży
 - kolonizacja dróg rodnych matki *Streptococcus agalactiae*
 - rozpoznanie zakażenia wewnątrzrodniowego u matki (na podstawie obecności temperatury w czasie porodu - jednorazowy pomiar $\geq 39^{\circ}\text{C}$ lub temperatura $38,0\text{--}38,9^{\circ}\text{C}$ trwająca powyżej 30 minut - lub położniczej diagnozy *chorionamnionitis*)
 - przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego PROM ≥ 18 godz.
 - zakażenie układu moczowego u matki w czasie ciąży [4-6,10]

A. Postępowanie w grupie noworodków urodzonych o czasie i późnych wcześniaków:

- u noworodków urodzonych ≥ 35 0/7 tygodnia ciąży AAP, NICE i Polskie Towarzystwo Neonatologiczne zalecają podejmowanie decyzji o zastosowaniu antybiotyków w oparciu o:
 - analizę wieku płodowego
 - czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia
 - sposób zastosowania śródporodowej profilaktyki antybiotykowej
 - przede wszystkim o powtarzaną ocenę stanu ogólnego uzupełnioną o badania laboratoryjnych wykładników zakażenia takich jak:
 - morfologia z rozmazem
 - stosunek form młodych do całkowitej liczby leukocytów (I:T)
 - w wybranych sytuacjach CRP i/lub PCT [1,4,7-8]
- u wszystkich noworodków z klinicznymi objawami sepsy zaleca się:
 - wykonanie posiewu krwi
 - oznaczenie laboratoryjnych wykładników zakażenia
 - ocenę wskazań do wykonania badania płynu mózgowo-rdzeniowego
 - w zakażeniach późnych należy dodatkowo pobrać posiew moczu
 - zastosowanie antybiotykoterapii [1,4-5,7-8,10]
- u noworodków urodzonych o czasie i późnych wcześniaków, w dobrym stanie ogólnym, bez objawów klinicznych, z obecnymi w wywiadzie czynnikami ryzyka (w tym *chorioamnionitis*/ zakażenie wewnątrzrodniowe) ryzyko wczesnej sepsy jest bardzo małe [11-12]
- dotychczasowe zalecenia CDC z 2010 roku i AAP z 2012 roku rozpoczynania antybiotykoterapii bezpośrednio po urodzeniu u wszystkich noworodków urodzonych przez matki z podejrzeniem lub rozpoznaniem *chorioamnionitis* wiązały się ze stosowaniem antybiotyków w grupie, w której ryzyko EOS jest niskie [13-14]; oceniono, że w tej grupie pacjentów wśród noworodków urodzonych o czasie należałoby leczyć 450 dzieci na 1 przypadek potwierdzonej EOS
- w aktualnych rekomendacjach AAP jedną z dopuszczalnych strategii postępowania w tej grupie pacjentów jest podejmowanie decyzji o rozpoczęciu antybiotykoterapii na podstawie oceny stanu ogólnego poprzez powtarzane badanie przedmiotowe [4,12] - przeprowadzone badania kliniczne potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania [4,15]

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego (PTN) z 2019 roku:

- wytyczne PTN zalecają stosowanie antybiotyków u wszystkich noworodków w sytuacji braku antybiotykoterapii w trakcie porodu u wysoko gorączkującej matki, jeśli nie ma aktualnych danych o kolonizacji paciorkowcem grupy B [16]
 - w sytuacji kiedy w wywiadzie obecne są czynniki ryzyka:
 - przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego (PROM) > 18 godz.
 - *chorioamnionitis*
 - brak lub niepełna okołoporodowa profilaktyka antybiotykowa
- u noworodków urodzonych ≥ 34 tygodnia ciąży bez klinicznych objawów zakażenia rekomendowane przez PTN postępowanie obejmuje:
- pobranie posiewu krwi po urodzeniu
 - oznaczenie morfologii krwi z rozmazem (ocena liczby leukocytów, wskaźnika I:T) oraz CRP pomiędzy 6-12 godziną życia
 - obserwację bez stosowania antybiotyków
- w zależności od uzyskanych wyników zaleca się następujące postępowanie:
 - w przypadku dodatniego posiewu krwi: wykonanie punkcji lędźwiowej i zastosowanie antybiotyków
 - w przypadku ujemnego posiewu krwi, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u dzieci w dobrym stanie ogólnym: wskazana dalsza obserwacja dziecka do czasu normalizacji badań laboratoryjnych
 - w przypadku ujemnego posiewu krwi, prawidłowych wyników badań laboratoryjnych u dzieci w dobrym stanie ogólnym: wskazanie do wypisania dziecka do domu [1]

B. Postępowanie w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie ≤ 34 6/7 tygodnia ciąży:

- autorzy wytycznych AAP sugerują podział pacjentów na 2 grupy: niskiego lub wysokiego ryzyka EOS w zależności od okoliczności będących przyczyną przedwczesnego porodu

Grupa niskiego ryzyka EOS:

- kryteria kwalifikujące do grupy o niskim ryzyku EOS:
 - zakończenie ciąży ze wskazań położniczych takich jak: stan przedrzucawkowy, niewydolność łożyska lub z powodu innych nieinfekcyjnych przyczyn
 - poród drogą cięcia cesarskiego
 - brak czynności porodowej i prób wywołania porodu, zachowany pęcherz płodowy
- postępowanie wstępne może polegać na:
 - nie wykonywaniu badań laboratoryjnych
 - nie stosowaniu empirycznej antybiotykoterapii
 - wykonaniu posiewu krwi i monitorowaniu stanu ogólnego
- dalsze postępowanie w przypadku braku poprawy po wstępnej stabilizacji lub ciężkiego, niestabilnego stanu ogólnego - zastosowanie empirycznej antybiotykoterapii może być uzasadnione, ale nie jest obowiązkowe
- noworodki należące do tej grupy, które urodziły się siłami natury lub cięciem cesarskim po próbie indukcji porodu i/lub odpłynięciu płynu owodniowego przed porodem są narażone na takie same czynniki ryzyka EOS, jak inne noworodki
- jeśli w czasie porodu nasuną się obawy dotyczące możliwego zakażenia, dziecko powinno być leczone tak jak wcześniaki z grupy wysokiego ryzyka; akceptowane jest również postępowanie polegające na pobraniu posiewu krwi i zastosowaniu antybiotyków tylko u dzieci z objawami niewydolności oddechowej i/lub krążenia po urodzeniu

Grupa wysokiego ryzyka EOS:

- kryteria kwalifikujące do grupy o wysokim ryzyku EOS:
 - noworodki urodzone przedwcześnie z powodu niewydolności cieśniowo-szyjkowej, „samoistnego” przedwczesnego porodu, przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego, *chorioamnionitis*/ zakażenia wewnątrzowodniowego i/lub

stwierdzenia zaburzeń w dobrostanie płodu

- powikłania ciąży i zaburzenia dobrostanu płodu mogą w tych przypadkach wynikać z zakażenia wewnątrzodnieniowego
 - zalecane postępowanie to wykonanie posiewu krwi oraz rozpoczęcie antybiotykoterapii
 - wykonanie punkcji lędźwiowej i posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego przed rozpoczęciem antybiotykoterapii należy rozważyć u dzieci, u których stan kliniczny na to pozwala i nie spowoduje to opóźnień leczenia [5]
 - w zaleceniach PTN (2019) dotyczących postępowania u noworodków < 34 tygodnia ciąży bez jednoznacznych klinicznych objawów zakażenia obecność takich czynników ryzyka jak:
 - PROM >18 godz.
 - *chorioamnionitis*
 - brak lub nieprawidłowa śródpłodowa profilaktyka antybiotykowa
- jest wskazaniem do pobrania posiewu krwi po urodzeniu oraz wykonania badań laboratoryjnych pomiędzy 6–12 godziną życia (liczba leukocytów, I:T, CRP) oraz zastosowania antybiotyków o szerokim spektrum
- w zależności od uzyskanych wyników zaleca się następujące postępowanie:
 - w przypadku dodatniego posiewu krwi: wykonanie punkcji lędźwiowej i zastosowanie antybiotyków
 - w przypadku ujemnego posiewu krwi, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u dzieci w dobrym stanie ogólnym: kontynuacja antybiotykoterapii do czasu normalizacji badań laboratoryjnych
 - w przypadku ujemnego posiewu krwi, prawidłowych wyników badań laboratoryjnych u dzieci w dobrym stanie ogólnym: odstawić antybiotyk i kontynuować hospitalizację do czasu wypisu do domu [1]

Diagnostyka mikrobiologiczna:

- posiewy krwi:
 - powinien być pobierany zawsze przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami, mimo, że pobieranie posiewów krwi jest często trudne a jego wynik (w szczególności jeśli chodzi o gronkowce koagulazo-ujemne) może być jedynie zanieczyszczeniem [1,3-7,10,16]
 - czułość posiewów krwi spada wyraźnie, jeżeli objętość krwi jest zbyt mała
 - wskazane jest pobranie ≥ 1 ml krwi do każdego z podłoży do posiewów krwi
 - pobranie 0,5 ml zamiast 1 ml krwi zmniejsza czułość posiewu krwi o 10-40%
 - czas potrzebny do uzyskania dodatniego posiewu krwi dla paciorkowców grupy B i *Escherichia coli* w 96% nie przekracza 36 godz., dla gronkowców koagulazo-ujemnych - 48 godz.
 - stosowanie u matki antybiotykoterapii nie ma wpływu na czas uzyskania dodatniego posiewu krwi [17,18]
 - w badaniu Ottolini i wsp. wykazano, że w oddziałach, w których stosowana jest śródpłodowa profilaktyka antybiotykowa wykonywanie posiewów krwi nie jest pomocne w rozpoznawaniu wczesnej sepsy u noworodków ≥ 35 tygodnia ciąży w dobrym stanie ogólnym, bez objawów klinicznych wskazujących na zakażenie, nawet jeśli stwierdza się jeden lub więcej czynników ryzyka zakażenia; najważniejsza jest dokładna obserwacja kliniczna [19]
- posiew płynu mózgowo-rdzeniowego:
 - płyn powinien być pobierany u dzieci z podejrzeniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz dodatkowo:
 - w przypadkach stwierdzenia dodatniego posiewu krwi
 - u dzieci z wysokim ryzykiem sepsy związanym z obecnością typowych objawów klinicznych i odchył w badaniach laboratoryjnych
 - braku poprawy stanu ogólnego pomimo leczenia prawidłowo dobranymi antybiotykami
 - wykonywanie punkcji lędźwiowej jedynie z powodu obecności czynników ryzyka zakażenia wczesnego u noworodków w dobrym stanie ogólnym nie jest zalecane [4,20-21]
- mocz:

- należy pobrać w zakażeniach o późnym początku
- wymazy powierzchniowe:
 - z ucha zewnętrznego, gardła, odbytu lub skóry - nie powinny być wykonywane; charakteryzują się niską czułością i bardzo niską swoistością; w zdecydowanej większości przypadków w hodowli stwierdzane są drobnoustroje, które nie stanowią przyczyny zakażenia, a jedynie są odzwierciedleniem kolonizacji [22-23]; w szczególnych sytuacjach wymazy powierzchniowe można traktować jako badanie przesiewowe w kierunku kolonizacji wielolekoopornym drobnoustrojem przy przyjęciu z innego ośrodka lub w trakcie hospitalizacji a nie jako diagnostykę zakażenia

Antybiotykoterapia – założenia ogólne:

- przed podaniem antybiotyku zawsze należy pobrać krew na posiew, a także w zależności od sytuacji klinicznej: płyn mózgowo-rdzeniowy i mocz
- wczesne zastosowanie antybiotyków w sepsie noworodkowej zmniejsza śmiertelność
- w sepsie z zaburzeniami perfuzji antybiotykoterapię należy rozpocząć w ciągu 1 godziny [1]
- częste stosowanie antybiotyków wiąże się z wieloma niekorzystnymi aspektami:
 - w grupie noworodków z ekstremalnie małą masą urodzeniową (< 1.000 g), u których nie stwierdzono dodatniego posiewu krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, antybiotykoterapia rozpoczynana w okresie do 3 dni od urodzenia zwiększa ryzyko martwiczego zapalenia jelit oraz zgonu; częstość powikłań zwiększała się z każdym dniem trwania antybiotykoterapii [24]
 - w grupie noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała (< 1.500 g) każdy dodatkowy dzień antybiotykoterapii w ciągu pierwszych dwóch tygodni powodował wzrost ryzyka zachorowania na późną sepsę, martwicze zapalenie jelit oraz zgonu [25]
 - w licznych badaniach wykazano wyraźny niekorzystny wpływ stosowania antybiotyków na skład mikrobioty jelitowej i ryzyko selekcji wieloopornych drobnoustrojów u noworodków [16,26-29]
 - stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania (cefalosporyn III generacji i karbapenemów) stanowi istotny czynnik ryzyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u noworodków urodzonych przedwcześnie [29-30]
- ze względu na brak danych potwierdzających skuteczność nie należy podawać antybiotyków profilaktycznie u noworodka z powodu obecności czynników ryzyka, takich jak:
 - mała urodzeniowa masa ciała
 - leczenie respiratorem
 - obecność linii naczyniowej centralnej [16]

Antybiotykoterapia zakażeń wczesnych:

- antybiotykoterapia zakażeń wczesnych powinna obejmować swoim spektrum *Streptococcus agalactiae* i *Escherichia coli*, a równocześnie nie posiadać zbyt szerokiego spektrum działania
- wybór antybiotyków do leczenia zakażeń wczesnych ma wpływ na etiologię zakażenia późnego; im szersze spektrum poprzedniej terapii, tym trudniej dobrać skuteczny antybiotyk w późniejszym zakażeniu [31]
- PTN, AAP oraz NICE rekomendują w terapii empirycznej EOS stosowanie ampicyliny lub penicyliny benzylowej i gentamycyny w skojarzeniu [1,4-5,7,32]
- u krytycznie chorych noworodków należy rozważyć zastosowanie w terapii empirycznej antybiotyków szerokospektralnych do czasu uzyskania wyniku posiewów [1,4,10]
- stosowanie cefalosporyn III i IV generacji należy ograniczać do leczenia zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych [1,32]
- nie jest zalecane stosowanie amikacyny zamiast gentamycyny, gdyż *Escherichia coli* wykazuje podobną wrażliwość na oba antybiotyki - amikacynę należy rezerwować do leczenia zakażeń późnych powodowanych przez szpitalne patogeny Gram-ujemne zazwyczaj wrażliwe na amikacynę; w badaniach porównawczych nefrotoksyczność obu aminoglikozydów jest zbliżona, amikacyna częściej jednak powoduje uszkodzenie nerwu przedsionkowego [33-34]

- stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym oraz prawdopodobnie innych penicylin z inhibitorami jest nie tylko nieuzasadnione, ale również może być obciążone ryzykiem poważnych powikłań; co najmniej w 3 badaniach wykazano, że ekspozycja noworodka na amoksycylinę z kwasem klawulanowym w ciąży zwiększa ryzyko martwiczego zapalenia jelit [35-36]
- w większości sytuacji jeżeli antybiotyk został zastosowany w leczeniu zakażenia wczesnego i po 36–48 godz. posiewy krwi są ujemne, brak jest cech ogniskowego zakażenia i stan ogólny jest stabilny, to można go bezpiecznie odstawić [4,10,16,20,32,37]
- wielu badaczy zwraca uwagę na fakt, że nie należy wydłużać antybiotykoterapii wyłącznie z powodu nieprawidłowego wyniku jednego z badań laboratoryjnych np. CRP, ponieważ czułość i swoistość tych badań nie jest wystarczająca do postawienia pewnego rozpoznania zakażenia [1,4,20]
- brak jednoznacznych zaleceń dotyczących sytuacji kiedy antybiotyk zastosowano z powodu obecności objawów klinicznych i laboratoryjnych zakażenia natomiast posiew krwi jest jałowy (tzw. sepsa rozpoznana klinicznie)
- zalecana jest codzienna ewaluacja wskazań do stosowania antybiotyku
- czas stosowania antybiotyku:
 - najczęściej sugerowany czas leczenia to 7-14 dni [7,10,37]
 - jeżeli posiew krwi jest dodatni to czas leczenia zależy od etiologii, postaci zakażenia i stanu klinicznego
 - zakażenia wywołane przez *Staphylococcus aureus* powinny być leczone co najmniej 14 dni od pierwszego ujemnego posiewu (zazwyczaj wykonuje się go w 3 dniu leczenia)-ze względu na zdolność tych bakterii do tworzenia ognisk przerzutowych w innych narządach [7,10,37,53]

Antybiotykoterapia zakażeń późnych:

- wybór antybiotyku w zakażeniach późnych powinien odbywać się w oparciu o lokalną lekowrażliwość
- brak badań porównujących skuteczność poszczególnych grup antybiotyków stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu [39]
- brak badań, aby odpowiedzieć na istotne pytania dotyczące postępowania w zakażeniach późnych, takie jak:
 - czas stosowania antybiotyku
 - klasyfikacja jednorazowej izolacji gronkowców koagulazo-ujemnych z krwi jako zanieczyszczenia lub etiologii zakażenia
 - wskazania do usunięcia linii naczyniowej centralnej u noworodków z późną sepsą
- nadużywanie wankomycyny stanowi czynnik ryzyka powstawania zakażeń powodowanych przez enterokoki odporne na wankomycynę oraz epidemicznego szerzenia się tych drobnoustrojów w obrębie oddziału [32,37,39]
- gronkowce koagulazo-ujemne są najczęstszą przyczyną zakażeń krwi, jednak bardzo rzadko powodują zakażenie o bardzo ciężkim i piorunującym przebiegu (ok. 1%), co może sugerować możliwość ograniczenia empirycznego stosowania wankomycyny; najczęściej taki przebieg zakażenia jest związany z *Pseudomonas aeruginosa* (ok. 56% przypadków), rzadziej z *Enterobacterales* (13-19% przypadków); w innym badaniu wykazano, że gronkowce koagulazo-ujemne są przyczyną zgonu jedynie w 0,3% przypadków zakażeń krwi przez nie wywołanych, w porównaniu z 13% dla *Staphylococcus aureus* i 14% dla pałeczek Gram-ujemnych [40-41]
- wybór antybiotyku:

biorąc pod uwagę powyższe dane, w leczeniu empirycznym zakażeń późnych należy zastosować następujące antybiotyki:

 - do czasu uzyskania informacji dotyczących posiewu krwi w kierunku bakterii Gram-dodatnich: kloksacylinę a w ośrodkach częstym występowaniu MRSA glikopeptyd – zmodyfikować po otrzymaniu wyniku badania mikrobiologicznego
 - w kierunku bakterii Gram-ujemnych: wybór antybiotyku jest zależny od sytuacji epidemiologicznej oddziału: jeżeli to możliwe jako antybiotyk pierwszego rzutu należy stosować aminoglikozyd, którego wybór (gentamycyna, amikacyna, tobramycyna) jest zależny od lokalnej lekowrażliwości; karbapenemy powinny być zarezerwowane na sytuacje szczególne, głównie epidemicznego występowania bakterii Gram-ujemnych ESBL(+) [37]

- w standardach opieki nad noworodkiem w Polsce (2019) po rozpoznaniu sepsy z zaburzeniami perfuzji zaleca się deeskalację antybiotykoterapii: początek - szerokie spektrum, np. karbapememy i wankomycyna, następnie zoptymalizowanie terapii w oparciu o uzyskane wyniki posiewów i lekowrażliwość [1]
- czas stosowania antybiotyku:
 - jeżeli nie stwierdza się objawów wskazujących na sepsę oraz nie stwierdza się zakażenia układowego (głównie zapalenia płuc, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych) oraz posiewy krwi są ujemne, można rozważyć odstawienie antybiotyków po 36-48 godz. [19,42]
 - w przypadku zakażenia krwi czas leczenia powinien wynosić 10-14 dni dla bakterii Gram-ujemnych, co najmniej 14 dni dla gronkowców złocistych i prawdopodobnie może być skrócony jedynie w zakażeniach wywołanych przez gronkowce koagulazo-ujemne [42]

Tabela 35. Dawkowanie dożylnie antybiotyków β -laktamowych u dzieci [43-44]

antybiotyk	wiek < 28 dni				wiek > 28 dni
	masa ciała < 2.000 g		masa ciała > 2.000 g		
	0-7 dni	8-28 dni	0-7 dni	8-28 dni	
ampicylina	100 mg/kg/d w 2 dawkach podzielonych	150 mg/kg/d w 3 dawkach podzielonych	150 mg/kg/d w 3 dawkach podzielonych	200 mg/kg/d w 4 dawkach podzielonych	200 mg/kg/d w 4 dawkach podzielonych
kloksacylina	50 mg/kg/d w 2 dawkach podzielonych	75 mg/kg/d w 3 dawkach podzielonych	75 mg/kg/d w 3 dawkach podzielonych	150 mg/kg/d w 4 dawkach podzielonych	150 mg/kg/d w 4 dawkach podzielonych
penicylina krystaliczna	100.000 j.m./kg/d w 2 dawkach podzielonych	225.000 j.m./kg/d w 3 dawkach podzielonych	150.000 j.m./kg/d w 3 dawkach podzielonych	200.000 j.m./kg/d w 4 dawkach podzielonych	200.000 j.m./kg/d w 4 dawkach podzielonych
cefotaksym	100 mg/kg/d w 2 dawkach podzielonych	150 mg/kg/d w 3 dawkach podzielonych	100 mg/kg/d w 2 dawkach podzielonych	150 mg/kg/d w 3 dawkach podzielonych	150 mg/kg/d* w 3 dawkach podzielonych

*w ciężkich zakażeniach zaleca się wyższe dawki (225-300 mg/kg w 3-4 dawkach podzielonych) [44-45]

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych:

- zapadalność w krajach rozwiniętych wynosi ok. 0,2-0,3 na 1.000 porodów [45-48]
- etiologię wczesnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych stanowią: *Streptococcus agalactiae* (50%), *Escherichia coli* (25%), inne pałeczki Gram-ujemne (8%) oraz *Listeria monocytogenes* (6%) [10]
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych dotyczy przede wszystkim noworodków urodzonych przedwcześnie; badanie dotyczące etiologii w grupie pacjentów z bardzo małą urodzeniową masą ciała wykazało, że głównymi czynnikami etiologicznym były gronkowce koagulazo-ujemne (48%) i *Staphylococcus aureus* (8%); najczęściej stwierdzanymi bakteriami Gram-ujemnymi były *Escherichia coli* (5%) i *Klebsiella spp.* (4%); częstość zakażeń GBS w tym badaniu wynosiła 2%
- wybór antybiotyku i dawkowanie przedstawiają tabele 36 i 37
- czas stosowania antybiotyku:
 - brak jest danych wynikających z randomizowanych badań wskazujących na optymalny czas leczenia
 - zalecany czas terapii liczony od uzyskania pierwszego jałowego wyniku posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego:
 - *Streptococcus agalactiae*: 14-21 dni
 - *Listeria monocytogenes*: 14-21 dni

- pałeczki Gram-ujemne: 21 dni [10,45]
- zaleca się kontrolne pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego na posiew po 24-48 godz. leczenia
- dłuższy czas terapii jest zalecany, jeśli stwierdza się ogniskowe objawy neurologiczne, które utrzymują się pomimo 14 dni antybiotykoterapii lub w badaniach obrazowych OUN stwierdza się zapalenie wyściółki komór zmniejszające ich światło, ropień mózgu, zmiany zapalnie-martwicze i niedokrwiennie (jako konsekwencję zakrzepów i zawałów) [46,48]

Tabela 36. Leczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków [46-47]

Etiologia	Antybiotykoterapia
terapia empiryczna: zakażenie okołoporodowe	ampicylina + cefotaksym + gentamycyna
terapia empiryczna: zakażenie szpitalne	ceftazydym + wankomycyna lub mero penem + wankomycyna
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ampicylina lub penicylina G
<i>Listeria monocytogenes</i>	ampicylina lub penicylina G
<i>Escherichia coli</i> i inne <i>Enterobacterales</i>	preferencja dla cefotaksymu meropenem – w zakażeniach pałeczkami ESBL(+)
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	kloksacylina
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	wankomycyna

Tabela 37. Dawkowanie antybiotyków w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków urodzonych > 32 tyg. ciąży [51]

Antybiotyk	0-7 dni życia	8-28 dni życia
ampicylina	150-300 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych	300-400 mg/kg/dobę w 3-4 dawkach podzielonych
benzylpenicylina	150 000 j.m./kg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych	2000 000 j.m./kg/dobę w 4 dawkach podzielonych
cefotaksym	100-150 mg/kg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych	150-200 mg/kg/dobę w 3-4 dawkach podzielonych
wankomycyna	20-30 mg/kg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych	30-45 mg/kg/dobę w 3 -4 dawkach podzielonych
meropenem [52]	80 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych	120 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych

Leczenie inwazyjnych zakażeń powodowanych przez *Candida spp.* [50]:

- leczenie preferowane:
 - deoksycholan amfoterycyny B - 1 mg/kg/dobę
 - flukonazol dawka początkowa 25 mg/kg następnie 12 mg/kg/dobę (jeśli pacjent nie był uprzednio leczony tym lekiem)
- leczenie alternatywne:
 - formy lipidowe amfoterycyny B
 - echinokandyny - przy obecnych przeciwwskazaniach do stosowania innych leków

- czas leczenia: 2 tygodnie od ostatniego ujemnego kontrolnego posiewu krwi
- przy każdym podejrzeniu zakażenia *Candida spp.* należy pobrać płyn mózgowo-rdzeniowy na posiew oraz zbadać dno oka
- zaleca się usunięcie linii naczyniowej centralnej

Polecane rekomendacje:

- Lauterbach R.: Sepsa u noworodka. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie III (2019) zaktualizowane i uzupełnione. Red. Borszewska- Kornacka M.K., Borecka R. *Media Press Warszawa* 2019; 257-270.
- Maruniak-Chudek I., Lauterbach R., Tarko A.: Antybiotykoterapia noworodka z uwzględnieniem leczenia empirycznego. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie III (2019) zaktualizowane i uzupełnione. Red. Borszewska- Kornacka M.K., Borecka R. *Media Press Warszawa* 2019; 237-256.
- Lauterbach R.: Bakteryjne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodka. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie III (2019) zaktualizowane i uzupełnione. Red. Borszewska- Kornacka M.K., Borecka R. *Media Press Warszawa* 2019; 271-275.

Piśmiennictwo:

1. Lauterbach R.: Sepsa u noworodka. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie III (2019) zaktualizowane i uzupełnione. Red. Borszewska- Kornacka M.K., Borecka R. *Media Press Warszawa* 2019; 257-270.
2. Wynn J.L.: Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 135-140.
3. Klingenberg C., Kornelisse R.F., Buonocore G. i wsp.: Culture-negative early-onset neonatal sepsis- at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr* 2018; 6: 285.
4. Puopolo K.M., Benitz W.E., Zautis T.E. i wsp.: Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018; 142: e20182894.
5. Puopolo K.M., Benitz W.E., Zautis T.E. i wsp.: Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018; 142: e20182896.
6. Puopolo K.M., Lynfield R., Cummings J.J. i wsp.: Management of infants at risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics* 2019; 142: e20191881.
7. Osvald E.C., Prentice F.: NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014; 99: 98-100.
8. Van Herk W., Stocker M., Van Rossum A.M.: Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect* 2016; 72 Suppl: S77-S82.
9. Ramasethu J., Kawakita T.: Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2017; 22: 278-283.
10. Bedford R.A., Isaacs D.: Infection in the newborn. Rennie & Robertson's Textbook of Neonatology. Red. Rennie J.M. Churchill Livingstone Elsevier 2012; 1013-1033.
11. Benitz E.W., Wynn J.L., Polin R.A.: Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early-Onset Sepsis. *J Pediatr* 2015; 166: 1070-1074.
12. Higgins R.D., Saade G., Pollin R.A. i wsp.: Evaluation and management of women and newborns with maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of workshop. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 426-36.
13. Verani J.R., Mc Gee L., Schrag S.: Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease – Revised Guidelines from CDC 2010 MMWR. *Recomm Rep* 2010; 59: 1-36.
14. Pollin R.A., Papile L., Baley J. i wsp.: Management of neonates with suspected or proven early-onset bacteria sepsis.

- Pediatrics 2012; 129: 1006-1015.
15. Sahni M., Franco-Fuenmayor M.E., Shattuck K.: Management of Late Preterm and Term Neonates exposed to maternal Chorioamnionitis. *BMC Pediatr* 2019; 19: 282.
 16. Maruniak-Chudek I., Lauterbach R., Tarko A.: Antybiotykoterapia noworodka z uwzględnieniem leczenia empirycznego. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie III (2019) zaktualizowane i uzupełnione. Red. Borszewska-Kornacka M.K., Borecka R. *Media Press Warszawa* 2019; 237-256.
 17. Cantey J.B., Baird D.B.: Ending the culture of culture-negative sepsis in the neonatal ICU. *Pediatrics* 2017; 140:e20170044.
 18. Ur Rehman Durrani N., Rochow N., Alghami J. i wsp.: Minimum duration of antibiotic treatment base on blood culture in ruled out neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 528-532.
 19. Ottoolini M.C., Lundgren K., Mirkinson L.J. i wsp.: Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 430-4.
 20. Pollin R.A., Wattengerg K., Benitz W. i wsp.: The Conundrum of Early-Onset sepsis. *Pediatrics* 2014; 133: 1122-1123.
 21. Aleem S., Greenberg R.G.: When to include a lumbar puncture in the evaluation for neonatal sepsis. *Neoreviews* 2019; 20: e124-e134.
 22. Evans M.E., Schaffner W., Federspiel C.F. i wsp.: Sensitivity, specificity, and predictive value of body surface cultures in a neonatal intensive care unit. *JAMA* 1988; 259: 248-252.
 23. Dobson S.R., Isaacs D., Wilkinson A.R. i wsp.: Reduced use of surface cultures for suspected neonatal sepsis and surveillance. *Arch Dis Child* 1992; 67: 44-47.
 24. Cotten C.M., Taylor S., Stoll B. i wsp.: Prolonged duration of initial empiric antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 58-66.
 25. Cantey J.B., Pyle A.K., Wozniak B.S. i wsp.: Early antibiotic exposure and adverse outcome in preterm, very low birth weight infants. *J Pediatr* 2018; 203: 62-67.
 26. Nambiar S., Singh N.: Change in epidemiology of health care-associated infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 839-842.
 27. Pessoa-Silva C.L., Meurer Moreira B., Camara Almeida V. i wsp.: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J Hosp Infect* 2003; 53: 198-206.
 28. Cotten C.M.: Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 141-149.
 29. Flannery D.D., Puopolo K.M.: Neonatal antibiotic use: what are we doing and where shall we go? *Neoreviews* 2018; 19: e516-525.
 30. Esaiassen E., Fjalstad J.W., Juvet L.K. i wsp.: Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017; 72: 1858-1870.
 31. Isacss D.: Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F72-F74.
 32. Shane A.L., Sanchez P.J., Stoll B.J.: Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; 390: 1770-80.
 33. Stefaniuk E., Suchocka U., Bosacka K., Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1363-1369.
 34. Kahlmeter G., Dahlager J.I.: Aminoglycosides toxicity – a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13(suppl A): 9-22.
 35. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W.: ORACLE Collaborative Group: Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 979-988.
 36. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W.: ORACLE Collaborative Group: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 989-994.
 37. Bedford A.R.: Neonatal sepsis. *Paediatric and child health* 2015; 25: 271-275.

38. Gordon A., Jeffery H.E.: Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004501.
39. Rupp M.E., Marion N., Fey P.D. i wsp.: Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 301-303.
40. Karłowicz M.G., Buescher E.S., Surka A.E.: Fulminant late onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 2001; 106: 1387-90.
41. Issacs D.: A ten year, multicenter study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F89-F93.
42. Walker O., Kenny C.B., Goel N.: Neonatal sepsis. *Paediatric and Child Health* 2019; 29: 263-268.
43. Red BOOK 2012: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics 29th ed, 2012.
44. Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A. i wsp.: Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Warszawa 2011. www.antybiotyki.edu.pl.
45. Ku L.C., Boggess K.A., Cohen-Wolkowicz M.: Bacterial meningitis in the infant. *Clin Perinatol* 2015; 42: 29-45.
46. Heath P.T., Nik Yusoff N.K., Baker C.J.: Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F173-8.
47. Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L. i wsp.: Practice guidelines for management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-1284.
48. Lauterbach R.: Bakteryjne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodka. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie III (2019) zaktualizowane i uzupełnione. Red. Borszewska-Kornacka M.K., Borecka R. *Media Press Warszawa* 2019; 271-275.
49. Germovsek E., Lutsar I., Kipper K. i wsp.: Plasma and CSF pharmacokinetics of meropenem in neonates and young infants: results from the NeoMero studies. *J Antimicrobial Chemother* 2018; 73: 1908-1916.
50. Vasileiou E., Apsemidou A., Vyzantiadis T.A. i wsp.: Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines. *Curr Med Mycol* 2018; 4: 28-33.
51. American Academy of Pediatrics (AAP). In: Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.A., eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
52. Bradley J.S., Nelson J.D., Barnett E. i wsp.: Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 25th ed. American Academy of Pediatrics; 2019.
53. Hryniewicz W., Ozorowski T., Deptuła A.: Protokół postępowania z pacjentem, u którego stwierdzono bakterię *Staphylococcus aureus*. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Warszawa 2018. www.antybiotyki.edu.pl.

13.4. ZAKAŻENIA W PEDIATRII

13.4.1. ZAKAŻENIA UKŁADU ODDECHOWEGO U DZIECI

Uwagi ogólne:

- z wyjątkiem noworodków, etiologia pozaszpitalnego zapalenia (PZP) płuc u dzieci jest tym częściej wirusowa, im młodsze dziecko, a im starsze, tym częściej zakażenie powodowane jest przez bakterie atypowe
- wirusy są odpowiedzialne za 28-37% zapaleń płuc leczonych ambulatoryjnie u dzieci w wieku od urodzenia do 4 r. ż., 10-21% w wieku 5-9 lat i poniżej 4% w wieku 9-16 lat
- główną bakterią powodującą PZP u dzieci jest *Streptococcus pneumoniae*
- w dzieci hospitalizowanych z powodu bakteryjnego PZP *Streptococcus pneumoniae* jest odpowiedzialny za ok. 70% takich zakażeń
- drobnoustroje atypowe *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* są przyczyną odpowiednio 4-51% oraz

1-35% zapaleń płuc, występując częściej u dzieci powyżej 5 r. ż., a w niektórych badaniach stanowią one aż 80% przyczyn zapaleń płuc u dzieci między 10 a 16 r. ż.

1. Rekomendacje Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków: „Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego”, 2016 rok:

- **wskazania do hospitalizacji:**
 - ciężki przebieg z objawami sepsy i wstrząsu
 - niewydolność krążenia
 - liczba oddechów > 70/min u niemowląt i > 40/min u dzieci starszych - tętno > 160/min u niemowląt i > 140/min u dzieci starszych
 - leukocytoza > 20.000/ μ l lub < 5.000/ μ l
- **diagnostyka radiologiczna:**
 - RTG klatki piersiowej wskazane przy przyjęciu do szpitala:
 - u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym
 - brak poprawy stanu klinicznego pomimo leczenia
 - przy podejrzeniu powikłań
 - kontrolne RTG wskazane jest w przypadku stwierdzenia:
 - wysięku w jamie opłucnowej
 - niedodmy
 - cienia okrągłego
 - progresji choroby
 - brak widocznej przyczyny pogorszenia stanu w kontrolnym RTG jest wskazaniem do wykonania tomografii komputerowej
- **diagnostyka laboratoryjna:**
 - leukocytoza i inne wykładniki stanu zapalnego nie różnicują etiologii zakażenia
- **diagnostyka mikrobiologiczna:**
 - posiew krwi może być pomocny, gdy stan dziecka jest ciężki
 - brak wskazań do rutynowego posiewu płwociny u pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc
 - zaleca się pobranie płynu z opłucnej, gdy jest obecny
 - nie zaleca się rutynowego wykonywania badań serologicznych celem ustalenia etiologii
 - zaleca się badanie w kierunku RSV u dzieci poniżej 2 r.ż., dzieci z niedoborami odporności lub w przypadku oceny wskazań do wdrożenia izolacji
- **antybiotykoterapia:**
 - u dzieci w wieku między 4 m.ż. a 5 r.ż. chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc o łagodnym przebiegu i bez wysokiej gorączki można rozważyć rezygnację z podawania antybiotyków, ze względu na dominującą w tej grupie etiologię wirusową
 - u dzieci między 4 m.ż. a 5 r.ż. antybiotyk pierwszego rzutu powinien być skuteczny wobec *Streptococcus pneumoniae*
 - u dzieci między 5 a 15 r.ż. zaleca się stosowanie w I rzucie amoksycyliny, ampicyliny
 - makrolid powinien być dodany, jeżeli brak jest odpowiedzi na antybiotyk pierwszego rzutu, powinien być również zastosowany, gdy istnieje podejrzenie zakażenia o etiologii *Mycoplasma pneumoniae* lub *Chlamydia pneumoniae* i w ciężkich postaciach zakażeń

2. Rekomendacje IDSA z 2011 roku (planowana aktualizacja – 2021 r): “The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America”, dostępne na stronie internetowej www.idsociety.org; główne zagadnienia:

Tabela 38. Podsumowanie rekomendacji IDSA dot. postępowania u dzieci z pozaszpitalnym zapaleniem płuc.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE		
badanie	wskazania	siła zaleceń
posiew krwi	należy wykonać u dzieci z umiarkowanym lub ciężkim zakażeniem	silne
badanie w kierunku grypy	badanie tylko w uzasadnionych przypadkach	silne
badanie w kierunku <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	należy rozważyć wykonanie przy podejrzeniu tej etiologii	silne
badanie wskaźników stanu zapalnego	nie powinno być wykonywane do różnicowania etiologii bakteryjnej od wirusowej	silne
RTG klatki piersiowej przednio-tylne i boczne	powinno być wykonane u każdego pacjenta hospitalizowanego z powodu zapalenia płuc celem oceny powikłań	silne
LECZENIE		
wskazanie	antybiotyk	siła zaleceń
terapia antybiotykowa nie jest rutynowo konieczna u dzieci w wieku przedszkolnym, gdyż większość z tych zakażeń ma etiologię wirusową		silne
leczenie powinno być dopasowane do lokalnej wrażliwości pneumokoków	- u dzieci w pełni zaszczepionych przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typ b i <i>Streptococcus pneumoniae</i>: amoksycylina lub ampicylina - u dzieci niezaszczepionych w pełni: cefotaksym lub ceftriakson	silne

Polecane rekomendacje:

- Wald E., Applegate K.E., Bordley C. i wsp.: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years. *Pediatrics* 2013; 132: e262-280.
- Hersh A., Jackson M., Hicks L. and American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Principles of Judicious Antibiotic Prescribing for Upper Respiratory Tract Infections in Pediatrics. *Pediatrics* 2013; 132: 1146-1154.
- Harris M., Clark J., Coote N. i wsp.: British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011". *Thorax* 2011; 66: ii1-23.

13.4.2. ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO U DZIECI**Epidemiologia:**

- zakażenia dróg moczowych (ZUM) u gorączkujących dzieci < 2 r.ż. występuje z częstością 7%, ale różni się w zależności od płci, rasy i wieku; najczęściej ZUM występuje u nieobrzezanych chłopców < 3 m.ż.; dzieci rasy białej chorują 2 do 4 razy częściej niż dzieci rasy czarnej; u dziewczynek rasy białej z gorączką > 39°C częstość ZUM wynosi ok 16% [1-2]
- u gorączkujących dzieci > 2 r.ż. i < 19 r.ż. częstość ZUM wynosi ok 7,8% (95% CI 6.6-8.9)[3]
- nawroty zakażeń układu moczowego występują u 25-32% dzieci [4]

Etiologia:

- pałeczki *Enterobacterales* (głównie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, a także *Proteus mirabilis* – głównie u chłopców > 1 r.ż.) są przyczyną 80% niepowikłanych zakażeń [5]
- inne drobnoustroje to: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*

- nawroty zakażeń najczęściej są powodowane przez *Escherichia coli*, jednakże w 70% ponownych zakażeń czynnikiem etiologicznym jest inny szczep tego gatunku; u niemowląt natomiast częściej nawrót zakażenia powoduje ten sam szczep [5-6]

Obraz kliniczny:

- w metaanalizie oceniającej przydatność występujących objawów klinicznych dla rozpoznania ZUM stwierdzono, że w przypadku dzieci w wieku do 2 roku życia najbardziej istotną wskazówką kliniczną była gorączka trwająca bez uchwytnej przyczyny ponad 48 godzin [7]
- objawy ZUM u dzieci są zróżnicowane w zależności od wieku [5-6,8]:
 - u dzieci < 2 r.ż. główne objawy ZUM to brak pragnienia i łaknienia, wymioty i gorączka
 - u dzieci pomiędzy 2-5 r.ż. dominuje gorączka i ból brzucha
 - u dzieci > 5 r.ż. objawy mogą być podobne jak u dorosłych: objawy dyzuryczne, częste oddawanie moczu, gorączka
- u dzieci z ZUM mogą występować jednocześnie objawy sugerujące zakażenie przewodu pokarmowego i dróg oddechowych
- jedynym objawem ZUM może być gorączka niejasnego pochodzenia (szczególnie u niemowląt)

Diagnostyka laboratoryjna i mikrobiologiczna:

- technika pobrania moczu: u niemowląt i małych dzieci poniżej 2 r.ż.: mocz na posiew i badanie ogólne nie powinien być pobierany poprzez zbieranie moczu do woreczka; wyniki posiewu moczu pobranego w ten sposób w zdecydowanej większości przypadków są wynikami fałszywie dodatnimi; wynik badania ogólnego z odchyleniami powinien być potwierdzony zalecaną metodą pobrania materiału czyli ze środkowego strumienia lub drogą cewnikowania pęcherza moczowego w warunkach szpitalnych [9-10]
- próbki moczu na badanie ogólne i posiew powinny być pobrane w miarę możliwości przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku [9]
- mocz na posiew u dzieci musi być pobierany po dokładnej toalecie okolic ujścia cewki moczowej, ze środkowego strumienia lub drogą cewnikowania pęcherza moczowego, bezpośrednio do jałowego pojemnika [9]
- w przypadku podejrzenia zanieczyszczenia próbki należy rozważyć pobranie moczu na posiew poprzez nakłucie nadłonowe lub drogą cewnikowania pęcherza moczowego [6]
- badanie ogólne moczu: czułość i swoistość poszczególnych odchyleń w ZUM przedstawia tabela 37 [10]
- posiew moczu: powinien być wykonany niezwłocznie po pobraniu (< 1 godz.); jeżeli badanie mikrobiologiczne nie może być wykonane w ciągu 2 godz. od oddania, to mocz powinien być włożony do lodówki; możliwy okres przechowywania w lodówce wynosi do 24 godz.

Tabela 39. Czułość i swoistość odchyleń w badaniu ogólnym moczu dla identyfikacji ZUM u dzieci [10]

Parametr	Czułość	Swoistość
test paskowy:		
esteraza leukocyt arna	83%	84%
azotyny	50%	98%
esteraza lub azotyny	88%	93%
badanie mikroskopowe:		
> 5 leukocytów w polu widzenia	67%	79%
obecność bakterii	81%	83%

Kryteria rozpoznawania zakażenia układu moczowego u dzieci w wieku 2-24 m.ż. wg American Academy of Pediatrics [6]

- aby rozpoznać zakażenie układu moczowego należy stwierdzić odchylenia zarówno w badaniu ogólnym moczu wskazujące na zakażenie (ropomocz, bakteriuria), jak i w posiewie moczu pobranego przez cewnikowanie lub nakłucie nadłonowe – co najmniej 50 000 (5×10^4) kolonii uropatogenu/ml moczu

Tabela 40. Ocena prawdopodobieństwa zakażenia w zależności od miana bakterii w posiewie moczu [11]

Sposób pobrania moczu	Liczba kolonii/ml moczu	Prawdopodobieństwo zakażenia
nakłucie nadłonowe	jakakolwiek liczba pałeczek Gram-ujemnych ziarenkowce Gram-dodatnie w liczbie kilku tysięcy	> 99%
cewnikowanie pęcherza moczowego	$> 10^5$ 10^3 - 10^5 $< 10^3$	95% zakażenie prawdopodobne zakażenie mało prawdopodobne
mocz pobrany drogą mikcji		
dziewczynki	3 próbki $\geq 10^5$ 2 próbki $\geq 10^5$ 1 próbka $\geq 10^5$ 5×10^4 - 10^5 10^4 - 5×10^4 $< 10^4$	95% 90% 80% podejrzanie, należy powtórzyć objawy: podejrzanie, należy powtórzyć brak objawów: zakażenie mało prawdopodobne zakażenie mało prawdopodobne
chłopcy	$> 10^4$	zakażenie prawdopodobne

Antybiotykoterapia:

- możliwa jest zarówno terapia dożylna, jak i terapia doustna; terapia doustna nie powinna być stosowana, gdy u dziecka stwierdzone są objawy toksemii, odwodnienia lub trudności z przyjmowaniem pokarmów oraz u dzieci < 3 m.ż. [5-6,8]; u dzieci, które nie mają przeciwwskazań do formy doustnej, należy założyć na podstawie dostępnego piśmiennictwa, że terapia dożylna i terapia doustna są podobnie skuteczne [6]
- u wszystkich dzieci do 3 m.ż. z ZUM wskazana jest hospitalizacja i rozpoczęcie antybiotykoterapii drogą parenteralną [8]
- wyбір antybiotyku w leczeniu pierwszego epizodu zakażenia jest zależny od lokalnego wzoru lekowrażliwości szczepów *Escherichia coli* na antybiotyki
- amoksycylina/ampicylina oraz amoksycylina z kwasem klawulanowym nie powinna być stosowana w leczeniu empirycznym ze względu na wysoką częstość oporności szczepów *Escherichia coli* w Polsce
- w terapii ambulatoryjnej w leczeniu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek mogą być zastosowane u dzieci [8]:
 - aksetyl cefuroksymu
 - doustne cefalosporyny III generacji
 - cyprofloksacyna > 12 r.ż.
 - amoksycylina z kwasem klawulanowym (tylko w przypadku znanego antybiogramu, optymalnie po podaniu dożylnie 1 dawki cefalosporyny III generacji)

- w terapii ambulatoryjnej w leczeniu dolnych dróg moczowych mogą być stosowane u dzieci:[8]
 - furazydyna
 - nitrofurantoina (nieдоступna w Polsce)
 - trimetoprim/sulfametoksazol
 - trimetoprim > 12 r.ż.
 - cefalosporyny
 - amoksycylina z kwasem klawulanowym (tylko w przypadku znanego antybiogramu)
 - fosfomycyna (trometamol)
 - cyprofloksacyna
- do leczenia empirycznego można wykorzystać następujące grupy leków:
 - cefalosporyny III generacji
 - cefalosporyny II generacji
 - ampicylinę z gentamycyną
- w ciężkich zakażeniach leczonych w szpitalu w pierwszym rzucie zalecane jest stosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu z możliwością kojarzenia z gentamycyną przez pierwsze 2 dni leczenia

Tabela 41. Dawkowanie wybranych antybiotyków w zakażeniach górnego odcinka układu moczowego u dzieci wg Polskiego Towarzystwa Nefrologii [8]

Antybiotyk dożylny	Dawkowanie < 12 r.ż.	Dawkowanie > 12 r.ż.	Antybiotyk doustny	Dawkowanie < 12 r.ż.	Dawkowanie > 12 r.ż.
ceftriakson	50–80 mg/kg w 1 dawce	1–4 g w 1 dawce	aksetyl cefuroksymu	20–40 mg/kg w 2 dawkach	500–1000 mg w 2 dawkach
cefotaksym	100–200 mg/kg w 2-3 dawkach	3–6 g w 2 -3 dawkach	cefiksym	8–12 mg/kg w 1-2 dawkach	400 mg w 1-2 dawkach
cefuroksym	50–100 mg/kg w 3 dawkach	2,25–4,5 g w 3 dawkach	ceftibuten	9 mg/kg 1 x na dobę	400 mg w 1 dawce
gentamycyna	4,5–7,5 mg/kg w 1-3 dawkach	3–5 mg/kg (maks. 0,4 g) w 1-3 dawkach	amoksycylina z kwasem klawulanowym	60–100 mg/kg (amoksycyliny) w 3 dawkach	1 g w 2 dawkach
amikacyna	15 mg/kg w 2-3 dawkach	15 mg/kg w 2-3 dawkach			
ampicylina	100-200 mg/kg w 3 dawkach	100-200 mg/kg w 4 dawkach	cyprofloksacyna	20-40 mg/kg w 2 dawkach p.o., w 3 dawkach i.v	500-1000 mg w 2 dawkach p.o., w 3 dawkach i.v

Czas kuracji:

- leczenie zakażeń górnych dróg moczowych obejmujące doustne, dożylnie lub sekwencyjne podawanie antybiotyków powinno być prowadzone przez 7–10 dni [8]; w przypadku leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym leczenie powinno trwać 14 dni
- w przypadku powikłanego OONZ trzeba rozważyć przedłużenie leczenia do 14 dni [6,8]
- wykazano porównywalną skuteczność terapii podawanej tylko dożylnie z terapią dożylną trwającą 48 godz. i kontynuacją leczenia drogą doustną [12-13]

Kontrolny posiew moczu po zakończeniu kuracji:

- nie jest zalecane wykonywanie kontrolnego posiewu moczu z powodu zakażenia układu moczowego u dzieci leczonych skutecznie klinicznie [8]

Profilaktyka antybiotykowa:

- dostępne dane są sprzeczne w kwestii stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej u wszystkich dzieci po przebytych ZUM w celu zapobiegania postępującemu uszkodzeniu nerek oraz nawrotom ZUM [14-15]
- w analizie 203 dzieci w ramach Swedish Reflux Trial in Children stwierdzono korzystny efekt profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu nawrotom ZUM, szczególnie u dziewczynek powyżej 1 roku życia z OPM (odpływem pęcherzowo-moczowodowym) III i IV stopnia [16]
- autorzy amerykańscy na podstawie analizy 6 prac nie zalecają profilaktyki antybakteryjnej po przebytych ZUM u niemowląt bez OPM lub z OPM I–IV stopnia w celu zapobiegania nawrotom zakażenia z gorączką [17]
- sugerowany czas leczenia profilaktycznego to 6–12 miesięcy; w przypadku braku nawrotów w tym okresie profilaktyka powinna być zakończona [8]
- w profilaktyce antybiotykowej u dzieci można stosować np.: furazydynę, sulfametoksazol z trimetoprimem, nitrofurantoinę (brak na polskim rynku), aksetyl cefuroksymu, amoksylicynę [8]

Polecane rekomendacje:

- Polskie Towarzystwo Nefrologii. Zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów powołaną przez PTNFD pod redakcją prof. A. Żurowskiej. <http://ptnfd.org/wp-content/uploads/2012/07/Zalecenia-PTND.pdf>
- American Academy of Pediatrics: Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128: 595-610.
- Jones K.V., Banerjee J., Boddy S.A. i wsp.: Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. National Institute for Health and Care Excellence, 2007. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>.
- Hryniewicz W., Pawlik K., Wanke-Rytt M. i wsp.: Rekomendacje laboratoryjnej diagnostyki zakażeń. Zakażenia układu moczowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2017. www.antybiotyki.edu.pl.

Piśmiennictwo:

1. Hoberman A., Chao H., Keller D. i wsp.: Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123: 17.
2. Shaw K., Gorelick M., McGowan K. i wsp.: Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; 102: e16.
3. Shaikh N., Morone N., Bost J. i wsp.: Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 302.
4. Edlin R., Shapiro D., Hersh A. i wsp.: Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013; 190: 222-7.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Urinary tract infection in children. <http://guidance.nice.org.uk>.
6. American Academy of Pediatrics: Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128: 595-610.
7. Shaikh N., Morone N., Lopez J. i wsp.: Does this child have a urinary tract infection? *JAMA* 2007; 298: 2895-2904.
8. Polskie Towarzystwo Nefrologii. Zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów powołaną przez PTNFD pod redakcją prof. A. Żurowskiej. <http://ptnfd.org/wp-content/uploads/2012/07/Zalecenia-PTND.pdf>
9. Hryniewicz W., Pawlik K., Wanke-Rytt M. i wsp.: Rekomendacje laboratoryjnej diagnostyki zakażeń. Zakażenia układu moczowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2017. www.antybiotyki.edu.pl.
10. Gorelick M., Shaw K.: Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 1999; 104: e54.
11. Hellerstein S.: Recurrent urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1: 271-281.
12. Benador D., Neuhaus T., Papazyan J. i wsp.: Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring. *Arch Dis Child* 2001; 84: 241-246.

13. Vilaichone A., Watana D., Chaiwatanarat T.: Oral ceftibuten switch therapy for acute pyelonephritis in children. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 61-67.
14. Montini G., Rigon L., Zucchetta P., i wsp.: IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008; 122: 1064-1071.
15. Dai B., Liu Y., Jia J. i wsp.: Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2010; 95: 499-508.
16. Brandstrom S., Esbjorner E., Herthelius M., i wsp.: The Swedish reflux trial In children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010; 184: 286-291.
17. Conway P., Cnaan A., Zaoutis T. i wsp.: Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298: 179.

13.4.3. ZAKAŻENIA PRZEWODU POKARMOWEGO U DZIECI

Epidemiologia [1,2]:

- częstość występowania biegunki u dzieci w krajach europejskich waha się od 0,5 do 2 epizodów na dziecko na rok
- infekcja przewodu pokarmowego jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji dzieci do 5 r.ż.
- najczęstszą przyczyną są rotawirusy jednak w krajach o wysokiej wyszczepialności przeciwko rotawirusom coraz częściej etiologię stanowią norowirusy
- najczęstszą przyczyną bakteryjnej infekcji jest *Campylobacter spp.* lub *Salmonella spp.* w zależności od kraju
- zakażenia przewodu pokarmowego są najczęstszym zakażeniem szpitalnym u dzieci

Etiologia ostrej biegunki u dzieci < 3 r.ż. w Europie [1]:

- 45-75% dzieci ma zidentyfikowaną etiologię infekcji przewodu pokarmowego
- rotawirus odpowiada za najczęstszą etiologię i przyczynia się do hospitalizacji od 8 do 75% dzieci z zakażeniem. Jest on również odpowiedzialny 50-70% szpitalnych zakażeń przewodu pokarmowego u dzieci
- norowirus odpowiada za ok 10-15% hospitalizacji u dzieci
- częstość identyfikacji enteropatogenów u dzieci w wieku 0-5 lat, dane europejskie [1]
 - rotawirus 10-35%
 - norowirus 2-20%
 - *Campylobacter spp.* 4-13%
 - adenowirus 2-20%
 - *Salmonella spp.* 5-8%
 - EPEC (enteropatogenne *Escherichia coli*) 1-5%
 - *Yersinia spp.* 0,4-3%
 - *Giardia lamblia* 0,9-3%

Wskazania do wdrożenia diagnostyki mikrobiologicznej wg towarzystw naukowych:

- **wskazania wg IDSA [3]:**
 - wysoka gorączka
 - obecność krwi w stolcu
 - biegunka trwająca > 7 dni
 - chorzy z niedoborami oporności

- **wskazania wg ESPGHAN [1]:**

- u dzieci z utrzymującą się biegunką, jeżeli rozważane jest wdrożenie leczenia przeciwbakteryjnego
- u dzieci w ciężkim stanie ogólnym
- u dzieci z chorobami podstawowymi takimi jak niedobory odporności, nowotwory
- w sytuacji wystąpienia ogniska zakażeń w żłobkach, przedszkolach, szkołach
- można rozważyć u pacjentów z krwistą biegunką o ciężkim przebiegu oraz powracających z obszarów zagrożonych zakażeniami przewodu pokarmowego

Znaczenie diagnostyki mikrobiologicznej u dzieci z biegunką przyjmowanych do szpitala:

- u analizowanych 447 dzieci < 2 r.ż. etiologia została zidentyfikowana w 75% przypadkach, z tego wirusy stanowiły 57%, bakterie 6%, bakterie i wirusy 10% [1-2]
- u analizowanych 215 dzieci przyjmowanych do oddziału pediatrycznego etiologia bakteryjna została ustalona u 14%, najczęściej *Campylobacter spp.* i *Escherichia coli* [1-2]

Diagnostyka laboratoryjna zakażeń przewodu pokarmowego u dzieci:

- znaczenie odchyleń w badaniach krwi w różnicowaniu biegunki wirusowej i bakteryjnej:
 - liczba leukocytów: ma małe znaczenie różnicujące [1]
 - zwiększone stężenia PCT oraz CRP we krwi nie różnicują pomiędzy bakteryjnym a wirusowym zakażeniem przewodu pokarmowego i nie powinny być rutynowo wykonywane; prawidłowe stężenia wykładników stanu zapalnego nie wykluczają infekcji bakteryjnej; PCT wydaje się bardziej wiarygodnym wskaźnikiem jednak brakuje wystarczającej ilości badań potwierdzających jej przydatność [1,3]
- badanie kału na obecność leukocytów:
 - obecność leukocytów w kale wskazuje na proces zapalny wywołany przez inwazyjne drobnoustroje lub nieswoiste zapalenie jelit; brak jest badań dotyczących przydatności badania obecności leukocytów w kale w różnicowaniu etiologii zakażeń przewodu pokarmowego u dzieci i nie zaleca się jego rutynowego wykonywania [1,3]
- pozostałe markery wykorzystywane w diagnostyce zakażeń przewodu pokarmowego:
 - nie wykazano przydatności laktoferyny kałowej w różnicowaniu etiologii; wykazano, że zwiększa się ona również w takich stanach jak np.: celiakia, nieswoiste zapalenie jelit, nowotwory przewodu pokarmowego, alergię, mukowiscydozę; w niektórych badaniach wykazano, że jej poziom jest większy u pacjentów z zakażeniem bakteryjnym przewodu pokarmowego w porównaniu do wirusowego [1,3]
 - testy na obecność laktoferyny kałowej dostępne są w Polsce:
 - nie powinny być wykonywane u dzieci karmionych mlekiem matki, gdyż zawiera ono laktoferynę
 - nie powinno być wykonywane powyżej trzeciej doby hospitalizacji
 - nie powinno być wykonywane u dzieci otrzymujących preparaty laktoferyny
 - kalprotektyna w kale: dostępne badania nadal nie są wystarczające, aby zalecać badanie kalprotektyny celem rozróżnienia etiologii wirusowej od bakteryjnej; większość badań nad kalprotektyną dotyczy pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit [1,3]

Tabela 42. Wartości diagnostyczne badań analitycznych kału w wykrywaniu biegunki o etiologii bakteryjnej [5]

Test	Czułość	Swoistość
leukocyty w kale	0,73%	0,84%
laktoferyna	0,92%	0,79%
krw utajona w kale	0,71%	0,79%

Diagnostyka mikrobiologiczna zakażeń przewodu pokarmowego• **posiew kału:**

- badanie kału powinno być wykonane w kierunku następujących drobnoustrojów: *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia enterocolitica*, enterokrwotoczne *Escherichia coli*, najczęściej 0157:H7 [1,3]
- badanie w kierunku *Clostridioides difficile* [7]:
 - nie zaleca się badania kału u dzieci do 2 r.ż. dopóki nie wykluczy się innych przyczyn biegunki (infekcyjnych i nieinfekcyjnych)
 - u dzieci ≥ 2 r.ż. badanie kału w kierunku CDI zaleca się: w przypadku przedłużającej się i nasilającej się biegunki oraz obecnych czynników ryzyka, takich jak: choroba zapalna jelit, niedobory odporności, hospitalizacje/antybiotykoterapie
 - rekomenduje się co najmniej dwustopniowy algorytm diagnostyczny (wykrywanie dehydrogenazy glutaminianowej - GDH i toksyn *Clostridioides difficile* w kale)

Tabela 43. Diagnostyka mikrobiologiczna zakażeń przewodu pokarmowego [6]

Drobnoustrój	Diagnostyka	Komentarz
<i>Clostridioides difficile</i>	test na obecność toksyny A i B	- badania nie należy wykonywać u dzieci < 2 r.ż. (częste nosicielstwo) - alternatywnie badania PCR
<i>Shigella spp.</i>	tradycyjny posiew	
<i>Salmonella spp.</i>	tradycyjny posiew	
<i>Campylobacter spp.</i>	tradycyjny posiew	
<i>Escherichia coli</i> 0157/H7 i inne serotypy	posiew kału na podłożu MacConkey'a z następczym serotypowaniem	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	posiew na podłożach selektywnych	- serologia: przeciwciała z reguły nieobecne na początku zachorowania, szczyt osiągają w 3-4 tyg. od początku choroby, miano obniża się po 3-5 miesiącach - badania serologiczne jednego oznaczenia należy interpretować z ostrożnością – do interpretacji konieczna jest wiedza jak często przeciwciała występują w danym społeczeństwie u osób zdrowych - obecność przeciwciał IgA jest stwierdzana u 30% populacji w Niemczech
rotawirus	test aglutynacji lateksowej	- czułość testów: 70-90%
	test ELISA	- swoistość testów: 80-100%
adenowirus	szybkie testy z zastosowaniem metod immunochromatograficznych	- wysoka swoistość - niska czułość (ok. 50%)

Antybiotykoterapia:

Tabela 44. Leczenie zakażeń przewodu pokarmowego u dzieci [1,3,7]

Drobnoustroj	Leczenie I rzutu	Leczenie alternatywne
<i>Clostridioides difficile</i>	– metronidazol 30 mg/kg na dobę (maksymalnie 3 x 500 mg) przez 10-14 dni	– wankomycyna 10 mg/kg co 6 godz. przez 10 dni
<i>Campylobacter jejuni</i>	– azytromycyna 10mg/kg/dobę w jednorazowej dawce dobowej przez 3 dni lub jednorazowo 30 mg/kg	– doksycyklina 100 mg co 12 godz. przez 5 dni (>8 r.ż.) – cyprofloksacyna 500 mg co 12 godz. przez 5 dni (20-30 mg/kg w 2 dawkach podzielonych)
<i>Shigella spp.</i>	– azytromycyna 12 mg/kg/dobę w jednorazowej dawce dobowej pierwszego dnia; w kolejnych 4 dniach - 6 mg/kg – ceftriakson 50 mg/kg/dobę co 24 godz. przez 2-5 dni	– cefiksym 8 mg/kg/dobę co 24 godz. przez 5 dni jeżeli potwierdzona wrażliwość można stosować: – sulfametoksazol z trimetoprimem 8 mg/kg/dobę wg trimetoprimu w 2 dawkach podzielonych przez 5 dni – ampicylina 100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych co 6 godz. przez 5 dni
<i>Salmonella non-Typhi</i>	– ceftriakson 50- 100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych co 12-24 godz. przez 7-10 dni (14 dni u pacjentów z obniżoną odpornością) zakażenia pozajelitowe: – bakterie: ceftriakson przez 10-14 dni – zapalenie opon: ceftriakson przez 4 tyg.	– azytromycyna 10 mg/kg/dobę co 24 godz. – cyprofloksacyna 20-30 mg/kg w dawkach podzielonych co 12 godz. – trimetoprim/sulfametoksazol 8 mg/kg/dobę wg trimetoprimu
<i>Salmonella Typhi</i> (dur brzuszny)	– ceftriakson 100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych co 12 godz. przez 7-10 dni	– azytromycyna 20 mg/kg/dobę co 24 godz. przez 7 dni
<i>Escherichia coli</i> enteroinwazyjna (EIEC)	– azytromycyna 10 mg/kg/dobę co 24 godz. przez 3 dni – ceftriakson 50 mg/kg/dobę co 24 godz. przez 3 dni	
<i>Escherichia coli</i> enterotoksynogenna (ETEC)	– azytromycyna 10 mg/kg/dobę co 24 godz. przez 3 dni	– cefiksym 8 mg/kg/dobę co 24 godz. przez 5 dni – ceftriakson 50 mg/kg/dobę co 24 godz. przez 3 dni – sulfametoksazol z trimetoprimem 8 mg/kg/dobę wg trimetoprimu w dawkach podzielonych co 12 godz. przez 5 dni – cyprofloksacyna 20-30 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych co 12 godz. – rifaksymina 600 mg/dobę przez 3 dni
<i>Escherichia coli</i> O157/H7* wytwarzająca toksynę typu Shiga	– brak wskazań do leczenia	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	– większość nie wymaga leczenia – ciężka postać zakażenia z uogólnieniem zakażenia: cefotaksym lub ceftriakson w skojarzeniu z gentamycyną	
<i>Giardia lamblia</i>	– metronidazol 15 mg/kg/dobę (maks. 750 mg/dobę) w podzielonych co 8 godz. przez 5-10 dni	– tynidazol > 14 r.ż. 2 g jednorazowo < 14 r.ż. 50 mg/kg jednorazowo

* i inne enterokrwotoczne serotypy *Escherichia coli*.

Wskazania do antybiotykoterapii zakażeń przewodu pokarmowego na podstawie wybranych zaleceń:**• zalecenia ESPGHAN [1]:**

- antybiotyk nie powinien być rutynowo stosowany u znacznej większości dzieci z zakażeniem przewodu pokarmowego. Korzyść z leczenia antybakteryjnego odnoszą pacjenci z grup ryzyka oraz z zakażeniem o wybranej etiologii
- zastosowanie antybiotyku jest uzasadnione w potwierdzonym zakażeniu *Shigella spp.*
- w przypadku zakażenia o etiologii *Salmonella spp.* antybiotykoterapia nie powinna być stosowana u dzieci bez obciążonego wywiadu (np.: niedobory odporności); udowodniono, że antybiotyk nie skraca czasu trwania objawów oraz nie zmniejsza ryzyka powikłań, leczenie związane jest za to z wydłużeniem nosicielstwa; zaleca się stosowanie antybiotyku u pacjentów z niedoborami odporności, wrodzoną lub nabytą asplenią, nieswoistym zapaleniem jelit, otrzymujących immunosupresyjne dawki sterydów oraz u niemowląt < 3 m.ż.
- zakażenie o etiologii *Campylobacter spp.* wymaga podania antybiotyku, gdy przebieg jest ciężki (duropodobny) oraz gdy do zakażenia dochodzi w grupie dzieci uczęszczających do żłobków, przedszkoli i innych centrów opieki; antybiotykoterapia skraca czas trwania objawów pod warunkiem, że jest wprowadzona przed upływem 3 dni od początku objawów
- biegunka wodnista: terapia antybiotykowa nie jest zalecana z wyjątkiem dzieci podróżujących niedawno lub z ekspozycją na *Vibrio cholerae*
- biegunka krwista bez lub z niską gorączką, która jest bardziej typowa dla *Escherichia coli* wytwarzającej toksynę typu Shiga; przyczyną może być jednak także zakażenie *Salmonella spp.* lub *Shigella spp.*; zastosowanie antybiotyków nie jest zalecane z wyjątkiem sytuacji, gdy tło epidemiologiczne wskazuje na *Shigella spp.*
- antybiotykoterapia dożylna powinna być stosowana tylko w przypadku:
 - ciężkiego przebiegu, gdy brak jest możliwości podania doustnego (wymioty, zaburzenia świadomości)
 - u pacjentów z niedoborami odporności, gdy zakażeniu towarzyszy gorączka
 - potwierdzonej bakteriemii
 - u niemowląt < 3 m.ż.

• zalecenia IDSA [3]:

- u pacjentów immunokompetentnych z krwistą biegunką empiryczna antybiotykoterapia nie jest zalecana z wyjątkiem:
 - dzieci < 3 m.ż.
 - pacjentów z objawami klinicznymi sugerującymi zakażenie o etiologii *Shigella spp.* (wysoka gorączka, kurczowe bóle brzucha, nasilona krwista biegunka)
 - pacjentów z gorączką z wywiadem podróży w zagrożone rejony
 - pacjentów septyczni
- pacjenci, u których przebieg zakażenia jest ciężki, septyczny, powinni otrzymać szerokospektraną antybiotykoterapię empiryczną, która powinna zostać zmodyfikowana po otrzymaniu wyniku posiewu; w przypadku braku potwierdzenia etiologii antybiotyk powinien zostać dopasowany do etiologii na podstawie epidemiologii zakażeń w danym regionie, gdzie doszło do zakażenia
- u pacjentów z wodnistą biegunką, którzy nie podróżowali w ostatnim czasie, nie ma wskazań do wdrażania antybiotykoterapii; powinno się również unikać antybiotykoterapii w przewlekłej wodnistej biegunce

Polecane rekomendacje:

- Guarino A., Ashkenazi S., Genderei D. i wsp.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2014; 59: 132-52.
- Shane A., Mody R., Crump J. i wsp.: 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 2017; 65; 12: e45-80.

Piśmiennictwo:

1. Guarino A., Ashkenazi S., Genderei D. i wsp.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2014; 59: 132-52.
2. Murphy S., Abrahamson E., Churchill R., i wsp.: Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. Clinical Guideline. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG84FullGuideline.pdf>.
3. Shane A., Mody R., Crump J. i wsp.: 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 2017; 65: e45-80.
4. Korczowski B., Szybist W.: Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004; 93: 169-173.
5. Gill C., Lau J., Gorbach S. i wsp.: Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resource-poor countries. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 365-375.
6. DuPont H.: Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med* 2009; 361: 1560-1569.
7. McDonald C., Gerding D.N., Johnson S. i wsp.: Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infections in Adult and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare epidemiology of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); *Clin Infect Dis* 2018; 66: e1-48.

13.4.4. POSTĘPOWANIE Z DZIECKIEM Z GORĄCZKĄ LUB Z UTAJONĄ BAKTERIEMIA**Definicje [1]:**

- **gorączka:** stan, gdy temperatura ciała mierzona w odbytnicy przekracza 39 °C; temperatura taka jest wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki, szczególnie u dzieci bez objawów klinicznych między 3 a 36 m.ż.; nie należy zapominać, że u dzieci w tym wieku, gdy temperatura ciała nie przekracza 39°C w wybranych sytuacjach również należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażeń bakteryjnych; przedłużająca się gorączka > 5 dni może świadczyć o wystąpieniu zespołu Kawasaki
- **gorączka o nieznannej etiologii (ang. fever of unknown origin, FUO):** zespół kliniczny o różnorodnej etiologii, którego głównym objawem jest gorączka nieustępująca samoistnie i utrzymująca się dłużej niż podczas przeciętnej choroby infekcyjnej, a której przyczyny nie udało się ustalić pomimo rutynowego postępowania diagnostycznego; brak jest konsensusu dotyczącego czasu trwania gorączki, aby mogła zostać ona uznana za FUO; w populacji dorosłej często przyjmowane było kryterium 3 tygodni, które również w wielu badaniach było wykorzystywane w populacji dziecięcej; częściej jednak można się spotkać u dzieci z kryterium > 8 dni; kryteria najczęściej przyjmowane u dorosłych oraz w niektórych badaniach na pacjentach pediatrycznych to:
 - utrzymywanie się lub wielokrotne nawracanie gorączki > 38,3°C
 - chory gorączkujący > 3 tyg.
 - gdy nie udało się ustalić przyczyny lub rozpoznanie nie jest jednoznaczne pomimo prowadzenia rutynowej diagnostyki przez około 7 dni (≥ 3 dni w szpitalu lub ≥ 3 wizyty ambulatoryjne)
- często można spotkać się również z określeniem **gorączki o nieustalonym źródle (ang. Fever without a source, FWS)**, która zakłada czas trwania gorączki bez objawów klinicznych < 7 dni; postępowanie oraz diagnostyka różnicowa FUO i FWS różnią się między sobą
- **gorączka z punktem wyjścia:**
 - wśród gorączkujących dzieci zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej udaje się ustalić przyczynę u ok 55-60%; większość z tych pacjentów ma zdiagnozowane ostre zapalenie ucha środkowego; potwierdzone zakażenie wirusowe (grypa, ospa wietrzna, zapalenie oskrzeli) stwierdza się u ok 6% z tych dzieci

- poważne zakażenia bakteryjne takie jak zapalenie płuc, zapalenie tkanki podskórnej, sepsa czy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, stwierdzane są znacznie rzadziej; w badanej grupie 996 dzieci (zaszczepionych przeciwko Hib i pneumokokom) poniżej 36 m.ż., mniej niż 1% miało zapalenie opon, 10% zapalenie tkanki podskórnej i 30% zapalenie płuc [2]
- **utajona bakteriemia:**
 - utajona bakteriemia oznacza obecność bakterii we krwi u dziecka bez obrazu klinicznego sepsy, bez cech ogniskowego zakażenia, bez schorzeń towarzyszących, który po ocenie lekarskiej nie został przyjęty do szpitala [3]
 - u 5901 dzieci w wieku 2-24 m.ż., badanych w szpitalnym oddziale ratunkowym, utajoną bakteriemie stwierdzono u 1,9% dzieci, czas który upływał między pobraniem krwi na posiew a sygnałem o dodatnim posiewie krwi wynosił średnio 10 godz.; *Streptococcus pneumoniae* stanowił przyczynę w 83% przypadkach, inna etiologia to *Salmonella spp.* (ok. 5%), *Streptococcus pyogenes* (1-5%) [3]
 - zapadalność na utajoną bakteriemie znacząco spada w populacji szczepionej przeciwko pneumokokom i Hib [3-6]; wśród dzieci w pełni zaszczepionych przeciwko pneumokokom i Hib ryzyko utajonej bakteriemii wynosi < 1% a w populacji nieszczepionej lub z niepełnym szczepieniem 3-11% (w dobie przed szczepieniami 80% bakteriemii stanowiły pneumokoki a prawie 20% Hib)

Diagnostyka laboratoryjna:

- **znaczenie leukocytozy, PCT i CRP:**
 - częstość występowania utajonej bakteriemii w zależności od leukocytozy u dzieci z gorączką > 39,5°C [6]:
 - WBC < 15.000/ μ l = 1%
 - WBC $\geq$ 15.000/ μ l = 10%
 - wykazano, że stężenie CRP < 5 mg/dl w tej grupie dzieci praktycznie wyklucza obecność ciężkiego zakażenia bakteryjnego, natomiast przy przyjęciu punktu odcięcia 7 mg/dl, marker ten charakteryzuje czułość 79%, swoistość 91%, wskaźnik predykcji ujemnej 95%, a wskaźnik predykcji dodatniej 65% [7]
 - PCT jest wykładnikiem stanu zapalnego, który może być stosowany do przewidywania ciężkiej infekcji bakteryjnej u pacjenta; PCT wykorzystywana jest do oceny ryzyka infekcji bakteryjnej głównie u dzieci < 3 m.ż.; w badaniu opublikowanym w 2016 r wśród 2047 niemowląt przyjmowanych do szpitala z powodu gorączki u 139 (6,8%) zdiagnozowano ciężką infekcję bakteryjną z czego 21 (1%) miało zakażenie inwazyjne; autorzy przyjęli punkt odcięcia dla PCT 0.3 ng/mL i dla CRP 20 mg/L [8]; autorzy podsumowali, że PCT charakteryzuje się lepszą od CRP przewidywalnością zakażenia inwazyjnego natomiast w przypadku ciężkiej infekcji bakteryjnej CRP oraz PCT miały podobne wyniki u dzieci w wieku > 7 dni < 3 m.ż.

Postępowanie z dzieckiem z gorączką o nieustalonym źródle:

I. Wytyczne NICE dla dzieci < 5 r.ż. [1]:

- sposób pomiaru temperatury: pomiar w dole pachowym przy zastosowaniu termometrów elektronicznych lub chemicznych lub w przewodzie słuchowym zewnętrznym
- ocena kliniczna dziecka: dziecko powinno być zbadane w celu ustalenia obecności lub braku objawów i odchyień, które mogą być wykorzystane w celu przewidywania ryzyka występowania lub mogącego się rozwinąć ciężkiego zakażenia; należy zmierzyć i zanotować temperaturę ciała, tętno, liczbę oddechów oraz czas napływu kapilarnego
- dziecko, u którego identyfikowane są tzw. „czerwone flagi”, ale które nie jest w stanie klinicznym, który należy określić jako zagrożenie życia, powinno zostać poddane profesjonalnej opiece medycznej w ciągu 2 godz.
- dzieci z następującymi objawami (tzw. czerwone flagi) powinny być traktowane jako grupa wysokiego ryzyka ciężkiego zakażenia:
 - niezdolne do samodzielnego wstawania lub gdy postawione – niezdolne do utrzymania pozycji stojącej
 - słaby, o wysokim tonie lub ciągły płacz
 - skóra biała/marmurkowata/siną/poszarzała

- zmniejszona sprężystość skóry
- wymioty z dodatkiem żółci
- umiarkowane lub ciężkie wciąganie międzyżebry
- liczba oddechów > 60/min
- pomruk/chrząkanie
- uwypuklone ciemiączko, zapadnięte ciemię
- nie reaguje na bodźce zewnętrzne
- nieblednąca pod wpływem ucisku wysypka
- wiek dziecka 0-3 m.ż. i gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- wiek dziecka 3-6 m.ż. i gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$
- sztywność karku
- stan drgawkowy (*status epilepticus*)
- ogniskowe napady drgawkowe
- wyglądające na chore w ocenie specjalisty

Diagnostyka laboratoryjna wg NICE:

- **dzieci < 3 m.ż.**

- morfologia
- posiew krwi
- CRP
- badanie moczu: ogólne i posiew
- RTG klatki piersiowej, jeżeli obecne objawy ze strony układu oddechowego
- posiew kału, jeżeli obecna biegunka
- nakłucie lędźwiowe u następujących dzieci (jeżeli nie ma przeciwwskazań):
 - niemowlęta < 1 m.ż.
 - niemowlęta w wieku 1-3 m.ż., w złym stanie ogólnym
 - niemowlęta w wieku 1-3 m.ż., u których stwierdzono $\text{WBC} < 5.000/\mu\text{l}$ lub $> 15.000/\mu\text{l}$

- **dzieci > 3 m.ż. < 5 r.ż.**

dzieci > 3 m.ż. z gorączką, u których stwierdza się jedną lub więcej „czerwonych flag”, powinny mieć wykonane następujące badania:

- morfologia krwi
- posiew krwi
- CRP
- badanie ogólne i posiew moczu
- następujące badania powinny być przeprowadzone w zależności od obrazu klinicznego:
 - nakłucie lędźwiowe
 - RTG klatki piersiowej, niezależnie od temperatury ciała i liczby leukocytów
 - stężenie elektrolitów i parametry gazowe krwi

Antybiotykoterapia wg NICE:

- **dzieci < 3 m.ż.**

- antybiotyk dożylny powinien być podany następującym dzieciom:
 - niemowlęta < 1 r.ż.

- niemowlęta w wieku 1-3 m.ż., w złym stanie ogólnym
- niemowlęta w wieku 1-3 m.ż., u których stwierdzono $WBC < 5.000/\mu l$ lub $> 15.000/\mu l$
- u dzieci < 3 m.ż. antybiotykoterapia powinna obejmować cefotaksym lub ceftriakson w skojarzeniu z antybiotykiem przeciwno *Listeria monocytogenes* - ampicyliną oraz z gentamycyną (u dzieci < 7 d.ż.)
- **dzieci > 3 m.ż. < 5 r.ż.**
 - dzieci z gorączką powinny otrzymać niezwłocznie antybiotyk, jeżeli stwierdza się:
 - wstrząs
 - dziecko nie daje się dobudzić
 - objawy inwazyjnej choroby meningokokowej: nieblednąca przy ucisku wysypka, w szczególności z jednym z następujących objawów: dziecko wyglądające na chore, zmiany plamicze o średnicy > 2 mm, czas ponownego napełniania włóścinkowego ≥ 3 sek., sztywność karku
 - niezwłocznie antybiotyk dożylny powinien zostać podany dzieciom z GNP i zmniejszonym poziomem świadomości; w tej sytuacji i przy obecności objawów oponowych należy podejrzewać zakażenie wirusem *Herpes simplex* i podać także acyklowir dożylnie
 - jeżeli antybiotyk jest wskazany, należy podać cefotaksym lub ceftriakson

II. Wytyczne American College of Emergency Medicine postępowania z dziećmi do 3 r.ż. z gorączką $>38^{\circ}\text{C}$ [9]:

- u dzieci < 28 dnia życia z gorączką należy założyć, że przyczyną gorączki jest ciężkie zakażenie bakteryjne
- spadek gorączki po lekach przeciwgorączkowych nie zmniejsza prawdopodobieństwa obecności ciężkiego zakażenia bakteryjnego
- badanie RTG klatki piersiowej powinno być wykonane u dzieci < 3 m.ż. z objawami ostrego schorzenia dróg oddechowych; brak jest dowodów, aby ocenić potrzebę wykonania badania RTG klatki piersiowej u dzieci > 3 m.ż.; należy jednak rozważyć wykonanie tego badania u dzieci > 3 m.ż. z temperaturą $> 39^{\circ}\text{C}$ i leukocytozą $> 20.000/\mu l$
- dzieci < 1 r.ż. z GNP powinny być traktowane jak dzieci z ryzykiem zakażenia układu moczowego; dziewczynki w wieku 1-2 lata z gorączką bez określonej przyczyny powinny być traktowane jak dzieci z ryzykiem zakażenia układu moczowego
- mocz na posiew powinien być pobierany drogą cewnikowania lub nakłucia nadłonowego; u dzieci < 2 r.ż. mocz na posiew powinien być pobrany razem z badaniem ogólnym moczu, gdyż prawidłowy wynik badania ogólnego nie wyklucza u nich zakażenia
- należy rozważyć empiryczną antybiotykoterapię u dziecka w wieku 3-36 m.ż., wcześniej zdrowego, w dobrym stanie ogólnym, z gorączką $> 39^{\circ}\text{C}$ bez określonego źródła i leukocytozą $\geq 15.000/\mu l$
- u dzieci, które nie otrzymały antybiotyku, zalecana jest czujna obserwacja

III. Wytyczne Children's Healthcare of Atlanta postępowania z dziećmi < 90 dnia życia z gorączką o nieustalonej etiologii [10]:

- dzieci poniżej 30 dnia życia:
 - przyjęcie do szpitala
 - badania: morfologia, badanie ogólne i posiew moczu, nakłucie lędźwiowe, posiew krwi
 - antybiotykoterapia empiryczna.
- dzieci pomiędzy 30-90 dniem życia:
 - badania: morfologia krwi, badanie ogólne i posiew moczu, CRP, posiew krwi
 - dziecko niskiego ryzyka zakażenia wg skali Rochester, $\text{CRP} < 5 \text{ mg/dl}$: możliwe rozważenie leczenia ambulatoryjnego; rozważyć podanie domięśniowo ceftriaksonu, jeżeli płyn pobrany z nakłucia lędźwiowego nie wykazuje odchyień
 - dziecko wysokiego ryzyka zakażenia wg skali Rochester, $\text{CRP} \geq 5 \text{ mg/dl}$: przyjęcie do szpitala, rozważyć nakłucie lędźwiowe, antybiotykoterapia empiryczna
 - dziecko niskiego ryzyka zakażenia w skali Rochester: uprzednio zdrowe dziecko, donoszony noworodek bez powikłań w okresie opieki neonatologicznej, dobry stan ogólny, bez cech ogniskowego zakażenia (z wyjątkiem zapalenia ucha

środkowego), WBC 5.000-15.000/ μ l, liczba form pałeczkowatych granulocytów $\leq$ 1.500/ μ l, badanie ogólne moczu bez odchyleń, jeżeli ma biegunkę to bez leukocytów w kale

- dziecko wysokiego ryzyka zakażenia w skali Rochester: stan kliniczny wskazujący na toksemię lub niespełnione kryteria Rochester

Polecane rekomendacje:

- Fever in under 5s: assessment and initial management <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143/chapter/Recommendations#management-by-the-paediatric-specialist>
- American College of Emergency Physicians. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 530-545.
- Children's Healthcare of Atlanta Emergency Department: Fever pathway. <http://www.pediatrics.emory.edu/pem/public/documents/5566.pdf>

Piśmiennictwo:

1. Fever in under 5s: assessment and initial management <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143/chapter/Recommendations#management-by-the-paediatric-specialist>.
2. McCarthy PL. Acute infectious illness in children. *Compr Ther* 1988; 14: 51-7.
3. Alpern E., Allesandrini E., Bell L. i wsp.: Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000; 106: 505-511.
4. Stoll M., Rubin L.: Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 671-675.
5. Herz A., Greenhow T., Alcantara J. i wsp.: Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 293-300.
6. Glikman D., Dagan R., Barkai G., i wsp.: Dynamics of Severe and Non-severe Invasive Pneumococcal Disease in Young Children in Israel Following PCV7/PCV13 Introduction. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 1048-1053.
7. Pulliam P., Attia M., Cronan K.: C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108: 1275-1279.
8. Milcent K., Faesch S., Gras-Le Guen C., i wsp.: Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 62-69.
9. American College of Emergency Physicians: Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 530-545.
10. Children's Healthcare of Atlanta Emergency Department: Fever pathway. <http://www.pediatrics.emory.edu/pem/public/documents/5566.pdf>

13.4.5. POSTĘPOWANIE Z DZIECKIEM Z GORĄCZKĄ I WYBROCZYNAMI

- nie zostały opracowane rekomendacje dotyczące postępowania z dzieckiem z gorączką i wybrczynami (poza rekomendacjami dotyczącymi zakażeń meningokokowych, w związku z tym przedstawiony zostaje jedynie przegląd najważniejszych publikacji dotyczących tego zagadnienia

Tabela 45. Dzieci, u których zdiagnozowano przyczynę gorączki i wybroczyn [1]

Drobnoustrój	Liczba pacjentów (N=190)
Grupa I: inwazyjne zakażenie bakteryjne (bakteriemia lub zapalenie opon)	15 (8%)
<i>Neisseria meningitidis</i>	13 (z tego 8 jako zapalenie opon, a 5 jedynie jako bakteriemia)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Grupa II: zakażenie bakteryjne bez bakteriemii lub zakażenie wirusowe	39
<i>Streptococcus pyogenes</i> (zakażenie górnych dróg oddechowych)	19
RSV	12
inne wirusy powodujące zakażenie układu oddechowego	11
zakażenie układu moczowego <i>Escherichia coli</i>	1
enterowirus (biegunka)	1
rotawirus	1
enterowirus (zapalenie opon)	2
Grupa III: brak potwierdzonej etiologii	136

Tabela 46. Obraz kliniczny chorych z gorączką i wybroczynami, u których nie zidentyfikowano drobnoustroju [1]

Obraz kliniczny	Liczba pacjentów
zespół wirusowy (głównie drogi oddechowe)	85
zapalenie ucha środkowego	25
aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	6
zapalenie płuc	5
zapalenie ucha środkowego i zapalenie płuc	4
inne	11

Analiza publikacji opisujących przyczyny gorączki i wybroczyn u dzieci:

1. Badanie z udziałem 190 dzieci z gorączką i wybroczynami w wieku od 3 m.ż. do 15 lat, z których 54% było w wieku < 24 m.ż. [1]: etiologię zidentyfikowano u 61 dzieci (tabela 45 i 46), inwazyjne zakażenie bakteryjne stwierdzono u 15 dzieci (8%).
2. U 264 dzieci w wieku od 1 m.ż. do 16 lat z wysypką krwotoczną, która była powodem przyjęcia do szpitala, etiologię zidentyfikowano w 28% przypadków: 15% zakażenie meningokokowe, 2% inne inwazyjne bakteryjne, 7% enterowirusy, 4% adenowirusy; na zakażenie meningokokowe wskazywały: wysypka o charakterystycznym wyglądzie, uogólniona wysypka na całym ciele, największy rozmiar jednej lub dwóch wybroczyn > 2 mm, zły stan dziecka, sztywność karku [2].
3. Z 411 dzieci w wieku 3-36 m.ż. z gorączką i wybroczynami u 8 dzieci (1,9%) stwierdzono obecność bakteriemii lub sepsy: 2 pacjentów *Neisseria meningitidis*, 1 pacjent – *Streptococcus pyogenes*, 2 pacjentów – *Streptococcus pneumoniae* i u 3 chorych sepsa bez bakteriemii; żadne z dzieci w dobrym stanie ogólnym nie miało bakteriemii; czułość liczby leukocytów > 15.000/ μ l w identyfikowaniu dzieci z bakterią wyniosła 100% [3].
4. U 218 dzieci oceniono przyczyny nieblednącej wysypki: zakażenie o etiologii meningokokowej stwierdzono u 24 dzieci (11%) [4].
5. W jednym z badań przeprowadzonych w grupie 55 dzieci z gorączką i wybroczynami, u których sepsę stwierdzono w 5 przypadkach (9%), oceniono, że najważniejszymi odchyleniami wskazującymi na bakterię były drażliwość, letarg, wydłużony czas ponownego napływu włóścikowego, WBC > 15.000/ μ l lub < 5.000/ μ l, CRP > 5 mg/l; zaproponowano, aby dzieci,

- u których nie stwierdza się żadnego z w wymienionych odchyień, były obserwowane przez 4 godz. i po tym czasie ponownie oceniane; w przypadku niestwierdzenia pogorszenia stanu można zaproponować obserwację ambulatoryjną [5].
6. W jednym z ośrodków brytyjskich wprowadzono algorytm postępowania zweryfikowany na próbie 49 dzieci pojawiających się w szpitalu z powodu gorączki z wybroczynami w okresie analizowanych 3 miesięcy, z których tylko u jednego stwierdzono zakażenie meningokokowe; szybka diagnostyka zakażenia oraz empiryczne podanie antybiotyku było wdrażane u dzieci, u których stwierdzono wybroczyny > 3 mm, liczbę oddechów > 40/ min, czas ponownego napływu włósniczkowego > 5 sek., objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, letarg, drażliwość lub progresję wybroczyn [6].
 7. Obraz kliniczny zakażeń meningokokowych w momencie przyjmowania do szpitala: na podstawie analizy 159 dzieci z inwazyjnym zakażeniem meningokokowym [7]:
 - obraz kliniczny zapalenia opon u 112 dzieci, bakteriemia jedynie u 43; 26% wymagało leczenia respiratorem, 33% wymagało leczenia lekami wazopresyjnymi, wybroczyny były stwierdzane u 78 dzieci, plamica u 60 dzieci.
 8. Obraz kliniczny od momentu pierwszych objawów do postawienia diagnozy, u 448 dzieci z inwazyjną chorobą meningokokową na terenie Wielkiej Brytanii [8]:
 - większość dzieci w ciągu pierwszych 4-6 godz. miała jedynie niespecyficzne objawy, ale była bliska śmierci w około 24 godz. od początku objawów
 - jedynie 51% dzieci zostało wysłane do szpitala po pierwszej konsultacji lekarskiej
 - klasyczne objawy kliniczne: wykładniki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, wysypka krwotoczna, zaburzenia świadomości rozwijały się między 13-22 godz. od początku objawów
 - 72% dzieci ok. 8 godz. od początku objawów miało wczesne objawy sepsy: bóle kończyn, zimne ręce i stopy, nieprawidłowy kolor skóry
 - średni czas, jaki upływał między początkiem objawów a przyjęciem do szpitala, wyniósł 19 godz.
 9. Niewłaściwe postępowanie w szpitalu: na podstawie analizy 55 dzieci z inwazyjną chorobą meningokokową oceniono, że postępowanie w szpitalu było niewłaściwe w 71% przypadków, głównie wskutek opóźnienia wdrożenia właściwego leczenia [9].

Wnioski z opublikowanych badań:

- brak jest wystarczającej liczby i jakości badań, aby proponować rekomendacje postępowania z dzieckiem z gorączką i wybroczynami
- diagnostyka inwazyjnego zakażenia bakteryjnego oraz niezwłoczna antybiotykoterapia powinna zostać wdrożona u dziecka, u którego stwierdzany jest co najmniej jeden z następujących objawów: drażliwość, letarg, wydłużony czas napływu włósniczkowego, liczba leukocytów > 15.000/ μ l lub < 5.000 / μ l, CRP > 5 mg/l, wybroczyny > 3 mm
- u dziecka z silnym podejrzeniem inwazyjnej choroby meningokokowej należy niezwłocznie podać antybiotyk; powinna zostać pobrana krew na posiew i w uzasadnionych przypadkach posiew płynu mózgowo-rdzeniowego, jednakże ich pobranie nie powinno opóźniać podania antybiotyku
- należy zwrócić uwagę, że u niektórych dzieci wczesne objawy inwazyjnej choroby meningokokowej lub innych bakteryjnych mogą być mało specyficzne i podobne do tych występujących w zakażeniach o etiologii wirusowej
- u dziecka przekazywanego do innego ośrodka należy niezwłocznie pobrać krew na posiew i podać antybiotyk: ceftriakson lub penicylinę

Polecane rekomendacje:

- NICE: Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, Diagnosis and management, guidance and guidelines NICE. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg102>. Accessed 10 Oct 2017.
- Simpson D., Andrews L., Armes R. i wsp.: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of invasive meningococcal disease in children and young people. A national clinical guideline.

- Meningitis Research Foundation: Meningococcal Meningitis and Septicaemia. 2016. https://www.meningitis.org/getmedia/cf777153-9427-4464-89e2-fb58199174b6/gp_booklet-UK-sept-16. Accessed 10 Oct 2017.
- Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A. i wsp.: Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Warszawa 2011. www.antybiotyki.edu.pl.

Piśmiennictwo:

1. Baker R., Seguin J., Leslie N. i wsp.: Fever and petechiae in children. *Pediatrics* 1989; 84: 1051-1055.
2. Nielsen H., Andersen E., Andersen J. i wsp.: Diagnostic assessment of haemorrhagic rash and fever. *Arch Dis Child* 2001; 85: 160-165.
3. Mandl K., Stack A., Fleisher G.: Incidence of bacteremia in infants and children with fever and petechiae. *J Pediatr* 1997; 131: 398-404.
4. Wells L., Smith J., Weston V. i wsp.: The child with a non-blanching rash: how likely is meningococcal disease? *Arch Dis Child* 2001; 85: 218-222.
5. Brogan P., Raffles A.: The management of fever and petechiae: making sense of rash decisions. *Arch Dis Child* 2000; 83: 506-507.
6. Richards C., Thimm A., Clark J. i wsp.: The management of fever and petechiae: collaborative studies are needed. *Arch Dis Child* 2001; 85: 172.
7. Kaplan S., Schutze G., Leake J. i wsp.: Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics* 2006; 118: e979-984.
8. Thompson M., Ninis N., Perera R. i wsp.: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367: 397-403.
9. Nadel S., Britto J., Booy R. i wsp.: Avoidable deficiencies in the delivery of health care to children with meningococcal disease. *J Accid Emerg Med* 1998; 15: 298-303.

14. PROPOZYCJE REKOMENDACJI PROFILAKTYCZNEGO STOSOWANIA ANTYBIOTYKÓW

14.1. PROFILAKTYKA OKOŁOOPERACYJNA

Rekomendacje do stosowania antybiotyków jako profilaktyki okołoperacyjnej zawarte są w dokumencie „Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej” dostępnym na stronie internetowej www.antybiotyki.edu.pl

W szpitalu powinny zostać ustalone zasady stosowania antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej, obejmujące następujące zagadnienia:

- wskazania do podawania antybiotyku wg rodzaju zabiegu: należy ustalić listę zabiegów wykonywanych w szpitalu z określeniem, czy wymagane jest profilaktyczne podawanie antybiotyku
- czas stosowania antybiotyku w profilaktyce okołoperacyjnej

Standardy postępowania w profilaktyce okołoperacyjnej [1-5,11-12]:

- profilaktykę okołoperacyjną stosuje się głównie w zabiegach czystych związanych ze wszczepieniem ciała obcego oraz w zabiegach czysto-skażonych
- nie należy rutynowo stosować profilaktyki w zabiegach czystych
- w zabiegach brudnych stosujemy terapię antybiotykową, nie profilaktykę
- jeżeli pacjent jest w trakcie leczenia antybiotykiem, który jest aktywny wobec drobnoustrojów mogących powodować zakażenie miejsca operowanego nie należy dodawać antybiotyku w profilaktyce okołoperacyjnej; jeżeli stosowany antybiotyk nie obejmuje swoim spektrum patogenów odpowiedzialnych za zakażenia miejsca operowanego do stosowanego leczenia należy dodać antybiotyk stosowany w profilaktyce
- w przypadku cięcia cesarskiego zalecane jest podanie antybiotyku w ciągu 15-30 min. przed nacięciem powłok skórnych
- w zabiegach, w których wymagane jest założenie opaski uciskowej, antybiotyk powinien być podany przed zaciśnięciem opaski

Wybór antybiotyku [1,5-7]:

Wybór antybiotyku do profilaktyki okołoperacyjnej zależy przede wszystkim od rodzaju procedury oraz towarzyszących czynników ryzyka, takich jak: współistniejące infekcje, kolonizacja MRSA, waga, funkcja nerek, alergie na antybiotyki oraz choroby współistniejące.

- cefazolina jest antybiotykiem z wyboru dla większości zabiegów prowadzonych z nacięciem powłok skórnych
- inne niż cefazolina antybiotyki (cefuroksym, ampicylina z sulbaktamem) stosowane są przede wszystkim w zabiegach z dostępem przez błony śluzowe: zabiegi okulistyczne, urologiczne
- dodanie metronidazolu jest wskazane w przypadku zabiegów na jelicie grubym i w niektórych zabiegach z dostępem przez błonę śluzową jamy ustnej
- w sytuacji uczulenia na penicyliny (typ I – anafilaksja) można zastosować: wankomycynę, klindamycynę, fluorochinolony, gentamycynę
- rutynowe stosowanie wankomycyny nie jest zalecane dla żadnej z procedur chirurgicznych; wyjątkiem jest uczulenie na antybiotyki β -laktamowe oraz nosicielstwo MRSA (tu wankomycyna powinna być dodana do rekomendowanego antybiotyku u pacjentów poddawanych procedurom kardiochirurgicznym i ortopedycznym)

Tabela 47. Dawkowanie najczęściej stosowanych antybiotyków w profilaktyce okołooperacyjnej [1]

ANTYBIOTYK	DAWKOWANIE (i.v.) W PROFILAKTYCE OKOŁOOPERACYJNEJ (pierwsza i ewentualnie kolejna dawka)
cefazolina	pierwsza dawka: 2 g, jeżeli masa ciała < 120 kg 3 g, jeżeli masa ciała ≥ 120 kg kolejna dawka: niezależnie od masy ciała - 1 g
cefuroksym	1,5 g
metronidazol	500 mg
ampicylina	2 g
ampicylina/sulbaktam	3 g
wankomycyna	15 mg/kg wg aktualnej masy ciała
klindamycyna	900 mg
cyprofloksacyna	400 mg
gentamycyna	5 mg/kg wg należnej masy ciała (DW)

Dodatkowa dawka antybiotyku powinna być podana w przypadku [1-4,6]:

- przedłużającego się zabiegu, jeśli czas operacji dwukrotnie przekracza okres półtrwania stosowanego antybiotyku (w przypadku cefazoliny/cefuroksymu/ampicyliny/ampicyliny z sulbaktamem w zabiegach trwających ponad 2-3 godz.)

oraz

w sytuacjach, które mogą skrócić okres półtrwania antybiotyku, jak np.:

- masywne krwawienie w czasie zabiegu operacyjnego
- przetoczenie dużej objętości płynów
- rozległe oparzenia

Czas podania antybiotyku [1,2,4]:

- antybiotyk podawany w bolusie powinien być zastosowany w okresie 0-60 min. przed nacięciem powłok skórnych, optymalnie w przedziale 15-30 minut
- wankomycyna i fluorochinolony powinny być podane w przedziale 60-120 minut przed nacięciem skóry
- metronidazol: wlew powinien być rozpoczęty 30-60 minut przed nacięciem powłok [4,13]

Czas stosowania antybiotyku w profilaktyce okołooperacyjnej [1-2,4,6,10]:

- dla większości zabiegów, dla których wskazane jest zastosowanie profilaktyczne antybiotyku, wystarczające jest podanie 1 dawki
- zabiegi, w których dopuszczalne jest wydłużenie profilaktyki okołooperacyjnej, to m.in.:
 - zabiegi kardiochirurgiczne na otwartym sercu: do 24-48 godz.
 - wszczepienie protezy stawowej: do 24 godz.
 - amputacja kończyny: do 24 godz. [4]
- nie należy stosować dodatkowych dawek antybiotyków po zamknięciu rany na bloku operacyjnym w zabiegach czystych i czysto-skażonych, nawet jeżeli pozostawiono drenaże [2]
- wydłużanie profilaktyki powyżej 24 godz. obarczone jest zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych po antybiotykach,

głównie związanych z zaburzeniami funkcji przewodu pokarmowego (również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CDI), funkcją nerek, wątroby, układu krwiotwórczego, a jednocześnie pozostaje bez wpływu na zmniejszenie ryzyka zakażeń miejsca operowanego [8-9]

Polecane rekomendacje:

- Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M. i wsp.: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195-283.
- Berríos-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W. i wsp.: Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection 2017. *JAMA Surg* 2017; 152: 784-791.

Piśmiennictwo

1. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M. i wsp.: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195-283.
2. Berríos-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W. i wsp.: Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection 2017. *JAMA Surg* 2017; 152: 784-791.
3. Surgical site infections: prevention and treatment. NICE Guideline 2019 Apr. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines.
4. South Australian expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance (SAAGAR). Surgical Antimicrobial Prophylaxis Clinical Guideline v2.0. <https://www.sahealth.sa.gov.au>
5. WHO Department of Service Delivery and Safety (SDS). Antibiotics of choice for surgical antibiotic prophylaxis. www.who.int.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Guideline 104: antibiotic prophylaxis in surgery. 2008, updated 2014. www.sign.ac.uk
7. Good Practice Recommendations for Surgical and Procedural Antibiotic Prophylaxis in Adults in NHS Scotland.
8. Branch-Elliman W., O'Brien W., Strymish J. i wsp.: Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg* 2019; 154: 590-598.
9. Tamma P.D., Avdic E., Li D.X. i wsp.: Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1308-1315.
10. Ierano C., Nankervis J.M., James R. i wsp.: Surgical antimicrobial prophylaxis. *Australian prescriber* 2017; 40: 225-229.
11. Allegranzi B., Bischoff P., de Jonge S. i wsp.: New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e276-87.
12. Allegranzi B., Zayed B., Bischoff P. i wsp.: New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e288-303.
13. Dellinger E.P.: Cephalosporin Plus Metronidazole for Surgical Prophylaxis. *Surgical Infection (Larchmt)* 2018; 19: 359-361.

14.2. PROFILAKTYCZNE PODAWANIE ANTIBIOTYKÓW W SZPITALU POZA PROFILAKTYKĄ OKOŁOOPERACYJNĄ

Profilaktyczne podawanie antybiotyków powinno dotyczyć sytuacji, w których wykazano, że ich zastosowanie przewyższa ryzyko wystąpienia efektów niepożądanych, do których należą m.in. reakcje alergiczne, zakażenie *Clostridioides difficile* czy selekcja szczepów lekoopornych [1].

W zdecydowanej większości przypadków nie należy stosować antybiotyku jako tzw. profilaktyki medycznej, tzn. w przypadku zaistnienia czynników ryzyka zakażenia innych niż zabieg operacyjny.

Wskazaniem do profilaktycznego podania antybiotyku nie powinna być obecność czynników ryzyka wystąpienia zakażenia, takich jak cukrzyca, niedobory odporności (z wyjątkiem długotrwałej i głębokiej neutropenii), otyłość czy niewydolność krążenia. Wskazaniem do profilaktycznego podania antybiotyku nie powinna być również hospitalizacja pacjenta w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii, niezależnie od ciężkości schorzenia, jeżeli nie jest stwierdzana lub podejrzewana obecność zakażenia. Poniżej przedstawiony został przegląd badań i wytycznych towarzystw naukowych i grup ekspertów dotyczących profilaktycznego podawania antybiotyku w wybranych sytuacjach klinicznych.

Piśmiennictwo:

1. Enzler M.J., Berbari E., Osmon D.R.: Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 686-701.

14.2.1. PROFILAKTYKA BAKTERYJNEGO ZAPALENIA WSIEDZIA

- profilaktyczne stosowanie antybiotyków w celu zapobiegania IZW zaleca się u pacjentów z grupy najwyższego ryzyka IZW jedynie w wybranych zabiegach stomatologicznych
- w zabiegach na drogach oddechowych, pokarmowych, moczowo-płciowych, układzie mięśniowo-szkieletowym oraz zabiegach w obrębie skóry i tkanek miękkich, profilaktyka antybiotykowa IZW nie jest zalecana
- zabiegi, w których zalecane jest podanie profilaktyczne antybiotyku:
 - procedury stomatologiczne wymagające ingerencji w obręb dziąseł lub w okolicę okołowierzchołkową zęba lub przebiegające z naruszeniem ciągłości śluzówki jamy ustnej
- chorzy, którzy powinni być objęci profilaktyką antybiotykową:
 - pacjenci ze sztuczną zastawką (w tym wszczepioną przezskórną) lub u osoby, u których do naprawy zastawki użyto sztucznego materiału
 - pacjenci z wcześniejszym epizodem IZW
 - pacjenci z wadą wrodzoną serca:
 - wrodzoną wadą siniczą
 - wadą wrodzoną skorygowaną z użyciem sztucznego materiału do 6 miesięcy od zabiegu lub przez całe życie, jeżeli pozostał rezydualny przeciek lub niedomykalność zastawki
 - pacjenci po przeszczepie serca powikłanym wadą zastawkową
- antybiotyki rekomendowane w profilaktyce IZW:
pojedynczą dawkę antybiotyku stosujemy 30-60 min. przed zabiegiem
 - amoksycylina: 2 g p.o. u dorosłych (50 mg/kg p.o. u dzieci)
 - ampicylina 2 g i.v. u dorosłych (50 mg/kg i.v. u dzieci)
 - w przypadku uczulenia na penicyliny: klindamycyna 600 mg p.o. lub i.v. u dorosłych (20 mg/kg p.o. lub i.v. u dzieci).

Polecane rekomendacje:

- Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. i wsp.: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and by the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-3128.

Piśmiennictwo:

1. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. i wsp.: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and by the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-3128.
2. Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. i wsp.: AHA guideline. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1736-1754.
3. Nakatani S., Ohara T., Ashihara K. i wsp.: JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis. *Circ J* 2019; 83: 1767-1809.

14.2.2. PROFILAKTYKA GORĄCZKI REUMATYCZNEJ**Profilaktyka pierwotna :**

- profilaktyka pierwotna służy zapobieganiu wystąpienia gorączki reumatycznej poprzez odpowiednio wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie paciorkowego zapalenia gardła (*Streptococcus pyogenes*)
- wybór antybiotyku:
 - fenoksymetylpenicylina przez 10 dni
 - alternatywnie do fenoksymetylpenicyliny można zastosować amoksycylinę (przez 10 dni) lub penicylinę G benzatynową (jednorazowa dawka domięśniowa)
 - w przypadku uczulenia na penicyliny stosujemy: cefalosporynę I generacji (cefaleksynę, cefadroksyl, oba leki przez 10 dni) lub klindamycynę (przez 10 dni) lub makrolid (klarytromycynę przez 10 dni, azytromycynę przez 5 dni)
- w celu efektywnego zapobiegania antybiotyk należy zastosować w ciągu 9 dni od wystąpienia zapalenia gardła

Profilaktyka wtórna:

- profilaktyka wtórna służy zapobieganiu wystąpienia ponownego rzutu gorączki reumatycznej u osób z anginą *Streptococcus pyogenes* oraz z przeżytym epizodem gorączki reumatycznej
- z uwagi na możliwość wystąpienia ponownego epizodu gorączki reumatycznej nawet po optymalnej terapii anginy paciorkowcowej, wtórna profilaktyka wymaga przewlekłego podawania antybiotyków
- profilaktyka wtórna rekomendowana jest u osób:
 - z udokumentowanym epizodem gorączki reumatycznej
 - ze zmianami reumatycznymi serca
- wybór antybiotyku:
 - penicylina G benzatynowa 1,2 mln j.m. i.m. co 4 tyg.
 - alternatywnie do penicyliny benzatynowej można zastosować fenoksymetylpenicylinę
 - w przypadku uczulenia na penicylinę stosujemy antybiotyki makrolidowe lub klindamycynę
- czas podawania antybiotyku zależy od stopnia zaawansowania zmian w sercu: 5-10 lat lub do osiągnięcia 21 r.ż. lub 40 r.ż. (jeżeli czas do osiągnięcia danego wieku jest krótszy niż 5-10 lat – stosujemy zasadę 5-10 lat, maksymalnie 10 lat)

Polecane rekomendacje:

- Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B. i wsp.: AHA scientific statement. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation* 2009; 119: 1541-1551.

Piśmiennictwo:

1. Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B. i wsp.: AHA scientific statement. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation* 2009; 119:1541-1551.
2. Zühlke L.J., Karthikeyan G.: Primary prevention for rheumatic Fever: progress, obstacles, and opportunities. *Global Heart* 2013; 8: 221-6.

14.2.3. PROFILAKTYKA LEKOWA ZAKAŻEŃ U PACJENTÓW Z NEUTROPENIĄ**Profilaktyka antybiotykowa [1]:**

- profilaktyka antybiotykowa jest zalecana u pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej lub głębokiej, przedłużającej się neutropenii (< 100 neutrofili/ μ L przez co najmniej 7 dni) np. pacjenci z AML/MDS, HSCT
- nie zaleca się rutynowo profilaktyki antybiotykowej pacjentom z guzami litymi
- najczęściej stosowanymi antybiotykami w profilaktyce są fluorochinolony (FQ)
- profilaktykę FQ stosujemy w trakcie spodziewanego okresu neutropenii
- u osób uczulonych i nietolerujących fluorochinolonów można alternatywnie zastosować cefpodoxym (lek niedostępny w Polsce)
- niektóre towarzystwa onkologiczne nie zalecają już stosowania profilaktyki FQ [7-8]
- doniesienia piśmiennicze wskazują, że efektywność profilaktyki jest znacznie obniżona gdy odsetek oporności na fluorochinolony wśród pałeczek Gram-ujemnych przekracza 20%; coraz więcej też pojawia się danych, że profilaktyka FQ nie wpływa na śmiertelność pacjentów neutropenicznych, zwłaszcza w ośrodkach o wysokim odsetku oporności na FQ [2-5]
- należy oszacować korzyści i negatywne skutki profilaktyki dla danego ośrodka, zwłaszcza w ośrodkach z wysokim odsetkiem pałeczek Gram-ujemnych opornych na FQ, pamiętając o narastaniu oporności na inne antybiotyki w trakcie ekspozycji na FQ oraz niebezpieczeństwie wynikającym z ich stosowania (ostrzeżenie FDA 2018 i EMA 2018)

Profilaktyka przeciwgrzybicza [1]:

- profilaktyka przeciwgrzybicza jest zalecana u pacjentów z ryzykiem wystąpienia głębokiej, przedłużającej się neutropenii (< 100 neutrofili/ μ L przez co najmniej 7 dni) np. pacjenci z AML/MDS, HSCT
- nie zaleca się rutynowo profilaktyki przeciwgrzybiczej pacjentom z guzami litymi
- najczęściej stosowanymi antymykotykami w profilaktyce są: doustne azole (flukonazol, worikonazol, posakonazol) oraz dożylny echinokandyn
- profilaktykę przeciwgrzybiczą stosujemy w trakcie spodziewanego okresu neutropenii
- klinicyści powinni zróżnicować ryzyko wystąpienia inwazyjnej kandydozy i zakażeń grzybami pleśniowymi
- profilaktyka inwazyjnej kandydozy jest zalecana u pacjentów z III i IV stopniem *mucositis*, u których spodziewana jest głęboka, przedłużająca się neutropenia
- lek aktywny wobec grzybów pleśniowych powinien być zastosowany u pacjentów wysokiego ryzyka inwazyjnej aspergilozy (> 6%) takich jak pacjenci z AML/MDS w trakcie neutropenii w przebiegu chemioterapii lub u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu szpiku

Inne zalecenia [1,6]:

- profilaktyka pneumocystozy jest zalecana u pacjentów otrzymujących chemioterapię obarczoną wysokim (> 3,5%) ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc o etiologii *Pneumocystis jiroveci*
- profilaktyka zakażenia HSV (*Herpes Simplex Virus*) zalecana jest u pacjentów seropozytywnych przygotowywanych do przeszczepu szpiku kostnego lub terapii indukcyjnej białaczki

- leczenie z użyciem inhibitorów odwrotnej transkryptazy jest zalecane u pacjentów wysokiego ryzyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B
- coroczne szczepienie przeciwko wirusowi grypy jest zalecane wszystkim pacjentom otrzymującym chemioterapię z powodu nowotworów oraz członkom ich rodzin i osobom z kontaktu

Polecane rekomendacje:

- Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J. i wsp.: Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3043-3054.

Piśmiennictwo:

1. Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J. i wsp.: Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3043-3054.
2. Mikulska M., Averbuch D., Tissot F. i wsp.: Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *Journal of infection* 2018; 76: 20-37.
3. Verlinden A., Jansens H., Goossens H. i wsp.: Clinical and microbiological impact of discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in patients with prolonged profound neutropenia. *European Journal of Haematology* 2014; 93: 302-308.
4. Bow E.J.: Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 545-53.
5. Mikulska M., Cordonnier C.: Fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia: what can we expect nowadays? *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 678-679.
6. Carmona-Bayonas A., Jimenez-Fonseca P., de Castro E.M. i wsp.: SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 75-86.
7. Klastersky J., de Naurois J., Rolston K. i wsp.: Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27: 111-118.
8. Slavin M.A., Lingaratnam S., Mileszkin L. i wsp.: Use of antibacterial prophylaxis for patients with neutropenia. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. *Intern Med J* 2011; 41: 102-9.

14.2.4. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ U PACJENTÓW Z OSTRYM ZAPALENIEM TRZUSTKI

- nie zaleca się rutynowej profilaktyki antybiotykowej w żadnej z postaci OZT, włącznie z ostrym martwiczym zapaleniem trzustki
- nie zaleca się profilaktycznego stosowania leków przeciwgrzybiczych w OZT
- nie zaleca się antybiotykoterapii u pacjentów z jałową martwicą w celu zapobiegania zakażenia martwicy
- antybiotykoterapia w ostrym, ciężkim zapaleniu trzustki jest rekomendowana wyłącznie w przypadku stwierdzenia infekcji
- infekcję w ostrym martwiczym zapaleniu trzustki należy rozpoznać gdy:
 - zostaje zdiagnozowana zakażona martwica trzustki w aspiracji cienkoigłowej
 - obecne są w badaniu tomografii komputerowej pęcherzyki gazu w okolicy trzustki lub w przestrzeni zaotrzewnowej
 - zakażenie podejrzewane jest na podstawie pogorszenia lub braku poprawy stanu klinicznego po 7-10 dniach od początku choroby

Polecane rekomendacje:

- Hryniewicz W., Kulig J., Kusza K. i wsp.: Stosowanie antybiotyków w ostrym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków 2014. www.antybiotyki.edu.pl.

- Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A. i wsp.: 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14: 27.
- Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K. i wsp.: The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2017; 18: 1-76.
- Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B. i wsp.: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154:1096-1101.
- Tenner S., Baillie J., DeWitt J. i wsp.: American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis, *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415.

Piśmiennictwo:

1. Hryniewicz W., Kulig J., Kusza K. i wsp.: Stosowanie antybiotyków w ostrym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków 2014. www.antybiotyki.edu.pl.
2. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A. i wsp.: 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14: 27.
3. Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K. i wsp.: The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2017; 18: 1-76.
4. Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B. i wsp.: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-1101.
5. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S.: American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 400-1415.
6. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: e1-15.
7. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. i wsp.: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-164.
8. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. i wsp.: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 15; 62: e1-50.

14.2.5. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO

PACJENT Z ZAŁOŻONYM CEWNIKIEM DO PĘCHERZA MOCZOWEGO:

- nie zaleca się wykonywania badań mikrobiologicznych u pacjentów bez objawów zakażenia, z wyjątkiem kobiet ciężarnych i chorych przed planowanym zabiegiem urologicznym
- profilaktyczne podanie antybiotyku należy rozważyć jedynie w razie wystąpienia bakteriomoczu u zacewnikowanych pacjentów po zabiegach urologicznych; w tych sytuacjach zalecane jest jednorazowe podanie ceftriaksonu 1 g dożylnie 1-2 godz. przed usunięciem cewnika
- należy wymienić cewnik lub rozcewnikować chorego (o ile to tylko możliwe) przed rozpoczęciem antybiotykoterapii
- u chorego po rozcewnikowaniu należy pobrać mocz na posiew przed rozpoczęciem antybiotykoterapii

Błędem jest podawanie leków przeciwdrobnoustrojowych jako profilaktyki zakażenia!

W celu zapobiegania ZUM u chorych z cewnikiem w drogach moczowych należy:

- cewnikować tylko w sytuacji bezwzględnej konieczności
- utrzymywać cewnik w pęcherzu możliwie jak najkrócej

- wprowadzać cewnik przy użyciu jałowego sprzętu z zachowaniem zasad aseptyki
- utrzymywać szczelność układu cewnik-dren-zbiornik

Polecane rekomendacje:

- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.

Piśmiennictwo:

1. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.
2. Hooton T.M., Bradley S.F., Cardenas D.D. i wsp.: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625-663.
3. Nicolle L.: Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014; 3: 23.
4. Lo E., Nicolle L., Classen D. i wsp.: Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: update 2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 5: 464-479.
5. Loeb M., Hunt D., O'Halloran K. i wsp.: Stop orders to reduce inappropriate urinary catheterization in hospitalized patients: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 816-820.

14.2.6. PROFILAKTYCZNE PODAWANIE LEKÓW U PACJENTEK Z NAWRACAJĄCYMI, NIEPOWIKŁANYMI ZAKAŻENIAMI UKŁADU MOCZOWEGO

- za większość nawrotów zakażeń pozaszpitalnych (około 80%) odpowiada ten sam szczep *Escherichia coli*, a w około 25% przypadków dochodzi do reinfekcji nowym szczepem bakterii; należy również zwrócić uwagę, że u większości kobiet z nawracającym ZUM (nZUM) (u mniej więcej 2/3 z nich) nie obserwuje się uchwytnej przyczyny zakażeń [2]
- za najistotniejszy czynnik ryzyka nZUM uważa się aktywność seksualną, dodatkowo także używanie wybranych środków antykoncepcyjnych, takich jak kapturki dopochwowe, środki plemnikobójcze [3-4], u kobiet po menopauzie dodatkowym czynnikiem predysponującym do nZUM jest dysbakterioza pochwy wynikająca z niedoboru estrogenów i zaniku nabłonka śluzówki pochwy; częstość nZUM w tej grupie chorych szacuje się na około 8-10% [5]
- do nawrotu zakażeń predysponuje osłabienie naturalnych mechanizmów obronnych, do których zalicza się:
 - zachowaną (prawidłową) perystaltykę moczowodów
 - prawidłową czynność zastawek pęcherzowo-moczowodowych
 - zdolność do zagęszczania, rozcieńczania, zakwaszania moczu i amoniogenezy (przeciwbakteryjnie działa małe pH moczu, duże stężenie mocznika i kwasów organicznych)
 - fizjologiczną florę bakteryjną pochwy i okolicy ujścia cewki moczowej u kobiet (dlatego właśnie antybiotykoterapia u osób z bezobjawowym bakteriomoczem jest p/w wskazana)
 - przeciwbakteryjne właściwości wydzieliny gruczołu krokowego (wydzielina zawiera sterczowy czynnik przeciwbakteryjny)
 - mechanizmy zapobiegające przyleganiu bakterii do nabłonka dróg moczowych, takie jak:
 - mechaniczne działanie strumienia moczu
 - białko Tamm-Horsfalla (uromodulina) (wiąże się z odpowiednimi antygenami *Escherichia coli*, uniemożliwiając trwałe przyleganie bakterii do nabłonka dróg moczowych)
 - warstwa mukopolisacharydów pokrywająca błonę śluzową pęcherza moczowego (utrudnia przyleganie drobnoustrojów)
 - przeciwciała obecne w moczu
 - oligosacharydy (łącząc się z adhezynami bakterii, zapobiegają przyleganiu tych drobnoustrojów do nabłonka błony śluzowej)

- drugim, poza aktywnością seksualną, najistotniejszym czynnikiem predysponującym do ZUM jest utrudniony odpływ moczu; zastój moczu sprawia, że drobnoustroj, który w warunkach prawidłowych nie jest uropatogenny takim się staje. W przypadku nZUM najważniejsze jest postępowanie profilaktyczne, przede wszystkim niefarmakologiczne, ale i również farmakologiczne.
- **profilaktyka niefarmakologiczna obejmuje:**
 - zapewnienie możliwie największej diurezy (> 3-4 l), przez co rozumiemy adekwatne nawodnienie (wypijanie odpowiednio dużej ilości płynów)
 - częste mikcje (w tym przed snem i wyprzedzające, tj. bez odczuwania parcia na mocz)
 - unikanie zaparć
 - wypicie szklanki wody przed - i mikcję po stosunku
 - właściwą higienę osobistą (unikanie kąpeli bąbelkowych i dezodorantów intymnych)
 - zmianę stosowanej antykoncepcji, przede wszystkim unikanie środków plemnikobójczych
 - sok z żurawiny lub preparaty z ekstraktami z żurawiny
 - u kobiet po menopauzie dopochwowe podawanie estrogenów (krem estrogenowy 0,5 mg aplikowany na noc przez 2 tygodnie, a następnie 2 razy w tygodniu przez 8 miesięcy pozwala na zmniejszenie ryzyka nawrotów w porównaniu z placebo (16% vs. 62.8%) [6]
 - probiotyki zawierające szczepy *Lactobacillus spp.* stosowane doustnie i/lub dopochwowo (u kobiet w okresie pomenopauzalnym, często stosujących antybiotyki)
 - liofilizat OM-89: stymulator układu immunologicznego, u chorych z nZUM spowodowanym przez szczepy uropatogenne *Escherichia coli*
 - stosowanie, że D-mannozy (roztwór 200 ml 1% roztworu przyjmowany doustnie wieczorem) przez 6 miesięcy istotnie zmniejsza częstość nawrotów ZUM u kobiet niebędących w ciąży (14,6 % vs. 60.8%) [6]
 - preparaty ziołowe oparte na ziele tymianika, korzeniu lubczyku i liściu rozmarynu (Canephron stosowany przez 3 miesiące) można rozważyć jako element profilaktyki nawracających ZUM u młodych kobiet; dotychczasowe badania przemawiają za bezpieczeństwem takiego postępowania, nie mniej jednak nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych rekomendacji w tym zakresie [7-9]
- **profilaktyka farmakologiczna:**
 - profilaktyka farmakologiczna (tabela 48) obejmuje podawanie leków [2,4,6]:
 - w systemie ciągłym wieczorem (zwykle przez 3-6 miesięcy, w razie potrzeby nawet lata)
 - po stosunku lub w razie wystąpienia objawów
 - przed zaleceniem terapii należy z chorym omówić ryzyko związane z podjęciem takiego sposobu leczenia, które obejmuje zaburzenia przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki – u ok. 5% otrzymujących terapię ciągłą) i potencjalną selekcję szczepów opornych

Tabela 48. Profilaktyka nawracających zakażeń układu moczowego (wg NICE 2018) [1,6]

Profilaktyka ciągła 1 raz dziennie (wieczorem)	Profilaktyka po ekspozycji jednorazowo	Poziom rekomendacji
fosfomycyna (trometamol) 3 g co 10 dni	-	AI
trimetoprim ¹ 100 mg	trimetoprim ¹ 200 mg	AI
furazydyna ² 50 - 100 mg	furazydyna ² 100 mg	AI
cefaleksyna ³ 125 - 250 mg	cefaleksyna ³ 500 mg	AI
cefaklor ³ 250 mg	-	AI
amoksycylina 250 mg	amoksycylina 500 mg	AI

¹ - poza 1 trymestrem ciąży² - w zaleceniach oryginalnych niedostępna w Polsce nitrofurantoina; niezalecana w ostatnich tygodniach ciąży³ - zalecane u pacjentek będących w ciąży

- dopuszcza się możliwość stosowania innego antybiotyku na podstawie wcześniejszego antybiogramu (w tym chinolonów np. norfloksacyny 200 mg raz dziennie, wieczorem)
- skuteczność stosowanej profilaktyki należy ocenić po 6 miesiącach; należy pamiętać, że uzyskany efekt profilaktyki jest nietrwały i utrzymuje się tylko w okresie prowadzonej profilaktyki
- nie zaleca się rutynowego stosowania kotrimoksazolu i chinolonów

Polecane rekomendacje:

- Urinary tract infections (recurrent) antimicrobial prescribing. NICE guideline 2018; nice.org.uk/guidance/ng112.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.
- Holecki M., Duława J., Hryniewicz W. i wsp.: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. NPOA 2015. www.antybiotyki.edu.pl.

Piśmiennictwo:

1. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. i wsp.: EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019.
2. Kodner C.M., Gupton E.K.: Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2010; 82: 638-643.
3. Hooton T.: Urinary tract infection in adults. In: Comprehensive Clinical Nephrology (5th edition). Floege J., Johnson R., Feehally J. (edit.), Elsevier, 2015.
4. Gupta K., Trautner B.W.: Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013; 346: 3140.
5. Perrotta C., Aznar M., Mejia R. i wsp.: Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD005131.
6. Urinary tract infections (recurrent) antimicrobial prescribing. NICE guideline 2018; nice.org.uk/guidance/ng112.
7. Marcon J. i wsp. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. *Infection* 2019; 47: 937-944.
8. Ostrovsky D. i wsp. Canephron N (BNO 1045) may be non-inferior to single-dose Fosfomycin in reducing the need for additional antibiotic to treat women with presumptive uncomplicated urinary tract infection. *Explore (NY)* 2019; 15: 165-167.
9. Cai T. i wsp. The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know? *Arch Ital Urol Androl* 2017; 89: 1-6.

14.2.7. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ SKÓRY I TKANEK MIĘKKICH

Rany oparzeniowe [4,8-10]:

- obecnie brak jest dowodów na korzyści z profilaktycznego stosowania antybiotyków (zarówno ogólnoustrojowo jak i miejscowo) w celu zapobiegania zakażeniom ran oparzeniowych, również u dzieci i osób z zaniedbaniami higienicznymi skóry

Rany związane z ugryzieniami [1-3,11-14]:

- rutynowe stosowanie profilaktycznego antybiotyku nie jest rekomendowane
- zaleca się profilaktyczne zastosowanie antybiotyków w ranach kąsanych wysokiego ryzyka; należy indywidualnie ocenić pacjenta w oparciu o stan kliniczny i obecność czynników wysokiego ryzyka infekcji (tabela 10)
- antybiotyk stosuje się w takich sytuacjach zazwyczaj przez 3 do 5 dni
- najczęściej w profilaktyce stosuje się amoksycylinę z kwasem klawulanowym doustnie 875/125 mg co 12 godz.; jeżeli konieczne jest podanie antybiotyku dożylnie można zastosować ceftriakson z metronidazolem lub piperacylinę z tazobaktamem
- jeżeli po upływie 24 godz. lub więcej od ugryzienia brak jest jakichkolwiek cech klinicznych infekcji profilaktyka nie jest zalecana

Przewlekłe zmiany skórne: stopa cukrzycowa [5,15-16]:

- nie zaleca się profilaktycznego stosowania antybiotyków oraz środków działających miejscowo w celu zapobiegania zakażeniom stopy cukrzycowej
- antybiotykoterapia u pacjentów ze stopą cukrzycową rekomendowana jest w przypadku stwierdzenia infekcji
- obecność 2 z poniższych objawów klinicznych wskazuje na zakażenie stopy cukrzycowej:
 - miejscowy obrzęk lub stwardnienie
 - rumień
 - tkliwość lub ból tkanek
 - nadmierne ucieplenie tkanek
 - ropny wysięk

Przewlekłe zmiany skórne: odleżyny, owrzodzenia żyłne [6-7,17]:

- nie zaleca się profilaktycznego stosowania antybiotyków oraz środków działających miejscowo w celu zapobiegania zakażeniom ran przewlekłych (odleżyn i owrzodzeń żylnych); właściwa opieka nad raną przewlekłą jest w większości przypadków wystarczająca do zapobiegania infekcjom ran przewlekłych
- podanie antybiotyku jest zalecane, gdy przewlekłej zmianie skórnej towarzyszy:
 - sepsa/wstrząs septyczny
 - rozprzestrzeniający się *cellulitis* wokół rany
 - zakażenie w obrębie mięśni i powięzi oraz zapalenie naczyń chłonnych
 - zapalenie kości

Polecane rekomendacje:

- Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. i wsp.: Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10-52.
- Sartelli M., Guirao X., Hardcastle T.C. i wsp.: 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg* 2018; 13: 58.

- Sartelli M., Malangoni M.A., May A.K. i wsp.: World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg* 2014; 9: 57.
- International Society for Burn Injury Practice Guidelines for Burn Care: ISBI Practice Guidelines Committee; Steering Subcommittee; Advisory Subcommittee. *Burns* 2016; 42: 953-1021.
- Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B.: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e132-73
- Gottrup F., Apelqvist J., Bjarnsholt T. i wsp.: EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 2013; 22: S1-89.
- Stansby G., Avital L., Jones K. i wsp.: Prevention and Management of Pressure Ulcers in Primary and Secondary Care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 348: g2592.

Piśmiennictwo:

1. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. i wsp.: Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10-52.
2. Sartelli M., Guirao X., Hardcastle T.C. i wsp.: 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg* 2018; 13: 58.
3. Sartelli M., Malangoni M.A., May A.K. i wsp.: World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg* 2014; 9: 57.
4. International Society for Burn Injury Practice Guidelines for Burn Care: ISBI Practice Guidelines Committee; Steering Subcommittee; Advisory Subcommittee. *Burns* 2016; 42: 953-1021.
5. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B. i wsp.: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e132-73
6. Gottrup F., Apelqvist J., Bjarnsholt T. i wsp.: EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 2013; 22: S1-89.
7. Stansby G., Avital L., Jones K. i wsp.: Prevention and Management of Pressure Ulcers in Primary and Secondary Care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 348: g2592.
8. Barajas-Nava L.A., López-Alcalde J., Roqué i Figuls M. i wsp.: Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008738.
9. Csenkey A., Jozsa G., Gede N. i wsp.: Systemic antibiotic prophylaxis does not affect infectious complications in pediatric burn injury: A meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0223063.
10. Stewart B.T., Gyedu A., Agbenorku P. i wsp.: Routine systemic antibiotic prophylaxis for burn injuries in developing countries: A best evidence topic (BET). *Int J Surg* 2015; 21: 168-172.
11. Medeiros I., Saconato H.: Antibiotic prophylaxis for mammalian bites. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001738.
12. Rothe K., Tsokos M., Handrick W. i wsp.: Animal and Human Bite Wounds. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 433-443.
13. Bula-Rudas F.J., Olcott J.L.: Human and Animal Bites. *Pediatr Rev* 2018; 39: 490-500.
14. Henton J., Jain A.: Cochrane Corner: antibiotic prophylaxis for mammalian bites (intervention review). *J Hand Surg Eur* 2012; 37: 804.
15. Uçkay I., Berli M., Sendi P. i wsp.: Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32: 95-101.
16. Kwon K.T., Armstrong D.G. i wsp.: Microbiology and Antimicrobial Therapy for Diabetic Foot Infections. *Infect Chemother* 2018; 50: 11-20.
17. Gottrup F., Apelqvist J., Bjarnsholt T. i wsp.: EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions – key messages. *J Wound Care* 2014; 23: 477-8, 480, 482.

14.2.8. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ U PACJENTÓW Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY I WODOBRZUSZEM

Profilaktyczne podawanie antybiotyków w celu zapobiegania spontanicznemu zapaleniu otrzewnej u pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem powinno zostać ograniczone do pacjentów wysokiego ryzyka zakażenia, do których należą:

- pacjenci z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego: zaleca się profilaktyczne stosowanie ceftriaksonu 1 g/dobę przez okres ok. 7 dni w celu zmniejszenia śmiertelności i ryzyka ponownego krwawienia; w mniej ciężkich schorzeniach wątroby można alternatywnie zastosować norfloksacyne 400 mg co 12 godz. p.o. przez 7 dni (lub inny doustny fluorochinolon)
- pacjenci z niskim całkowitym stężeniem białka w płynie otrzewnowym < 15 g/L i zawansowaną chorobą wątroby (Child-Pugh ≥ 9 pkt. z bilirubiną całkowitą ≥ 3 mg/dl lub stężeniem kreatyniny $\geq 1,2$ mg/dl, stężeniem mocznika ≥ 25 mg/dl lub stężeniem sodu w surowicy ≤ 130 mEq/L); należy rozważyć długotrwałe podawanie norfloksacyny 400 mg/dobę (lub innego doustnego fluorochinolonu); brak jest zaleceń dotyczących stosowania profilaktyki u pacjentów z niskim całkowitym stężeniem białka w płynie otrzewnowym < 15 g/L i umiarkowaną chorobą wątroby
- pacjenci z pierwotnym zapaleniem otrzewnej w wywiadzie: zaleca się profilaktyczne stosowanie norfloksacyny 400 mg/dobę w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu zapalenia otrzewnej; w przypadku nietolerancji alternatywnie mogą być zastosowane: doustna cyprofloksacyna 750 mg/tydz. lub doustny trimetoprim/sulfametoksazol 960 mg/dobę.

Polecane rekomendacje:

- European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.

Piśmiennictwo:

1. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
2. Kockerling D., Nathwani R., Forlano R. i wsp.: Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 888-908.
3. Chavez-Tapia N.C., Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F. i wsp.: Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding – an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 509-518.

14.2.9. PROFILAKTYKA ANTIBIOTYKOWA U PACJENTÓW Z ENCEFALOPATIA WĄTROBOWĄ

- zaleca się stosowanie doustnej rifaksyminy 800-1200 mg/dobę w 2-4 dawkach podzielonych w celu zmniejszenia stężenia amoniaku we krwi u pacjentów z typem A i C encefalopatii wątrobowej
- alternatywnie w krótkiej terapii można zastosować neomycynę lub metronidazol doustnie jednak z uwagi na toksyczność obu leków długotrwałe ich stosowanie jest ryzykowne

Polecane rekomendacje:

- Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. i wsp.: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-35.

Piśmiennictwo:

1. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. i wsp.: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-35.
2. Xu X.Y., Ding H.G., Li W.G. i wsp.: Chinese guidelines on management of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5403-5422.
3. Ferenci P.: Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5: 138-147.

14.2.10. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ U PACJENTÓW PO EKSPOZYCJI NA CHOROBOTWÓRCZY CZYNNIK ZAKAŻNY

Profilaktyka lekowa jest wskazana po stwierdzeniu ekspozycji na niektóre czynniki zakaźne, których źródłem jest człowiek z aktywnym zakażeniem.

Tabela 49. Profilaktyka lekowa po ekspozycji na określony drobnoustrój

Drobnoustrój	Rodzaj ekspozycji wymagający profilaktyki	Profilaktyka lekowa
Wirus grypy	należy rozważyć chemioprophylaktykę poekspozycyjną u nieszczepionych dorosłych i dzieci ≥ 3 m. ż.: • z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i powikłań pogrypowych (tabela 2), u których szczepionka przeciwko grypie jest przeciwwskazana, niedostępna lub oczekuje się, że może mieć niską efektywność • u osób, przebywających w kontakcie domowym z osobami z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i powikłań pogrypowych - wraz ze szczepieniem przeciwko grypie	oseltamivir przez 7 dni • u osób dorosłych i dzieci o wadze > 40 kg: 75 mg p.o. co 24 godz. • u dzieci o masie < 15 kg: 30 mg p.o. co 24 godz. • u dzieci o masie > 15-23 kg: 45 mg p.o. co 24 godz. • u dzieci o masie > 23-40 kg: 60 mg p.o. co 24 godz. • brak rejestracji dla dzieci < 1 r.ż., można go jednak stosować do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 r.ż. podczas pandemii grypy w następujących dawkach: • 0-1 m.ż.: 2 mg/kg co 24 godz. • > 1-3 m.ż. 2,5 mg/kg co 24 godz. • > 3-12 m.ż. 3 mg/kg co 24 godz.
<i>Neisseria meningitidis</i>	chemioprophylaktyka jest zalecana wszystkim osobom, które w ciągu 7 dni poprzedzających zachorowanie miały bliski kontakt z chorym, czyli: • domownikom zamieszkującym razem z chorym • osobom będącym z chorym w kontakcie intymnym (ze względu na głębokie pocałunki i wspólne spanie) • osobom śpiącym w tej samej sali sypialnej co chory (uczniom /studentom /żołnierzom /funkcjonariuszom) • osobom, które miały bezpośredni kontakt z wydzielinami z dróg oddechowych chorego tuż przed i w trakcie przyjmowania go do szpitala • osobom przeprowadzającym resuscytację usta-usta, intubację i odsysanie • chemioprophylaktyka powinna być również podana pacjentowi przed wypisaniem ze szpitala, o ile nie był on leczony ceftriaksonem	cyprofloksacyna : • dorośli: 500 mg p.o. jednorazowo ryfampicyna: • dzieci < 1 m.ż. rifampicyna 5mg/kg co 12 godz.przez 2 dni • dzieci ≥ 1 m.ż. 10 mg/kg co 12 godz. przez 2 dni • dorośli: 600 mg co 12 godz. przez 2 dni ceftriakson: • dzieci < 15 lat: 125 mg i.m. jednorazowo • dzieci > 15 lat, dorośli: 250 mg i.m. jednorazowo • kobiety ciężarne: 250 mg i.m. jednorazowo

Pałeczka krztuśca	• kontakt wysokiego ryzyka w szpitalu: przebywanie z osobą zakaźną w odległości < 2 metrów przez okres > 1 godz. bez maski lub bezpośredni kontakt z wydzieliną z dróg oddechowych, odsysanie pacjenta bez maski • profilaktykę należy wdrożyć u następujących osób z kontaktu wysokiego ryzyka: – niemowlęta, u których nie przeprowadzono lub przeprowadzono jedynie częściowe szczepienia – kobiety w ciąży > 32 tyg. ciąży, które nie otrzymały szczepionki w okresie pomiędzy 1 tydz. – 5 lat przed kontaktem – personel medyczny, który nie otrzymał szczepionki w okresie pomiędzy 1 tydz. – 5 lat przed kontaktem	• noworodki < 1 m.ż.: azytromycyna 10 mg/kg co 24 godz. przez 5 dni • niemowlęta 1-5 m.ż.: azytromycyna 10 mg/kg co 24 godz. przez 5 dni lub klarytromycyna 15 mg/kg co 24 godz. w 2 dawkach podzielonych przez 7 dni • dzieci > 6 m.ż.: azytromycyna jak wyżej (max. 500 mg co 24 godz.) lub klarytromycyna jak wyżej (max. 1 g co 24 godz.) • dzieci starsze i dorośli: azytromycyna 500 mg co 24 godz. przez 1 dobę, następnie 250 mg co 24 godz. przez 2-5 dni lub klarytromycyna 500 mg co 12 godz. przez 7 dni
-------------------	--	---

Polecane rekomendacje:

- Uyeki T., Bernstein H., Bradley J. i wsp.: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68: e1-47.
- Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A. i wsp.: Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Warszawa 2011. www.antybiotyki.edu.pl.

Piśmiennictwo:

1. Uyeki T., Bernstein H., Bradley J. i wsp.: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68: e1-47.
2. Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A. i wsp.: Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Warszawa 2011. www.antybiotyki.edu.pl.
3. Red Book 2018: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. *American Academy of Pediatrics* 31st ed., 2018.
4. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England Produced by the Pertussis Guidelines Group, 2018.

14.2.11. POSTĘPOWANIE Z PACJENTAMI SKOLONIZOWANYMI DROBNOUSTROJAMI ALARMOWYMI

- kolonizacja oznacza identyfikację drobnoustroju w badaniach mikrobiologicznych pobranych u pacjenta, u którego nie stwierdza się objawów zakażenia lub nie stanowią one etiologii zakażenia
- drobnoustroje alarmowe określone w rozporządzeniu ministra zdrowia charakteryzuje zazwyczaj większa oporność na antybiotyki [2]
- charakterystyka drobnoustroju jako alarmowy ma charakter epidemiologiczny i nie oznacza większej chorobotwórczości
- stwierdzenie kolonizacji spowodowanej przez drobnoustroje alarmowe (najczęściej dróg oddechowych, tkanek miękkich lub przewodu pokarmowego) lub asymptomatycznej bakterii (z wyjątkiem ciężarnych i osób przed planowanym zabiegiem urologicznym) nie wymaga leczenia, nawet w przypadku kolonizacji szczepami pałeczek Gram-ujemnych MDR [1]
- w szczególnych przypadkach zaleca się eradykację nosicielstwa MRSA (np. przed zabiegami ortopedycznymi i kardiochirurgicznymi) [3-4]

- w wielu sytuacjach konieczne jest wdrażanie procedur o charakterze epidemiologicznym (np. izolacja pacjenta), natomiast decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane według takich samych zasad, jak w przypadku stwierdzenia innych drobnoustrojów

Polecane rekomendacje:

- Tacconelli E., Mazzaferri F., de Smet A.M. i wsp.: ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 807-817.

Piśmiennictwo:

1. Tacconelli E., Mazzaferri F., de Smet A.M. i wsp.: ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 807-817.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala. Dz.U.2011.294.1741. www.isap.sejm.gov.pl.
3. Allegranzi B., Bischoff P., de Jonge S. i wsp.: New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e276-87.
4. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M., i wsp.: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195-283.

14.2.12. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ W ZŁAMANIACH OTWARTYCH

- w otwartych złamaniach kości zalecane jest profilaktyczne podanie cefazoliny w dawce 1-2 g dożylnie tak szybko, jak to możliwe
- w złamaniach typu I i II (wg Gustilo) czas profilaktyki nie powinien przekraczać 24 godz.
- w złamaniach typu III (wg Gustilo) należy rozważyć wydłużenie czasu podawania antybiotyku do 72 godz.
- w złamaniach otwartych z podejrzeniem kontaminacji *Clostridium spp.* (kał, zanieczyszczenie glebą) lub w złamaniach otwartych z towarzyszącym masywnym uszkodzeniem tkanek należy dodać penicylinę dożylnie w dawce 3 mln. j.m. i.v., podawanej co 6 godz. przez okres nie dłuższy niż 72 godz.

Polecane rekomendacje:

- Chang Y., Bhandari M., Zhu K.L. i wsp.: Antibiotic Prophylaxis in the Management of Open Fractures: A Systematic Survey of Current Practice and Recommendations. *JBJS Rev* 2019; 7: e1.
- Hauser C.J., Adams C.A. Jr., Eachempati S.R.: Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence- based guideline. *Surg Infect* 2006; 7: 379-405.

Piśmiennictwo:

1. Chang Y., Bhandari M., Zhu K.L. i wsp.: Antibiotic Prophylaxis in the Management of Open Fractures: A Systematic Survey of Current Practice and Recommendations. *JBJS Rev* 2019; 7: e1.
2. Hauser C.J., Adams C.A. Jr., Eachempati S.R.: Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence- based guideline. *Surg Infect* 2006; 7: 379-405.
3. Gosselin R.A., Roberts I., Gillespie W.J. i wsp.: Antibiotics for preventing infection in open limb fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003764.

4. Messner J., Papakostidis C., Giannoudis P.V. i wsp.: Duration of Administration of Antibiotic Agents for Open Fractures: Meta-Analysis of the Existing Evidence. *Surg Infect* 2017; 18: 854-867.
5. Rodriguez L., Jung H.S., Goulet J.A. i wsp.: Evidence-based protocol for prophylactic antibiotics in open fractures: improved antibiotic stewardship with no increase in infection rates. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77: 400-7.
6. O'Brien C.L., Menon M., Jomha N.M.: Controversies in the Management of Open Fractures. *Open Orthop J* 2014; 8: 178-184.

14.2.13. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ W URAZACH KLATKI PIERSIOWEJ WYMAGAJĄCYCH DRENAŻU

- nie zaleca się rutynowego stosowania profilaktyki antybiotykowej w trakcie zakładania drenażu w tępych urazach klatki piersiowej
- wskazaniem do podania profilaktyki jest:
 - masywne uszkodzenia tkanek miękkich klatki piersiowej
 - zakładanie drenażu w trybie ratunkowym
 - uraz przebiegający ze złamaniem otwartym struktur kostnych klatki piersiowej
 - uraz penetrujący klatki piersiowej
- w przypadku obecności wskazań do podania antybiotyku zaleca się stosowanie cefazoliny i.v. do 24 godz.

Polecane rekomendacje:

- Moore F.O., Duane T.M., Hu C.K. i wsp.: Presumptive antibiotic use in tube thoracostomy for traumatic hemopneumothorax: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: S341-4.

Piśmiennictwo:

1. Moore F.O., Duane T.M., Hu C.K. i wsp.: Presumptive antibiotic use in tube thoracostomy for traumatic hemopneumothorax: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: S341-4.
2. Luchette F.A., Barrie P.S., Oswanski M.F. i wsp.: Practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in tube thoracostomy for traumatic hemopneumothorax: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 2000; 48: 753-757.
3. Eren S., Esme H., Sehittogullari A. i wsp.: The risk factors and management of posttraumatic empyema in trauma patients. *Injury* 2008; 39: 44-9.
4. Bosman A., de Jong M.B., Debeij J. i wsp.: Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis to prevent infections from chest drains in blunt and penetrating thoracic injuries. *British Journal of Surgery* 2012; 99: 506-13.

14.2.14. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ W URAZACH PENETRUJĄCYCH JAMY BRZUSZNEJ

- w profilaktyce antybiotykowej u pacjentów z urazem penetrującym jamy brzusznej należy zastosować antybiotyk pokrywający swoim spektrum florę tlenową i beztlenową jelit; zazwyczaj stosuje się cefalosporynę I generacji (alternatywnie II generacji) z metronidazolem
- antybiotyki należy podać w możliwie jak najkrótszym czasie od wystąpienia urazu
 - jeżeli nie doszło uszkodzenia jelita zalecane jest jednorazowe podanie antybiotyków
 - jeżeli doszło do uszkodzenia jelita i źródło zostało zaopatrzone w ciągu 12 godz. od urazu, zalecane jest podawanie antybiotyków do 24 godz.

- jeżeli doszło do uszkodzenia jelita i źródło zostało zaopatrzone w okresie powyżej 12 godz. od urazu, zalecane jest podawanie antybiotyków do 7 dni
- w przypadku braku możliwości pełnego zaopatrzenia chirurgicznego lub w przypadku utrzymywania się objawów klinicznych antybiotykoterapia może być przedłużona powyżej 7 dni
- u pacjentów z urazem penetrującym brzucha i we wstrząsie krwotocznym należy powtórzyć stosowane profilaktycznie antybiotyki w sytuacji, gdy podano 6-10 jednostek KKCz (Koncentratu Krwinek Czerwonych)

Polecane rekomendacje:

- Jang J.Y., Kang W. S., Keum M.A. i wsp.: Korean Society of Acute Care Surgery (KSACS) Clinical Research Group Antibiotic use in patients with abdominal injuries: guideline by the Korean Society of Acute Care Surgery. *Ann Surg Treat Res* 2019; 96: 1-7.
- Goldberg S.R., Anand R.J., Como J.J. i wsp.: Prophylactic antibiotic use in penetrating abdominal trauma: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: S321-5.
- Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M. i wsp.: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195-283.

Piśmiennictwo

1. Jang J.Y., Kang W.S., Keum M.A. i wsp.: Korean Society of Acute Care Surgery (KSACS) Clinical Research Group Antibiotic use in patients with abdominal injuries: guideline by the Korean Society of Acute Care Surgery. *Ann Surg Treat Res* 2019; 96: 1-7.
2. Goldberg S.R., Anand R.J., Como J.J. i wsp.: Prophylactic antibiotic use in penetrating abdominal trauma: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: S321-5.
3. Brand M., Grieve A.: Prophylactic antibiotics for penetrating abdominal trauma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 18 :CD007370
4. Fabian T.C.: Infection in penetrating abdominal trauma: risk factors and preventive antibiotics. *Am Surg* 2002; 68: 29-35.
5. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. i wsp.: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-164.
6. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M. i wsp.: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195-283.

14.2.15. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ W ZŁAMANIACH PODSTAWY CZASZKI

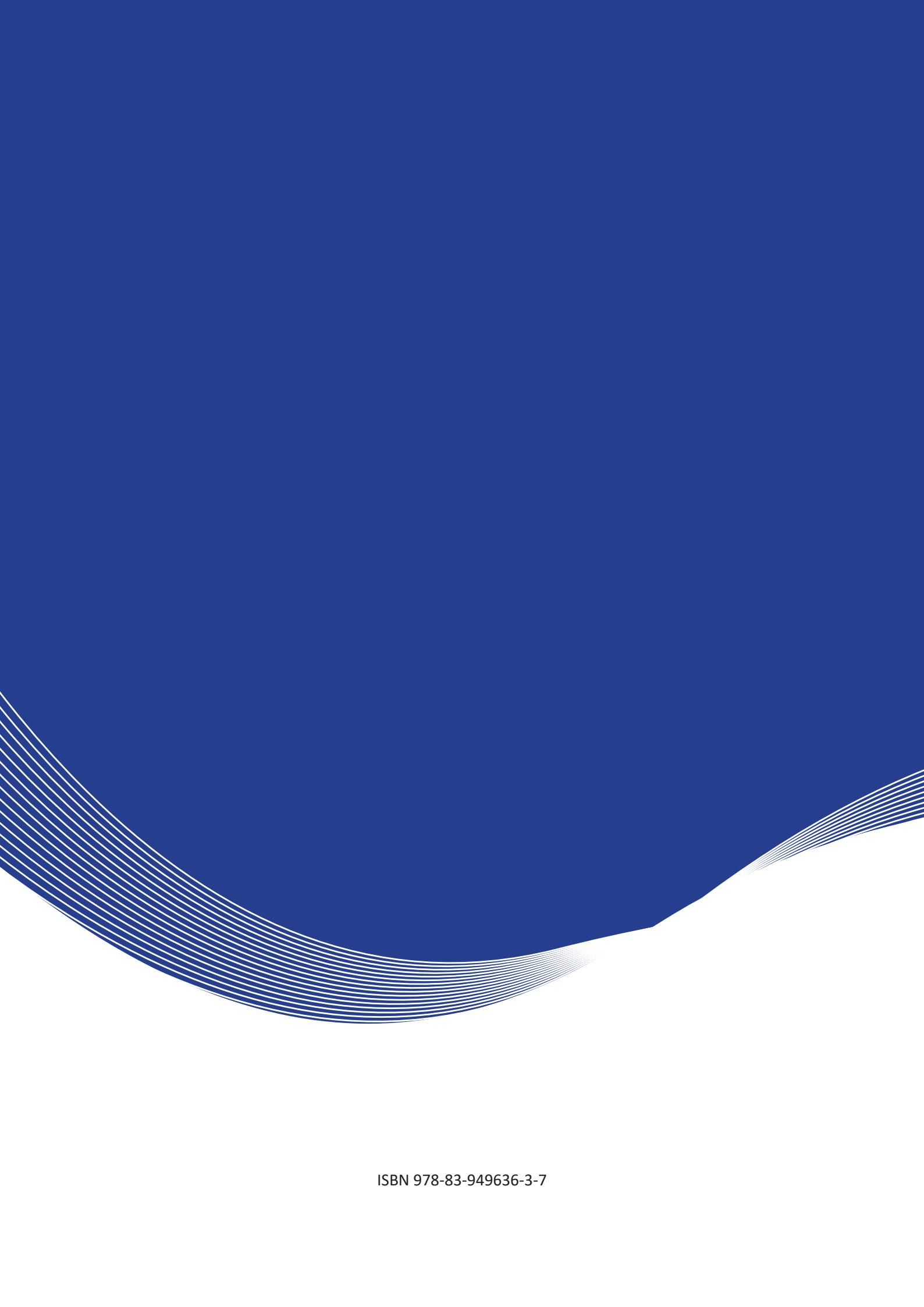
- u pacjentów ze złamaniem podstawy czaszki i wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego profilaktyczne stosowanie antybiotyków w celu zapobiegania zakażeniom ośrodkowego układu nerwowego nie jest rekomendowane; wykazano że profilaktyczne podawanie antybiotyku (głównie ceftriaksonu) nie zmniejsza ryzyka wystąpienia zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych
- u pacjentów ze złamaniem podstawy czaszki i wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom

Polecane rekomendacje:

- Tunkel A.R., Hasbun R., Bhimraj A. i wsp.: 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *CID* 2017; 64: 34-65.

Piśmiennictwo:

1. Tunkel A.R, Hasbun R., Bhimraj A. i wsp.: 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *CID* 2017; 64: 34-65.
 2. Ratilal B.O., Costa J., Pappamikail L. i wsp.: Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 28: CD004884.
-



ISBN 978-83-949636-3-7