

Kháng sinh điều trị

Kháng sinh dự phòng và võ ối sớm

Pr. Philippe Montravers

Khoa GMHS

Trường – viện Bichat Claude Bernard

Trợ lý cộng đồng các bệnh viện ở Paris

Đại học Paris VII

Pháp

Kháng sinh dự phòng ở sản phụ

Hệ vi khuẩn đường sinh dục bình thường

Hệ Döderlein: sản sinh a.Lactic và H2O2

Lactobacillus acidophilus

Lactobacillus amylophilus

Lactobacillus amylovorus

Lactobacillus crispatus

Lactobacillus gallinarium

Lactobacillus iners

Lactobacillus jensenii

Lactobacillus johnsonii

Atopobium vaginae

Megasphaera spp.

Leptotrichia spp.

Gardnerella vaginalis, Peptostreptococcus, Prevotella, Pseudomonas, Streptococcus...

Kháng sinh và thai

	3 tháng đầu	3 tháng giữa	3 tháng cuối	Cần
Pénicillines	Có	Có	Có	-
Céphalosporines	Có	Có	Có	-
Carbapénèmes	Có thể/Ý kiến chuyên gia			Độc ở thú vật
Macrolides (Erythromycine)	Có	Có	Có	Tiêu chấy
Pristinamycine	Có	Có	Có	-
Métronidazole	Tránh	Có	Có	Tiêu chấy
Clindamycine	Có thể/Ý kiến chuyên gia			-
Glycopeptides	Có thể/Ý kiến chuyên gia			Độc tai/thận
Polypeptides	Có thể/Ý kiến chuyên gia			Độc thận
Aminosides (genta, tobra, amikacine)	Không khuyên/Ý kiến chuyên gia			Độc tai
Cyclines	Không khuyên/Ý kiến chuyên gia Không khuyên/Ý kiến chuyên gia			Răng
Chloramphénicol	Không			Độc ở thú vật
Quinolones	Không			Khớp
Tigécycline	Không			Độc cho thai
Linézolide	Không			Độc ở thú vật

Germes isolés des infections du site opératoire = Césarienne

Entérobactéries

Anaérobies

Streptococcus

Staphylococcus aureus

Enterococcus

Tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ

1,3%

Litta P Clin Exp Obstet Gynecol 1995;22:71-5

17%

Noy D Am J infect Control 2002;30:417-24

41%

Henderson E J Hosp Infect 1995;29:245-55

Tỷ lệ viêm nội mạc tử cung

0,6%

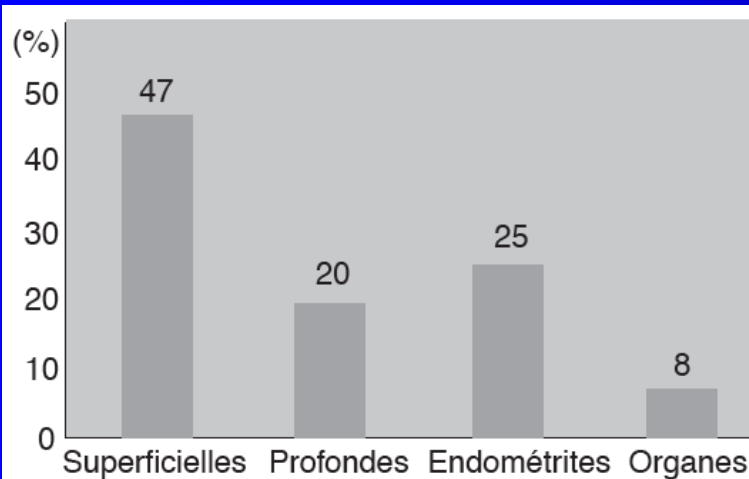
Litta P Clin Exp Obstet Gynecol 1995;22:71-5

14,8%

Myles Obstet Gynecol 2002;100:959-64

20%

Andrews WW Obstet Gynecol 2003;101:1183-9



Tiền cứu 1 năm

370 bệnh nhân

Nhiễm trùng 2,7% bệnh nhân phẫu thuật Cesar

Kháng sinh dự phòng và phẫu thuật Cesar

Méta-analyse 86 nghiên cứu (13000 bệnh nhân)

- Giảm biến chứng sốt
Nguy cơ thương đối = 0,45 ; IC 95% 0,39-0,51 – 50 nghiên cứu – 8141 trường hợp
- Giảm nhiễm trùng vết mổ
RR= 0,39 ; IC95% 0,32-0,48 –77 nghiên cứu -11961 trường hợp
- Giảm tỷ lệ viêm nội mạc TC
RR= 0,38 ; IC95% 0,34-0,42–79 nghiên cứu - 12142 trường hợp
- Giảm biến chứng nhiễm trùng nặng ở mẹ
RR= 0,31 ; IC95% 0,19-0,48 – 31 nghiên cứu - 5047 trường hợp

Kết quả như nhau cho phẫu thuật Cesar chương trình hay không –
Kháng sinh trước hay sau khi kẹp cố gắng rốn

Kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật và can thiệp y khoa (Bệnh nhân người lớn)

Thời sự 2010

Hướng dẫn của Hội
Hội GMHS Pháp

C. Martin (coordonnateur)

C. Auboyer

H. Dupont

R. Gauzit

M. Kitzis

A. Lepape

O. Mimoz

P. Montravers

J.L. Pourriat



Với sự cộng tác của các hiệp hội khác :

Hiệp hội phẫu thuật thẩm mỹ

H. Delmar

Hiệp hội chấn thương chỉnh hình Pháp

L. Sedel, A. Lortat-Jacob, H. Bonfait

Hiệp hội phẫu thuật TK Pháp

P. Cornu, P.H. Roch

Hiệp hội phẫu thuật béo phì Pháp và các nước nói tiếng Pháp

J. Mouiel, J.M. Zimmermann

Hiệp hội phẫu thuật miệng và hàm mặt Pháp

J.F. Chassagne

Hiệp hội vệ sinh bệnh viện Pháp

J. Hajjar, A.M. Rogue

Hiệp hội phẫu thuật mạch máu

J.B. Ricco

Hiệp hội bệnh lý nhiễm tiếng Pháp

J.P. Stahl, S. Alfandari

Hiệp hội phẫu thuật lồng ngực tiếng Pháp

A. Pavie, P. Fournial

Hiệp hội niệu khoa Pháp

P. Rischmann, F. Bruyère

Nghiệp đoàn phẫu thuật tạng và tiêu hóa Pháp

B. Millat, G. Champault, C. Barrat

Hiệp hội nhãn khoa Pháp

B. Cochener, J.F. Korobelnik

Đại học quốc gia sản phụ khoa Pháp

J. Lansac, P. Judlin, G. Mellier

Hiệp hội Xquang Pháp

*P. Devred, J.P. Pruvo , F. Joffre, V. Vidal ,
H. Kobeiter*

	Thuốc	Liều đầu	Lặp lại và kéo dài
Césarienne	Céfazoline	2g IV	Liều duy nhất sau khi kẹp dây rốn
	Céfamandole	1,5g IV	
	Céfuroxime	1,5g IV	
	Allergie : clindamycine	600 mg	

« Nguy cơ nhiễm trùng sau phẫu thuật Cesar chương trình hay cấp cứu tăng và kháng sinh dự phòng làm giảm ½ nguy cơ này »

« Mặc dù những nghiên cứu cho thấy tỷ lệ biến chứng mẹ ít khi kháng sinh được cho trước khi rạch da không ảnh hưởng con, nguyên tắc phòng ngừa và thời gian ngắn giữa lúc rạch da và kẹp dây rốn ưa chuộng kháng sinh dự phòng sau khi kẹp dây rốn » ??????????????????

Thời điểm tiêm kháng sinh dự phòng

Trước khi rạch da ?

Thigpen BD et al. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1864-71

303 bệnh nhân

Không khác biệt giữa trước khi rạch da và sau khi kẹp dây rốn

Yildirim G et al. Arch Gynecol Obstet 2009;280:13-18

389 bệnh nhân

Không khác biệt giữa trước khi rạch da và sau khi kẹp dây rốn

Sullivan SA et al. Am J Obstet Gynecol 2007;196:455.e1-e.5

357 bệnh nhân

Giảm biến chứng nhiễm trùng :

RR 0,4 [0,18-0,87]

Giảm tỷ lệ viêm nội mạc tử cung :

RR 0,2 [0,15-0,94]

Kaimal AJ et al. Am J Obstet Gynecol 2008;199:310.e1-e.5

1316 bệnh nhân

Giảm biến chứng nhiễm trùng vết mổ :

RR 0,33 [0,14-0,76]

Giảm tỷ lệ viêm nội mạc tử cung :

RR 0,34 [0,13-0,92]

Owens SM et al. Obstet Gynecol 2009;114:573-9

9010 bệnh nhân

Giảm tỷ lệ viêm nội mạc tử cung :

RR 0,61 [0,47-0,79]

Giảm tỷ lệ nhiễm trùng thành bụng :

RR 0,70 [0,55-0,9]

Thời điểm tiêm kháng sinh dự phòng

Trước khi rạch da ? 2 méta-analyses

Boselli E et al. Ann Fr Anest Reanim 2009;28:855-67

5 nghiên cứu

1108 bệnh nhân

Giảm biến chứng nhiễm trùng : RR 0,51 [0,32-0,82]

Giảm tỷ lệ viêm nội mạc tử cung : RR 0,59 [0,35-0,98]

Costantine MM et al. Am J Obstet Gynecol 2008;199:301.e1-e.6

5 nghiên cứu

387 bệnh nhân

Giảm biến chứng nhiễm trùng : RR 0,50 [0,33-0,78]

Giảm tỷ lệ viêm nội mạc tử cung : RR 0,47 [0,26-0,85]

Lợi ích có thể phòng ngừa cho phẫu thuật Cesar trước khi rạch da

Kháng sinh dự phòng và vỡ ối sớm

Chẩn đoán vỡ ối sớm

Lâm sàng

80%

Nhìn thấy dịch chảy nhiều và tăng lên khi cử động

Vỡ ối sớm (RPM)
Trước khi bắt đầu chuyển dạ

Thời hạn tiềm ẩn
Không đồng thuận : 1 – 24g

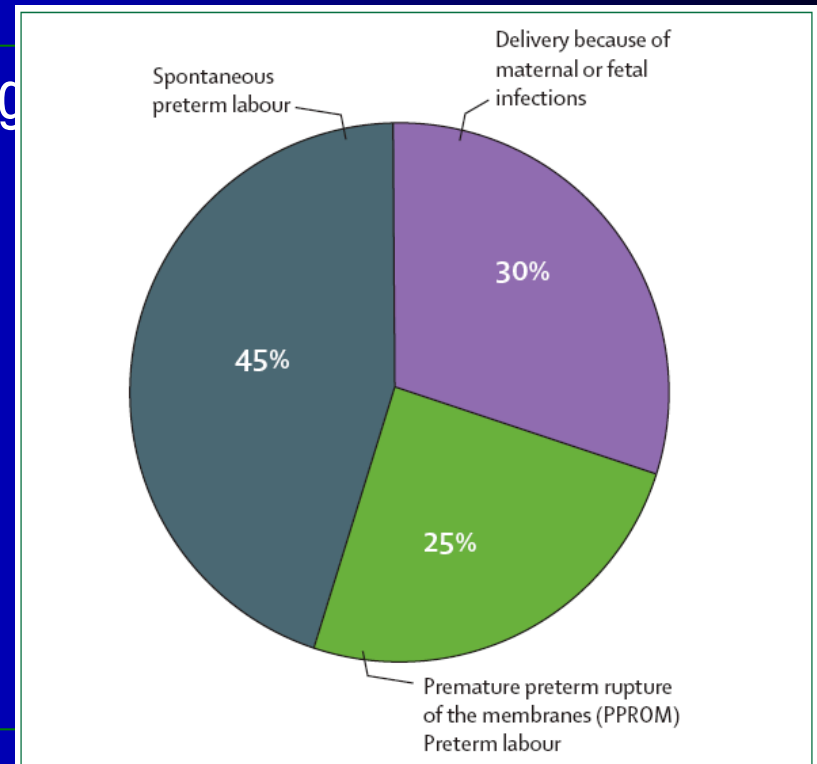
Non tháng
< 37 tuần

Đủ tháng
> 37 tuần

Dịch tể học vỡ ối sớm (RPM)

RPM đủ tháng : 2 - 3,5 % các trường hợp mang thai

- 20 - 40 % các trường hợp RPM
- 30 - 40% sinh non



Mercer BM et al. Am J Obstet Gynecol 2000

*Goldenberg RL et al. Lancet 2008
Causes de prématurité*

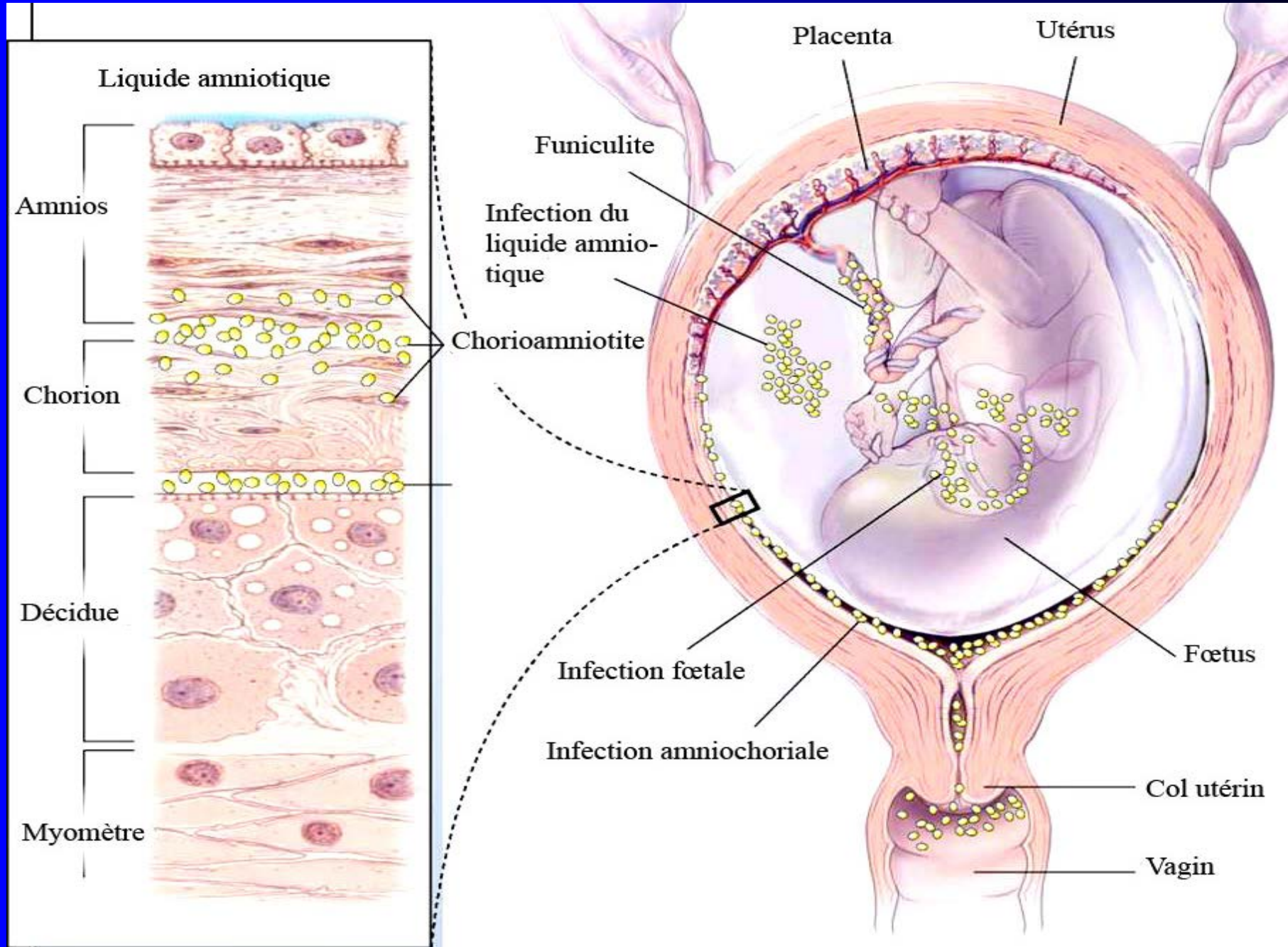
Hậu quả của vỡ ối sớm

Non tháng

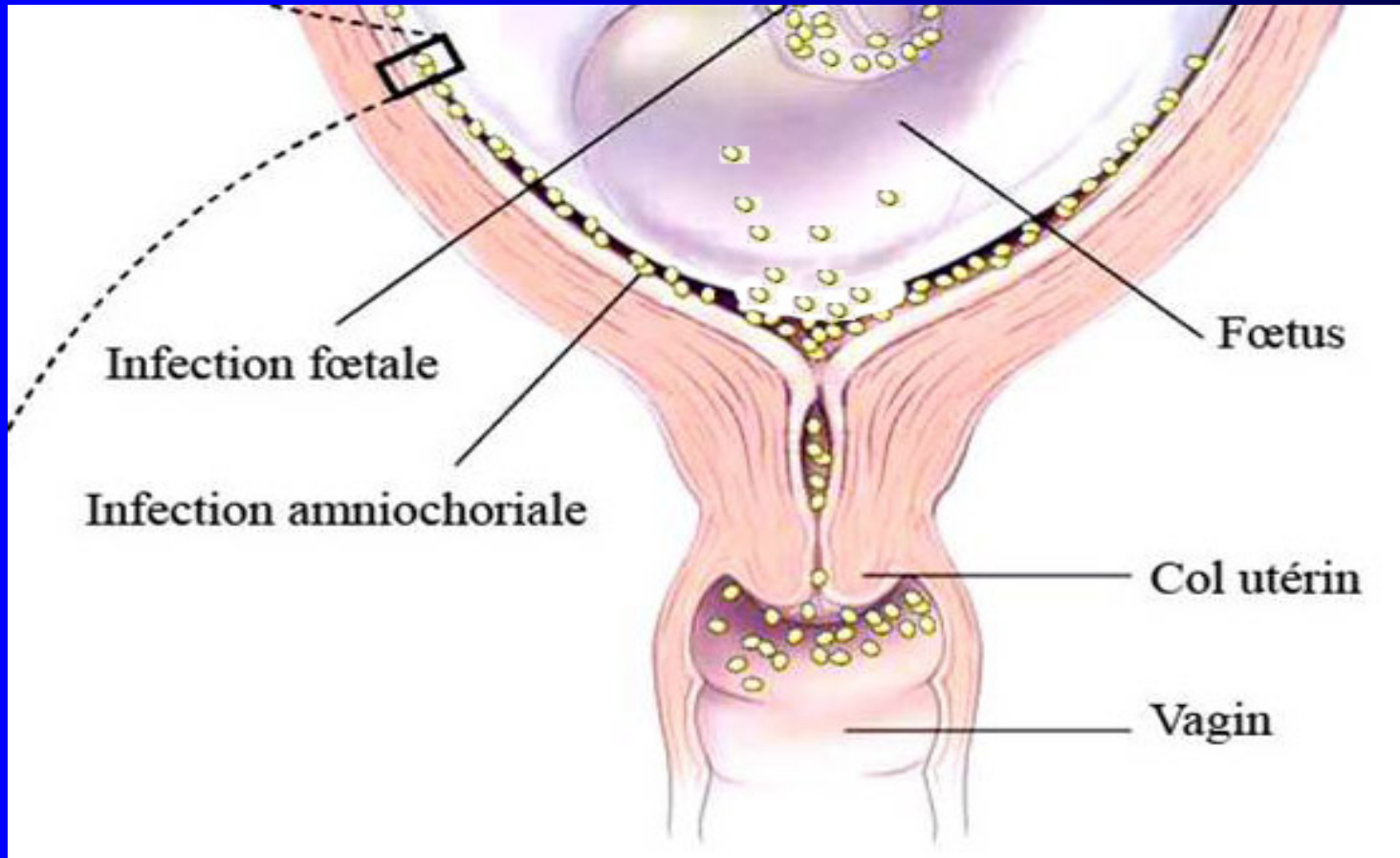
- Tăng nguy cơ sanh non
- Tăng biến chứng và tử vong chu sinh
- Tăng biến chứng mẹ

Đủ tháng

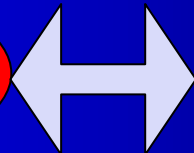
- Nhiễm trùng trẻ sơ sinh vẫn còn là nguyên nhân quan trọng nhất của biến chứng trẻ sơ sinh



Sinh lý bệnh vỡ ối sớm



Nhiễm trùng ối sau đó
RPM



RPM sau đó nhiễm
trùng ối

Vỡ ối sớm và nhiễm trùng

Nhiễm trùng trong nước ối (IIA)

- Có sự hiện diện của vi trùng trong dịch ối được canh cấy
- Độc lập với các dấu hiệu nhiễm trùng hay không

Viêm màng đệm-màng ối

Liên quan với

- Dấu hiệu nhiễm trùng trên lâm sàng (sốt, tiểu đau, dịch âm đạo bẩn)
- Nhiễm trùng trong dịch ối

Nhiễm trùng trong dịch ối

- Tăng cô đặc dịch ối là dấu hiệu viêm (IL6)
- Trong dịch ối canh cấy không có vi trùng

Nhiễm trùng trong dịch ối liên quan với :

Sơ sinh thiếu tháng

Nhiễm trùng sơ sinh, tử vong

Biến chứng TK sau sinh

Nhiễm trùng huyết mẹ : Nhiễm trùng huyết, viêm nội mạc TC

Nhiễm trùng trong ối thể giải thích:

Điều trị kháng sinh

Sự sinh (chuyển dạ, phẫu thuật Cesar)

Nghiên cứu nhiễm trùng trong ối

Kỹ thuật tham khảo = cấy dịch ối dương tính

Thời hạn chọc ối/kết quả cấy : 48-72 giờ

= Kết quả cấy sau sinh

Test nhanh dịch ối

Nhuộm gram (XN trực tiếp) độ nhạy : 24%-50%

Nhạy với vi trùng hiếu khí và kỵ khí : 60-80% (3-5% dương tính giả)

Không thể tìm ra Mycoplasma

Cô đặc tế bào lympho

Cô đặc Glucose

Khác

Tế bạch cầu esterase hoạt hóa

Cytokines

Tác nhân « cổ điển » được phân lập

Vi trùng	%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	18-37
<i>Mycoplasma hominis</i>	9-12
<i>Gardnerella vaginalis</i>	9-20
Bacteroides spp.	5-9
Peptostreptococcus	5-6
Streptococcus spp.	9
<i>Escherichia coli</i>	2

Xác định bởi những kỹ thuật hiện đại

204 bệnh nhân vỡ ối sớm

Canh cấy và phóng đại gen bằng PCR

IIA 34% canh cấy (14 loại vi trùng)
 45% PCR (46 loại vi trùng)
 50% So sánh 2 phương pháp

Hệ vi trùng âm đạo

Atopobium vaginae

Hệ vi trùng đường tiêu hóa

Coprobacillus spp

Vi trùng ở miệng

Rothia dentocariosa

IIA thường hơn là nghi ngờ

Sự tham gia của hệ vi trùng đường tiêu hóa

Antibiothérapie en cas de RPM

Khi nào

Thời điểm chẩn đoán

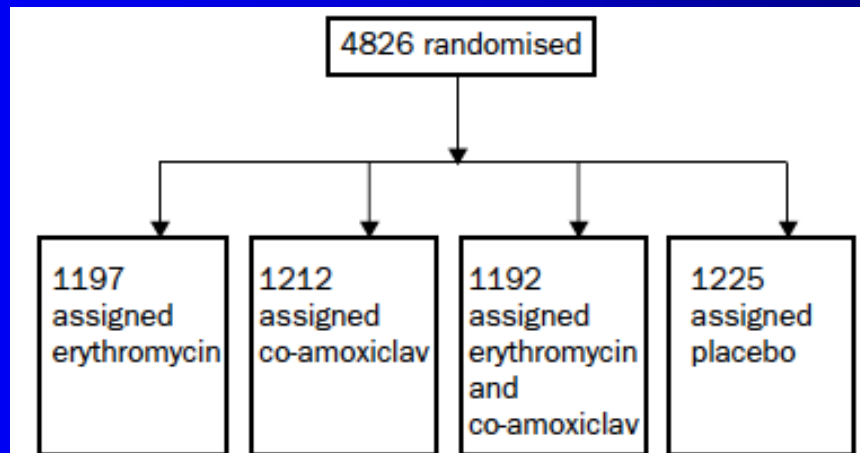
Trong trường hợp kéo dài mang thai

Mục tiêu :

Cải thiện tiên lượng trẻ sơ sinh không làm nặng thêm tình trạng mẹ :

- Làm chậm sinh và cho phép điều trị corticoid sớm
- Giảm nguy cơ nhiễm trùng có trước
- Hạn chế viêm bào thai
- Điều trị nhiễm trùng

Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial



Điều trị kháng sinh làm chậm sinh sau khi vỡ ối sớm

	Kháng sinh điều trị	Giả dược	p
Chuyển dạ trong 48 giờ	32%	40%	<0,001
Chuyển dạ trong 7 ngày	58%	63%	<0,001

	Erythromycine	Giả dược	p
Chuyển dạ trong 48 giờ	35%	41%	0,004
Chuyển dạ trong 7 ngày	61%	63%	0,23

	Amox-Clav	Giả dược	p
Chuyển dạ trong 48 giờ	31%	41%	<0,0001
Chuyển dạ trong 7 ngày	58%	63%	0,005

Kháng sinh điều trị giảm nguy cơ nhiễm trùng mẹ

	Kháng sinh điều trị	Giả dược	p
Viêm nội mạc tử cung	6%	8%	0,001
Kháng sinh điều trị mẹ trong 14 ngày	17%	21%	0,01

Kháng sinh điều trị giảm biến chứng trẻ sơ sinh

	Kháng sinh điều trị	Giả dược	p
Oxy liệu pháp	31%	36%	< 0,001
Điều trị surfactant	15%	18%	0,01
Cấy máu dương tính	6,5%	8,2%	0,01

Méta-analyse (1988-2005) Antibiothérapie et RPM

9 nghiên cứu võ ối sớm (4136 bệnh nhân)
Thai < 36 tuần

Thuốc được đánh giá: ampicilline, amoxicilline, amox-clav, mezlocilline, gentamicine, clindamycine, erythromycine, métronidazole

Outcome	Studies (n)	Treatment (n)	Control (n)	Outcome (OR/WMD [95% CI])	P value
Latency					
Average latency (d)	5	3226	1209	WMD: 0.33 (0.17-0.50)	< .01
Delivery within 48 h	5	1017/3484	560/1490	OR: 0.65 (0.57-0.74)	< .01
Delivery within 7 d	5	1955/3502	1000/1499	OR: 0.67 (0.59-0.76)	< .01 ^a

Kháng sinh kéo dài thời gian mang thai và giảm biến chứng mẹ trong trường hợp võ ối sớm thai < 34 tuần

Amoxicilline- acide clavulanique

- Nguy cơ x 2,5 viêm hoại tử ruột (2-4% so với 0,5 -3% với giả dược)
- Thay đổi hệ vi trùng đường ruột
- Xuất hiện *Clostridium difficile*
- +ruột không trưởng thành

Kenyon S. Cochrane database systematic review. 2003.

Erythromycine

- Qua nhau yếu
- Qua nước tiểu yếu
- Phổ hẹp và không thích hợp
- Điều trị nội mạc tử cung hướng mẹ
- Tác dụng đến Mycoplasma & Ureaplasma
- Tác dụng kháng viêm (Cytokines)

Các khuyến cáo của Pháp

Trường quốc gia sản phụ khoa Pháp và HAS 2001

Trước 34 tuần, điều trị ban đầu phải bao gồm

- Kháng sinh điều trị ngắn hạn, toàn thân và tức thì (Amoxicilline. Trong trường hợp dị ứng Penicilline, Cephalosporine được ưa chuộng là Erythromycine). 8 ngày.
- Điều trị Corticoid toàn thân và tức thì từ lúc có khả năng sống
- une tocolyse, xét đến điều này có nhiều luận chứng, trong trường hợp hoạt động của tử cung đến 32 tuần, kéo dài mang thai đến thời gian cho phép hiệu quả của điều trị corticoid

Giữa 34 và 36 tuần, có 2 thái độ có thể xét :

Khởi phát chuyển dạ

Hay hy vọng với kháng sinh dự phòng

Các khuyến cáo của Canada

- RPMP từ 32 tuần = kháng sinh nếu không có chuyển dạ. (I-A)
- Kháng sinh cho thai < 32 tuần. (I-A)
- RPMP > 32 tuần, kháng sinh khi chưa chứng minh được trưởng thành phổi của thai nhi hoặc/và chưa có kế hoạch chuyển dạ. (I-A)
- Kháng sinh đường tiêm truyền theo sau là đường uống hoặc chỉ có đường uống. (I-A)
- Ưu tiên Penicilline hoặc Macrolide (erythromycine tiêm truyền hoặc/và uống. (I-A). Khi dị ứng với Penicilline, chỉ sử dụng Macrolide. (III-B)
- Hai sơ đồ liều dùng có thể được sử dụng :
 - (1) ampicilline 2 g IV / 6 g, và érythromycine 250 mg IV / 6 g, trong 48 , sau đó amoxicilline uống, 250 mg / 8 g, và érythromycine uống, 333 mg / 8 g, trong 5 ngày (I-A)
 - (2) érythromycine uống 250 mg / 6 g, trong 10 ngày (I-A)
- L'amoxicilline/acide clavulanique không được sử dụng vì lý do nguy cơ viêm ruột hoại tử. (I-A)
- Phát hiện nhiễm trùng đường tiểu, những nhiễm trùng truyền bằng đường sinh dục và mang vi trùng streptococcus nhóm B, và điều trị bởi những kháng sinh thích hợp. (II-2B)

Thời gian điều trị

Kháng sinh > 7 ngày bởi 33% bác sỹ sản

Glass N. Infectious Diseases in Obstet Gynecol 2004.

Thực hành ở Paris

Bichat : amoxicilline 5 ngày

Cochin Port Royal: amoxicilline 5 ngày

Clamart: amoxicilline 48 gio

nếu có nguy cơ kháng C3G+tiberal+gentam \pm ampicilline

Créteil: amoxicilline + érythromycine 5 ngày

HAS : amoxicilline 5 ngày

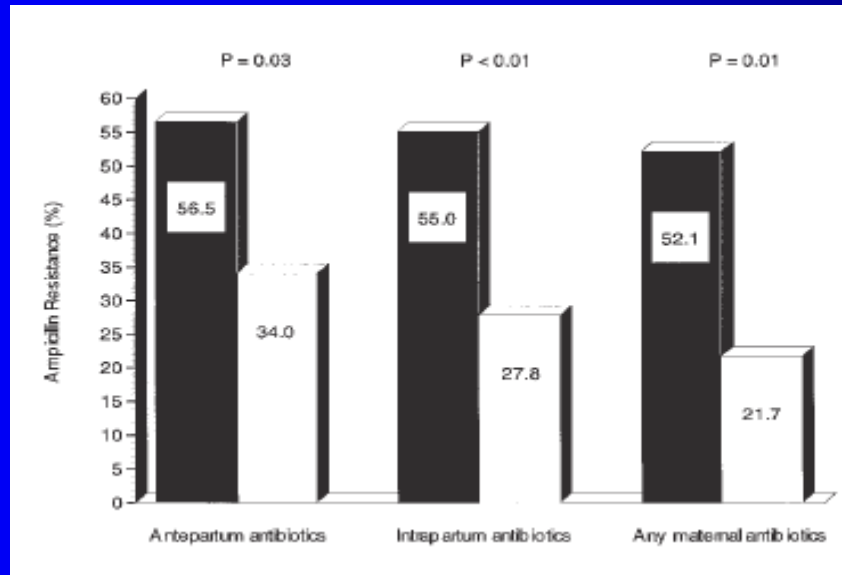
Xuất hiện kháng kháng sinh

Kháng sinh điều trị làm tăng nguy cơ nhiễm trùng trẻ sơ sinh với vi trùng kháng

trước sinh OR 2,5 CI [1,1-5,7] p=0.03

chu sinh OR 3,2 CI [1,4-11,1] p=0.01

A mettre en balance avec le risque d'une IIA ????????????????



Mercer BM. Am J Obstet Gynecol 1999.

Augmentation de la proportion des sepsis à BGN en lien avec l'antibiothérapie maternelle

Mortalité dans les 3 jours 29% en cas de sepsis à BGN vs 6% autres germes

Stoll BJ. N Eng J Med 2002

Xuất hiện kháng kháng sinh

Nghiên cứu trong 10 năm

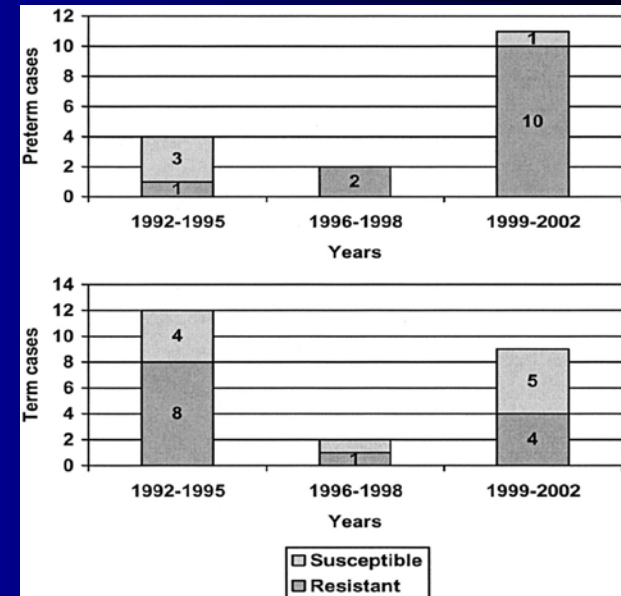
41 trẻ sơ sinh nhiễm trùng huyết với E. coli (84 612 lần sinh)

Không tăng số lượng nhiễm trùng huyết

- 1992-1995 : 0,56‰
- 1999-2002 : 0,55 ‰

Kháng Amoxicilline tăng ở trẻ sơ sinh thiếu tháng từ 25% (giai đoạn 1) đến > 90% (giai đoạn 2)

Alarcon A et al; Pediatr Infect Dis J. 2004 ;23:295-9



Nghiên cứu tiền cứu của Pháp (03/04 – 04/05) (20131 lần sinh)

24 trẻ sơ sinh nhiễm trùng huyết lúc sinh, 140 có lẽ nhiễm trùng huyết, 53 có thể

E. coli được xác định trong 25% trường hợp

Kháng Amoxicilline trong 50% trường hợp

Liên quan với điều trị trước khi sinh ($p < 0,05$) và trường hợp vỡ ối sớm ($p = 0,015$) nhưng không có trong trường hợp phòng ngừa người mang streptocoque B

Kuhn P et al; Paediatr Perinat Epidemiol. 2010 ;24:479-87

Điều trị kháng sinh đường thứ 2

Trong trường hợp phải theo dõi thai, có phải đổi kháng sinh ?

Chỉ định ?

Hiệu quả ?

Dung nạp ?

Hậu quả của hệ sinh thái vi trùng ?

Vị trí của thuốc kháng khuẩn tại chỗ

- chlorquinaldol Colposeptine®
- povidone iodée ovules Bétadine ®

Giảm xâm nhập của vi trùng tại âm đạo ?

Tác dụng đối với hệ vi trùng âm đạo ?

Điều trị corticoid

Điều trị corticoide bị giới hạn điều trị trong võ ối sớm tương quan với cải thiện tiên lượng trẻ sơ sinh trong trường hợp màng còn nguyên vẹn ????????????????

- Không tăng hiện tượng viêm màng đệm-ối
- Giảm 2 lần nhiễm trùng toàn thân trong 48 giờ đầu của cuộc đời (RR 0.56, 95% CI 0.38 to 0.85)
- Giảm 31% tỷ lệ tử vong chu sinh (RR: 0.69, 95% CI 0.58 - 0.81)

Trong thực hành

- Viêm màng đệm-ối : Lo lắng chủ yếu giai đoạn chu sinh
- Không chọc ối để chẩn đoán viêm trong ối
- Kháng sinh điều trị toàn thân trong trường hợp vỡ ối sớm

Amoxicilline 3 – 5 ngày và Erythromycine nếu dị ứng (HAS)

Nếu vi trùng kháng kháng sinh ?

Corticoid : Có cho điều trị đầu tiên