

Podstawowe zasady doboru antybiotyków.

Agnieszka Misiewska-Kaczur

OAIIT

Szpital Śląski w Cieszynie

EPIC II: Odsetki zakażeń u zakażonych pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu, według rejonu geograficznego*

Charakterystyka	Wszystkie	Europa Zachodnia	Europa Wschodnia	Ameryka Środk/Płd.	Ameryka Północna	Oceania	Afryka	Azja
Liczba (%)	7087 (51,4)	3683 (49)	426 (56,4)	1290 (60,3)	607 (48,2)	285 (48,2)	89 (46,1)	707 (52,6)
Miejsce zakażenia								
Ukł. oddechowy	4503 (63,5)	2332 (63,3)	305 (71,6) [†]	851 (66)	345 (56,8) [†]	165 (57,9)	41 (46,1) [†]	464 (65,6)
Brzuch	1392 (19,6)	778 (21,1)	93 (21,8)	228 (17,7) [†]	101 (16,6)	50 (17,5)	16 (18)	126 (17,8)
Krew	1071 (15,1)	546 (14,8)	53 (12,4)	139 (10,8) [†]	157 (25,9) [†]	49 (17,2)	16 (18)	111 (15,7)
Nerki.ukł. moczowy	1011 (14,3)	411 (11,2)	84 (19,7) [†]	222 (17,2) [†]	135 (22,2) [†]	33 (11,6)	15 (16,9)	111 (15,7) [†]
Skóra	467 (6,6)	242 (6,6)	37 (8,7)	73 (5,7)	26 (4,3)	30 (10,5)	8 (9,0)	51 (7,2)
Związane z cewnikiem	332 (4,7)	171 (4,6)	21 (4,9)	73 (5,7)	16 (2,6)	15 (5,3)	4 (4,5)	32 (4,5)
OUN	208 (2,9)	100 (2,7)	20 (4,7)	40 (3,1)	14 (2,3)	11 (3,9)	4 (4,5)	19 (2,7)
Inne	540 (7,6)	289 (7,8)	31 (7,3)	87 (6,7)	62 (10,2)	22 (7,7)	14 (15,7) [†]	35 (5,0) [†]

EPIC II, Extended Prevalence of Infection in the Intensive Care Unit (Rozszerzone Występowanie Zakażeń w Oddziale Intensywnej Terapii).

*) wobec Europy Zachodniej.

Vincent JL i wsp.. *JAMA*. 2009;302(21):2323-2329.

3 najczęstsze patogeny SzZP w krajach europejskich

Kraj	n (%)	Udokumentowana etiologia n (%)	Patogen 1 (%)	Patogen 2 (%)	Patogen 3 (%)
Hiszpania	176 (21,3)	133 (75,6)	<i>S.aureus</i> (29,6)	<i>P.aeruginosa</i> (17,6)	<i>Haemophilus</i> (11,4)
Niemcy	138 (16,7)	84 (60,9)	<i>Escherichia coli</i> (21,7)	<i>S.aureus</i> (15,9)	<i>Klebsiella</i> (10,9)
Grecja	117 (14,1)	74 (63,2)	<i>Acinetobacter</i> (33,3)	<i>P.aeruginosa</i> (19,7)	<i>S.aureus</i> (8,6)
Francja	111 (13,4)	88 (79,3)	<i>S.aureus</i> (37,8)	<i>P.aeruginosa</i> (18,9)	<i>Haemophilus</i> (14,4)
Turcja	91 (11,0)	81 (89,0)	<i>Acinetobacter</i> (52,7)	<i>S.aureus</i> (24,2)	<i>P.aeruginosa</i> (16,5)
Belgia	74 (8,9)	38 (51,4)	<i>S.aureus</i> (12,2)	<i>E.coli</i> (10,8)	<i>P.aeruginosa</i> (9,5)
Włochy	65 (7,8)	40 (61,5)	<i>P.aeruginosa</i> (27,6)	<i>S.aureus</i> (26,2)	<i>Klebsiella</i> (12,3)
Portugalia	37 (4,5)	25 (67,6)	<i>P.aeruginosa</i> (16,2)	<i>S.aureus</i> (21,6)	<i>Klebsiella</i> (8,1)
Irlandia	18 (2,2)	12 (66,7)	<i>S.aureus</i> (22,2)	<i>E.coli</i> (16,7)	<i>P.aeruginosa</i> (11,1)

pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu, według rejonu

geograficznego – Europa Wschodnia*

Charakterystyka	Wszystkie	Europa Wschodnia
Liczba (%)	7087 (51,4)	426 (56,4)
Miejsce zakażenia		
Ukł. oddechowy	4503 (63,5)	305 (71,6) [†]
Brzuch	1392 (19,6)	93 (21,8)
Krew	1071 (15,1)	53 (12,4)
Nerki.ukł. moczowy	1011 (14,3)	84 (19,7) [†]
Skóra	467 (6,6)	37 (8,7)
Związane z cewnikiem	332 (4,7)	21 (4,9)
OUN	208 (2,9)	20 (4,7)
Inne	540 (7,6)	31 (7,3)

Drobnoustroje	Wszystkie	Europa Wschodnia
Izolaty dodatnie	4947 (69,8)	357 (83,8)[†]
Gram-dodatnie	2315 (46,8)	185 (51,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1012 (20,5)	77 (21,6)
MRSA	507 (10,2)	37 (10,4)
<i>S. epidermidis</i>	535 (10,8)	43 (12)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	203 (4,1)	16 (4,5)
VSE	352 (7,1)	35 (9,8)
VRE	186 (3,8)	16 (4,5)
Inne	319 (6,4)	15 (4,2)

Drobnoustroje	Wszystkie	Europa Wschodnia
Gram-ujemne	3077 (62,2)	258 (72,3)[†]
<i>Escherichia coli</i>	792 (16,0)	53 (14,8)
<i>Enterobacter</i>	345 (7,0)	29 (8,1)
<i>Klebsiella</i> species	627 (12,7)	76 (21,3) [†]
<i>Pseudomonas</i> species	984 (19,9)	103 (28,9) [†]
<i>Acinetobacter</i> species	435 (8,8)	61 (17,1) [†]
Inne	840 (17,0)	54 (15,1)
Wytwarzające ESBL	93 (1,9)	7 (2,0)
Beztlenowce	222 (4,5)	12 (3,4)
Inne bakterie	76 (1,5)	7 (2,0)
Grzyby		
<i>Candida</i>	843 (17)	66 (18,5)
<i>Aspergillus</i>	70 (1,4)	1 (0,3)
Inne	50 (1)	5 (1,4)
Pasożyty	34 (0,7)	2 (0,6)
Inne drobnoustroje	192 (3,9)	9 (2,5)

Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów z opornymi zakażeniami i bez takich zakażeń

Zmienna	Oporny patogen (n=289)	Bez opornego patogenu (n=350)	Wartość P
Dane demograficzne			
Wiek, średnia (SD), lata	57,8 (18,6)	59,7 (17,5)	0,36
Mężczyźni	58,8	53,3	0,16
W podeszłym wieku [†]	38,1	38,3	0,95
Rasa inna niż biała	38,4	44,3	0,13
Czynniki ryzyka HCAP			
Jakikolwiek czynnik ryzyka HCAP	86,9	51,4	<0,001
Rezydent domu opieki	30,1	9,7	<0,001
Niedawna hospitalizacja	82,0	47,4	<0,001
Przewlekła hemodializa	10,0	4,0	0,002
Immunosupresja	35,3	25,7	0,009
Ciężkość choroby			
Przyjęcie do OIOM	53,3	38,0	<0,001
Potrzeba wentylacji mechanicznej	49,1	32,9	<0,001

*Jeżeli nie wskazano inaczej, dane są wyrażone jako odsetki pacjentów.

[†]Wskazuje starszych niż 65 lat.

Shorr AF i wsp. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2205-2210.

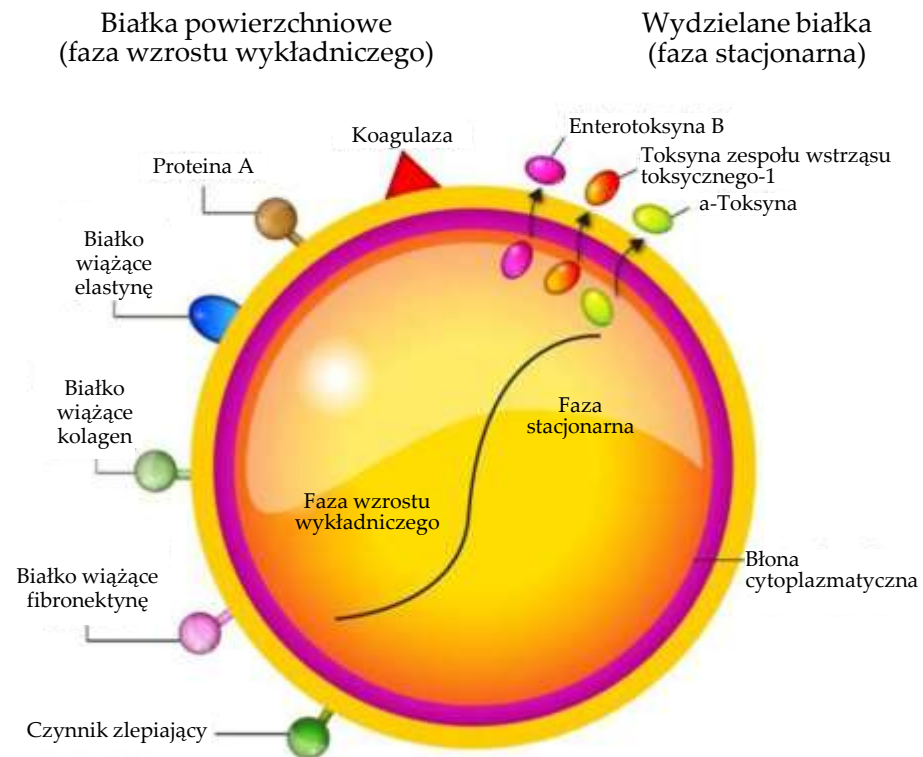
ESKAPE

- Enterococcus faecium
- Staphylococcus aureus
- Klebsiella pneumoniae
- Acinetobacter baumani
- Pseudomonas aeruginosa
- Enterobacter species

Czynniki zjadliwości *S.aureus*

■ Białka powierzchniowe pobudzające adhezję i kolonizację

- Rygorystyczna dekolonizacja skutecznie zakończyła ambulatoryjną czynność wywołaną przez PVL-dodatni szczep *S.aureus*
- Czynniki powierzchniowe i elementy genów regulacyjnych wpływają na przeżywalność *S.aureus* po fagocytozie
- Różne toksyny związane immunomodulacją i zjadliwością *in vitro*:
 - PVL
 - Toksyna zespołu wstrząsu toksycznego (TSST)
 - Toksyny złuszczone A i B
 - Rozpuszczalne w fenolu modulatory peptydowe



PVL, leukocydyna Panton-Valentine

Nygaard i wsp. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:147-152. Wiese-Posselt M I wsp. *Clin Infect Dis.* 2007;44:e88-e95. Kubica M i wsp. *PLoS ONE.* 2008;3:e1409. Tristan A i wsp. *J Hosp Infect.* 2007;65(supl 2):105-109. Wang R. *Nat Med.* 2007;13(12):1510-1514.

Zaadaptowano za Gordon RJ, Lowy FD. *Clin Infect Dis.* 2008;46(supl 5):S350-S359.

Nekrotyczne zapalenie płuc związane z zakażeniami PVL-dodatnimi szczepami *S.aureus*

- Zakażenie PVL-dodatnimi szczepami *S.aureus* wiązano z ciężkim nekrotycznym krwotocznym zapaleniem płuc
- Charakteryzuje się ono szybkim początkiem, znaczną chorobowością i śmiertelnością
- Wiąże się także z:
 - Aktualnymi lub wcześniejszymi zakażeniami skóry
 - Wcześniejszymi lub aktualnymi infekcjami grypowymi
 - Przekazywaniem wewnątrzrodzinnym
- W modelach zwierzęcych, ekspresja PVL w *S.aureus* jest wystarczająca dla wywołania zapalenia płuc.
 - PVL wywołuje globalne zmiany w poziomach transkrypcyjnych genów kodujących białka wydzielane i zakotwiczone w ścianie komórki, w tym czynnik zapalenia płuc - gronkowcowe białko A
- Dorośli pacjenci z zapaleniem płuc wywołanym przez PVL-dodatni szczep CA-MRSA dobrze reagowali na leczenie przeciwbakteryjne hamujące syntezę białek bakteryjnych

Lina G i wsp. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1128-1132.

Gillet Y i wsp. *Clin Infect Dis.* 2007;45:315-321.

Francis JS i wsp. *Clin Infect Dis.* 2005;40:100-107.

Micek ST I i wsp. *Chest.* 2005;128:2732-2738.

Gonzalez BE I i wsp. *Clin Infect Dis.* 2005;41:583-590

Jones TF I i wsp. *Clin Infect Dis.* 2006;42(9):e76-e78.

Hageman JC I i wsp. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:894-899.

Kallen AJ I i wsp. *Ann Emerg Med.* 2009;53(3):358-365.

Labandeira-Rey M I i wsp. *Science.* 2007;315:1130-1133.

Pseudomonas aeruginosa czynniki zjadliwości

- Otoczka alginianowa-polimer kwasu manurowego i glukuronowego
- Pilina i adhezyny niezwiązane z fimbriami
- Hemolizyny
- Proteazy
- Toksyny *Endotoksyn*, *EgzotoksynaA*, *EgzotoksynaS*
- Oporność na antybiotyki

Pseudomonas aeruginosa

- *Najczęstszy oporny patogen*
- *Różnorodne mechanizmy oporności:*

ESBL- antybiotyki βlaktamowe (wrażliwe penicyliny i cefalosporyny z inhibitorami)

Zmniejszenie porynowego kanału OprD- imipenem lub/i meropenem, fluorochinolony, aminoglikozydy

MβL- karbapenemy, penicyliny aktywne oraz cefalosporyny

Aktywne usuwanie antybiotyku- karbapenemy, chinolony

•

•

Pseudomonas aeruginosa

- **Ceftazydym**
- **Piperacylina**
- **Piperacylina/tazobaktam**
- **Tikarcyлина/kwas klawulanowy**
- **Cefepim**
- **Karbapenemy**
- **Aminoglikozydy**
- **Ciprofloksacyna**
- **Kolistyna**

Acinetobacter,
Stenotrophomonas maltophila,
Burkholderia cepacia

- Naturalna oporność na karbapenemy (*Stenotrophomonas maltophila*)
- Obecność metalo-enzymów IMP
- Obecność karbapenemaz OXA

Cefalosporyny, Trimetoprin, **Sulbaktam**

Bezpośrednie działanie przeciwbakteryjne

Wood G.C Clin.Infect.Dis 2002

Klebsiella, Enterobacter, Serratia

- Naturalna oporność na aminopenicyliny
- Wytwarzanie ESBL-kodowanych plazmidowo
- **KPC**

AmpC

utrata poryn

penicyliny

karbapenemy

cefalosporyny bez
inhibitorów

Oporność na karbapenemy!!!


- Zarówno u pałeczek *Enterobacteriaceae* (*S. marcescens*, *E. cloacae*) jak i niefermentujących
- (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Aeromonas*)
- geny kodowane na plazmidach i na chromosomie
- wytwarzanie β -laktamaz i bariera przepuszczalności
- Pierwsze ogniska w Polsce spowodowane przez szczepy *P. aeruginosa* odporne na karbapenemy!!!
- Naturalna oporność na karbapenemy *Stenotrophomonas maltophilia*

Pałeczki *Enterobacteriaceae*

**ampC +
Leczenie**

- **karbapenemy (imipenem, meropenem)**
- **cefepim**
- **Tigecyklina w rejestracji**

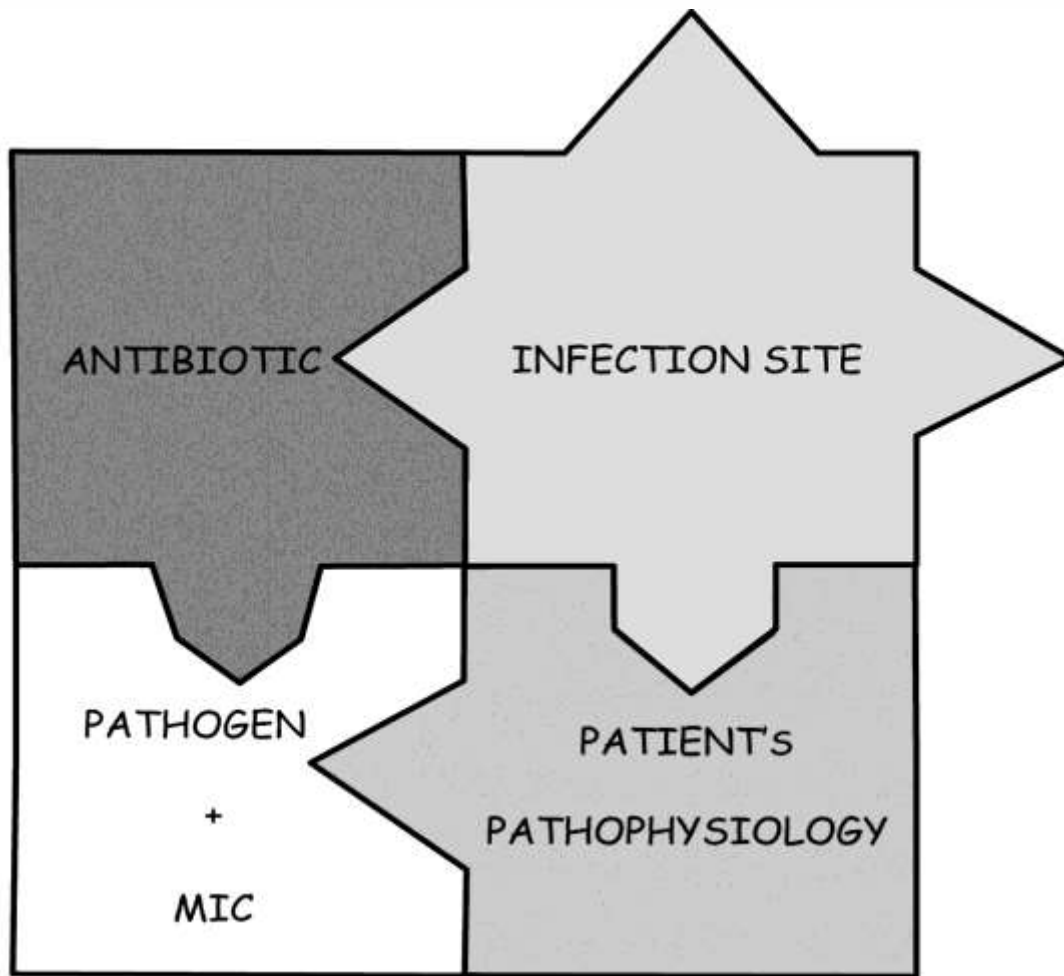
Induktory β -Laktamaz chromosomalnych



cefamycyny
karbapenemy
kwas klawulanowy
cefalotyna
sulbaktam
tazobaktam
aztreonam
III i IV gen.
cefalosporyn

Przyczyny niepowodzeń antybiotykoterapii

- nieodpowiedni wybór rodzaju leku
- zbyt niska dawka lub niewystarczające stężenie w surowicy krwi
- zapalenie wywołane wysokoopornymi drobnoustrojami (*MRSA*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*)
- obecność nietypowych czynników etiologicznych (*Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *P.carrini*, *Legionella*)
- superinfekcja



The antimicrobial therapy puzzle. MIC, minimum inhibitory concentration. Reproduced with permission from Pea and Viale [5].

Parametry PK/PD jako kryterium wyboru antybiotyku i prognozowania skuteczności klinicznej

Farmakokinetyka (PK)- co organizm robi z lekiem

zmiany stężenia leku w surowicy krwi (dystrybucja, metabolizm, eliminacja)

przenikanie do miejsca zakażenia np.:

- przestrzeń zewnątrz- lub wewnątrzkomórkowa
- płuca, ucho środkowe
- np. aminoglikozydy słabo penetrują do tkanki płucnej po co je stosować w zapaleniu płuc

Farmakodynamika (PD)- co robi lek w organizmie

wrażliwość – MIC (potency)

oddziaływanie pomiędzy antybiotykiem a drobnoustrojem

działanie zależne od stężenia lub czasu

efekt postantybiotyczny.

Chory w OIT



Federico Pea and Pierluigi Viale *The antimicrobial Therap.*
CID 2006:42

Farmakokinetyka antybiotyków

C_{max}/MIC - stosunek szczytowego stężenia leku po podaniu pojedynczej dawki do MIC,

AUC_{24}/MIC - stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godzin,

$T > MIC$ - czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC.

Farmakokinytyka antybiotykwów

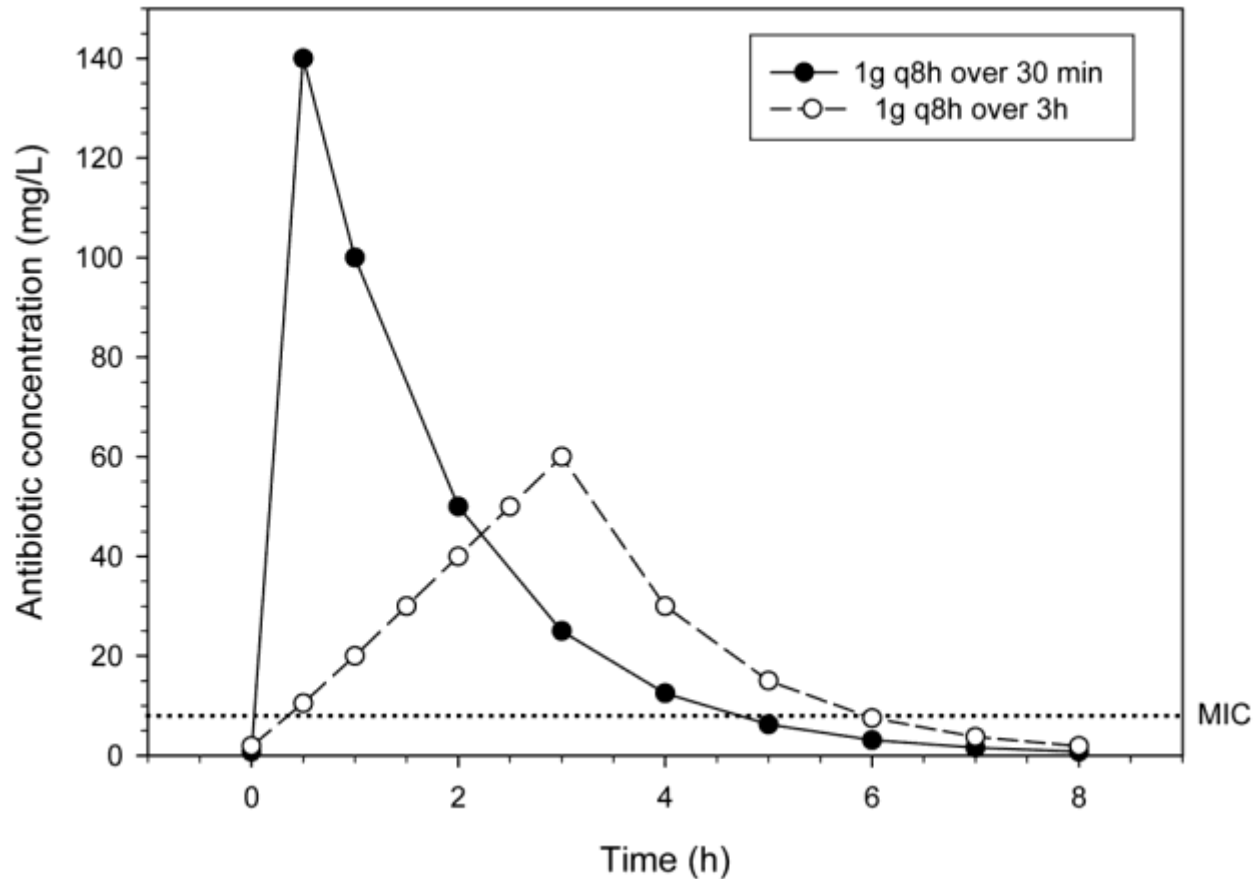
Antibacterials	Killing characteristics	Pharmacokinetic targets
β -Lactams	time dependent	40–100% of dosing interval >MIC or 40–100% of dosing interval >5 times MIC [47]
Aminoglycosides	concentration dependent	C_{max} :MIC 8–10 [53]
Fluoroquinolones	concentration dependent/ time dependent	C_{max} :MIC 6–8, AUC_{24} :MIC 100–125 (Gram-negatives), 34 (<i>S. pneumoniae</i>) [87, 91]
Vancomycin	concentration dependent	AUC_{24} :MIC \geq 400 (vs. <i>Staphylococcus aureus</i>) [77]
Linezolid	concentration dependent	AUC_{24} :MIC 50 (<i>S. pneumoniae</i>), AUC_{24} :MIC 82 (<i>S. aureus</i>) [92]
Macrolides, azalides, ketolides	concentration dependent	probably AUC_{24} :MIC (drug concentration at target site). Relevance of plasma concentrations doubtful given the fact that drugs are concentrated in tissue [90]
Metronidazole	concentration dependent	not established

Pk/Pd β -laktamy

- **T>MIC (% między dawkami) zapewniający stężenie hamujące wynosi:**
 - **25-35% (penicyliny),**
 - **30-45% (cefalosporyny) dla Gram (+),**
 - **60-70% (cefalosporyny) dla Gram (-),**
- **Maksymalny efekt bójczy dla T>MIC**
 $\approx 100\%$,
- **Prawidłowa funkcja neutrofilów zwiększa T>MIC o 5-10%.**

Farmakodynamika antybiotyków

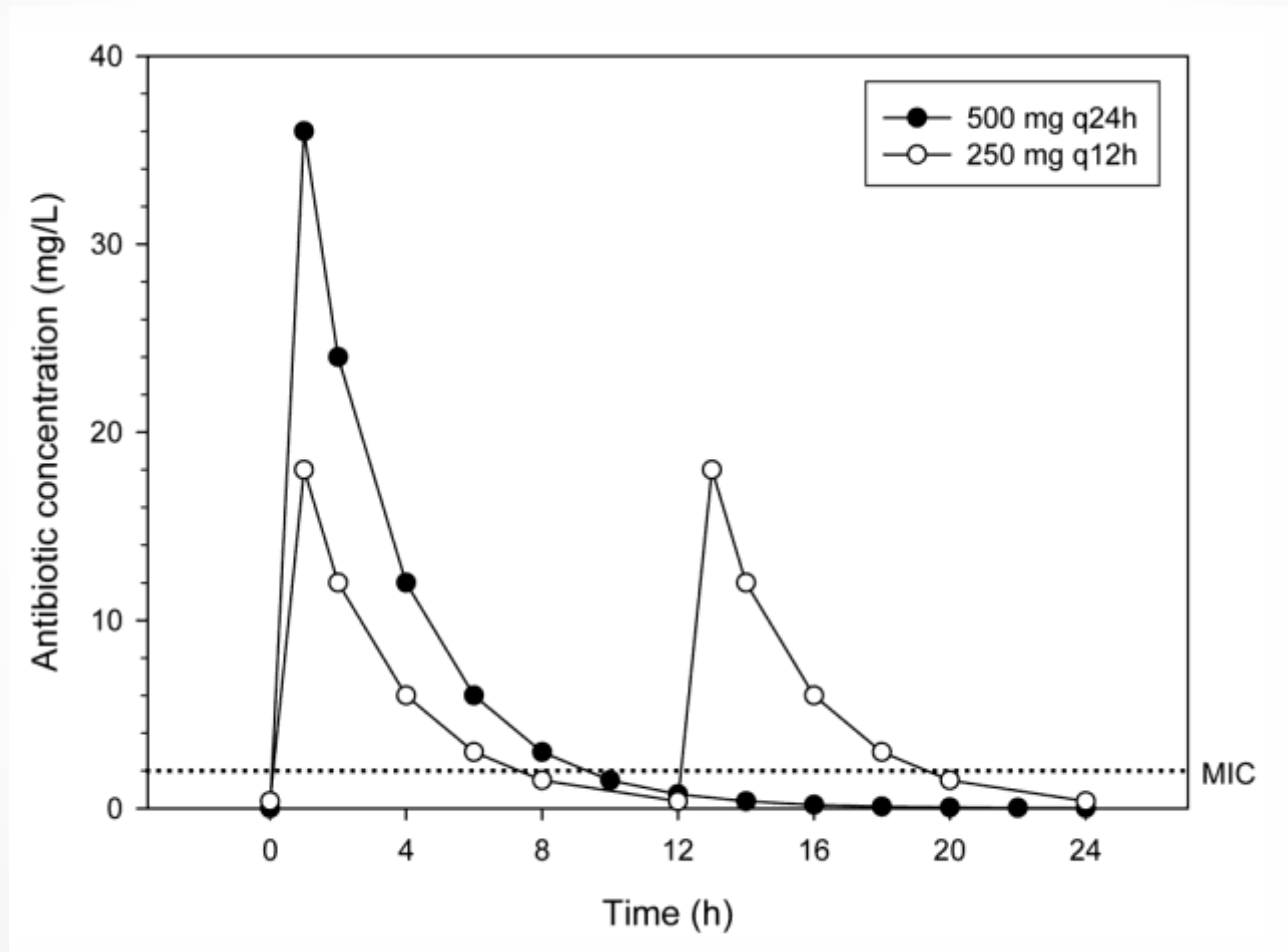
„time-dependent”



Pk/Pd fluorochinolony

- AUC (C_{\max} w funkcji czasu):
to najważniejszy parametr w ocenie skuteczności leczenia.
- AUC / MIC:
określa skuteczność leku dla danego drobnoustroju.
- AUC / MIC > 125:
- 80% prawdopodobieństwo eradykacji.

Farmakokinetyka antybiotyków zależnych od stężenia oraz AUC



Właściwości Pk/Pd antybiotyków używanych w OIT

Aztreonam	56	Renal	0.2	1.7–2.9	Time	8
Cefepime	16	Renal	0.25	2.1	Time	8
Cefotaxime	27–38	Renal	0.15–0.55	1	Time	8
Ceftazidime	21	Renal	0.23	1.6	Time	8
Ceftriaxone	90	Hepatic	0.15	8	Time	8
Cilastatin	40	Renal	0.20	1	NA	NA
Ciprofloxacin	40	Renal	1.8	4.1	Concentration	1
Clavulanate	30	Hepatic	0.3	1	NA	NA
Clindamycin	60–95	Hepatic	0.6–1.2	3	Time	2
Colistin	55	Renal	0.34	2	Concentration	4
Daptomycin	92	Renal	0.13	8	Concentration	4
Fluconazole	12	Renal	0.65	30	Time	8–16 ^d
Imipenem	20	Renal	0.23	1	Time	4
Itraconazole	99	Hepatic	10	21	Time	0.125–0.25 ^d
Levofloxacin	24–38	Renal	1.09	7–8	Concentration	2
Linezolid	31	Hepatic	0.6	4.8–5.4	Time	4
Meropenem	2	Renal	0.25	1	Time	4
Moxifloxacin	50	Hepatic	1.7–2.7	12	Concentration	2

Dawkowanie antybiotyków w OIT

Table 3

Overview of dosing recommendations for ensuring appropriate pharmacodynamic exposure with some antimicrobial agents during CRRT

Antibiotic	Proposed optimal PD target versus susceptible pathogens	Usual dosage recommendations	Highest dosage recommendations	Critical factors responsible for higher dosages
Meropenem	$C_{min} > 4$ mg/l	0.5 g q8h to 0.5 q6h	1 g q4-6h	Very high $Q_{UF} > 2$ to 3 l/hour and/or $Q_D > 1$ to 2 l/hour Significant residual renal function ($CL_{Cr} > 50$ ml/minute) Borderline susceptible isolates (MICs of 8 to 16 mg/l)
Imipenem/cilastatin	$C_{min} > 4$ mg/l	0.5 g q8h to 0.5 g q6h		
Flucloxacillin	$C_{min} > 4$ mg/l	4g q8h ^a		
Piperacillin/tazobactam	$C_{min} > 16$ to 64 mg/l	4.0/0.5 g q8h	4.0/0.5 g q4h	Significant residual renal function ($CL_{Cr} > 50$ ml/minute)
Cefepime	$C_{min} > 8$ mg/l	1 to 2 g q12h	2 g q8h	Very high $Q_{UF} > 2$ to 3 l/hour and/or $Q_D > 1$ to 2 l/hour Residual $CL_{Cr} > 50$ ml/minute
Cefpirome	$C_{min} > 8$ mg/l	1 g q12h	2 g q8h	High non-CRRT related compensatory CL Adsorption to polysulfone haemofilter
Ceftazidime	$C_{min} > 8$ mg/l	1 g q8h or 3 g/day CI	2 to 3 q8h	Very high CL_T (2- to 3-fold higher than in healthy volunteers)
Ceftriaxone	$C_{min} > 8$ mg/l	2 g q24h		
Teicoplanin	$C_{min} = 10$ to 20 mg/l	LD 6 mg/kg q12h for 4 doses MD 3 mg/kg q24h	LD 6 mg/kg q12h for 4 doses MD 6 mg/kg q24h	Hypoalbuminaemia Significant residual renal function ($CL_{Cr} > 50$ ml/minute)
Vancomycin	$C_{min} = 15$ to 20 mg/l	0.25 to 0.5 g q12h	0.5 g q6h	Very high CRRT flow rates ($Q_{UF} \pm Q_D$ of 6 l/hour)
Ciprofloxacin	$C_{max}/MIC > 8$ to 10 $AUC/MIC > 100$	0.4 g q12h		
Levofloxacin	$C_{max}/MIC > 8$ to 10 $AUC/MIC > 100$	0.5 g q48h (or 0.25 q24h)	0.5 g q24h	Very high $Q_{UF} > 3$ l/hour
Moxifloxacin	$C_{max}/MIC > 8$ to 10 $AUC/MIC > 100$	0.4 g q24h ^a		
Ofloxacin	$C_{max}/MIC > 8$ to 10 $AUC/MIC > 100$	0.4 g q8h ^a		
Linezolid	$C_{min} > 4$ mg/l	0.6 g q12h	0.6 g q8h	Very high CL_{CRRT} High non-CRRT-related CL in some critically ill patients

^aDosage recommendation from a single study. AUC, area under the plasma concentration-time curve; CI, continuous infusion; CL_{Cr} , creatinine clearance; CL_{CRRT} , extracorporeal clearance; CL_T , total body clearance; C_{max} , peak plasma concentration; C_{min} , trough plasma concentration; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVHDF, continuous venovenous haemodiafiltration; LD, loading dose; MD, maintenance dose; MIC, minimum inhibitory concentration; PD, pharmacodynamic; qxh, every x hours; Q_D , dialysate flow rate; Q_{UF} , ultrafiltration flow rate. Adapted with permission from Pea and coworkers [64].

Antybiotyk	Dawka początkowa	CVVH	CVVHD	CVVHDF
Ceftriaxon★	2g	1-2g (12-24H)	Tak samo	Tak samo
Pip/tazo★★	brak	2,25-3,375g(6-8h)	2,25-3,375g (6-8h)	3,372g co 6H
Ampi/sulb	3g	1,5-3g(8-12h)	1,5-3g(8h)	1,5-3g(6-8h)
Meropenem	1g	0,5-1g(12h)	0,5-1g(8-12h)	0,5-1g(8-12)
Imipenem	1g	0,5g(8h)	0,5g(6-8h)	0,5g(6h)
Amikacyna	10mg/kg	7,5mg/kg (24-48h)	Tak samo	Tak samo
Gentamycyna	2-3mg/kg	1-2,5mg/kg (24-48h)★★★		
Vancomycyna	15-25mg/kg	10-15mgkg/(24-48h)	10-15mg/kg (24h)	7,5-10mg/kg (12h)
Linezolid	brak	0,6g	Tak samo	Tak samo
Cipro.	brak	0,2-0,4g)12-24h)	0,4g(12-24h)	0,4g (12h)
Colisyna	brak	2,5mg/kg(48h)	Tak samo	Tak samo

Higiena rąk zmniejsza krzyżowe przekazywanie patogenów opornych na leki przeciwbakteryjne

Hodowla z odcisku ręki bez rękawiczki pracownika służby zdrowia po badaniu pacjenta
z kolonizacją nozdrzy przez MRSA

Przed zastosowaniem środków higieny rąk



Po zastosowaniu środków higieny rąk

