



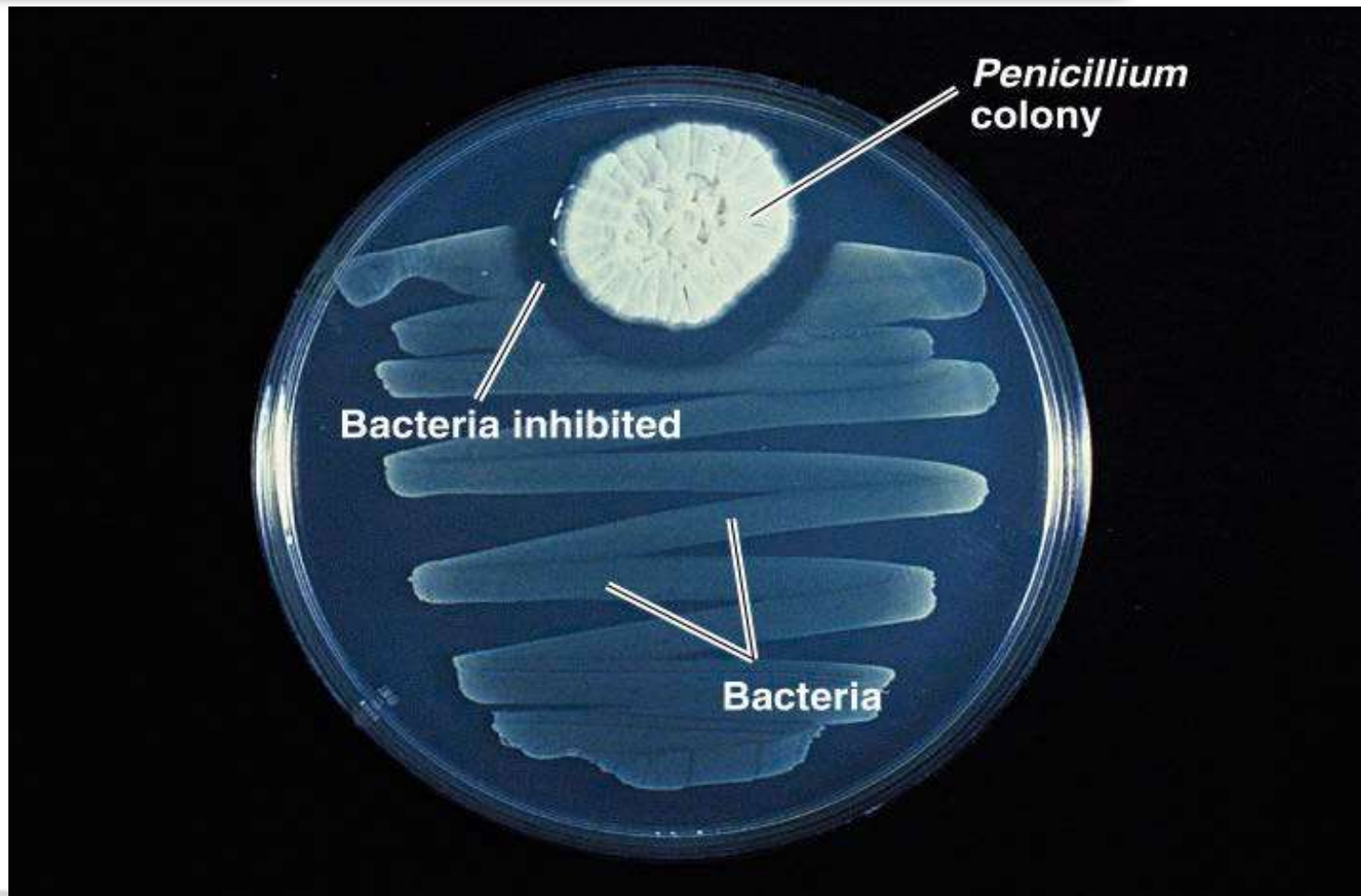
Antybiotykoterapia w OAiT

Antibiotic therapy:
When, how much and
how ?

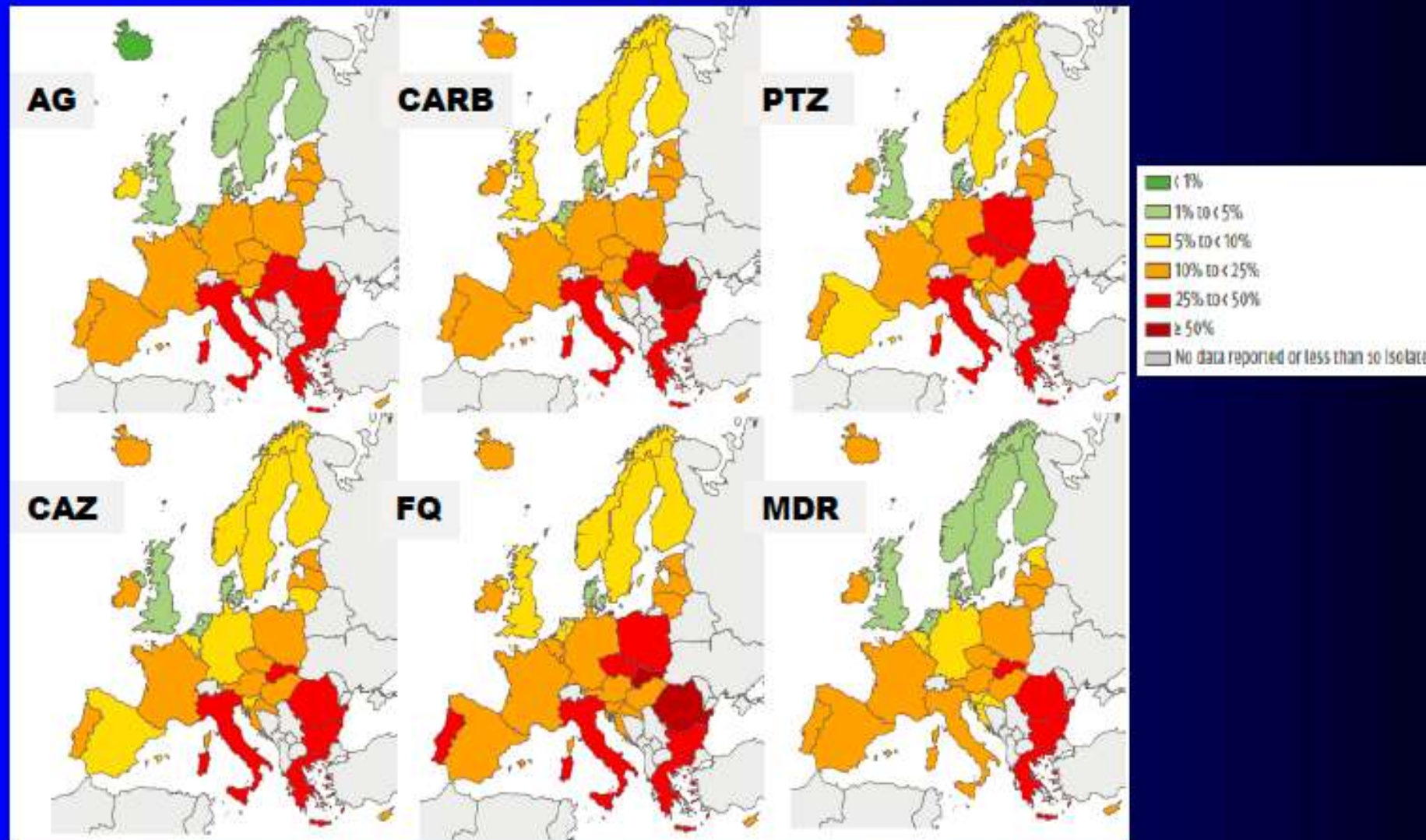
dr n. med. Ewa Trejnowska

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpital Vital Medic w Kluczborku
Przewodnicząca Sekcji Mikrobiologii i Zakażeń PTAiIT
Regionalny Koordynator Badania PPS HAI&AU ECDC - Point Prevalence Survey –
Badanie punktowe występowania zakażeń i stosowania antybiotyków w szpitalach
ostrodyżurowych w Polsce

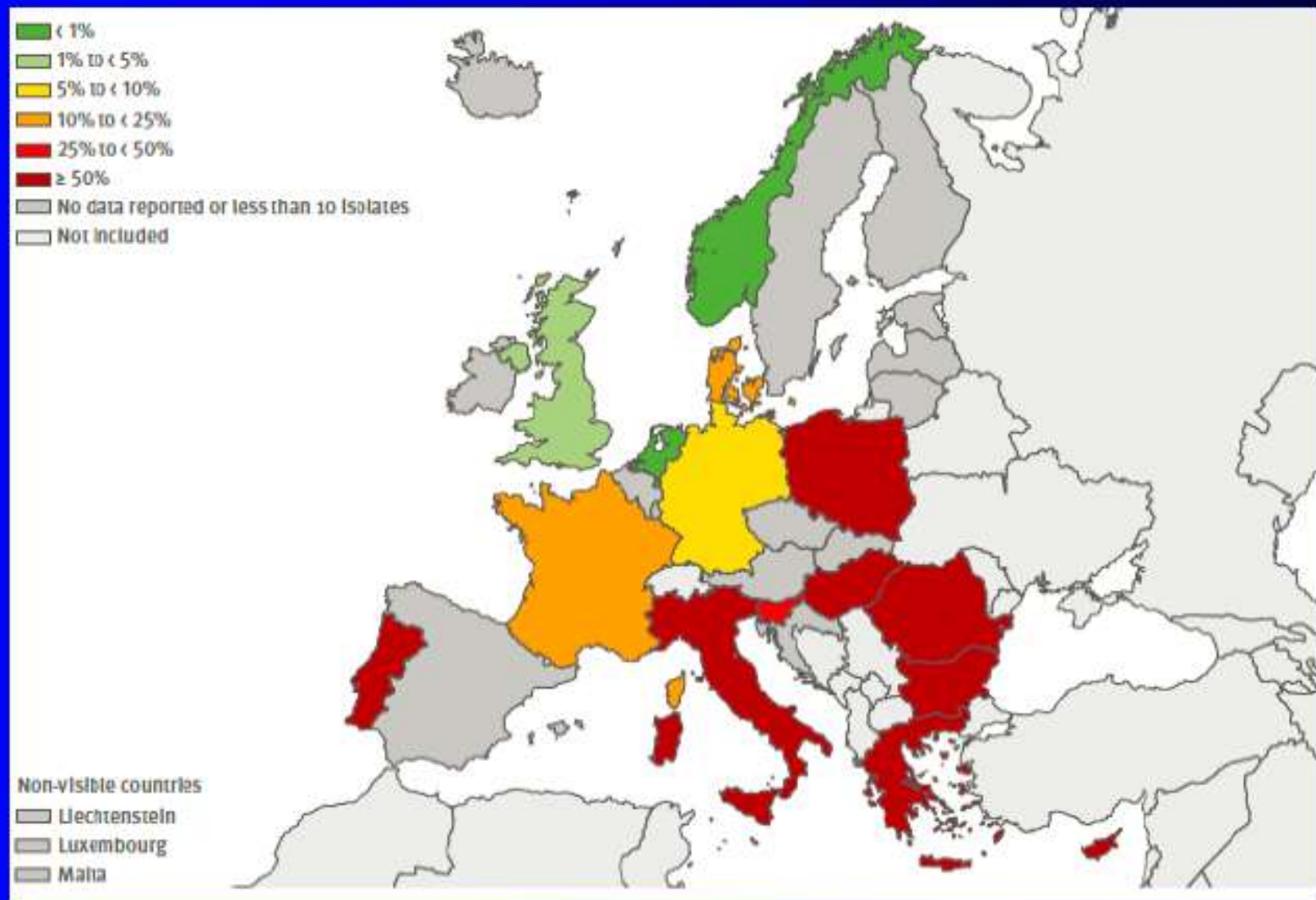
Większość antybiotyków stosowanych w terapii zakażeń bakteryjnych w rzeczywistości zostało wynalezionych przez mikroorganizmy dla obrony ich terytorium



Pseudomonas aeruginosa resistance – 2012



Carbapenem-resistant *Acinetobacter* Europe, 2012



CRA, carbapenem-resistant *Acinetobacter*.

EARS-NET report 2012. Available at http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx.

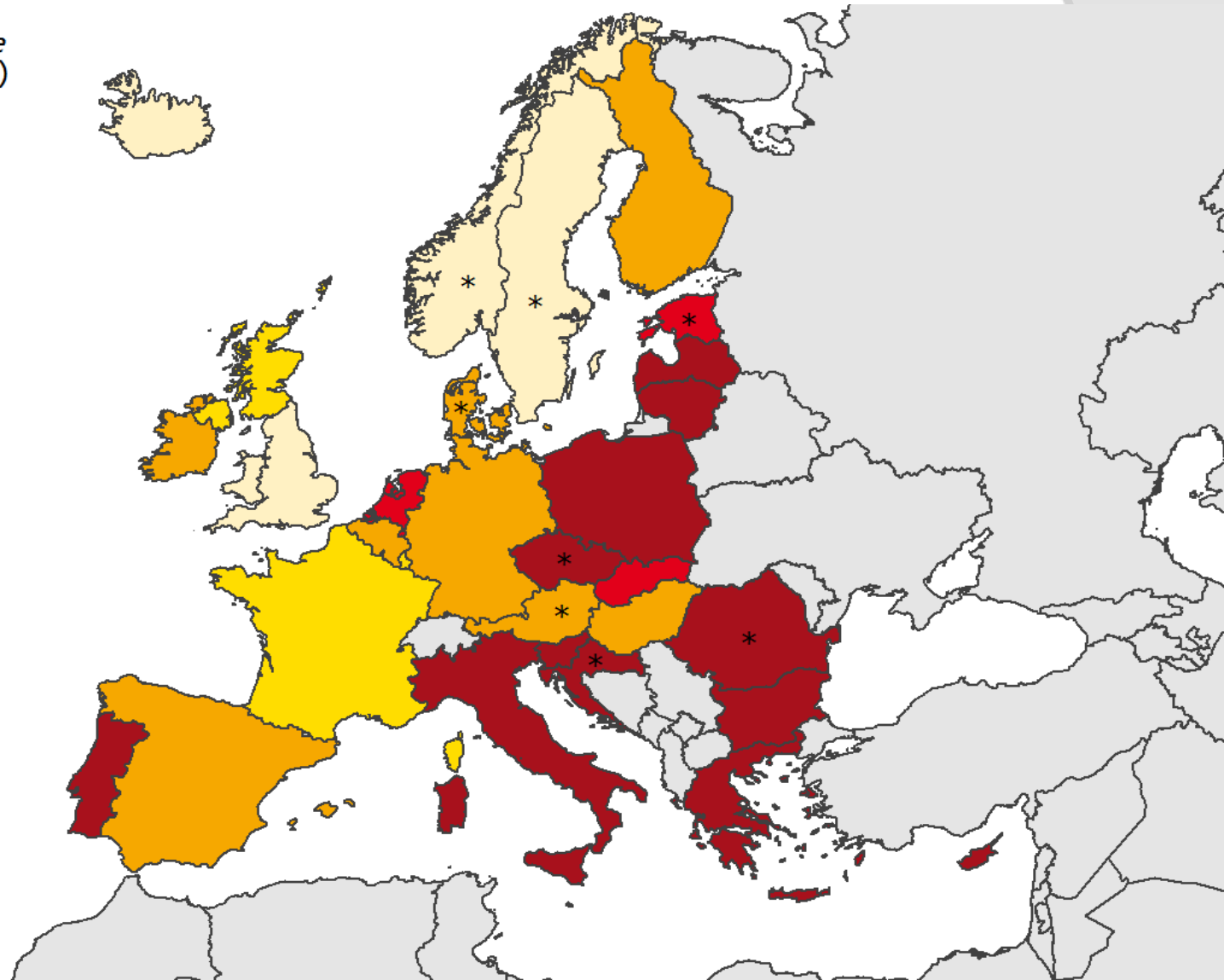
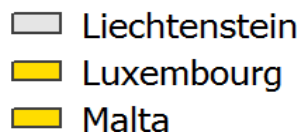
Figure 41. Relative frequency of *Klebsiella pneumoniae* as a percentage of all microorganisms reported for HAIs, by country (n=689 isolates), ECDC PPS 2011–2012



Klebsiella pneumoniae
(% of isolates in HAIs)



Non-visible countries



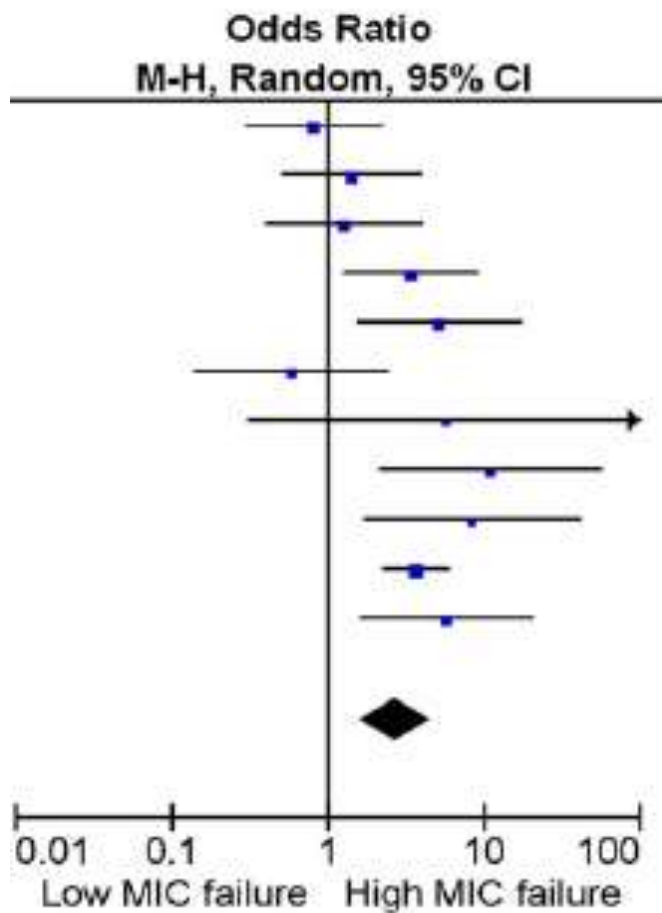
Antybiogram z badania mikrobiologicznego pacjenta z zakażeniem bakterią

Klebsiella pneumoniae z genem NDM-1 (*New Delhi metallo- β -lactamase*) —
146 pacjentów w Polsce : zakażonych i nosicieli

	(1)
Ampicillin	R
Aztreonam	R
MIC rzeczywisty Colistyny	R 24
Amikacin	R ≥ 64
Gentamicin	R ≥ 16
Netilmicin	R
Tobramycin	R ≥ 16
Cefuroxime	R ≥ 64
Cefuroxime Axetil	R ≥ 64
Cefotaxime	R ≥ 64
Ceftazidime	R ≥ 64
Ceftriaxone	R
Cefepime	R ≥ 64
Ertapenem	R ≥ 8
ESBL	+ Poz
Ciprofloxacin	R ≥ 4
Tigecycline	R ≥ 8
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	R ≥ 320
Imipenem	R ≥ 16
Meropenem	R ≥ 16
Amoxicillin/Clavulanic Acid	R ≥ 32
Piperacillin/Tazobactam	R ≥ 128
Ticarcillin/Clavulanic Acid	R
Piperacillin	R
Ticarcillin	R

MIC mg/l

The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis



22 badania

Low MIC < 1,5 mg/L

High MIC ≥ 1,5 mg/L

Istotny związek pom.

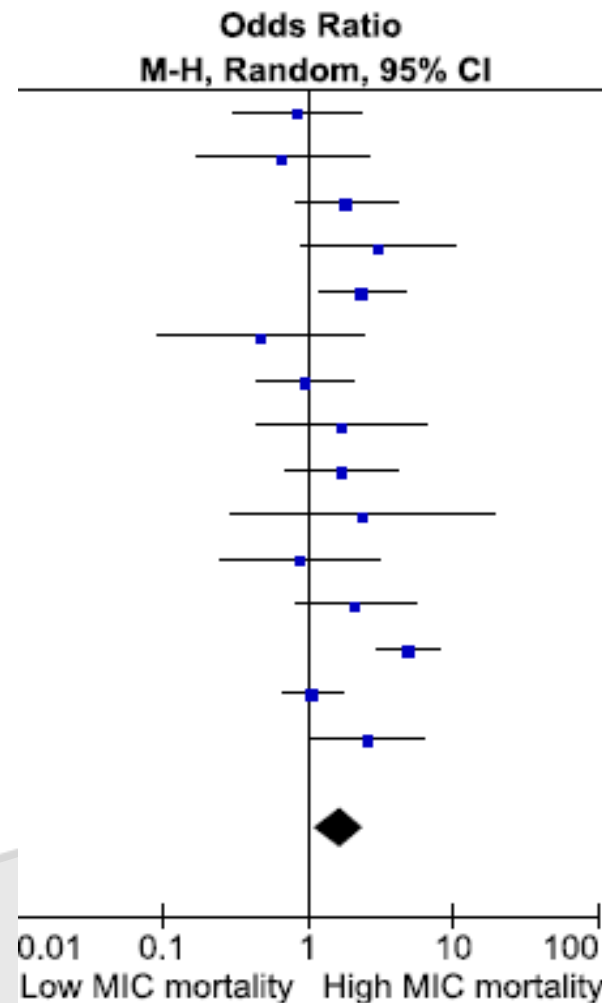
MIC wanko

a śmiertelnością niezal.
od źródła inf MRSA i
metodologii MIC.

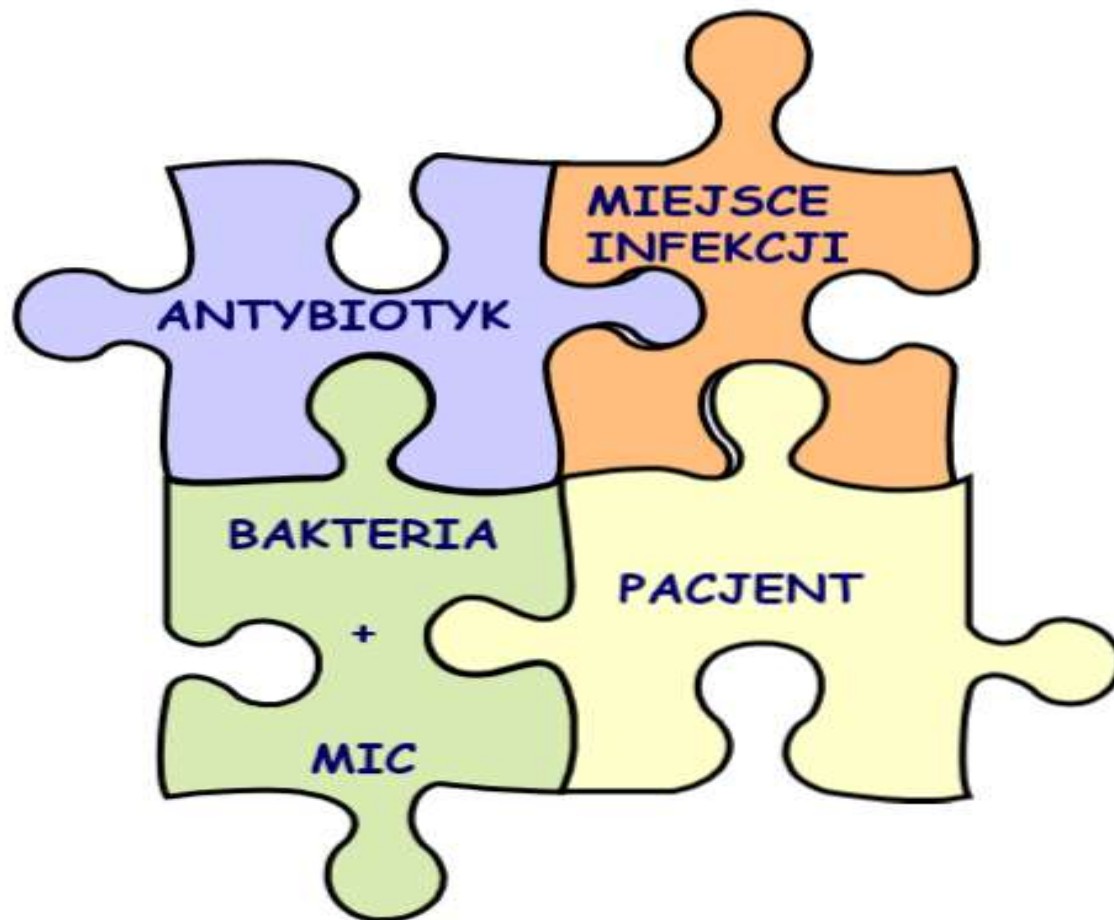
Śmiertelność gł. związana
z BSI i MIC wanko = 2
mg/L

Konieczność oznaczania
MIC wanko

Uwaga gdy MIC > 1,5

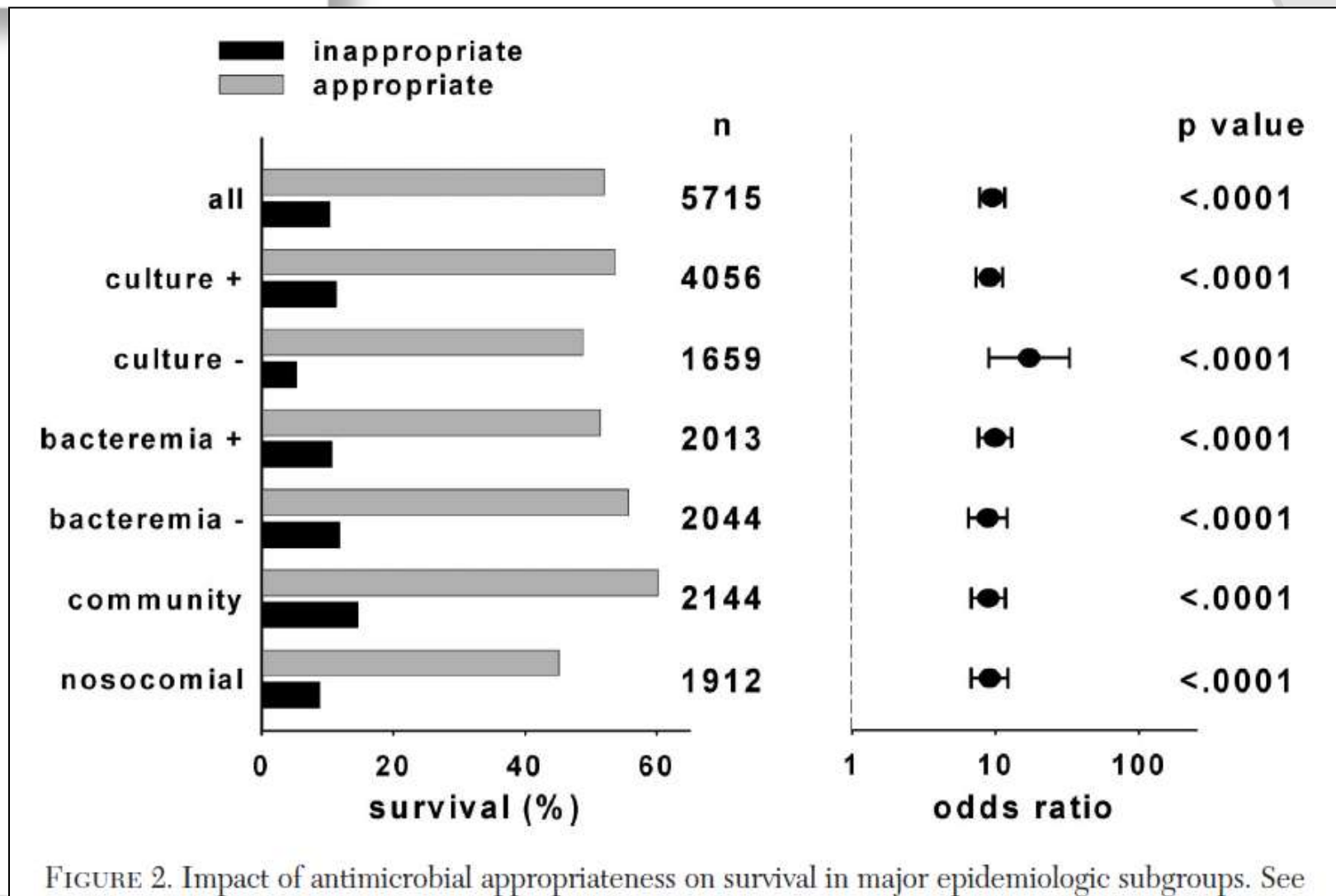


Dlaczego „S” nie zawsze oznacza Sukces?

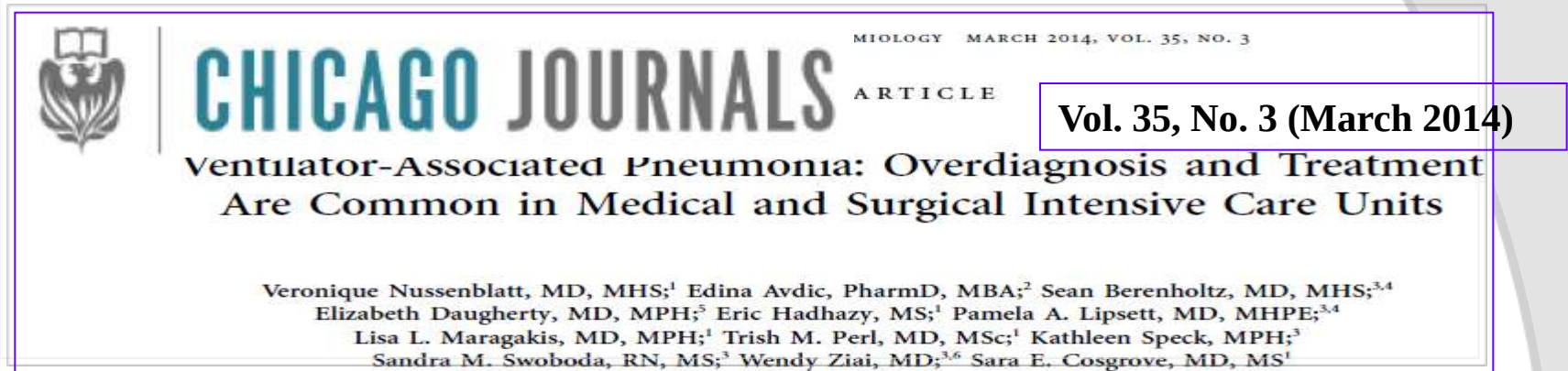


Antybiotykoterapia w OAIT

Właściwy antybiotyk



Racjonalna antybiotykoterapia w OAiT – właściwa diagnoza



Błędne rozpoznanie i leczenie VAP było powszechne w tym badaniu i prowadziło do 1,183 nieuzasadnionych dni antybiotykoterapii

THE LANCET Infectious Diseases

Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study, No. 12, p1220–1227, December 2014

60% pacjentów otrzymywało antybiotyki,

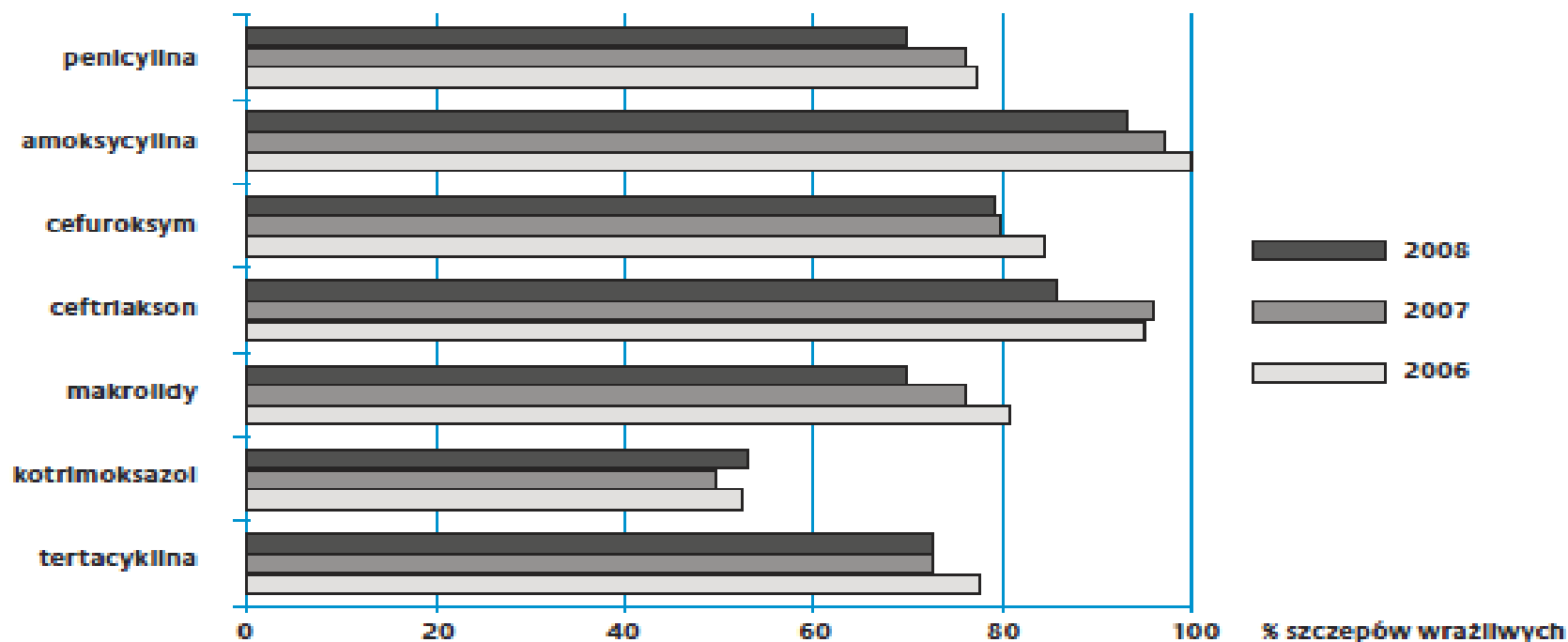
30% w chwili rozpoczęcia terapii nie miało temperatury i zmian w poziomie leukocytów

Materiał do badania mikrobiologicznego pobrano u 59% pacjentów, a 58% dało wynik ujemny. W 5 dniu terapii tylko w 21,5% terapia była zawieszona lub odstawiono antybiotyki.

Diagnoza - Co znaczy ciężka infekcja?

- Ciężka infekcja niekoniecznie oznacza zakażenie szczepem wieloopornej bakterii MDR
- Ciężka infekcja oznacza głównie, wywołaną infekcją, niewydolność narządów/ tkankową hipoperfuzję
- „Dzikie” (wrażliwe) szczepy bakterii są często bardziej wirulentne lub przynajmniej tak samo jak szczepy MDR



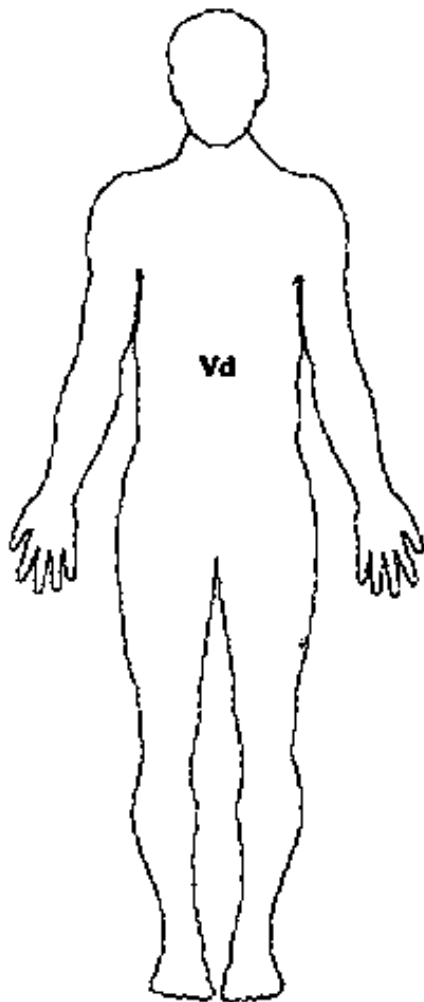


Ryc. 1. Odsetek szczepów *S. pneumoniae* wrażliwych na wybrane antybiotyki w Polsce w latach 2006-2008 [22, 23, www.korid.edu.pl].

W przypadku ciężkiego pozaszpitalnego zapalenia płuc, wymagającego leczenia w oddziale intensywnej opieki medycznej, zalecane jest zastosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu z makrolidem [B].

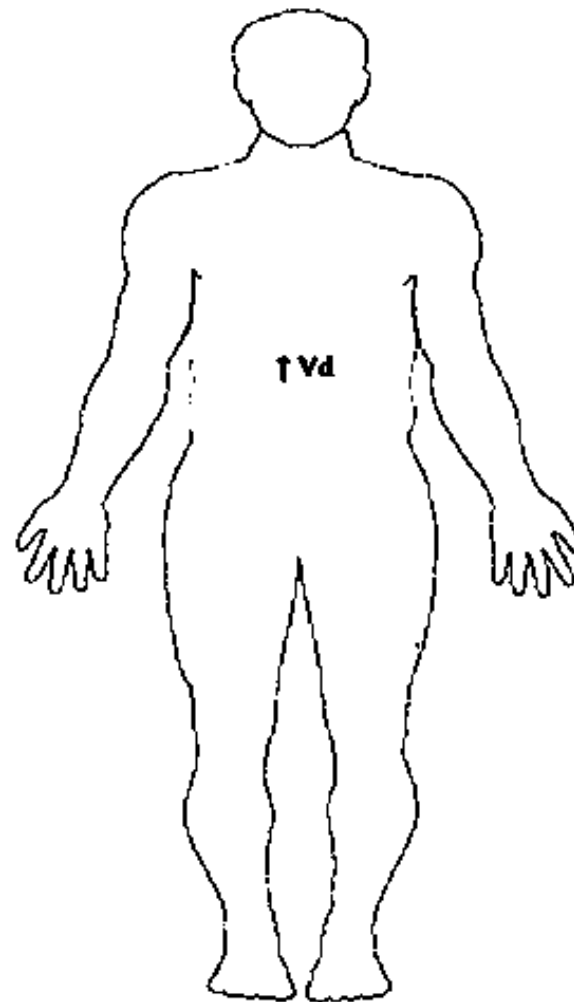
Patofizjologia mechanizmów odpowiedzialnych za zmianę parametrów farmakokinetycznych/ farmakodynamicznych antybiotyków u pacjentów OAiT

CLINICALLY STABLE PATIENT



$$LD = Vd \times C_{TARGET}$$

PATIENT WITH SEVERE SEPSIS OR SEPTIC SHOCK



$$\uparrow LD = \uparrow Vd \times C_{TARGET}$$

Znaczenie przenikania płynów, spowodowanego nieszczelnością kapilarów w przebiegu sepsy, dla objętości dystrybucji antybiotyków

Hydrophilic antibiotics

- Beta-lactams
 - Penicillins
 - Cephalosporins
 - Carbapenems
 - Monobactams
- Glycopeptides
- Aminoglycosides

- Limited volume of distribution
- Unable to passively diffuse through plasmatic membrane of eukariotic cells
- Inactive against intracellular pathogens
- Eliminated renally as unchanged drug

Lipophilic antibiotics

- Macrolides
- Fluoroquinolones
- Tetracyclines
- Chloramphenicol
- Rifampicin
- Linezolid

- Large volume of distribution
- Free diffuse through plasmatic membrane of eukariotic cells
- Active against intracellular pathogens
- Eliminated by hepatic metabolism

LIPOPHILIC ANTIMICROBIALS

100 L

Normal Vd

HYDROPHILIC ANTIMICROBIALS

Normal Vd

10 L

ExtraVd

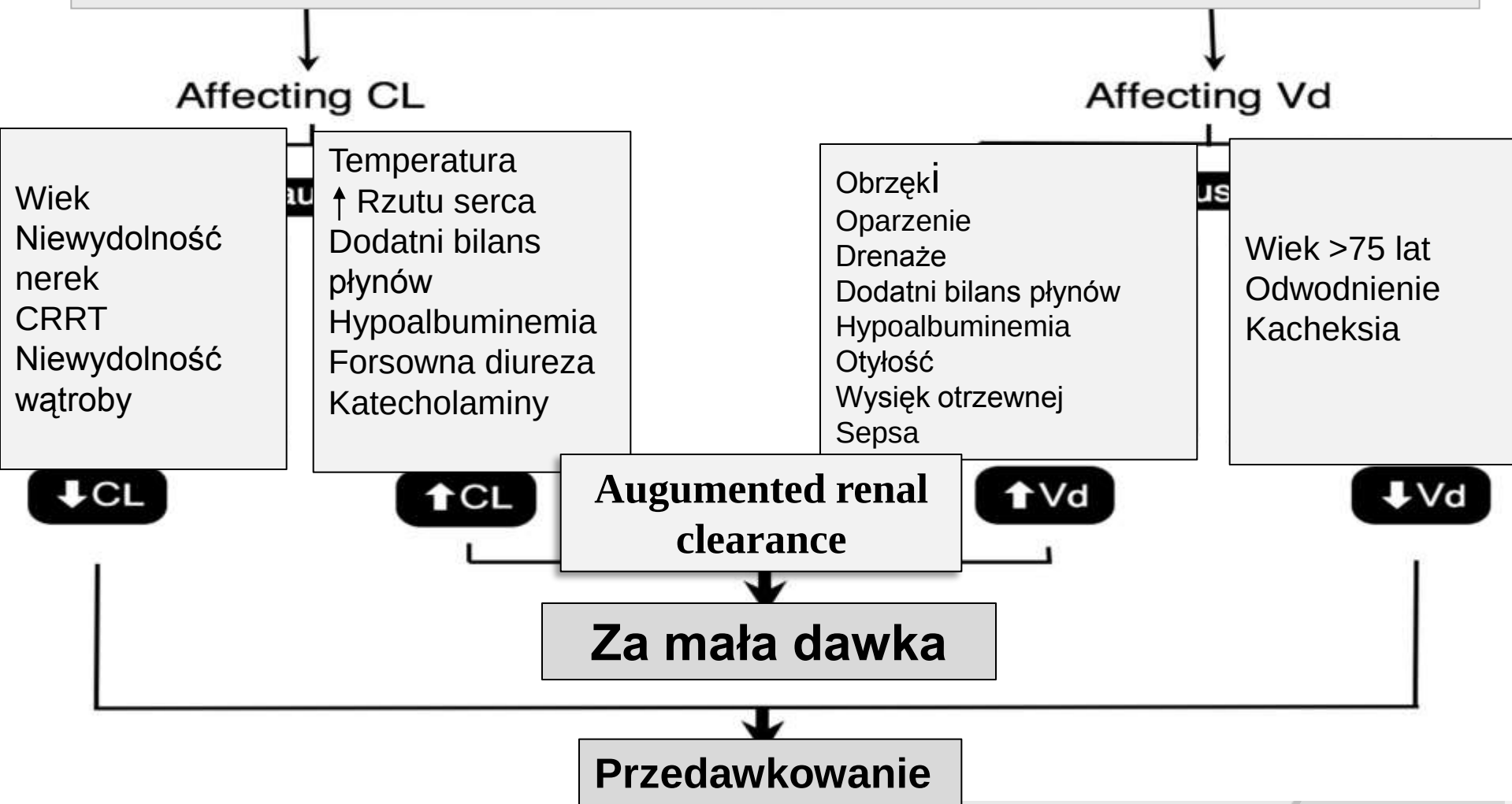
4 L ($\uparrow Vd = 40\%$)

4 L ($\uparrow Vd = 4\%$)

ExtraVd

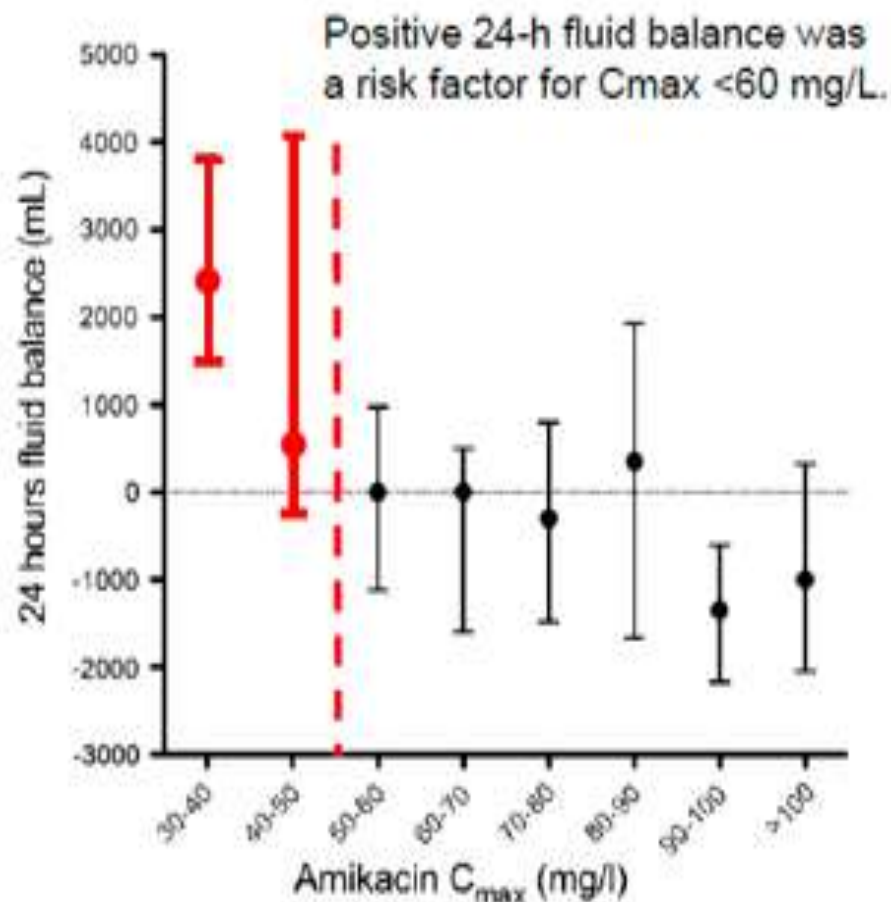
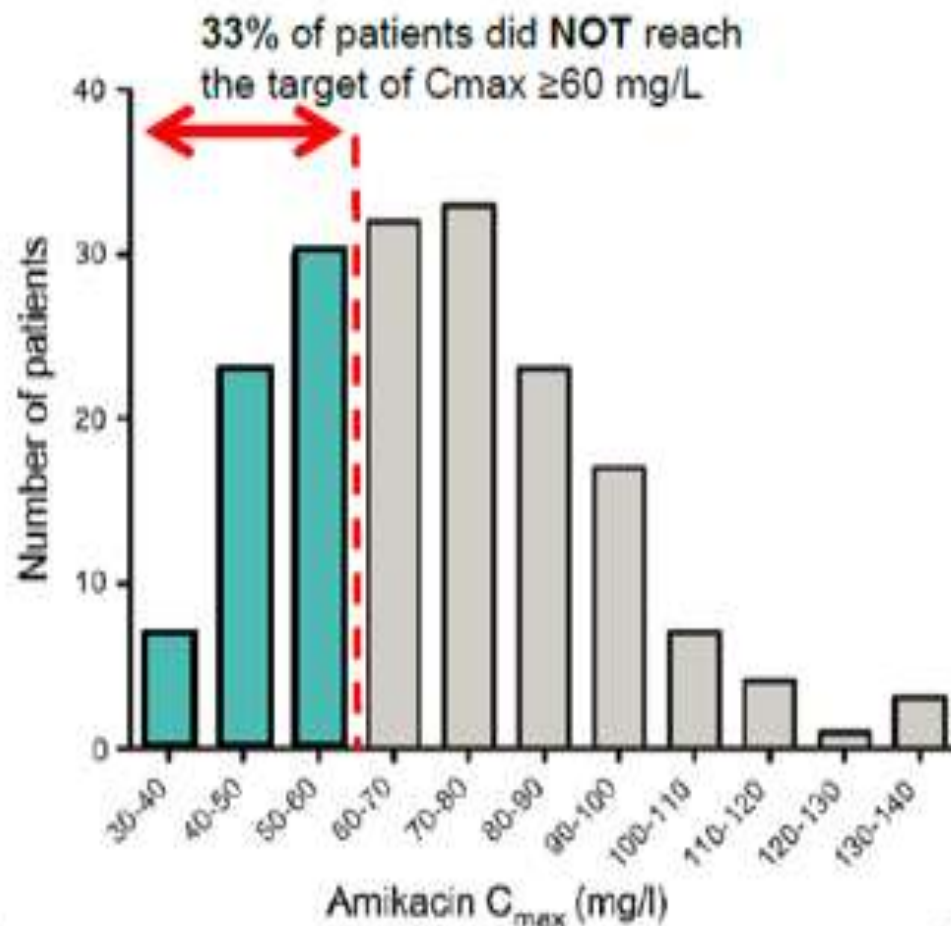
Najczęstsze przyczyny i konsekwencje zmian w farmakokinetyce antybiotyków.

CL klirens, eliminacja antyby; Vd, objętość dystrybucji; CRRT, ciągła terapia nerkozstępcza



Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen

de Montmollin E., et al. *Intensive Care Med* 2014 Ahead of Print



Penetracja antybiotyku do miejsca zakażenia – ELF - płynu wyścielającego pęcherzyki

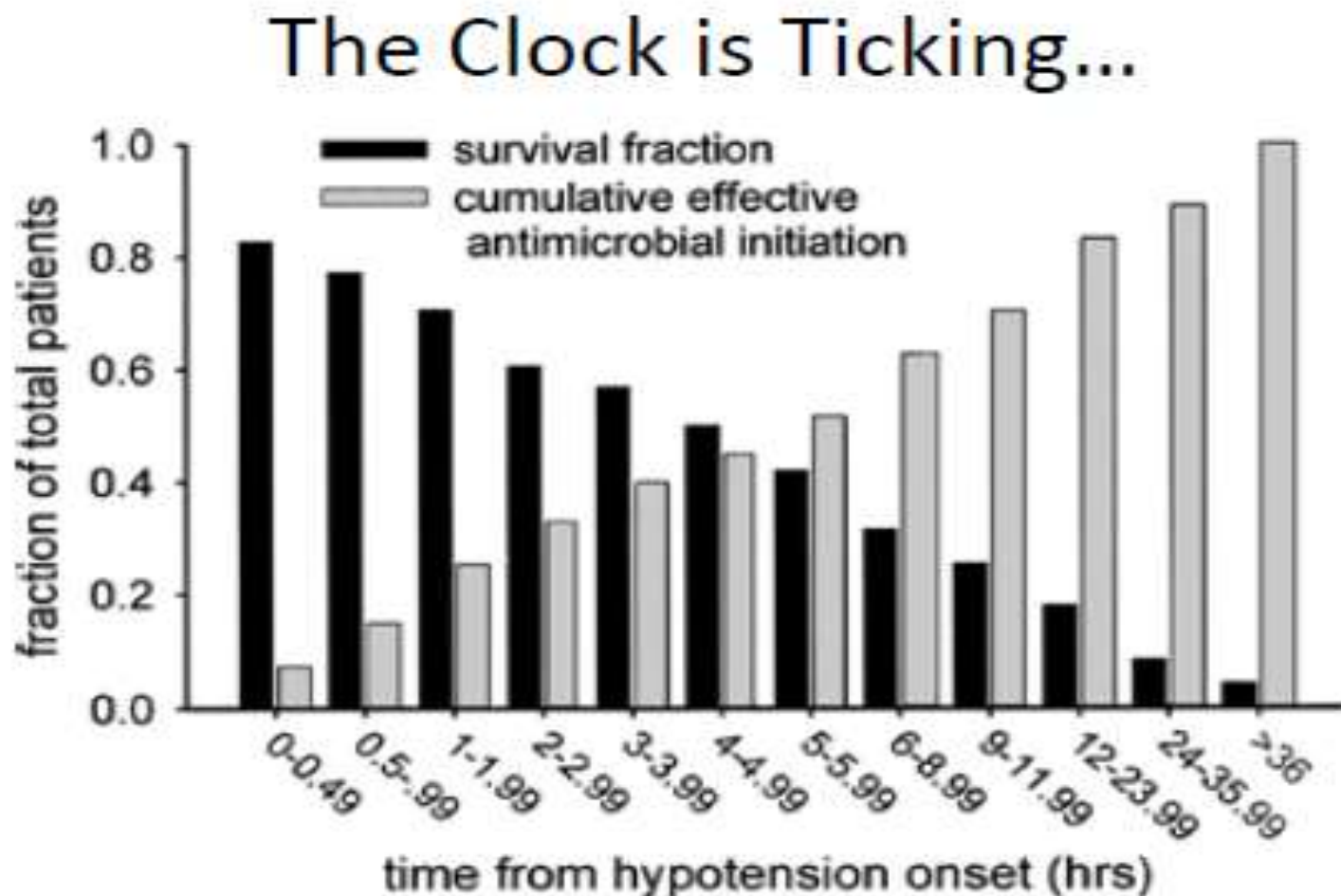
MRSA:

- **Wankomycyna:** ($C_{\text{ELF}}:C_{\text{Plasma}} < 1$)
Surowica : tkanka płucnej 6:1
Surowica : płyn wyścielający pęcherzyki 5:1
Wymagana wysoka dawka 15 - 20 mg/L
- **Linezolid i fluorochinolony** ($C_{\text{ELF}}:C_{\text{Plasma}} > 1$)
- **Macrolidy** ($C_{\text{ELF}}:C_{\text{Plasma}} > 10$)

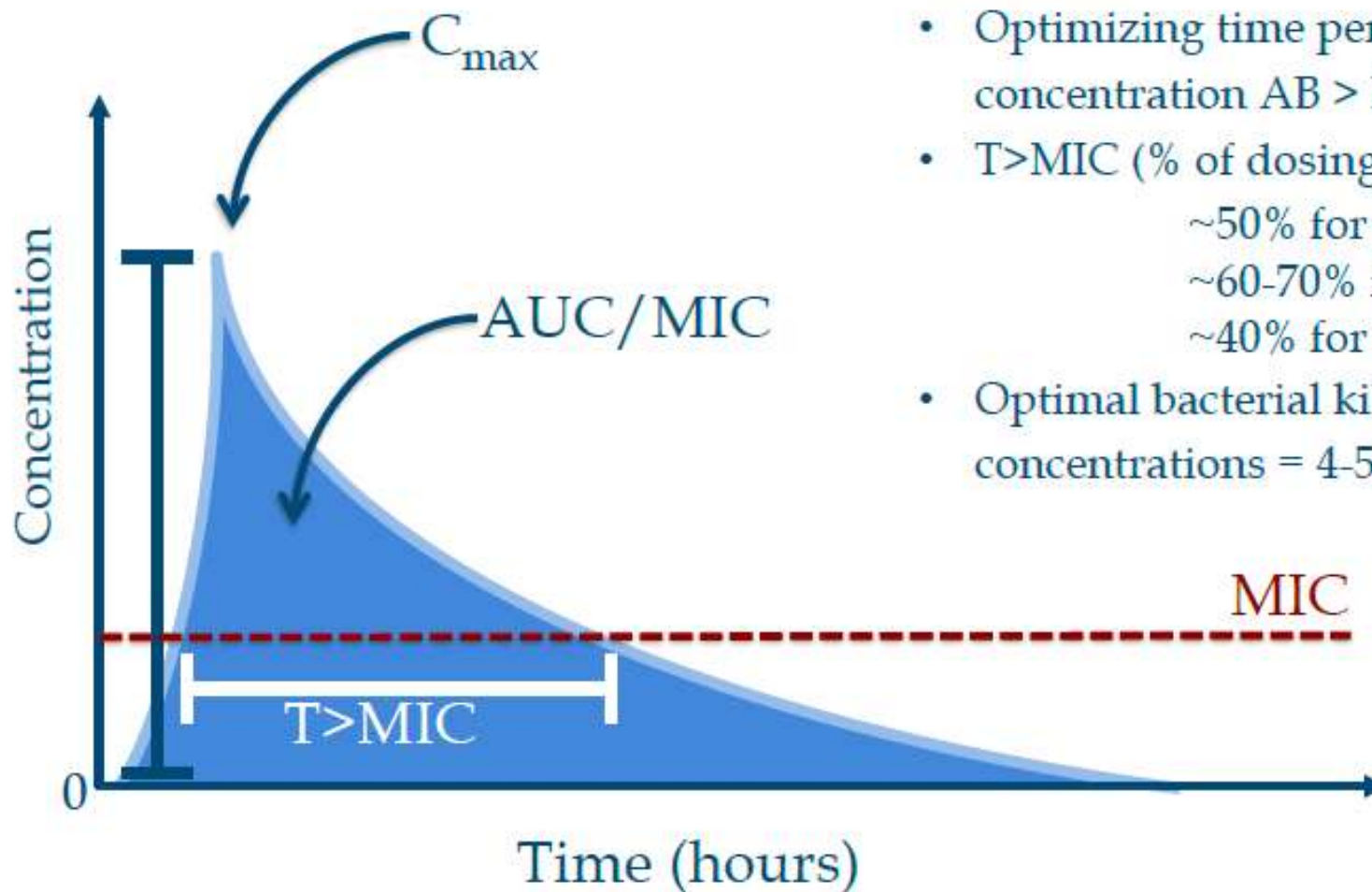
Sposoby zwiększania skuteczności antybiotyków:

- Odpowiedni czas rozpoczęcia terapii
- Terapia skojarzona przy MDR
- Dwa podstawowe sposoby optymalizacji antybiotykoterapii:
 - Zmiana sposobu podawania : wlewy przedłużone lub ciągłe
 - Zwiększenie stosowanych dawek

Antybiotykoterapia w OAIT - Właściwy czas podania



Farmakodynamika antybiotyków:
Skuteczność antybiotyku zależy od czasu
pomiędzy dawkami w którym uzyskane
stężenie przekracza MIC bakterii

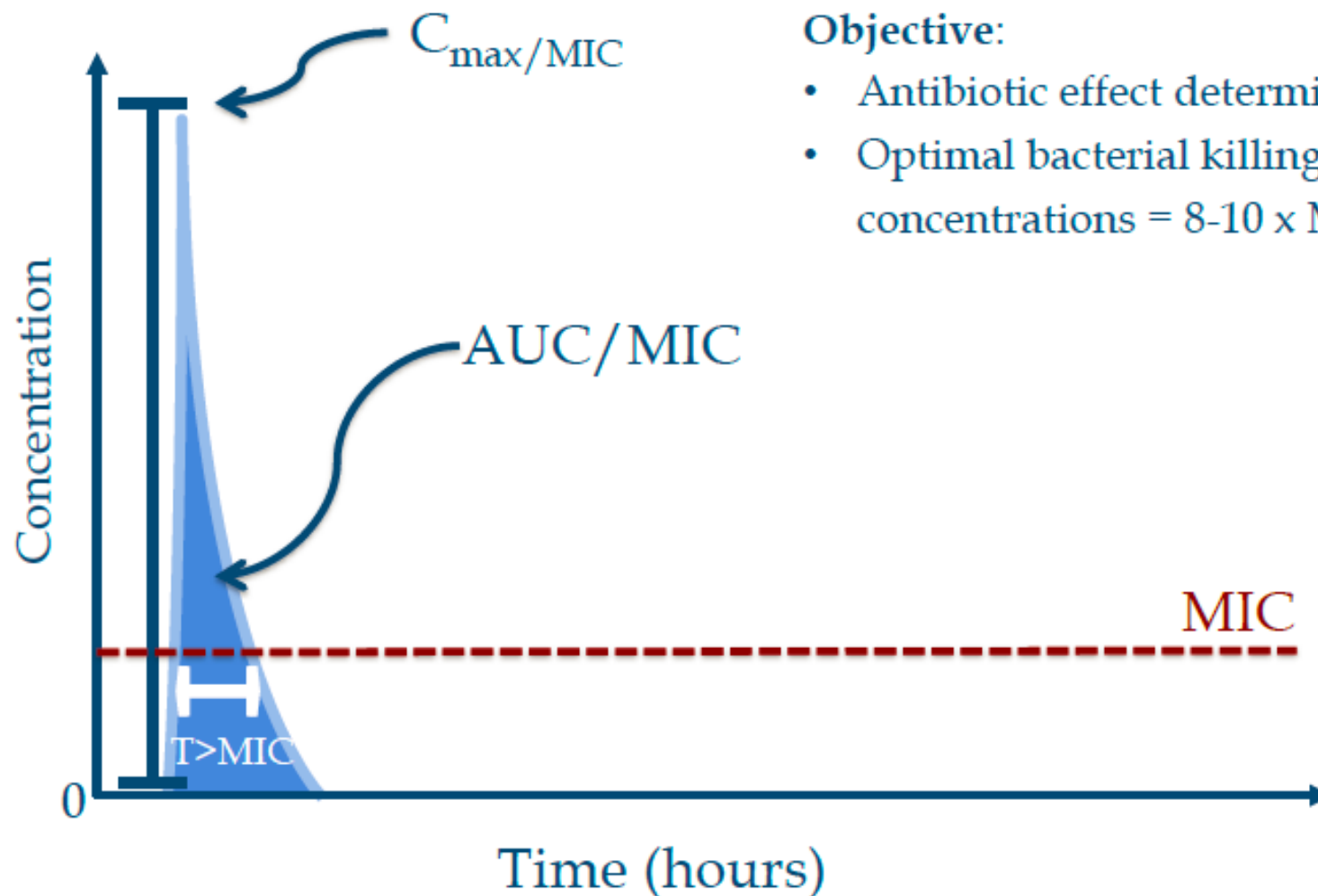


Objective:

- Optimizing time period in which concentration $AB > MIC$
- $T > MIC$ (% of dosing interval):
 - ~50% for penicillins
 - ~60-70% for cephalo's
 - ~40% for carbapenems
- Optimal bacterial killing at AB concentrations = 4-5 x MIC

Farmakodynamika antybiotyków:

Skuteczność antybiotyku zależy uzyskanego stężenia maksymalnego MIC bakterii - aminoglikozydy

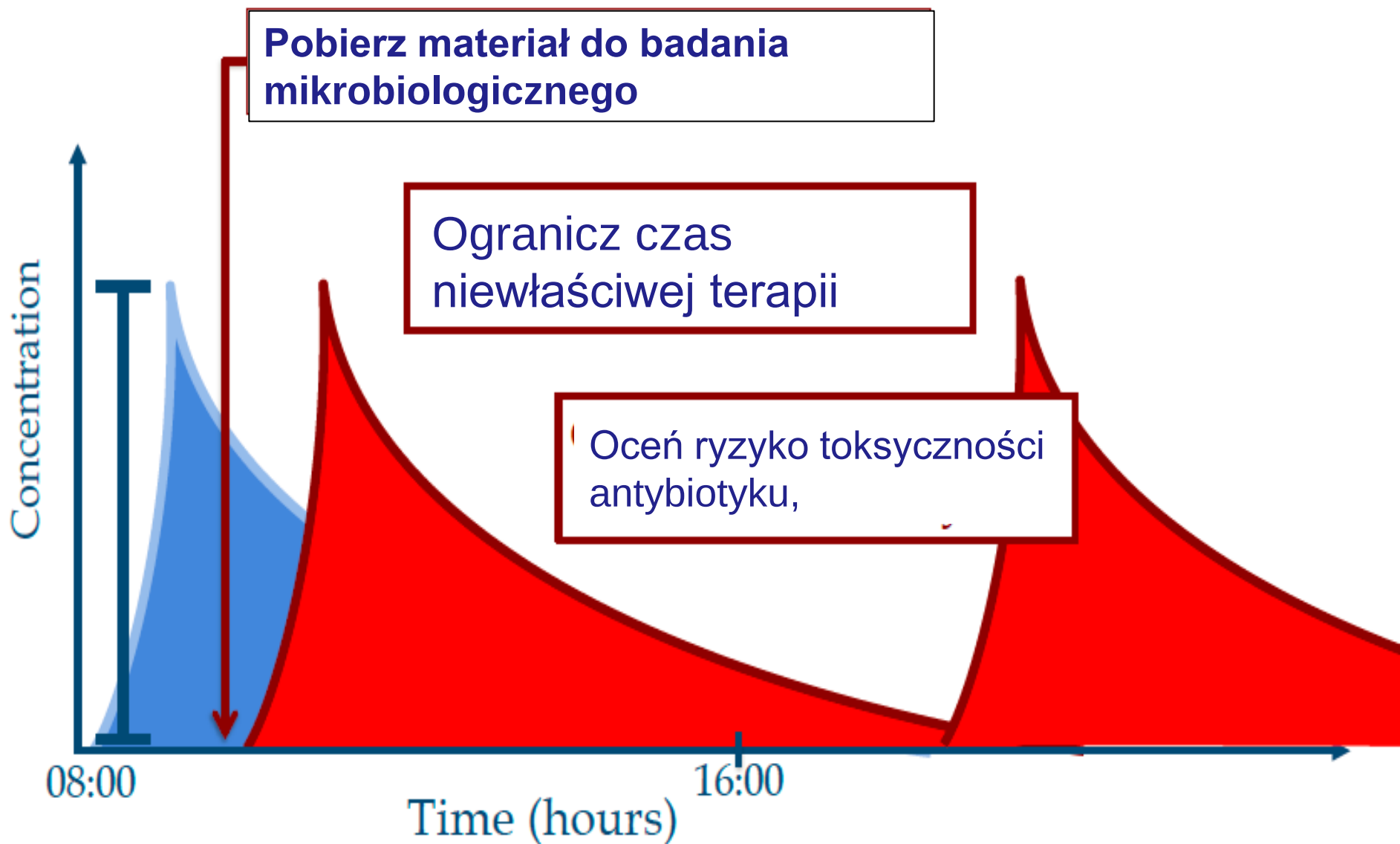


Objective:

- Antibiotic effect determined by C_{max}
- Optimal bacterial killing at AB concentrations = 8-10 x MIC



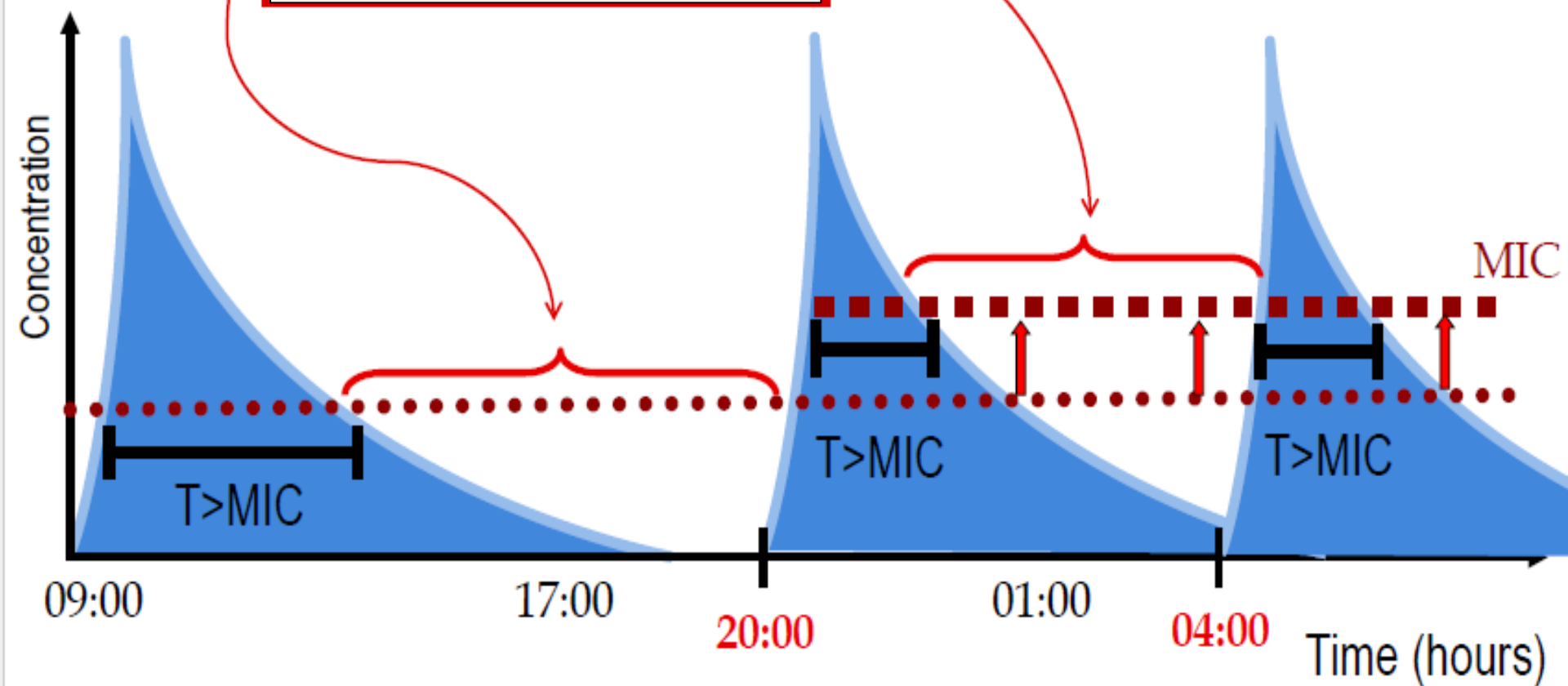
Zmień antybiotyk po uzyskaniu wyniku posiewu



(!) Nie wydłużaj odstępu czasu między dawkami antybiotyków $T > MIC$

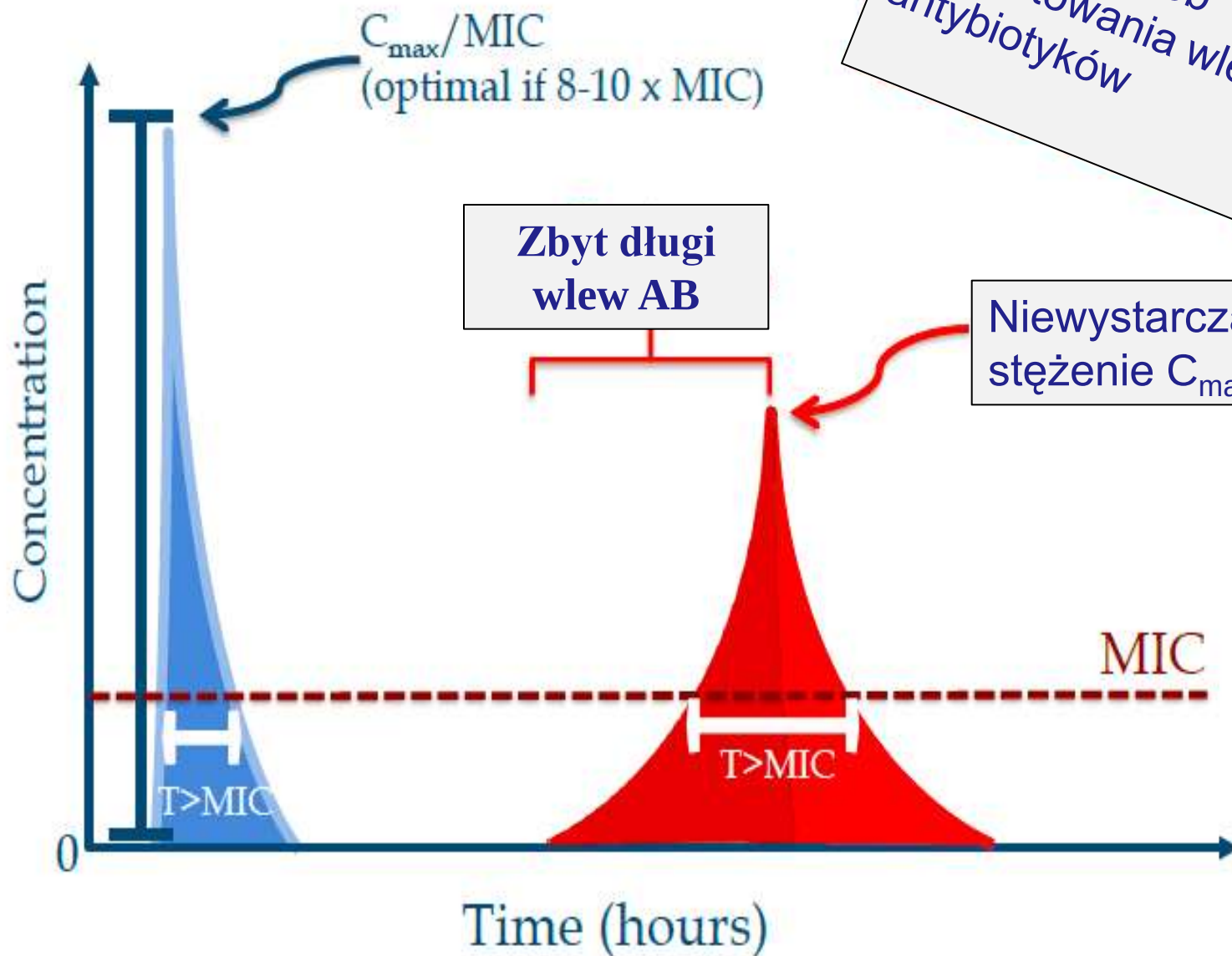
Czas pomiędzy dawkami

- Wpływ na efekt bakteriobójczy
- Wpływ na oporność



Unikaj zbyt wolnego wlewu antybiotyków

Kontrola szybkości wlewu i sposób przygotowania wlewów antybiotyków



Terapia skojarzona wskazania:

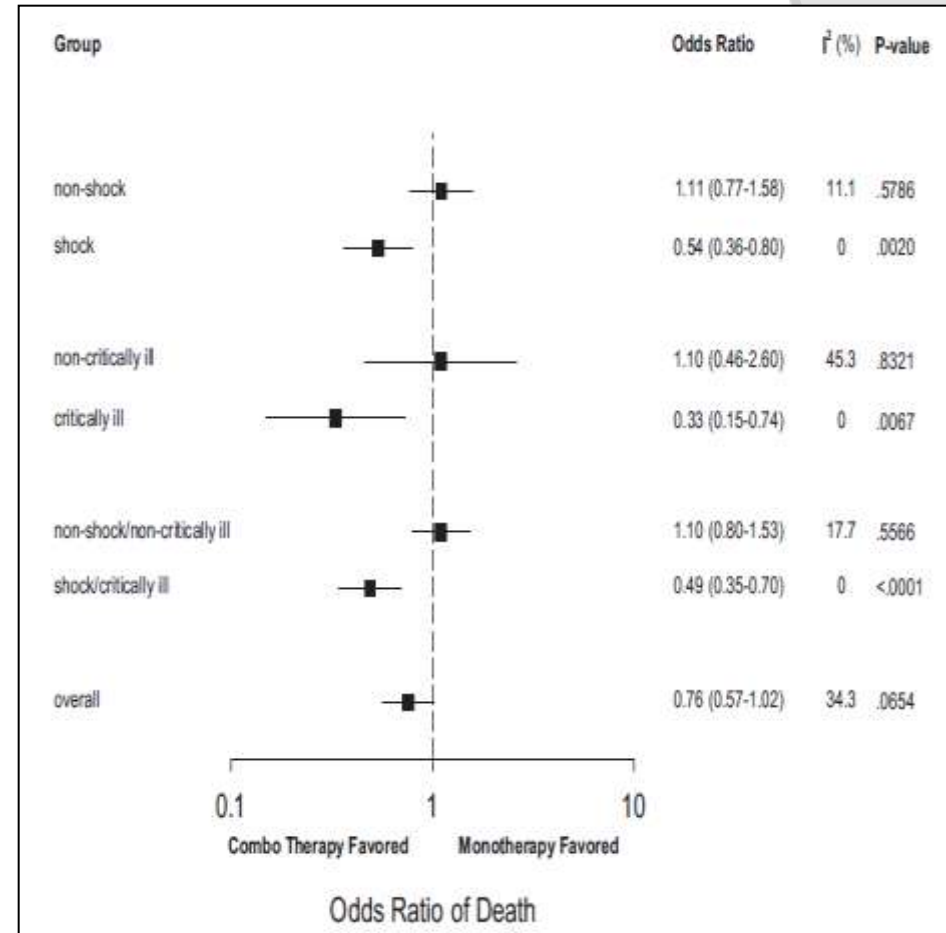
Cele:

- Rozszerzenie spektrum
- Efekt synergistyczny
- Zapobieganie oporności

Wskazania:

- U pts z ciężką sepsą z tow. neutropenią (2B)
- U pts z zakażeniem wieloopornym sz. *P. aeruginosa* lub *Acinetobacter* (2B)

Dellinger et al.: Surviving sepsis campaign.
Crit Care Med 2013

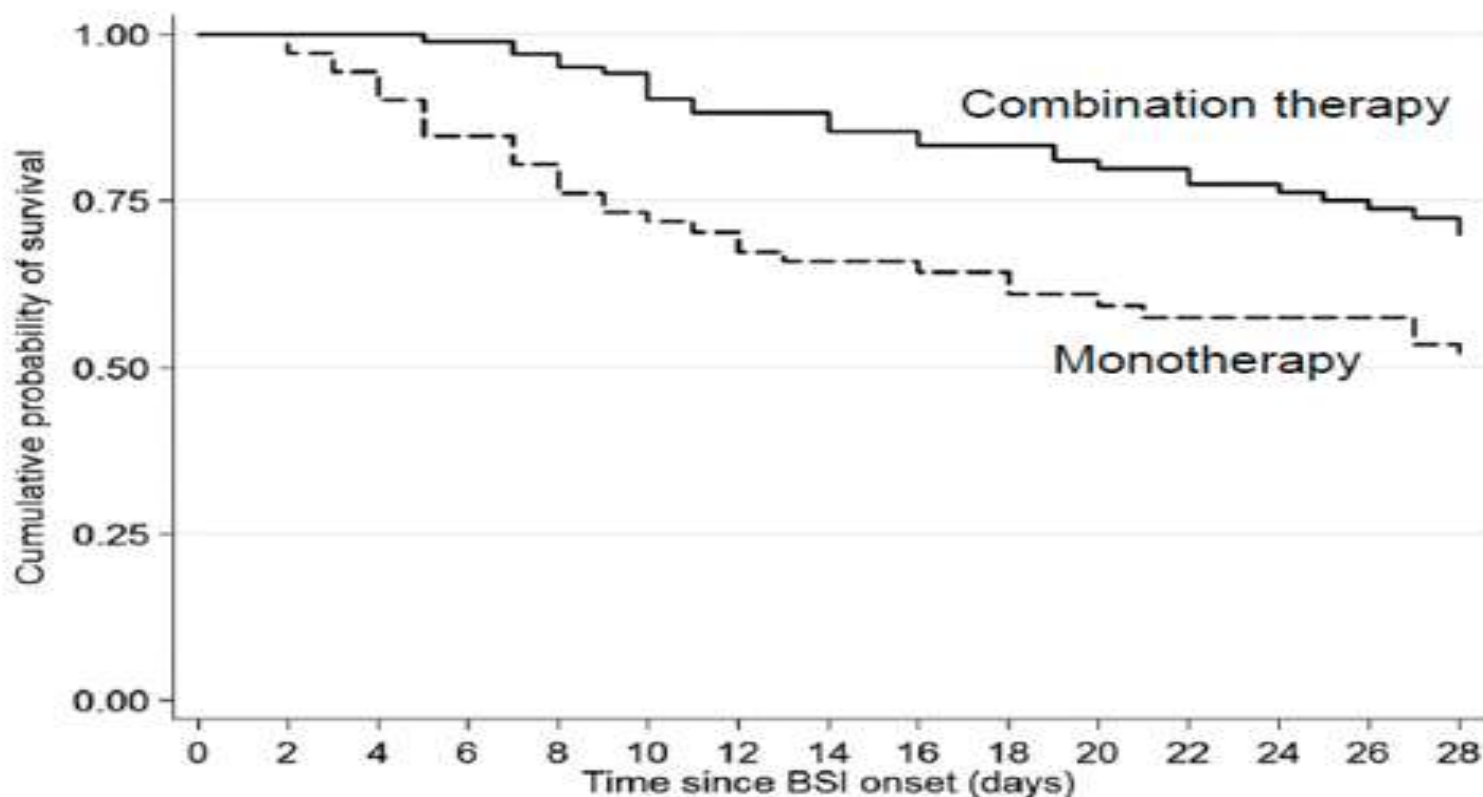


Terapia skojarzona metaanaliza KPC: W terapii zakażeń szczepami wytwarzającymi karbapenemazy (opornymi na karbapenemy w mechanizmie enzymatycznym) należy stosować terapię skojarzoną.

Lee GC, Burgess DS. :Ann Clin Microbiol. 2012,

Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems

Daikos GL, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:2322-8

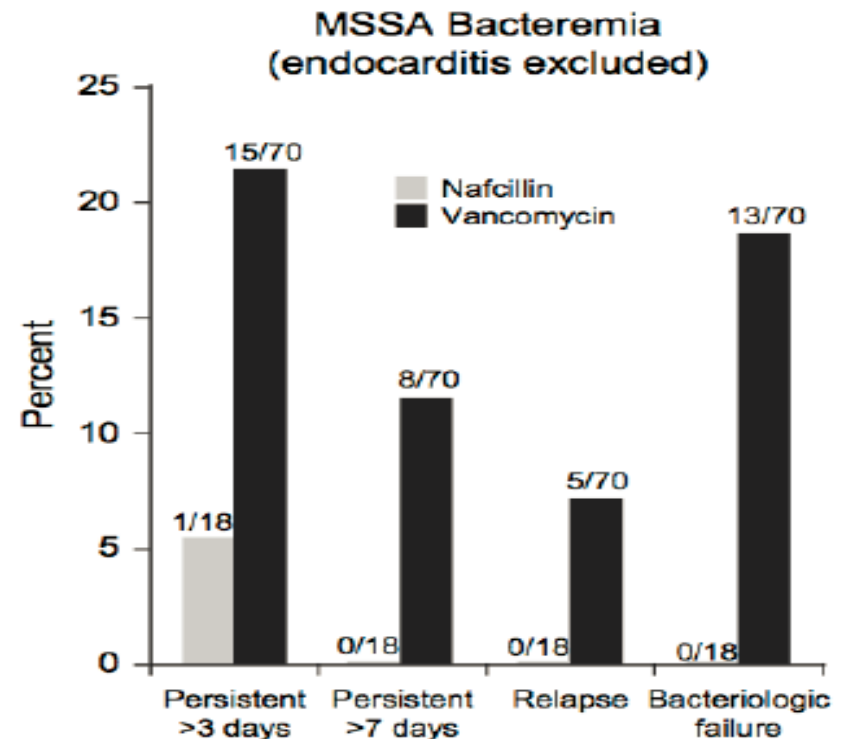


Właściwy antybiotyk – De-eskalacja

Empiryczna terapia skojarzona nie dłużej niż 3-5 dni – po uzyskaniu wyniku identyfikacji i lekowrażliwości deeskalacja do poj. Najbardziej skutecznego antybiotyku.

Broad-Spectrum Adequate but Inappropriate

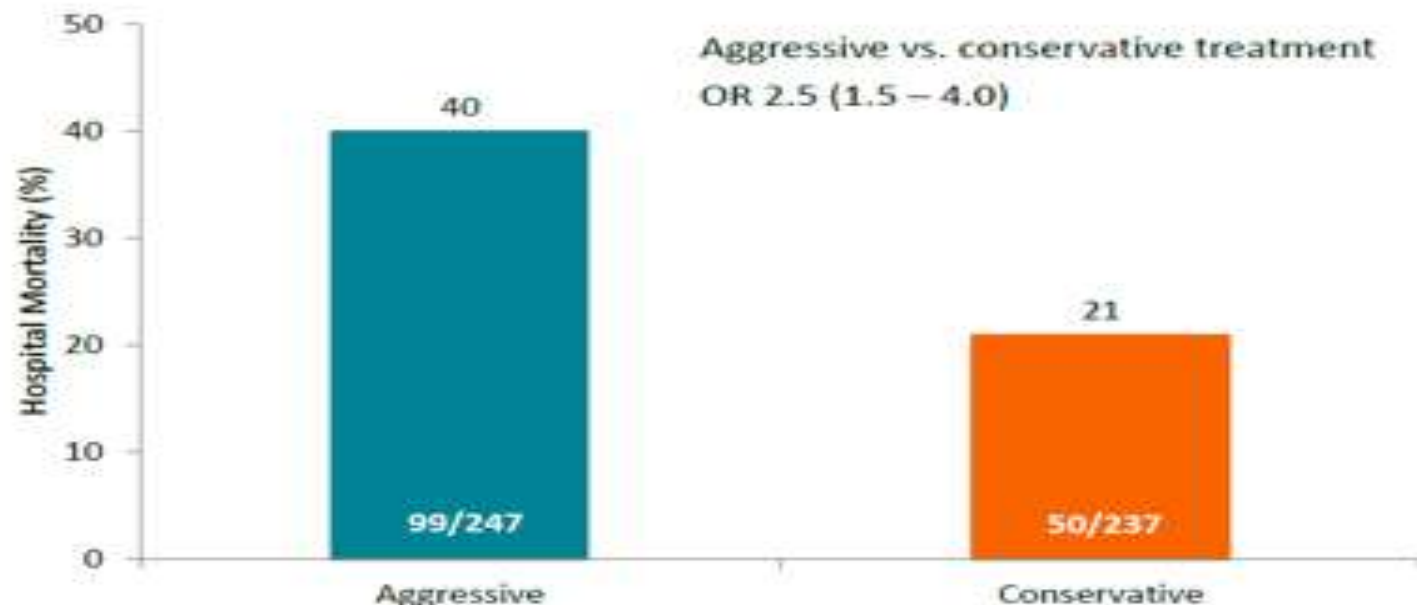
	vancomycin	nafcillin
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
PSSP	✓	✓
PRSP	✓	
<i>Staphylococcus aureus</i>		
MSSA	✓	✓
MRSA	✓	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>		
MSSCoN	✓	✓
MRSCoN	✓	
<i>Enterococcus</i> spp.		
VSE	✓	
VRE	✓	



Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study

Hranjec, et al. The Lancet ID, Early Online Publication, 28 Aug 2012

Aggressive vs. Conservative Antibiotics



Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 774-780.

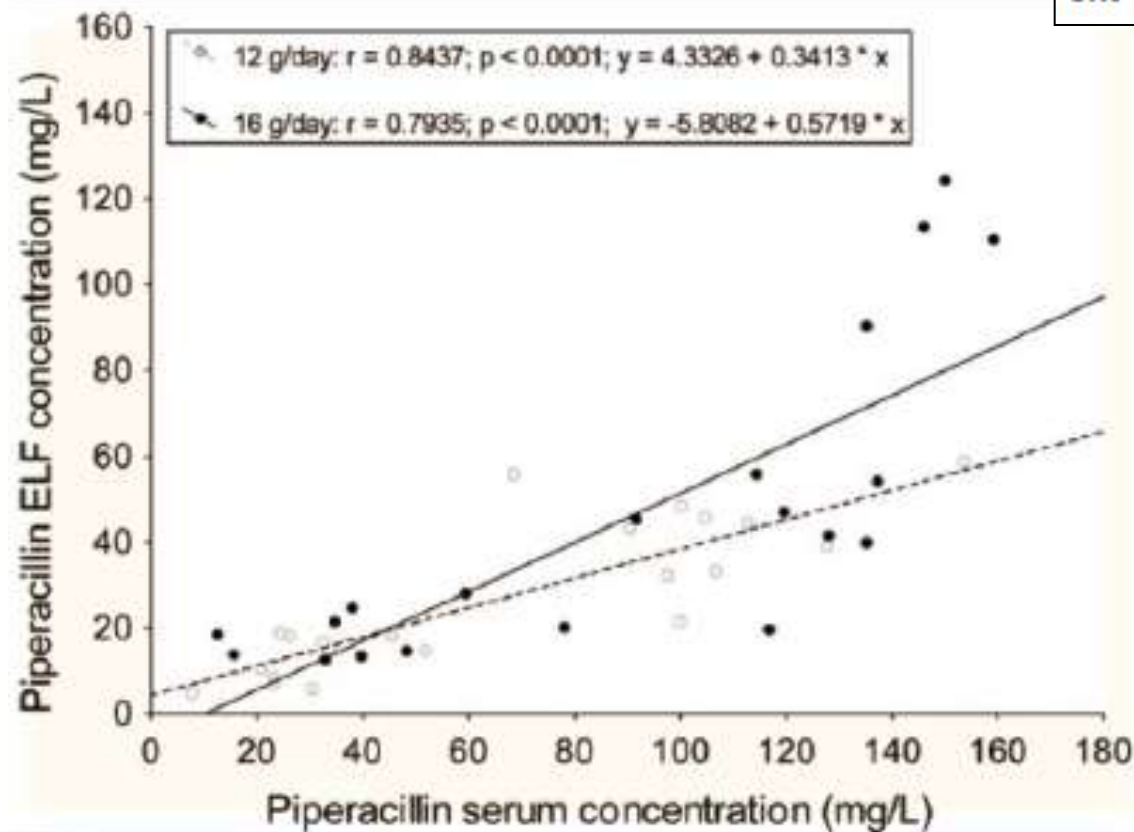
DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

Roberts JA., et al. Clin Infect Dis 2014;58(8):1072–83

Dosing and PK/PD Data	Antibiotic (No. of Patients)				
	Cefepime (n = 14)	Doripenem (n = 13)	Piperacillin (n = 109)	Meropenem (n = 89)	Total (N = 361)
Dosage per 24 h ^b , g	6.0 (5.0–6.0)	1.75 (1.50–3.0)	12.0 (12.0–16.0)	3.0 (3.0–4.0)	
50% $fT_{>MIC}$ achieved	78.6%	100.0%	80.6%	95.0%	78.9%
50% $fT_{>4 \times MIC}$ achieved	50.0%	69.2%	48.9%	68.8%	48.9%
100% $fT_{>MIC}$ achieved	78.6%	76.9%	67.0%	69.7%	60.4%
100% $fT_{>4 \times MIC}$ achieved	71.4%	30.8%	30.3%	41.6%	35.0%

Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia*

Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 5



Ciągły wlew piperacyliny/tazobactamem w dawce 16/2 g pozwolił na osiągnięcie zamierzonego stężenia (16 mcg/mL), którego można by nie uzyskać przy dawce 12/1.5 g/dzień

Proponowane dawki antybiotyków we wczesnej i późnej fazie ciężkiej sepsy. Dawki te są zalecane jedynie dla pacjentów bez niewydolności nerek

Table 1 Proposed doses of antibiotics in the early and late phase of severe sepsis

Antibiotic	Early dose	Adjusted dose
Piperacillin/tazobactam	16/2g q6h (CI)	4/0.5g q8h
Cefotaxime	2g q6h (CI)	1g q8h
Ceftazidime	2g q8h (CI)	1g q8h
Cefepime	2g q8h (CI)	2g q12h
Imipenem	1g q8h (over 3h)	500mg q6h
Meropenem	1g q6h (over 3h)	1g q8h
Gentamycin	9mg/kg q24h	5mg/kg q24h
Tobramycin	9mg/kg q24h	5mg/kg q24h
Ciprofloxacin	600mg q12h	400mg q12h
Levofloxacin	500mg q8h	750mg q24h

Adapted from Ref. [4]. These doses are only intended for patients without renal failure.

CI, continuous infusion.

Intensive Care Med (2013) 39:2070–2082

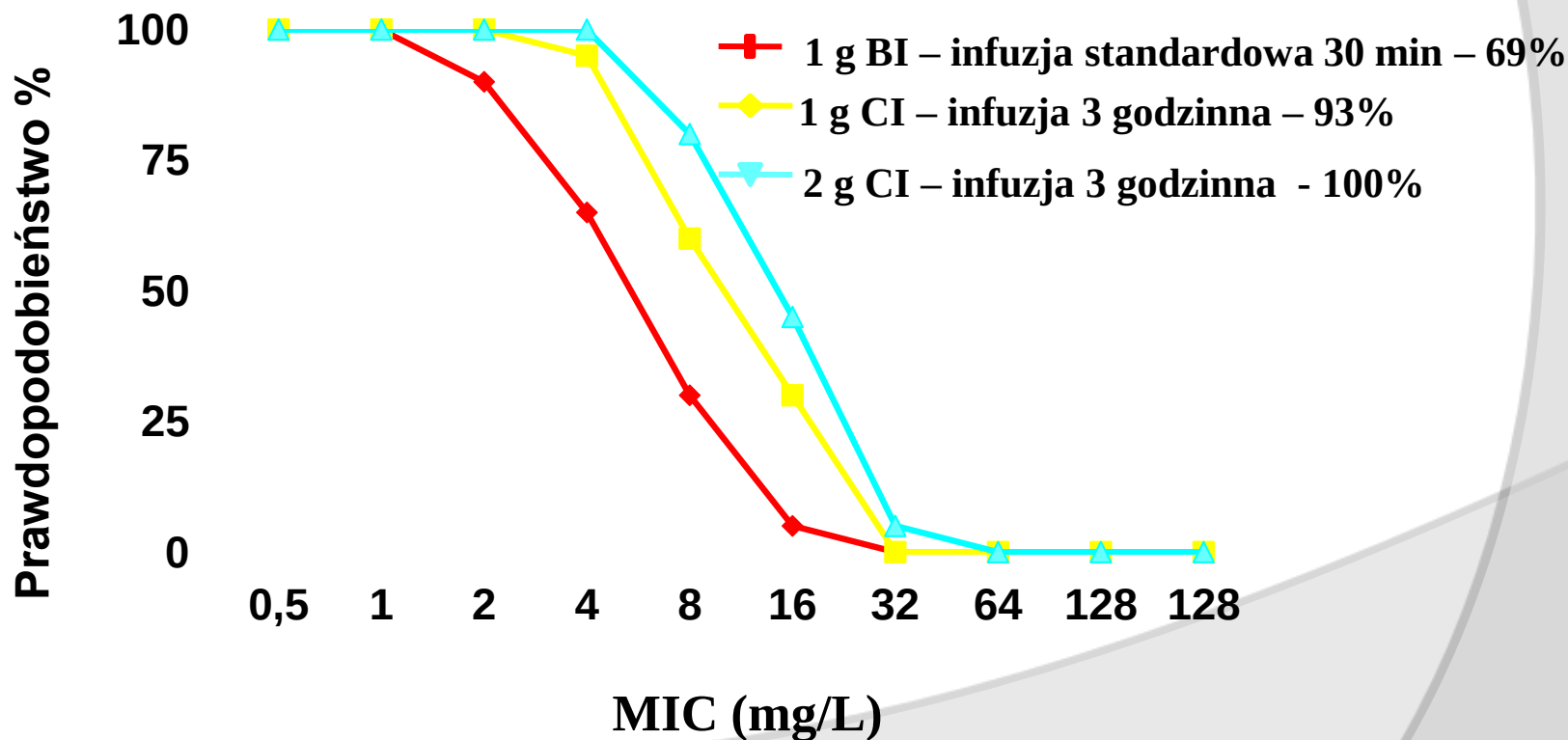
Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial



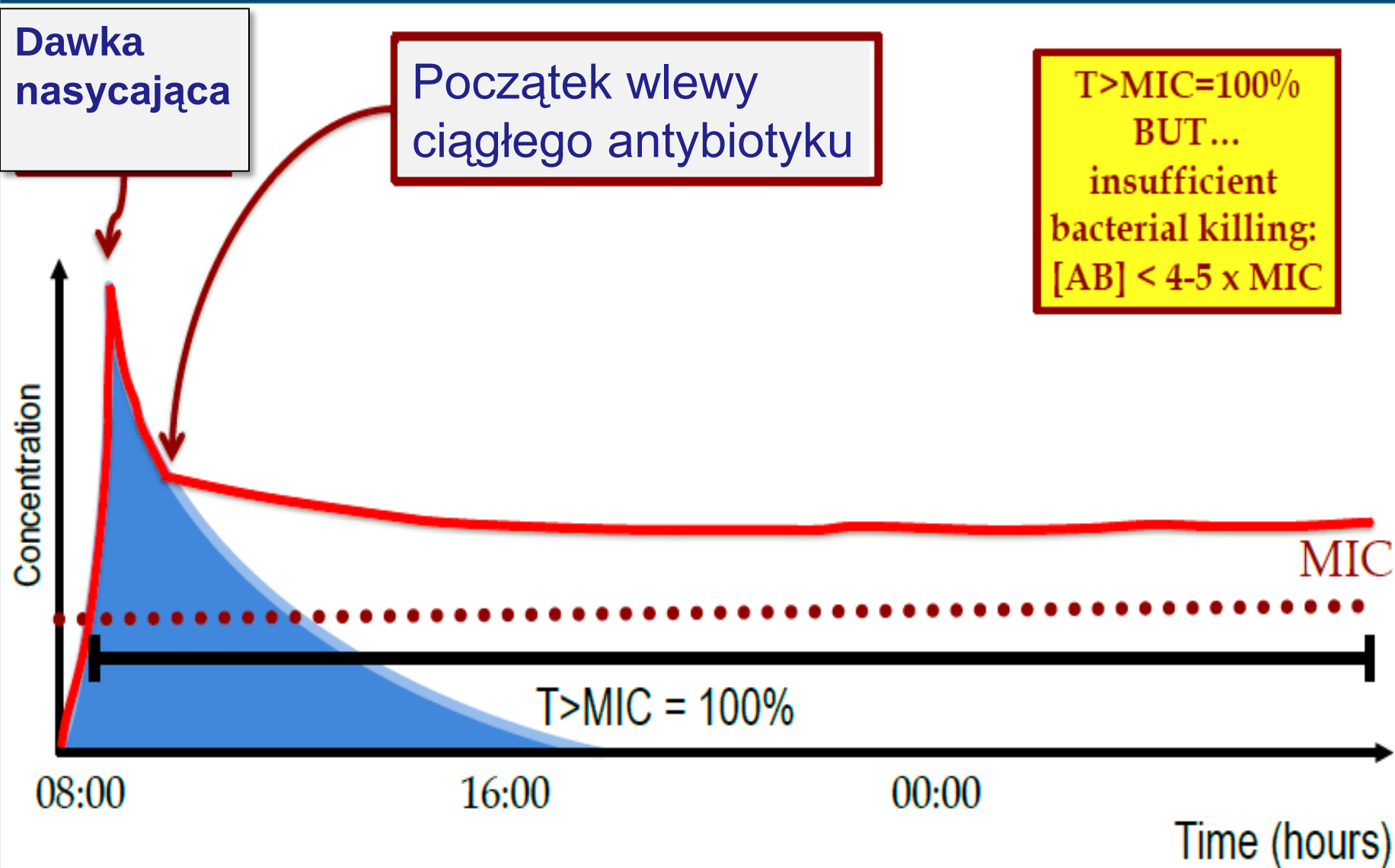
Chytra *et al. Critical Care* 2012, **16**:R113

Ivan Chytra^{1*}, Martin Stepan¹, Jan Benes¹, Petr Pelnar¹, Alexandra Zidkova¹, Tamara Bergerova², Richard Pradi¹ and Eduard Kasal¹

Prawdopodobieństwo osiągnięcia 50% T > MIC (4 mg/l) meropenemu w zależności od dawki i czasu infuzji



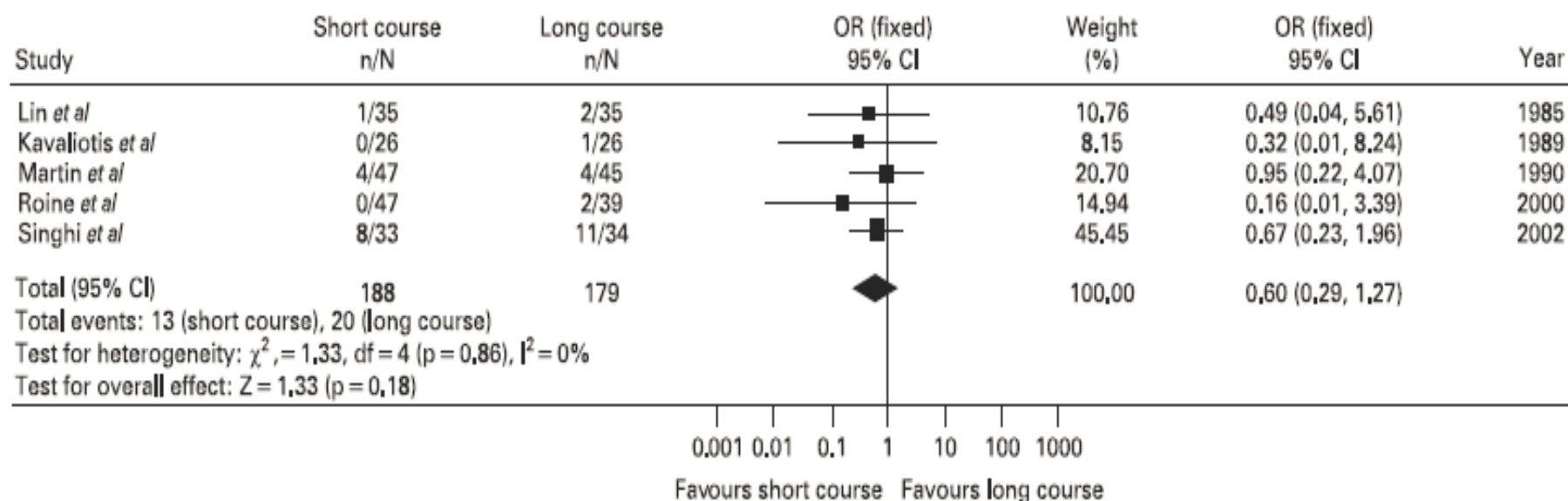
(!) **Rozpocznij wlew antybiotyku bezpośrednio po dawce nasycającej**



Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children

Karageorgopoulos DE, et al. Arch Dis Child. 2009;94(8):607-14

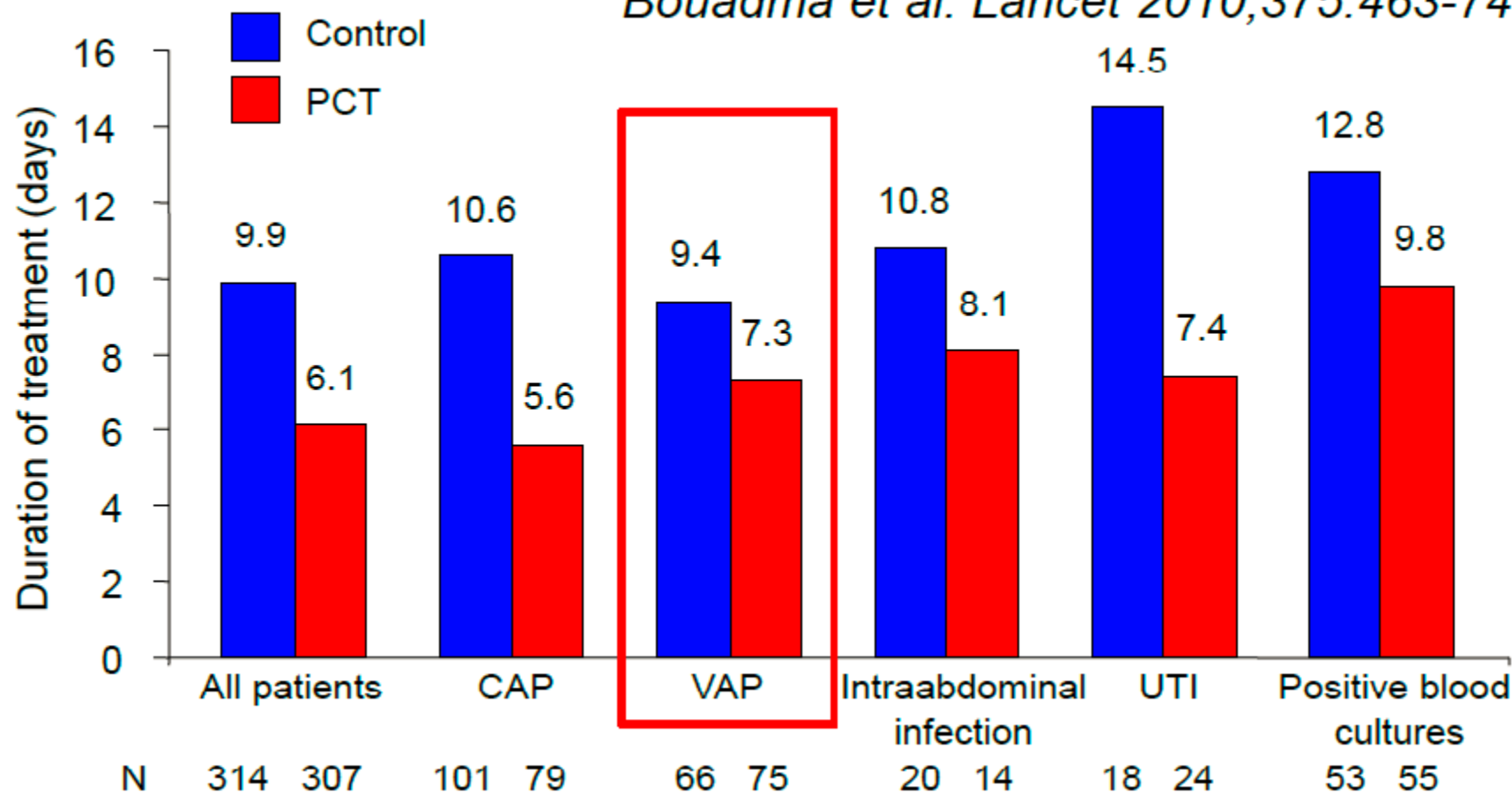
Long-term neurological complications
(five RCT, 367 patients)



Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

Volume 375, No. 9713, p463-474, 6 February 2010

Bouadma et al. Lancet 2010;375:463-74



β -lactam antibiotic concentrations during continuous renal replacement therapy



Marjorie Beumier¹, Giuseppe Stefano Casu¹, Maya Hites², Lucie Seyler², Frederic Cotton³, Jean-Louis Vincent
Frédérique Jacobs² and Fabio Silvio Taccone^{1*}

Beumier et al. *Critical Care* 2014, **18**:R105
<http://ccforum.com/content/18/3/R105>

**Ceftazidime lub cefepime 2 g q 8h ,
Piperacillin/tazobactam 4 g q 6h
Meropenem 1 g q 8h**

Wnioski – zalecenia:

- Podczas CRRT zaleca się stosowanie taki samych dawek antybiotyków B-laktamowych jak przy normalnej funkcji nerek
- W empirycznej optymalizacji dawki antybiotyku , w pierwszym dniu terapii, **wymagana jest dawka nasycająca** dla zrekompensowania wzrostu objętości dystrybucji, niezależnie od upośledzenia funkcji układów i narządów.
- Dodatkowa dawka nasycająca może być wymagana jeżeli włączana jest terapia nerkozastępcza CRRT dla utrzymania poziomu antybiotyku podczas zmian parametrów hemodiafiltracji
- Od 2 dnia**, dawka musi być dostosowana do parametrów CRRT i resztkowej funkcji nerek.



Matching Michigan -the Manchester Experience

TECHNICZNE INTERWENCJE

Pakiet cewnikowy:

- 1) Higiena rąk
- 2) Odkazanie skóry 2% chlorheksydyna
- 3) Pełne okrycie pola zabiegu
- 4) Unikanie drogi przez żyłę udową
- 5) Kontrola potrzeby utrzymywania i szybkie usuwanie cewnika





MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Semicyuc
LOS PROFESIONALES DEL ENFERMO CRÍTICO

SEEIUC
Sociedad Española de Enfermería
Intensiva y Unidades Coronarias

R_{zero} Resistencia

Combating Resistance in Intensive Care: The multimodal approach of the Spanish ICU “*Zero Resistance*” Program.

José Garnacho Montero, Francisco Álvarez Lerma, Paula Ramírez Gallego, Miguel Sánchez García and The Scientific Expert Committee for the “Zero Resistance” Project





Za zgodą piel. Epidem. K. Sołtys- Bolibrzuch



**Ratowanie życia rozpocznij przy umywalce.
Pamiętaj o higienie dłoni!**

sekcjamikrobiologii@gmail.com

**Program ICU Badanie zużycia antybiotyków w
OAIT w Polsce**