

Antibiotiká v intenzívnej medicíne

M. Nikš
NRC ATB, ÚVZ SR

Košice CEEA 2017



INŠTÚT VZDELÁVANIA VETERINÁRNYCH LEKÁROV



Antibiotic stewardship

Všeobecné pravidlá:

Tím:

*klinický farmakológ
klinický mikrobiológ
infektológ (ATB konzultant, často ICU)
zástupca manažmentu zariadenia
nemocničný epidemiológ
= antibiotická / nozokomiálna komisia*

Hlavné úlohy:

- *vyšetrovanie a monitorovanie rezistencie (zariadenie / spád)*
- *farmakologické a epidemiologické analýzy rezistencie (zariad. / spád)*
- *príprava aktuálne a miestne platných odporúčaní pre ATB profylaxiu a empirickú terapiu (guidelines)*
- *vyhodnocovanie a usmerňovanie preskripcie a spotreby ATB*
- *(návrhy na protiepidemické opatrenia)*

Špecifiká ICU

Všeobecne:

Antimikrobiálna liečba infekcií zohráva kľúčovú úlohu

Vysoký ATB tlak selektuje MDR baktérie

Pre akútne indikácie prevažuje empirická terapia

PK/PD individualizácia pomáha optimalizovať ATB terapiu

Aktuálne SK:

Mikrobiologická diagnostika je pri vysokej rezistencii nevyhnutná

Infekcie MDR na ICU vyžadujú protiepidemické opatrenia

Dynamické monitorovanie MDR je nutné pre iniciálnu terapiu

Antibióza

Usmrtenie – cídia

Zastavenie rastu – inhibícia

Zásah do metabolizmu - modifikácia

Fyziologicky: imunitný „clearance“ baktérií

Ciele ATB terapie

- **Substitúcia IS:** sepsa, febrilná neutropénia
- **podpora IS krátkodobo:** akútna infekcia
- **podpora IS dlhodobo:** chronická infekcia

CAVE! Vedľajšie negatívne účinky ATB
zásah do mikrobiómu, kolonizácia MDR ...

Antibiotiká a ich vlastnosti

Farmakodynamika

- **cieľová štruktúra v bakteriálnej bunke, Gram+, Gram - ...**
- **mechanizmus účinku → bakteriocídne, bakteriostatické, modifikujúce**
- **závislosť na metabolizme / raste cieľovej baktérie**
- **postantibiotický účinok...**
- **toxická pre ľudské bunky**
- **mechanizmy rezistencie?**

Farmakokinetika

- **rezorpcia – p.o., i.m, i.v. sérové C_{max} ...**
väzba na bielkoviny (aktívny len voľný podiel)
- **distribúcia (V_d), voda - tuky → extracelulárne – intracelulárne**
tkanivové koncentrácie, CSF...
- **eliminácia t/2 (renálne funkcie)**
- **interakcie s inými liečivami**

.....

ATB podľa miesta s spôsobu pôsobenia v organizme

Extracelulárne

Beta-laktámy
Glykopeptidy
Aminoglykozidy
Polymyxíny

EC+IC

Fluorochinolóny
Rifampicín

Intracelulárne

Makrolidy a linkozamidy
Tetracyklíny
Chloramfenikol
Linezolid
Ko-trimoxazol

Bakteriocíny

Bakteriostatické

(Bakteriocídia in vivo sporná)

Ciel' antibiotickej terapie – čo potrebuje pacient na ICU

- rýchla eradikácia pôvodcu infekcie (t'ážký pacient, imodeficiencie)**
- inhibícia pôvodcu infekcie (eradikácia imunitným systémom)**
- paliácia – nie je možná eradikácia, zmenšenie príznakov infekcie (CF)**

Ako to dosiahnuť?

Výber vhodného ATB (extra/intra celulárne, cídne, statické...)

Optimalizácia liečby (cesta podania, dávkovací režim)

Efekty

- cídia baktérií**
- minimalizácia vedľajších účinkov**
- zníženie indukcie rezistencie**
- farmakoeconomika**

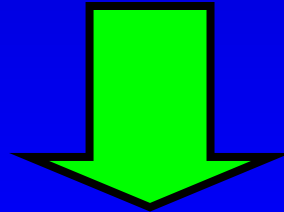
Predikcia úspešnosti ATB terapie

Mikrobiologické S/I/R break-pointy?

oblíbené, lebo jednoduché, ale univerzálne / anonymné (vek, pohlavie...) a platné len pre plazmatické hladiny

PK/PD individualizácia

- kalkulácia PK/PD parametrov pre pacienta (v plazme)*
- úprava dávkovania s ohľadom na očakávanú distribúciu a prieniky do tkanív*

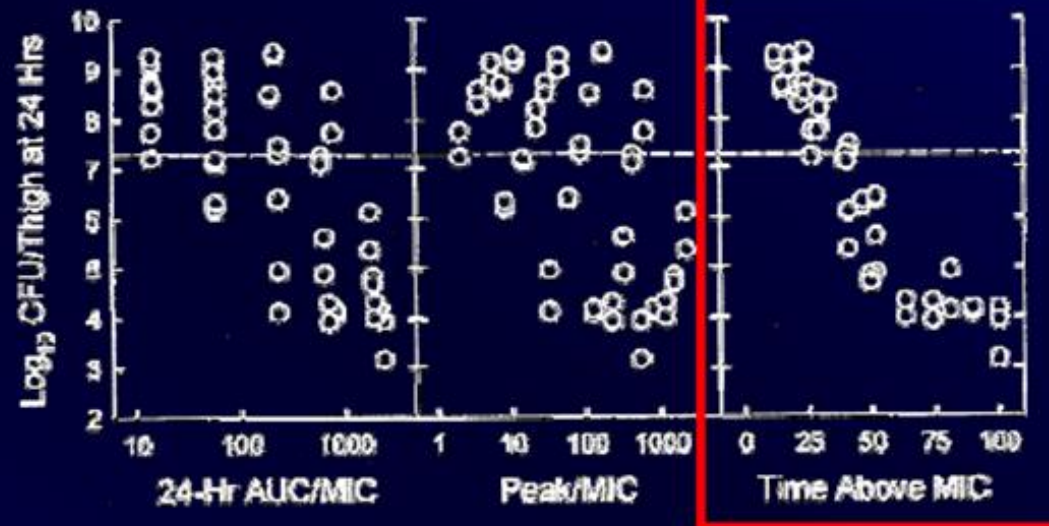


PK/PD riadenie ATB terapie u ťažkého pacienta

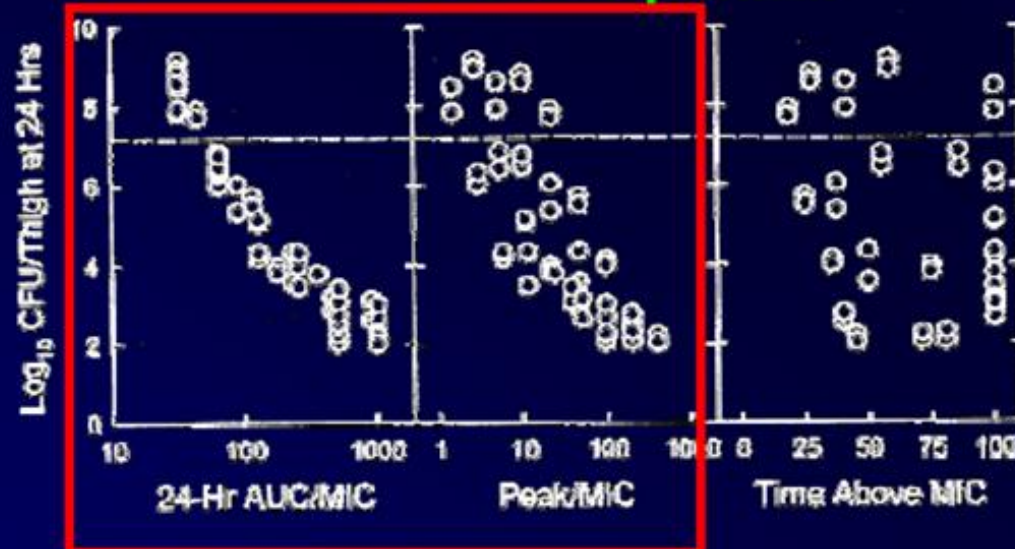
PK/PD riadenie ATB terapie

Časová a koncentrační závislost' účinku

Time-dependent



Concentration-dependent



Farmakodynamické vlastnosti antibiotík

Antibiotiká pre útočnú terapiu	Vlastnosti					
	zabíj.	rast	konc.	inok.	PAE	
					G+	G-
Beta-lakt.- bez karbap.	+++++	+++++	+	+++++	++	-
Karbapenémy	+++++	+++++	+	+++++	++	++
Aminoglykozidy	+++++	+~	+++++	+	++*	+++
Fluorochinolóny	+++++	+~	+++++	+	+++	+++
Glykopeptidy	+++++	+~	++	++	++	

Legenda:

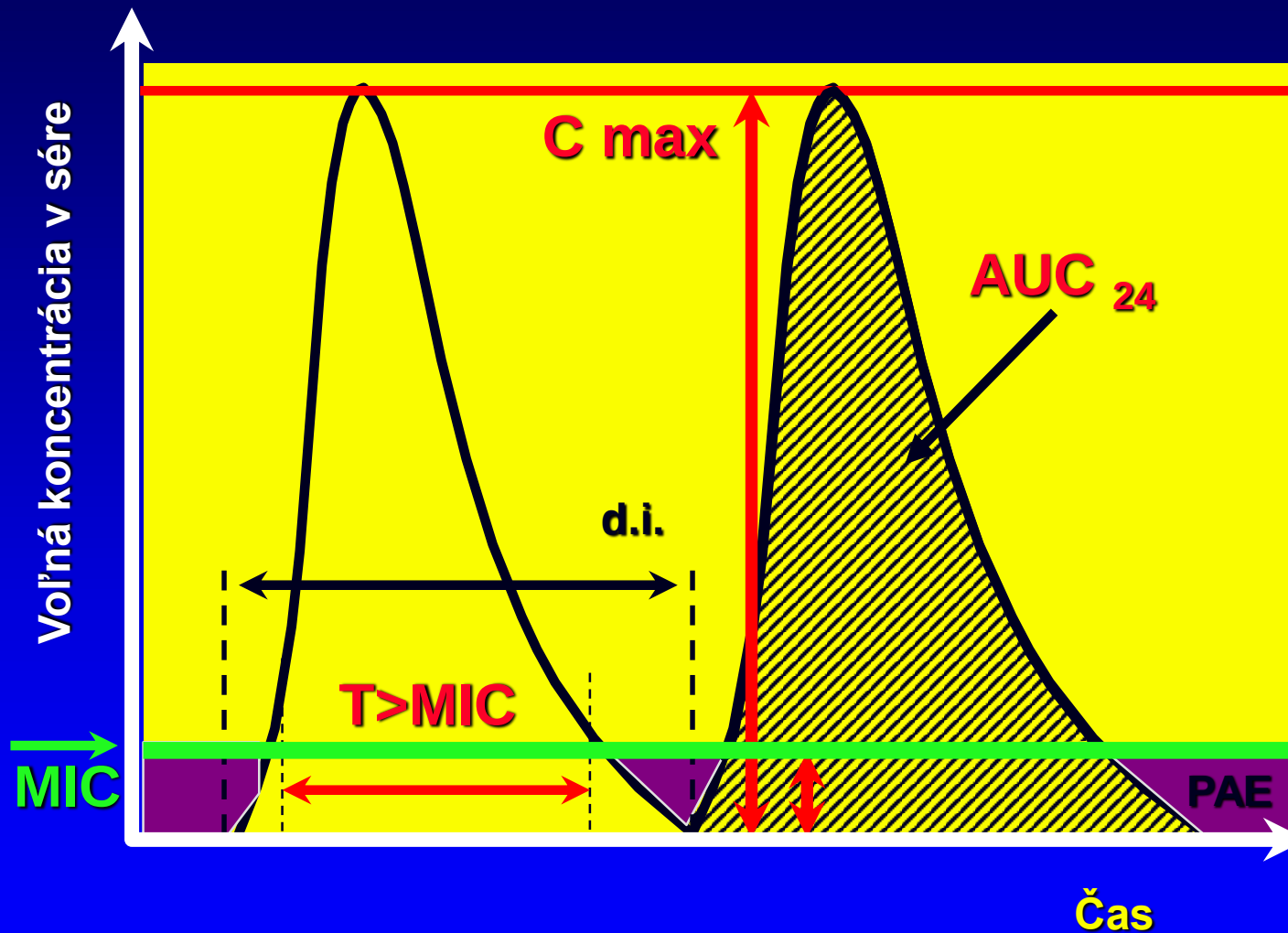
PAE

*

- postantibiotický efekt Gram+ , Gram-

- len stafykokoky, NIE streptokoky

PK / PD prediktívne parametre

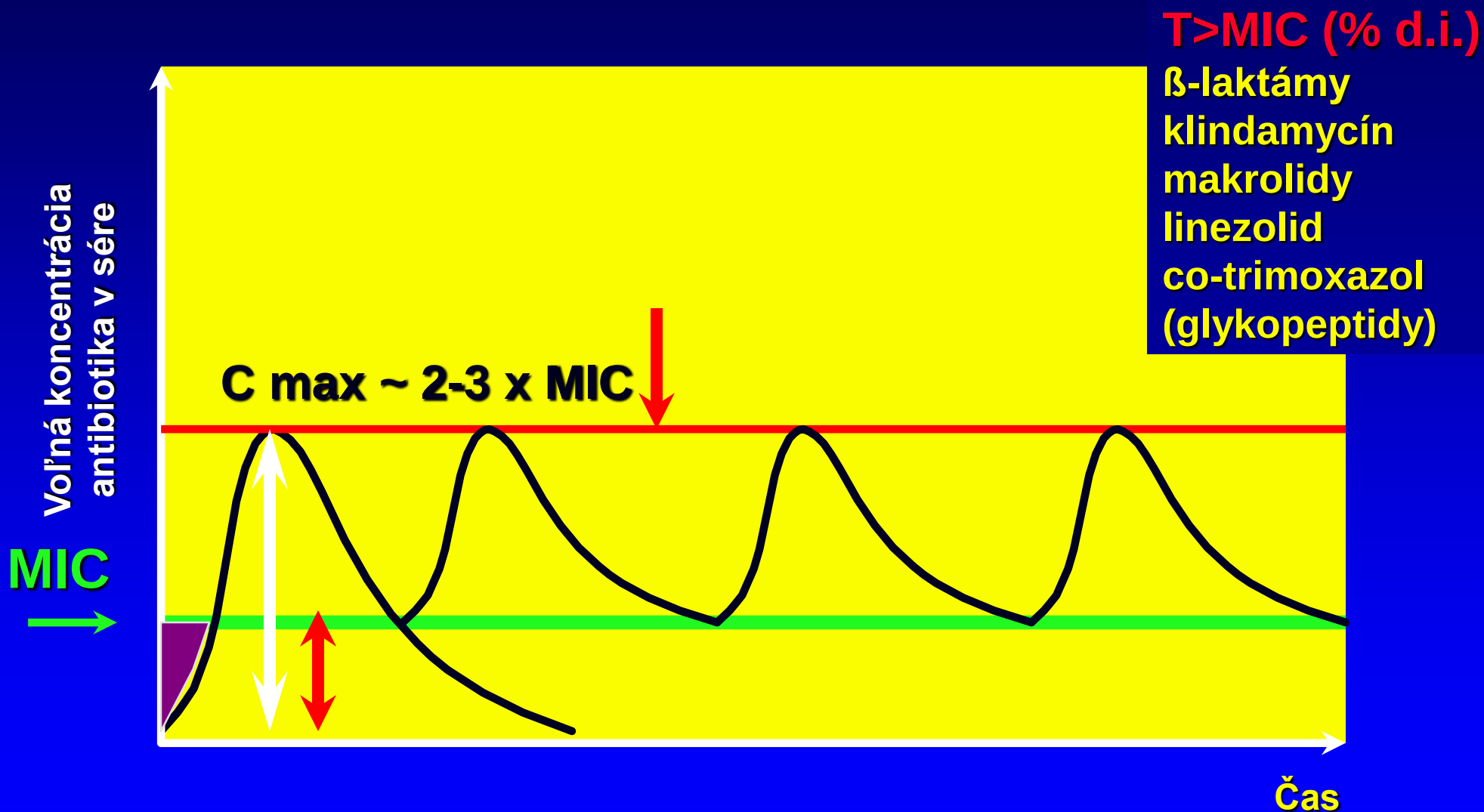


$T > MIC$ (% d.i.)
β-laktámy
klindamycín
makrolidy
linezolid
co-trimoxazol
(glykopeptidy)

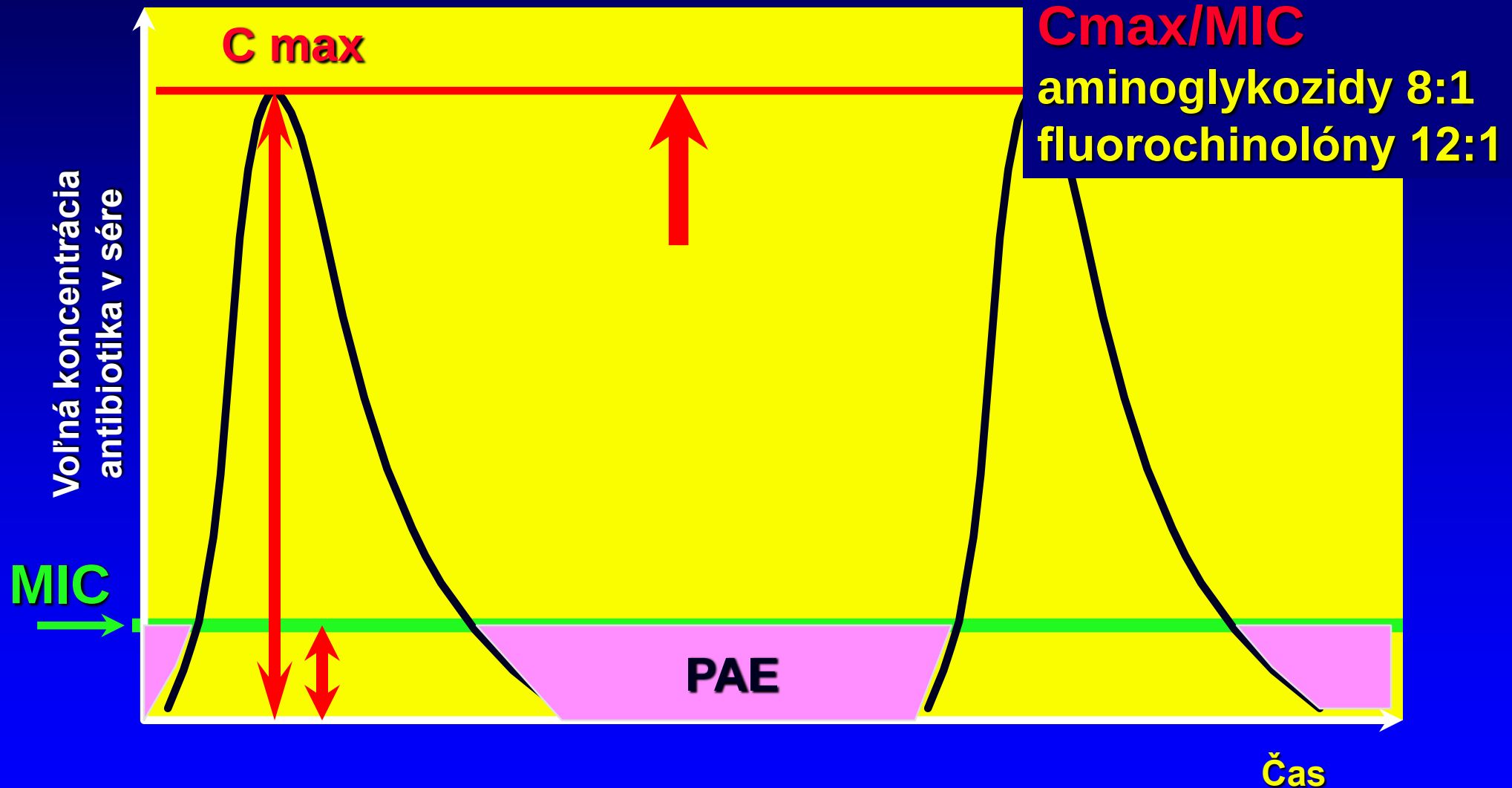
C_{max}/MIC
aminoglykozidy
fluorochinolóny

AUC_{24}/MIC
glykopeptidy
fluorochinolóny

Riadenie terapie: časovo závislé ATB

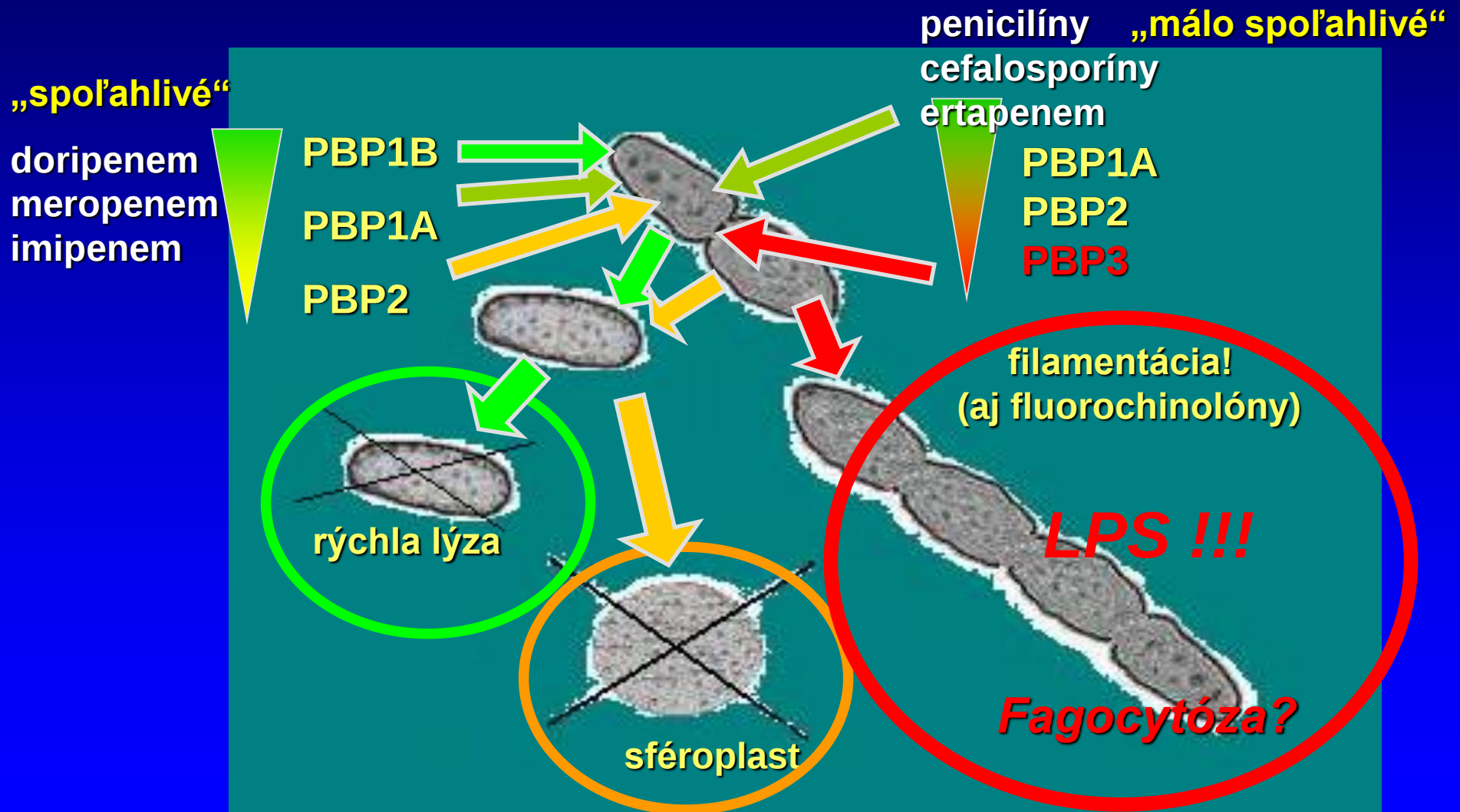


Riadenie terapie: koncentračne závislé ATB



Farmakodynamika a cídia

Koncentrácia ATB v mieste infekcie, MIC a cídia



Priemik vybraných antibiotík do tkanív a sekrétov za fyziologických okolností vyjadrený ako % priemernej sérovej koncentrácie

Antibiotikum	kožný transud.	bronch. sliznica	mäkké tkanivo	synov. tekutina	kosť	CNS ¹⁾	žlč	moč
penicilín G	60	35–50	25–40	60	10	5	500	1000
ampicilín, amoxicilín	40	35–55	50	40–60	25	5–20	500	3000
klavul. sulbak. tazobak.	+	+	+	+	+	<15	+	+
oxacilín	40	35–50	50	50	50	5	100	500
piperacilín	?	40–60	30–60	?	30	5	40	1000
cefuroxim	80	50–80	50–80	50	60	20	100	2000
cefotaxim	?	5–25	15–60	60	50	12	100	1000
ceftazidím	27	30	35–60	60	50	6	100	500
cefepim	80	60	30–60	?	?	<5	100	1000
imipeném	40	10–20	10–40	80	30	5–10	40–300	500
meropeném	33	10–25	10–40	90	30	5–10	40–300	500
aztreonam	80	15	35–40	80	10–20	1–5	100–200	500
gentamicín	60	10	20	70	20	10	40	1000
tobramycín	?	20–30	15–20	80	20	10	20	1000
amikacín	50	4–8	15–25	70	20	2	10	800
kolistín	?	5	10	?	5	3	150	1000
erytromycín	?	25–30	25–50	?	30	5	500	100
klindamycín	?	40–50	40–100	?	40	5	1000	300
vankomycín	?	25	50–90	80	40	5–10	50	500
ciprofloxacín	60	80–100	50–70	90	25–35	10	100	5000
chloramfenikol	?	50–70	40–70	?	20	30–50	40–110	500
ko-trimoxazol	?	40–60	?	?	20	20	50	500
tetracyklíny	?	35–60	15–40	?	30	10	500	3000

Priemik vybraných antibiotík do tkanív a sekrétov za fyziologických okolností vyjadrený ako % priemernej sérovej koncentrácie

Antibiotikum	kožný transud.	bronch. sliznica	mäkké tkanivo	synov. tekutina	kosť	CNS ¹⁾	žlč	moč
penicilín G	60	35–50	25–40	60	10	5	500	1000
ampicilín, amoxicilín	40	35–55	50	40–60	25	5–20	500	3000
klavul. sulbak. tazobak.	+	+	+	+	+	<15	+	+
oxacilín	40	35–50	50	50	50	5	100	500
piperacilín	?	40–60	30–60	?	30	5	40	1000
cefuroxim	80	50–80	50–80	50	60	20	100	2000
cefotaxím	?	5–25	15–60	60	50	12	100	1000
ceftazidím	27	30	35–60	60	50	6	100	500
cefepim	80	60	30–60	?	?	<5	100	1000
imipeném	40	10–20	10–40	80	30	5–10	40–300	500
meropeném	33	10–25	10–40	90	30	5–10	40–300	500
aztreonam	80	15	35–40	80	10–20	1–5	100–200	500
gentamicín	60	10	20	70	20	10	40	1000
tobramycín	?	20–30	15–20	80	20	10	20	1000
amikacín	50	4–8	15–25	70	20	2	10	800
kolistín	?	5	10	?	5	3	150	1000
erytromycín	?	25–30	25–50	?	30	5	500	100
klindamycín	?	40–50	40–100	?	40	5	1000	300
vankomycín	?	25	50–90	80	40	5–10	50	500
ciprofloxacín	60	80–100	50–70	90	25–35	10	100	5000
chloramfenikol	?	50–70	40–70	?	20	30–50	40–110	500
ko-trimoxazol	?	40–60	?	?	20	20	50	500
tetracyklíny	?	35–60	15–40	?	30	10	500	3000

Priemik vybraných antibiotík do tkanív a sekrétov za fyziologických okolností vyjadrený ako % priemernej sérovej koncentrácie

Antibiotikum	kožný transud.	bronch. sliznica	mäkké tkanivo	synov. tekutina	kosť	CNS ¹⁾	žlč	moč
penicilín G	60	35–50	25–40	60	10	5	500	1000
ampicilín, amoxicilín	40	35–55	50	40–60	25	5–20	500	3000
klavul. sulbak. tazobak.	+	+	+	+	+	<15	+	+
oxacilín	40	35–50	50	50	50	5	100	500
piperacilín	?	40–60	30–60	?	30	5	40	1000
cefuroxim	80	50–80	50–80	50	60	20	100	2000
cefotaxím	?	5–25	15–60	60	50	12	100	1000
ceftazidím	27	30	35–60	60	50	6	100	500
cefepim	80	60	30–60	?	?	<5	100	1000
imipeném	40	10–20	10–40	80	30	5–10	40–300	500
meropeném	33	10–25	10–40	90	30	5–10	40–300	500
aztreonam	80	15	35–40	80	10–20	1–5	100–200	500
gentamicín	60	10	20	70	20	10	40	1000
tobramycín	?	20–30	15–20	80	20	10	20	1000
amikacín	50	4–8	15–25	70	20	2	10	800
kolistín	?	5	10	?	5	3	150	1000
erytromycín	?	25–30	25–50	?	30	5	500	100
klindamycín	?	40–50	40–100	?	40	5	1000	300
vankomycín	?	25	50–90	80	40	5–10	50	500
ciprofloxacín	60	80–100	50–70	90	25–35	10	100	5000
chloramfenikol	?	50–70	40–70	?	20	30–50	40–110	500
ko-trimoxazol	?	40–60	?	?	20	20	50	500
tetracyklíny	?	35–60	15–40	?	30	10	500	3000

PK/PD individualizácia ATB terapie

- 1. PK/PD výpočet optimalizovaného dávkovania pre sérové hladiny u pacienta***
- 2. Zohľadnenie očakávaných prienikov ATB do miesta infekcie***

Má PK / PD praktický význam?

Najvyššia spotreba ATB v nemocnici: ICU

Najčastejšia nozokomiálna infekcia ICU: VAP

Najčastejší VAP G- MDR patogén: Acinetobacter spp.

Nerobíme niekde chybu my ?

Acinetobacter spp., ICU, BAL, VAP

**Klasická mikrobiologická interpretácia
podľa break-pointov S-I-R:**

AMP+Sulb.: S

Cefop.+sulb.: S

IMI: S

MEM: S

TOB: S

AMI: S

COL: S

?

....dobre citlivý komunitný izolát....

....potvrdená in vitro citlivosť, cena....



Acinetobacter spp., ICU, BAL, VAP

*Klasická mikrobiologická interpretácia
podľa break-pointov S-I-R:*



komunitný izolát....

citlivosť, cena....

Meropenem
2g 3x denne?



MIC/P mikrobiológiai interpretáció



MIC20 NEF				MIC TEST (mg/L)																
				Patient Information										Antibiotic Susceptibility						
Test number				772										Lab.:						
Birth date code				921222										Doctor:						
Identification				Acinetobacter spp.										Date						
Sample / Dg				BAL /										17.11.2010						
Department				Chirurgia JIS																
GF(mL/min)/Age				134.46 / > 28 days																
ATB	A+IB	PIP	P+IB	CTX	CPZ	C+IB	CAZ	CAC	FEP	AZM	IMI	MEM	GEN	TOB	AMI	CIP	CMP	TTC	COL	COT
MIC	8	>64	>64	>32	>64		>32	>32	>32		2	2	8	2	4	>4		>16	0.5	>4
Interpret.	S	R	R	R	R	N	R	R	R	N	S	S	R	S	S	R	N	R	S	R

?
Multiresistance
Comment:

MIC20 NEF				MIC TEST (mg/L)																			
				Test number 772								Lab.: Doctor: Date 17.11.2010											
				Birth date code 921222																			
				Identification <u>Acinetobacter spp.</u>																			
				Sample / Dg BAL /																			
				Department Chirurgia JIS																			
GF(mL/min)/Age 134.46 > 28 days																							
ATB	A+IB	PIP	P+IB	CTX	CPZ	C+IB	CAZ	CAC	FEP	AZM	IMI	MEM	GEN	TOB	AMI	CIP	CMP	TTC	COL	COT			
MIC	8	>64	>64	>32	>64		>32	>32	>32		2	2	8	2	4	>4		>16	0.5	>4			
Interpret.	?	R	R	R	R	N	R	R	R	N	S	S	R	S	S	R	N	R	S	R			
Multiresistance!																							

PK/PD interpretácia



MIC20 NEF				MIC TEST (mg/L)																		
				Test number 772											Lab.:							
				Birth date code 921222											Doctor:							
				Identification Acinetobacter spp																		
				Sample / Dg BAL /																		
				Department Chirurgia JIS																		
				GF(mL/min)/Age 134.46 / > 28 days											Date 17							
ATB	A+IB	PIP	P+IB	CTX	CPZ	C+IB	CAZ	CAC	FEP	AZM	IMI	MEM	GEN	TOB	AMI	CIP	CMP	TTC	COL	COT		
MIC	8	>64	>64	>32	>64		>32	>32	>32		2	2	8	2	4	>4		>16	0.5	>4		
Interpret.	S	R	R	R	R	N	R	R	R	N	S	S	R	S	S	R	N	R	S	R		

Multiresistance!

Comment:

Návrh individualiz. dáv. niekt. ATB **podľa plazm. hladín** (PK/PD model, distr.ceny 2010)

A+IB Ampic.+Sulb.	All low!	
P+IB Tazocin	Resist	
CTX Cefotaxim	Resist	
CPZ Cefoperazon	Resist	
CAZ Ceftazidim	Resist	
FEP Cefepim	Resist	
IMI Imipenem	0.5g i.v. 3x 57.0 EUR	T>MIC= 57% d
MEM Meropenem	0.5g i.v. 3x 42.0 EUR	T>MIC= 55% d
GEN Gentamicin	Resist	
TOB Tobramycin	5mg/kg mv. 1x 9,5 EUR	Cmax/MIC=12:1
AMI Amikacin	10mg/kgmv 1x 23,4 EUR	Cmax/MIC=10:1
CIP Ciprofloxacin	Resist	
COT Co-trimoxazole	Resist	

IMI bronch. sek. 25% → 3-4x?

MEM bronch. sek. 25% → 3-4x?

Bronch. sek. 30% → 3x?

Bronch. sek. 8% !

Hran.hodn.: T>MIC[%]: LND, Karb.=50, iné beta-l.: Gram+=50, Gram-=90, ERY, CLI, COT=100, TEI=200
Cmax/MIC: Aminogl= 8:1, Chin=12:1; AUIC24/MIC=Chin=125, VAN=340. All_low=nizke PK/PD != pozor

PK/PD interpretácia



MIC20 NEF				MIC TEST (mg/L)																		
				Test number 772										Lab.:								
				Birth date code 921222																		
				Identification Acinetobacter spp																		
				Sample / Dg BAL /										Doctor:								
				Department Chirurgia JIS																		
				GF(mL/min)/Age 134.46 / > 28 days										Date 17								
ATB	A+IB	PIP	P+IB	CTX	CPZ	C+IB	CAZ	CAC	FEP	AZM	IMI	MEM	GEN	TOB	AMI	CIP	CMP	TTC	COL	COT		
MIC	8	>64	>64	>32	>64		>32	>32	>32		2	2	8	2	4	>4		>16	0.5	>4		
Interpret.	S	R	R	R	R	N	R	R	R	N	S	S	R	S	S	R	N	R	S	R		

Multiresistance!

Comment:

Návrh:

A+IB
P+IB
CTX
CPZ
CAZ
FEP
IMI
MEM
GEN
TOB
AMI
CIP
COT

Hranice

Cmax/MIC: Aminogly= 8:1, Chin=12:1, AUC24/MIC=Chin=125, VAN=340. All_low=nizke PK/PD!=pozor

Meropenem
2g 3x denne

sek. 25% → 3-4x?

sek. 25% → 3-4x?

ronch. sek. 30% → 3x?

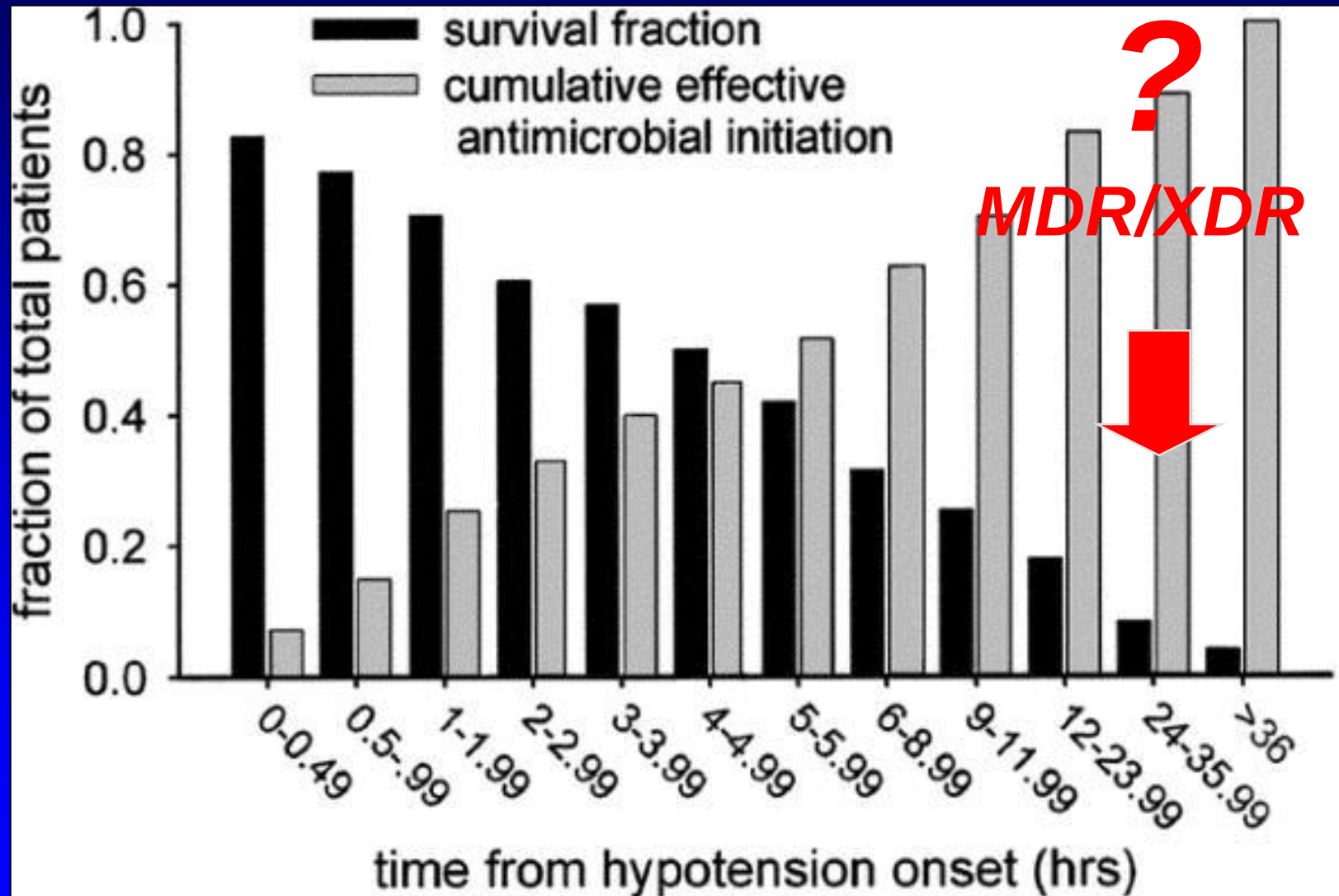
ronch. sek. 8% !

Empirická (kalkulovaná) terapie

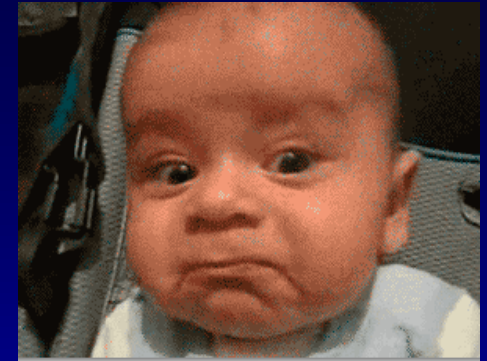
***Viac než 90% urgentných indikácií ATB
je empirických***

Sepsa

Letalita a neefektívna / oneskorená iniciálna liečba



Iniciálna empirická terapia



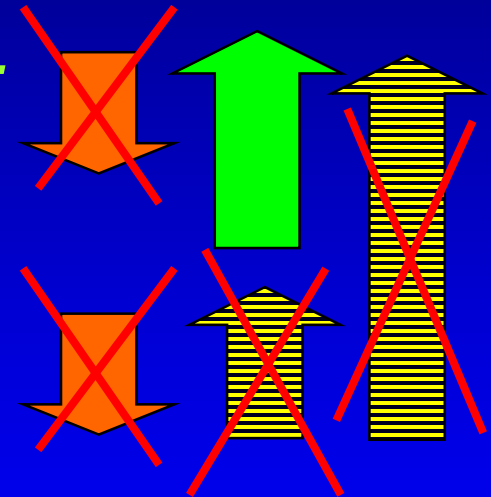
Komunitné patogény

penicilíny, cefalosporíny 3 gen., GEN, FQ...

MDR: *ESBL, AmpC, MRSA*

karbapenémy, TOB, AMI, VAN, LNZ...

Eskalácia ?



XDR: *CPE, Acinetobacter, Pseudomonas, VRE...*

polymyxíny, tigecyklín, aminoglykozidy, rifampicín...
(malá eradikačná schopnosť, zlá farmakokinetika, chýbajú
PK/PD parametre, toxicita, vysoká indukcia rezistencie...)

Iniciálna terapia - pomôže anamnéza?

Clinical Microbiology and Infection (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.032>

Utility of prior cultures in predicting antibiotic resistance of bloodstream infections due to Gram-negative pathogens: a multicentre observational cohort study

D.R. MacFadden ^{1, *}, B. Coburn ¹, N. Shah ³, A. Robicsek ⁴, R. Savage ², M. Elligsen ⁵, N. Daneman ^{1, 6}

¹⁾ Division of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Canada

²⁾ Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, Canada

³⁾ Division of Infectious Diseases, NorthShore University Health Systems, Chicago, IL, USA

⁴⁾ Critical Care and Population Health, Providence St Joseph Health, Burbank, CA, USA

⁵⁾ Department of Pharmacy, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Canada

⁶⁾ Sunnybrook Research Institute, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Canada

Kultúry izolované od pacienta za posledných 12 mesiacov
Pozitívna prediktívna hodnota rezistencie: 72%

Pozn.: V prostredí s vysokým hygienickým štandardom autori očakávali predovšetkým endogénnych pôvodcov nozokomiálnych nákaz...

Sporná platnosť v našich podmienkach – u nás prevládajú exogénne NI !

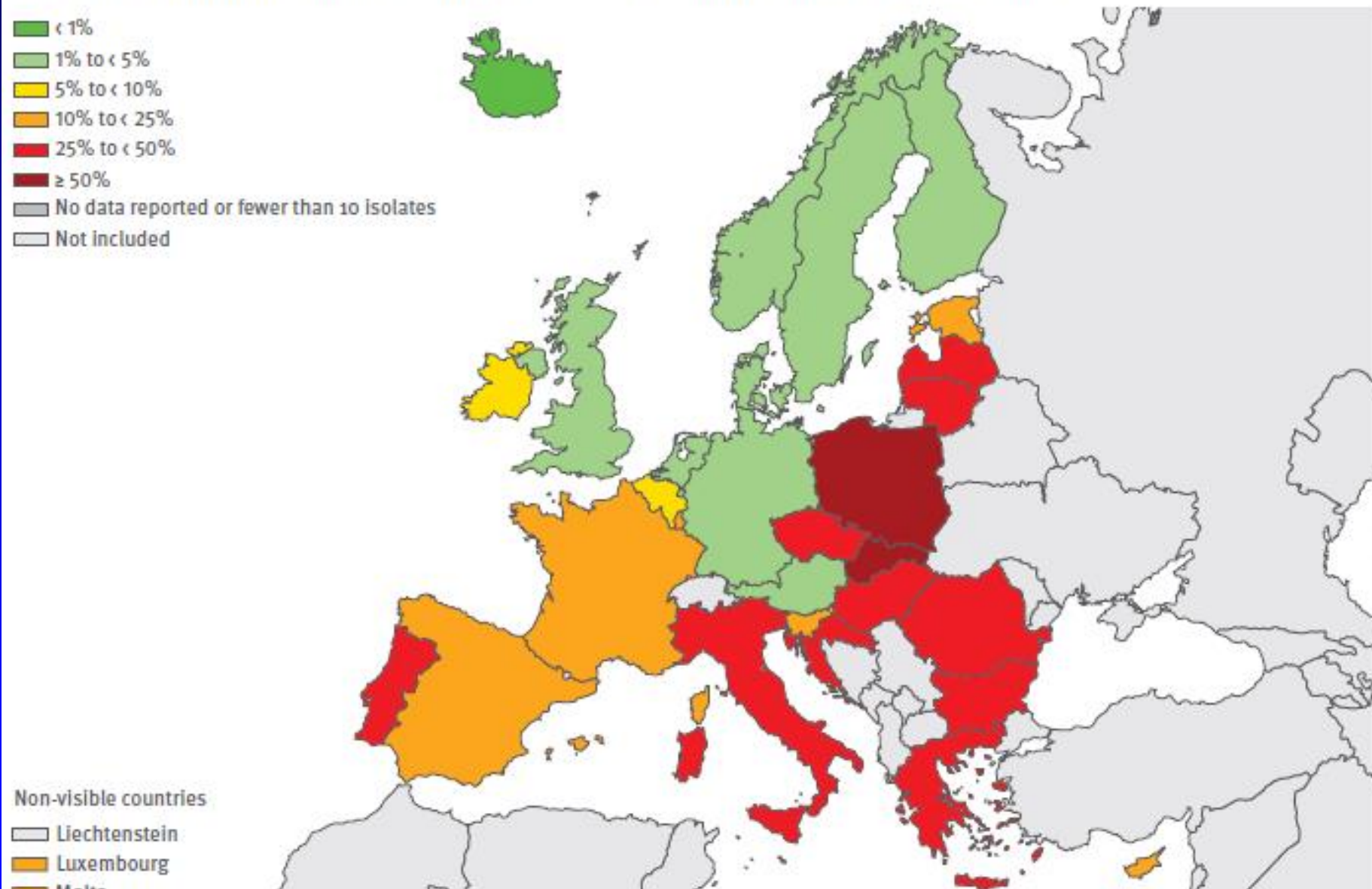
Empirická terapia a stav rezistencie na oddelení

(Slovensko je iné ako EU a USA)

***V podmienkach vysokej rezistencie a často
nedostatočných hygienických podmienok mnoho
v literatúre uvádzaných odporúčaní platí len obmedzene***

EARS-Net 2015, multirezistencia, K. pneumoniae

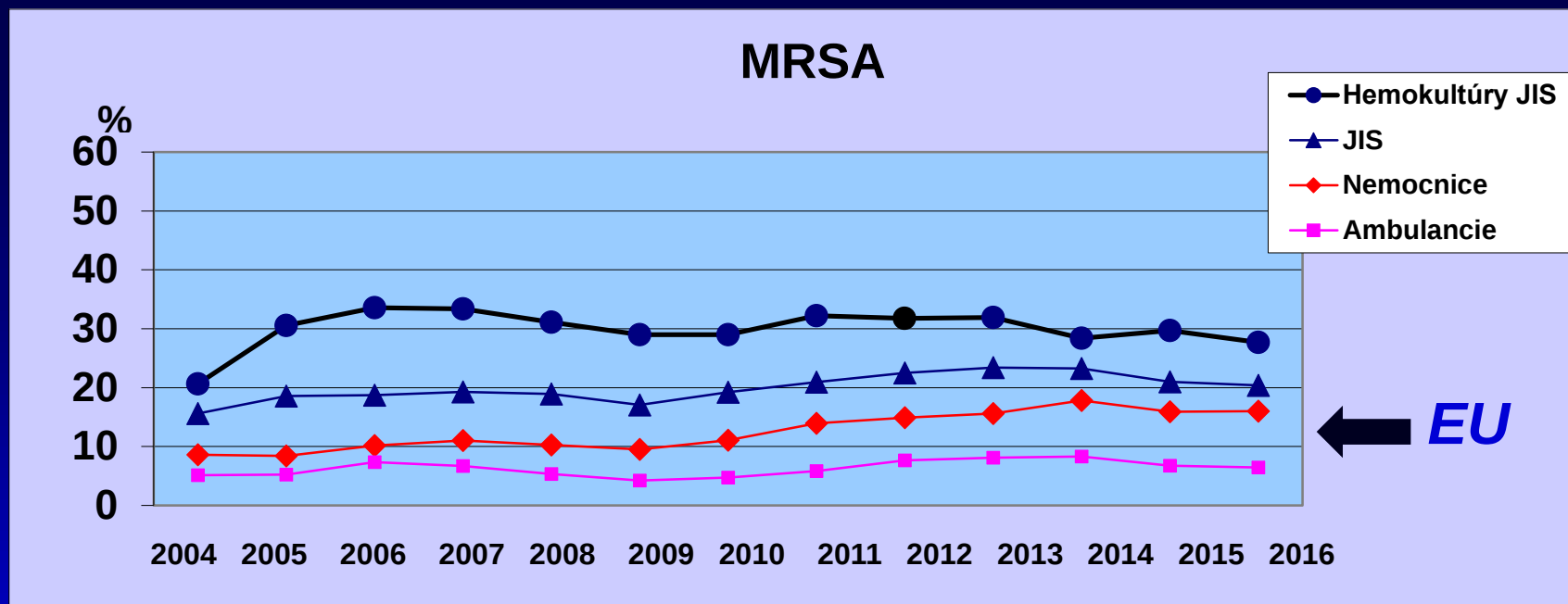
Figure 3.10. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2015



Klíčové MDR patogeny v SR



MRSA

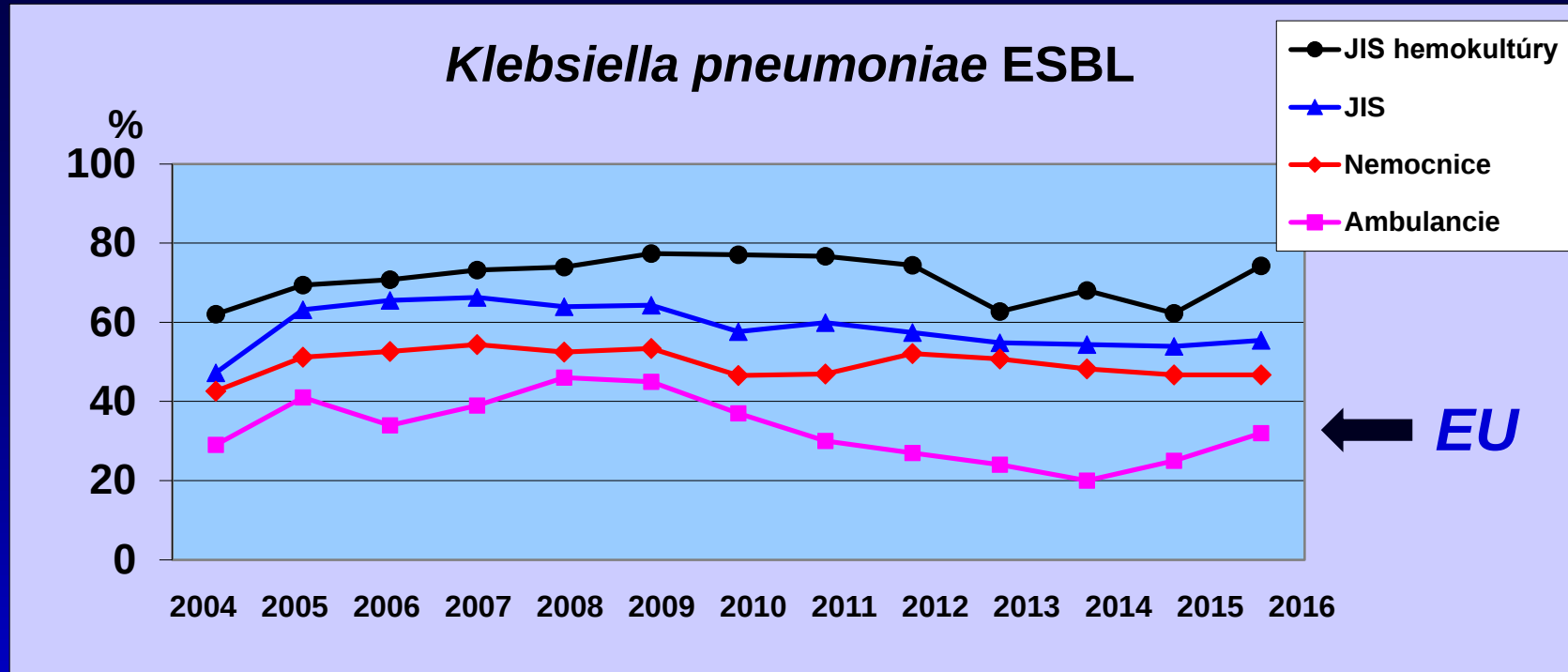


ATB citlivosť na ostávajúce ATB: dobrá – VAN, LNZ, TGC, TET, COT...

Protiepidemické opatrenia: efektívne (nerealizujú sa)

Kontrola v zariadení: možná (potenciálne)

ESBL
AmpC
enterobaktérie



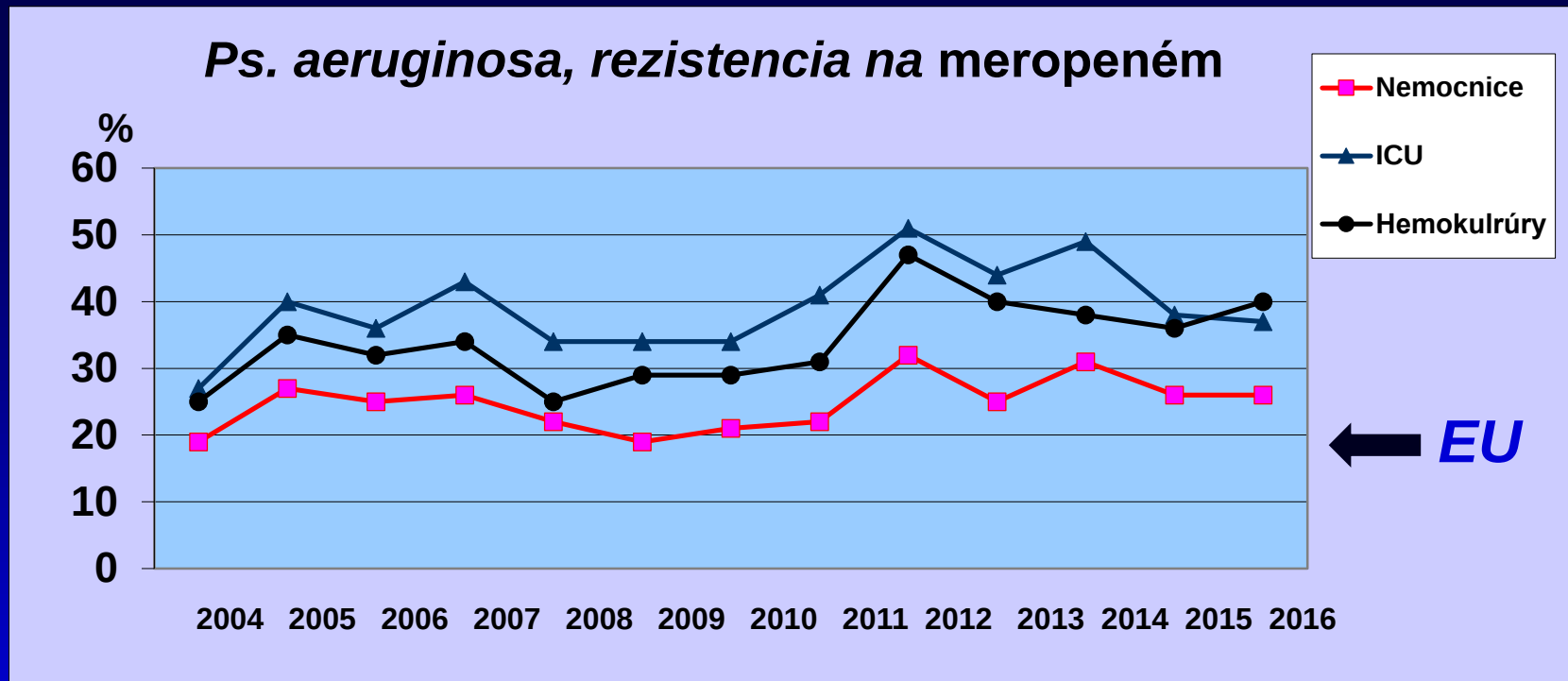
ATB citlivosť na ostávajúce ATB: obmedzená – MEM,ETP,GEN,TGC, COL

Protiepidemické opatrenia: efektívne (nerealizujú sa)

Kontrola v zariadení: možná (potenciálne)

Karba R

Ps. aeruginosa



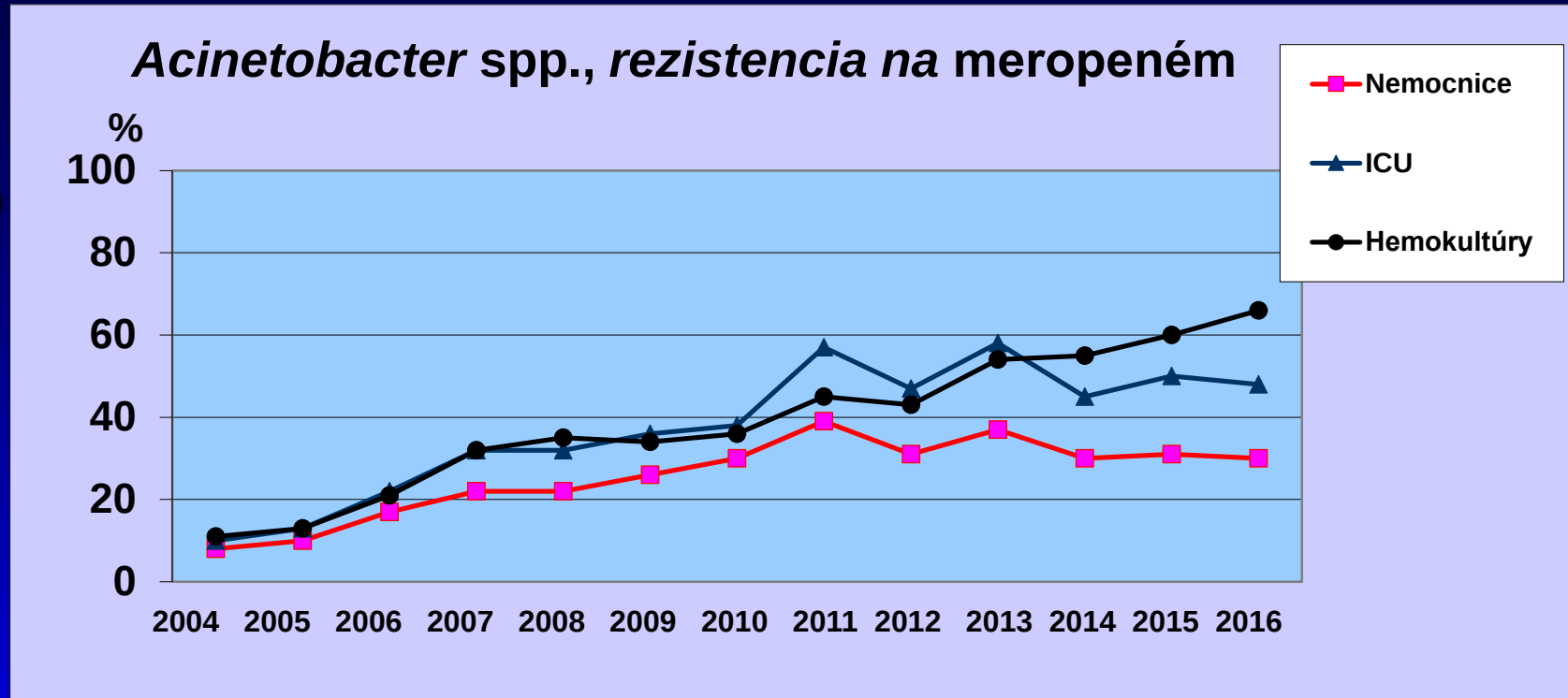
ATB citlivosť na ostávajúce ATB: obmedzená – COL ?

Protiepidemické opatrenia: efektívne (nerealizujú sa)

Kontrola v zariadení: možná (potenciálne)

Karba R

Acinetob. spp.



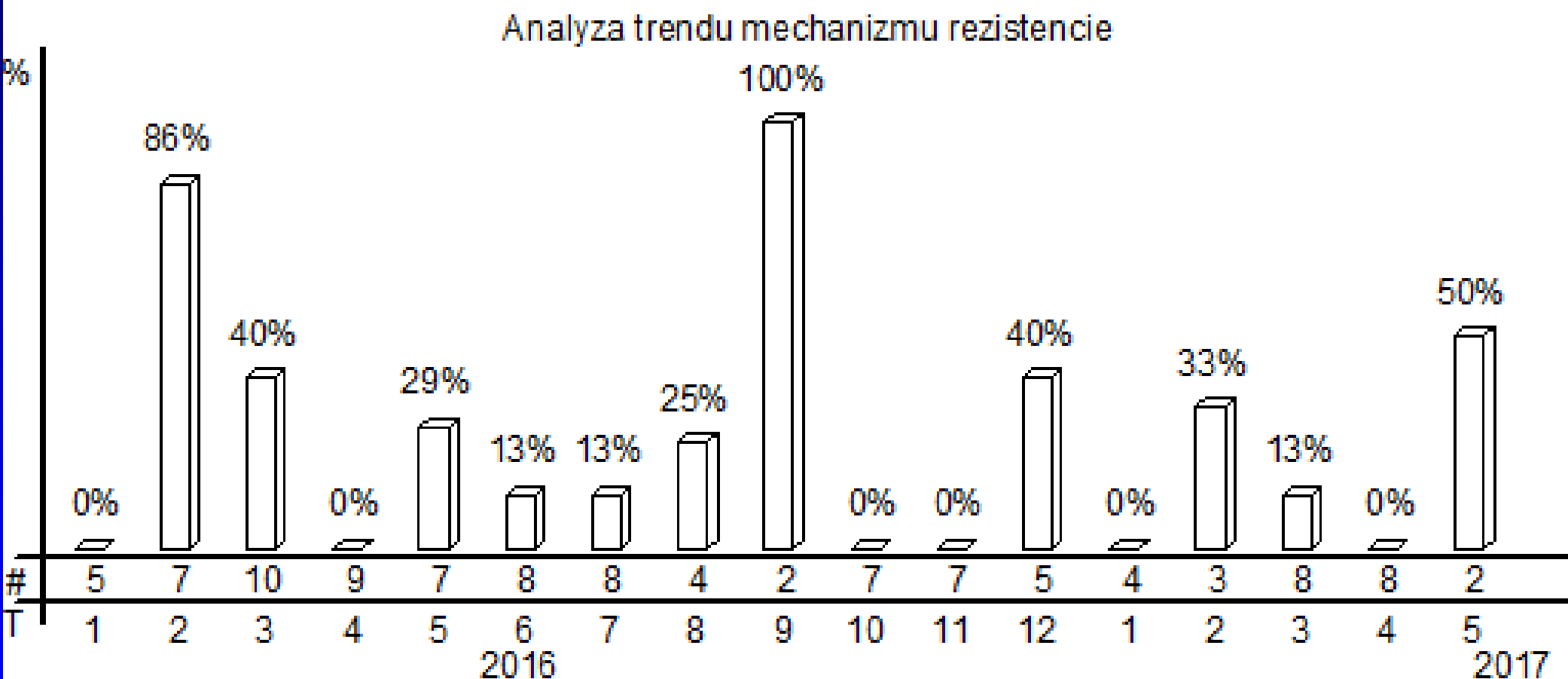
ATB citlivosť na ostávajúce ATB: obmedzená – COL ?

Protiepidemické opatrenia: efektívne (nerealizujú sa)

Kontrola v zariadení: možná (potenciálne)

***Súhrnné, alebo aktuálne lokálne
epidemiologické údaje
ako podklad pre empirickú liečbu?***

Oddelenie	ARO
Identifikacia	Staphylococcus aureus
Material	Vsetky
Antibiotika	Vsetky
Mechanizmus rezist.	MRSA!!!



Skutočná epidemiologická dynamika až na úrovni oddelenia!

Surveillance antibiotickej rezistencie

***Rezistencia vždy prebieha v „outbreakoch“
- mení sa s ohľadom na čas a miesto!***

Prehľady:

Lokálne ! (oddelenie, nemocnica)

Aktuálne ! (epidemiologická situácia)

2x mesačne? 1x mesačne? 1x štvrt'ročne?



Odporúčania pre ATB liečbu

Epidemiologické opatrenia

Dynamické monitorovanie AMR a iniciálna terapia Na OAIM

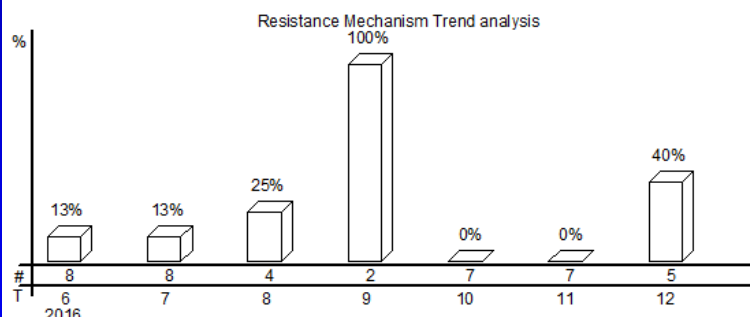
12 2016

MRSA

Resistance mechanisms analysis					
Resistance mechanism	occurrence	% occur.	Resistance mechanism	occurrence	% occur.
MRSA!!!	2	40.00%	Constitutive MLSB/c!	2	40.00%
Aminogl.PH(2'')-AC(6')!	0	0.00%	Inducible MLSB/i	0	0.00%
Fluoroq.incompl.resistance	0	0.00%	Multiresistance!	0	0.00%

Empiric Therapy / Pharmacoeconomical analysis							
ATB	GXSI	% treatab.	Optim.daily(GF:100ml/min)	ATB	GXSI	% treatab.	Optim.daily(GF:100ml/min)
TEC	0.9	100.00%	6mg/kg iv. 1x 212 EUR	COT	0.3	80.00%	960mg o. 2x 0,28 EUR
VAN	1.7	100.00%	0.5g i.v. 3x 37,2 EUR	MFX	0.1	60.00%	0.4g p.o. 1x 4,0 EUR
RIF	0.1	100.00%	N/A	OXA	0.3	60.00%	1g i.v. 4x 8,1 EUR
GEN	0.6	100.00%	3mg/kg mv. 1x 0,9 EUR	ERY	0.4	60.00%	All low!
LNZ	2.3	100.00%	600mg iv. 2x 65,0 EUR	TZP	0.5	60.00%	2.25g i.v.4x 18,4 EUR
TET	0.5	100.00%	N/A	CIP	0.5	60.00%	!0.8g i.v.2x 6,0 EUR
TGC	0.1	100.00%	50mg i.v.2x 120,6 EUR	CLI	0.1	60.00%	0.3g o. 4x 1,52 EUR
NIT	18.4	100.00%	N/A	CHL	8.0	40.00%	N/A
TMP	2.4	80.00%	N/A				

Statistics		Type: MIC	From: 01.06.2016 To: 31.12.2016	Total #: Matching:
Department		Odd. anest. int.m. 611		
Identification		Staphylococcus aureus		
Sample		All		
Antibiotics		All		
Resistance mechanism		MRSA!!!		



10-11 2016

Analýza mechanizmov rezistencie					
Mechanizmus rezist.	vyskyt	% vyskyt	Mechanizmus rezist.	vyskyt	% vyskyt
MRSA!!!	0	0.00%	Constitutive MLSB/c!	0	0.00%
Aminogl.PH(2'')-AC(6')!	0	0.00%	Inducible MLSB/i	1	7.14%
Fluoroq.incompl.resistance	1	7.14%	Multiresistance!	0	0.00%

Empirická terapia / Farmakoekonomická analýza							
ATB	GXSI	% liecitel.	optim.denna(GF:100ml/min)	ATB	GXSI	% liecitel.	optim.denna(GF:100ml/min)
TZP	1.0	100.00%	2.25g i.v.4x 18,4 EUR	CHL	8.0	100.00%	N/A
OXA	0.2	100.00%	1g i.v. 4x 8,1 EUR	COT	0.3	100.00%	960mg o. 2x 0,28 EUR
TEC	0.6	100.00%	6mg/kg iv. 1x 212 EUR	NIT	18.6	100.00%	N/A
VAN	1.3	100.00%	0.5g i.v. 3x 37,2 EUR	ERY	0.5	92.86%	All low!
RIF	0.1	100.00%	N/A	CIP	0.4	92.86%	!0.8g i.v.2x 6,0 EUR
GEN	0.6	100.00%	3mg/kg mv. 1x 0,9 EUR	CLI	0.1	92.86%	0.6g i.v. 4x 24,8 EUR
LNZ	2.6	100.00%	600mg iv. 2x 65,0 EUR	TET	0.6	92.86%	N/A
MFx	0.1	100.00%	0.4g p.o. 1x 4,0 EUR	TMP	1.3	85.71%	N/A
TGC	0.1	100.00%	50mg i.v.2x 120,6 EUR				

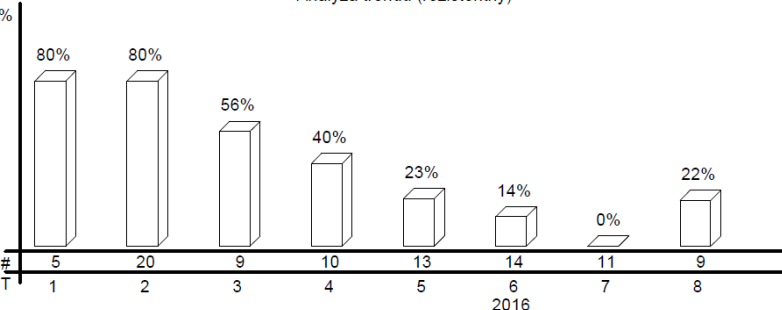
Ps. aeruginosa

OAIM

02 2016

Statistika	Typ: MIC	Od: 18.01.2016 Do: 18.08.2016	Celkovo: 91 Vyhovujuce: 36
Oddelenie	ARO		
Identifikacia	Pseudomonas aeruginosa		
Material	Vsetky		
Antibiotika	GEN R		
Mechanizmus rezistencie	Vsetky		

Analýza trendu (rezistentný)



07 2016

Analýza mechanizmov rezistencie					
Mechanizmus rezistencie	vyskyt	% vyskyt	Mechanizmus rezistencie	vyskyt	% vyskyt
PSE-1,-4,OXA-1 beta-lac.Ps	0	0.00%	Ps.effl.:MexA,B-OprM+D-	2	10.53%
ESBL Spolu	0	0.00%	Ps.effl.:MexC,D-OprJ	0	0.00%
ESBL ClassA Ps.aer.	0	0.00%	Susp.carbap./metallo-betal	7	36.84%
Derepressed AmpC!!!	0	0.00%	Carbapenem resistance!!!	14	73.68%
Other beta-lactamases high	0	0.00%	AGL AAC(6'II)	0	0.00%
Ps.effl.:MexA,B-OprM+	0	0.00%	Multiresistance!	15	78.95%

Empirická terapia / Farmakoekonomická analýza							
ATB	GXSI	% liecitel.	optim.denna(GF:100ml/min)	ATB	GXSI	% liecitel.	optim.denna(GF:100ml/min)
COL	0.9	100.00%	N/A	IMP	1.3	27.78%	0.5g i.v. 3x 57,0 EUR
ATM	5.0	94.44%	0.5g i.v. 3x 52,5 EUR	TOB	0.7	26.32%	3mg/kg mv.1x 42,0 EUR
AMI	3.3	89.47%	15mg/kgmv 1x 36,0 EUR	TZP	2.6	26.32%	2.25g i.v.4x 52,0 EUR
SPZ	13.9	78.95%	1+1g i.v.4x 65,2 EUR	FEP	2.8	21.05%	2g i.v. 2x 64,6 EUR
MEM	3.4	57.89%	1g i.v. 3x 87,0 EUR	GEN	1.2	21.05%	3mg/kg mv. 1x 0,9 EUR
CAZ	3.7	52.63%	1g i.v. 3x 34,5 EUR	CIP	0.5	15.79%	0.4g i.v.3x 4,5 EUR

Analýza mechanizmov rezistencie					
Mechanizmus rezistencie	vyskyt	% vyskyt	Mechanizmus rezistencie	vyskyt	% vyskyt
PSE-1,-4,OXA-1 beta-lac.Ps	0	0.00%	Ps.effl.:MexA,B-OprM+D-	0	0.00%
ESBL Spolu	0	0.00%	Ps.effl.:MexC,D-OprJ	2	15.38%
ESBL ClassA Ps.aer.	0	0.00%	Susp.carbap./metallo-betal	0	0.00%
Derepressed AmpC!!!	0	0.00%	Carbapenem resistance!!!	1	7.69%
Other beta-lactamases high	0	0.00%	AGL AAC(6'II)	0	0.00%
Ps.effl.:MexA,B-OprM+	1	7.69%	Multiresistance!	0	0.00%

Empirická terapia / Farmakoekonomická analýza							
ATB	GXSI	% liecitel.	optim.denna(GF:100ml/min)	ATB	GXSI	% liecitel.	optim.denna(GF:100ml/min)
TZP	4.7	100.00%	3.37g i.v.4x 78,0 EUR	AMI	1.6	100.00%	15mg/kgmv 1x 36,0 EUR
SPZ	6.5	100.00%	1+1g i.v. 3x 48,9 EUR	COL	1.1	100.00%	N/A
ATM	4.5	100.00%	1g i.v. 3x 52,5 EUR	IMP	0.9	92.31%	0.5g i.v. 3x 57,0 EUR
MEM	1.5	100.00%	1g i.v. 3x 87,0 EUR	FEP	4.5	92.31%	1g i.v. 3x 51,0 EUR
GEN	1.3	100.00%	3mg/kg mv. 1x 0,9 EUR	CAZ	4.0	92.31%	1g i.v. 3x 34,5 EUR
TOB	0.4	100.00%	3mg/kg mv.1x 42,0 EUR	CIP	0.4	53.85%	10.8g i.v.2x 6,0 EUR

***Enterobaktérie tvoriace
karbapenemázy***

Hrozba CPE

Globálne šírenie CPE pokračuje

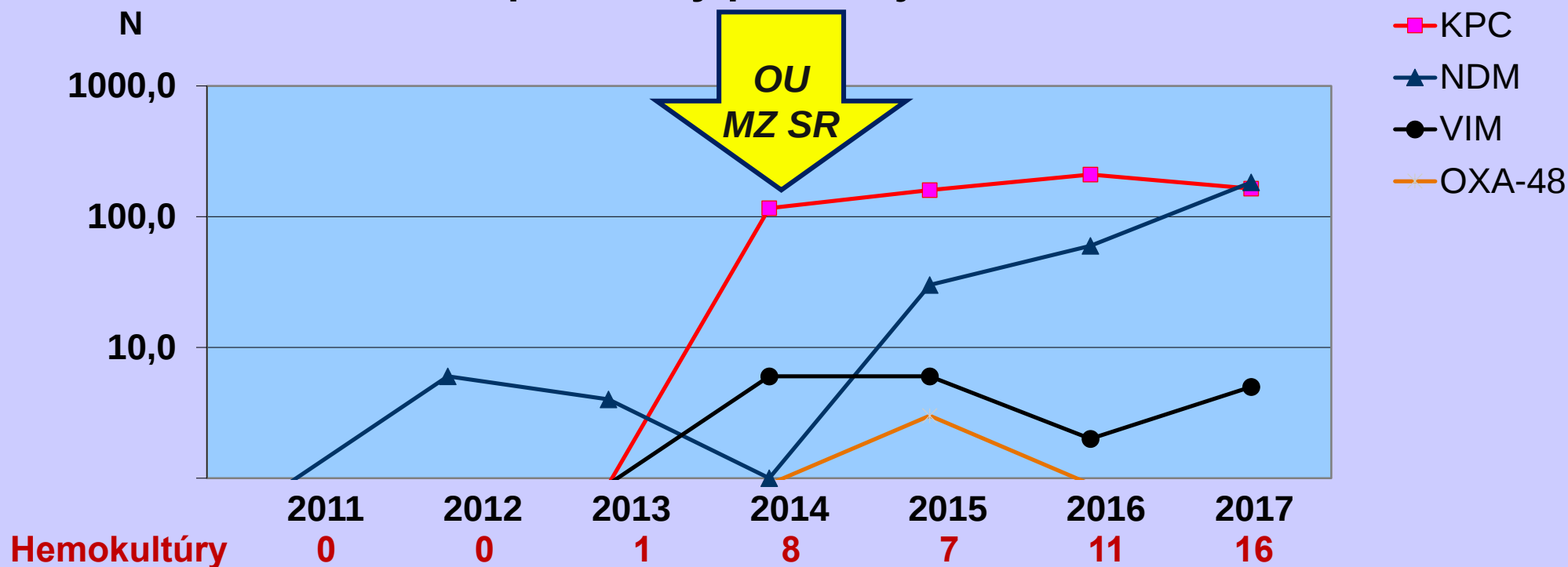
Preemptívne opatrenia sú v tejto fáze už nemožné

Kontrola CPE

- monitorovanie epidemiológie***
- vyhľadávanie rizikových pacientov***
- protiepidemické opatrenia***
- kontrola infekčných ochorení všeobecne (NI)***
- znižovanie spotreby karbapenémov***
- optimalizácia ostávajúcej ATB terapie***
- ???***

Incidenca CPE na Slovensku

Karbapenemázy produkujúce enterobaktérie SK



EARS-Net 2016, *K. pneumoniae* CPE

	2013				2014				2015				2016				Trend * 2013- 2016
			95% CI				95% CI				95% CI				95% CI		
Country	N	%R	L	U	N	%R	L	U	N	%R	L	U	N	%R	L	U	
SK	342	0,6	02		456	2,6	15		436	0,9	02		435	2,5	14		

Terapeutické možnosti CPE?

[Clin Infect Dis.](#) 2012 Oct;55(7):943-50. doi: 10.1093/cid/cis588. Epub 2012 Jul 2.

Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy.

[Tumbarello M](#)¹, [Viale P](#), [Viscoli C](#), [Trecarichi EM](#), [Tumietto F](#), [Marchese A](#), [Spanu T](#), [Ambretti S](#), [Ginocchio F](#), [Cristini F](#), [Losito AR](#), [Tedeschi S](#), [Cauda R](#), [Bassetti M](#).

Author information

1 Institute of Infectious Diseases, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Rome. tumbarello@rm.unicatt.it

2010-2011, retrospektívna štúdia:

**letalita vysoká, „in vitro citlivé ATB“: COL / MEM / GEN / TGC
monoterapia 54%**

kombinovaná terapia 31% (GEN+TGC, MER+COL, COL+MER+TGC)

Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: Systematic Evaluation of the Available Evidence

Matthew E. Falagas,^{a,b,c} Panagiota Lourida,^a Panagiotis Poulikakos,^{a,b} Petros I. Rafailidis,^a Giannoula S. Tansarli^a

Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Marousi, Athens, Greece^a; Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, Mitera Hospital, Hygeia Group, Athens, Greece^b; Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA^c

Do 2013, metaanalýza 12 retrospektívnych štúdií:

Letalita vysoká, „in vitro citlivé ATB“:

monoterapia 54% - 80% (TGC / COL / MEM / GEN)

kombinovaná terapia 50-80% (COL+MER+TGC – rôzne kombinácie)

A prospective study of treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections and risk factors associated with outcome

Claudia M. D. de Maio Carrilho¹, Larissa Marques de Oliveira², Juliana Gaudereto², Jamile S. Perozin³, Mariana Ragassi Urbano⁴, Carlos H. Camargo⁵, Cintia M. C. Grion¹, Anna Sara S. Levin⁶ and Silvia F. Costa^{6,7*}

Internal Medicine Department, Londrina State University, Paraná, Brazil

2011- 2012 prospektívna štúdia:

Letalita vysoká: (pneumónia 64%, UTI 24%)

„In vitro“ rezistencia na COL (21%) nemala vplyv na letalitu

Mono, aj kombinovaná terapia „in vitro“ citlivým ATB = neliečenej infekcii

! ATB terapia nezlepšuje 30-dňovú letalitu systémovej infekcie CRE !

(s výnimkou UTI)

Dvojitá terapia karbapenémami

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2011, p. 3002–3004

Vol. 55, No. 6

Double-Carbapenem Therapy for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*[▽]

Catharine C. Bulik¹ and David P. Nicolau^{1,2*}

*Center for Anti-Infective Research and Development¹ and Division of Infectious Diseases,²
Hartford Hospital, Hartford, Connecticut 06102*

Meropenem alebo Doripenem + Ertapenem

Ertapenem má vďaka vyššej afinite schopnosť kompetitívnu inhibíciu viazať karbapenemázy

[Antimicrob Agents Chemother.](#) 2012 Jul; 56(7): 4037.

Double-Carbapenem Therapy Not Proven To Be More Active than Carbapenem Monotherapy against KPC-Positive *Klebsiella pneumoniae*

[Kenneth S. Thomson](#)✉

Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Helen Giamarellou, Lambrini Galani, Fotini Baziaka, Ilias Karaiskos

J Antimicrob Chemother 2014

Synergistic activity and effectiveness of a double-carbapenem regimen in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections

Alessandra Oliva^{1†}, Alessandra D'A
Claudia D'Agostino¹, Marco Iannett
Maria T. Mascellino¹, Carmela Galli
Claudio M. Mastroianni^{1,2*} and Vinc

Critical Care (2017) 21:173

Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case–control study

Gennaro De Pascale^{1,6*}, Gennaro Martucci², Luca Montini¹, Giovanna Panarello², Salvatore Lucio Cutuli¹, Daniele Di Carlo³, Valentina Di Gravio¹, Roberta Di Stefano⁴, Guido Capitano², Maria Sole Vallecoccia¹, Piera Polidori⁴, Teresa Spanu⁵, Antonio Arcadipane² and Massimo Antonelli¹

Chýbajú jednoznačné dôkazy o účinnosti tejto stratégie

CPE a pohľad ekonóma ?

Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 188-196

Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: an economic evaluation from a hospital perspective

J.A. Otter ^{1,*}, P. Burgess ², F. Davies ¹, S. Mookerjee ¹, J. Singleton ¹, M. Gilchrist ¹, D. Parsons ¹, E.T. Brannigan ¹, J. Robotham ^{3,4}, A.H. Holmes ^{1,4}

¹) Imperial College Healthcare NHS Trust, St Mary's Hospital, London, UK

²) Department of Health, Global and Public Health Group, London, UK

³) Public Health England (PHE), AMRS & HCAI Programme, National Infection Service, London, UK

⁴) Imperial College London, NIHR Health Protection Research Unit, Hammersmith Hospital, London, UK

K. pneumoniae (NDM-1), 40 pacientov, 1831 kontaktov

5 nemocníc, epidémia 10 mesiacov, Londýn, 2014-2015

Celková strata: 1 179 000 EUR

Aktuálne náklady: 312 000 EUR (167 000 mikrobiológia)

Vynútené rekonštrukcie zariadení: 153 000 EUR

Straty z ušlých výkonov: 812 000 EUR

Nové ATB na liečbu Gram-negatívnych infekcií ?

Na trhu:

ceftazidím+avibaktám
ceftolozan+tazobaktám

CPE, nie MBL, KPC-3 sporná účinnosť
MDR *Ps. aeruginosa*, nie CPE

V klinickom skúšaní:

aztreonam+avibaktám
imipeném/cilastatín+relabaktám
meropeném+vaborbaktám

CPE, serínové aj metalo- betalaktamázy
CPE, len serínové betalaktamázy
CPE, serínové betalaktamázy, iné menej

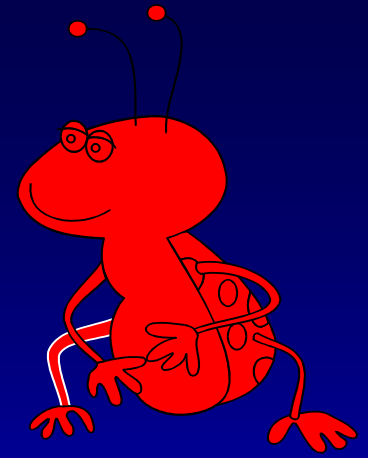
plazomycín (aminoglykozid)

MDR, slabá odolnosť na kombinácie
AGL modif. enzýmov ? GEN, TOB, AMI R?
MDR, „in „vitro“ účinnejší ako tigecyklín

Spoločný problém:

Žiadna nová skupina liečiv, sporná odolnosť voči už existujúcim,
ďalej sa vyvíjajúcim enzýmom

Take home message...



Antibiotiká

- ***majú pri liečbe intenzívneho pacienta kľúčovú úlohu***
- ***PK/PD individualizácia umožňuje optimalizovať liečbu***
- ***vysoká rezistencia v SR komplikuje voľbu ATB terapie***
- ***emprická liečba musí byť kalkulovaná***
 - ***podľa aktuálnej miestnej epidemiologickej situácie***
 - ***očakávaných pôvodcov infekcií (a ich MIC)***
- ***pretrváva chýbanie nových antibiotík proti Gram-neg.***