

De-eskalacija, preklopno zdravljenje z antibiotiki

Milan Čížman

Definicija de-eskalacije

- **Zoženje protibakterijskega spektra z ukinitvijo antibiotika ali prehod na antibiotik ožjega spektra**
- **Izberimo antibiotik najožjega spektra z podobno učinkovitostjo**

Pravila za ukinitvev antibiotika

- Klinično ni dokazov okužbe in mikrobiološke preiskave so negativne
- V primeru hitrega izboljšanja ukinemo antibiotik zgodaj
- V pomoč pri ukinitvi so nam akutni reaktanti vnetja

Tipi pretvorbe antibiotikov od IV na PO

- **Sekvenčna terapija** - n.pr, moksifloksacin IV na PO
- **Preklopna terapija** - konverzija IV zdravila na PO ekvivalent- ceftriakson IV prehod na cefiksime PO
- **Sestopna terapija** – konverzija IV zdravila na PO zdravilo drugega razreda ali istega razreda kjer spekter, število in višina odmerkov in spekter niso povsem enaki- cefotaksim prehod na ciprofloksacin

Indikatorji kvalitete predpisovanja antibiotikov v bolnišnicah pri odraslih

(van den Bosch CMA et.al CID 2015;60:281-91)

- Odvzem 2 hemokultur
- Odvzem kultur iz mesta okužbe (največ do 24 ur po začetku antibiotika)
- Predpišimo izkustveno terapijo v skladu z navodili
- **Spremeni izkustveno terapijo. v usmerjeno po mikrobioloških izvidih**
- Prilagodimo odmerek ledvični funkciji
- **Prehod od IV na PO**
- Dokumentiraj načrt za rabo antibiotikov
- Določi nivoje antibiotikov
- **Ukini antibiotik če okužba ni dokazana**

Antibiotični načrt

(van den Bosch CMA et al CID 2015;60:281-91)

- Ob začetku antibiotične terapije vpišemo: indikacijo, ime antibiotika, odmerek, način dajanja, število odmerkov
- Nivoje določimo če je trajanje zdravljenja z aminoglikozidi >3 dni in vankomicina >5 dni
- **Antibiotik ukinemo če ne dokažemo okužbe klinično in mikrobiološko**
- Najdaljše trajanje izkustvene antibiotične terapije je 7 dni

Pogostnost de-eskalacije

Garnacho-Montero J 2015

- **Huda sepsa odrasli-35-50%**
- **Pljučnica na umetnem predihavanju odrasli 35-50%**
- **Okužba z mnogotero odpornimi bakterijami manj kot 10%**
- **Bolnišnišnična pljučnica 75%(neznana et.)**
- **Okužbe sečil >90%**

De-eskalacija izkustvene antibiotične terapije pri bolnikih z hudo sepsa ali septičnim šokom ima nižjo smrtnost *(Garnacho-Montero J 2014) /1*

- 712 bolnikov vključenih
- 278 z hudo sepsa
- 434 z septičnim sokom
- Mikrobiološki izvid v 48-96 urah
- 84 jih umre pred mikrobiološkimi izvidi
- Smrtnost po 90 dneh de-esk vs brez sprememb antibiotične terapije **28%vs34%**
- Smrtnost po 90 dneh ob aдекватni empirični terapiji de-esk vs brez sprememb **25% vs 35%**

Kategorija de-eskalacije *(Garnacho-Montero J et al. Intensive Care Med 2014;40:32) /2*

- Opustitev enega antibiotika
- Opustitev dveh antibiotikov
- Prehod na nov antibiotik z ožjim spektrom
- ukinitvev enega antibiotika in zamenjava drugega antibiotika z antibiotikom ožjega spektra
- Izkuštena terapija: monoterapija 47%, dva antibiotika 40%, >2 13% (cef 3 ali 4 gen +FQ + glikopeptid)

Splošni principi za prehod iz iv na per OS (McMullanBJ 2016)

- Klinično stabilen brez znakov hude sepse (samo vročina ne omejuje prehoda)
Sposobnost absorbcije zdravila (ne bruha, ni okvarjena absorbcija (mukositis), > 28 dni (<28 ni kontraindikacija , je pa absorbcija variabilna)
- Biološka uporabnost ustreznega oralnega zdravila
- Praktični razlogi (adherenca, starši se strinjajo)

Prehod od IV na PO

- Po 48-72 urah na osnovi klinične slike(izboljšanje) in če je oralno zdravljenje adekvatno
 - antibiotik je v oralni obliki
 - možen vnos PO in absorbcija iz prebavil je ustrezna
 - ustrezno glede na diagnozo(večinoma izjema meningitis,endokarditis)

Partial oral vs IV antibiotic treatment of endocarditis (N Engl J Med 2019)

- Prospektivna multicentrična raziskava
- N = 400
- Vsi IV vsaj 10 dni
- IV 199, PO 201
- Etiologija: streptokoki, E.faecalis, S.aureus, KNS
- Trajanje terapije IV 19 dni, PO 17 dni
- PO: amoksi+rifa/fucidinska k, linezolid + rifa/fucidinska k, dikloksacilin + rifa/fucidinska k, moksi+ amoksi/linezolid
- Zaključek: PO ni bilo slabše kot IV

Prednosti PO vs IV

- **Znižano tveganje za zaplete v zvezi z IV terapijo (kateterska**
- **sepsa, tromboflebitis, septična tromboza itd)**
- **PO dajanje je bistveno cenejše**
- **Praviloma je PO prijaznejše za bolnika**
- **Zgodnejši odpust ob PO terapiji**

Biološka uporabnost protimikrobnih zdravil >90% (Cyriac MJ 2014)

- **ciprofloksacin**
- **ceftibuten**
- **doksiciklin**
- **levofloksacin**
- **flukonazol**
- **linezolid**
- **metronidazol**
- **moksifloksacin**
- **rifampicin**
- **TMP/SMX**
- **vorikonazol**

Biološka uporabnost 50-90%

- **Penicilin V (60%)**
- **Amoksicilin (85%)**
- **Klindamicin (90%)**
- **Flukloksacilin (50%)**

Izkustveno zdravljenje CAP pri hospitaliziranih otrocih 4mes-18 let

(Čižman M, Beović B, 2013)

- Penicilin G 150 000-250 000 IE IV :4 ali amoksicilin/klavulanska kislina 100/20 :4**
- Po 1-2 dneh prehod na PO ob izboljšanju in znižanju CRP,levkociti**
- Trajanje terapije 7 dni (izjemoma do 14 dni) ozir 2-3 dni brez vročine in klinično stabilen**

Primerjava izhoda zdravljenja CAP pri otrocih (Williams DJ et al Pediatrics 2013)

| | Cefotaksim/ceftriakson n=1044 | Ampicilin/penicilini n=1044 |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Ležalna doba(dni) | 3(3-5) | 3(3-4) |
| Premestitev v EIT | 1,3% | 1,1% |
| Ponovni sprejem v 14 dneh | 2,7% | 2,4% |

Zdravljenje pljučnice -otroci Infekcijska klinika 2011 (n=255)

- Parenteralno antibiotik 91%
- Prehod na PO 89%
- Samo IV 2%
- Samo PO 10%
- Trajanje hospitalizacije $3,0 \pm 3,4$ dni
- Izbrani antibiotiki v %: penicilin - 66, amoksicilin/klav.k. -19, makrolidi – 7, cefalosporini 1-3. gen. 2, amoksicilin 1, drugo 5

Antibiotično zdravljenje akutnega pielonefritisa otrok

(Cochrane Database Syst Rev 2014; julij 14)

- oralni antibiotiki so tako učinkoviti kot antibiotik IV 3-4 dni nato PO in celotno trajanje terapije 10-14 dni
- antibiotik IV 2-4 dni in nato PO je enako učinkovit kot antibiotik 7-10 dni IV
- dajanje aminoglikozida enkrat dnevno je varno in učinkovito
- teh podatkov je premalo za otroke <1 mes ali otroke z VUR III-V

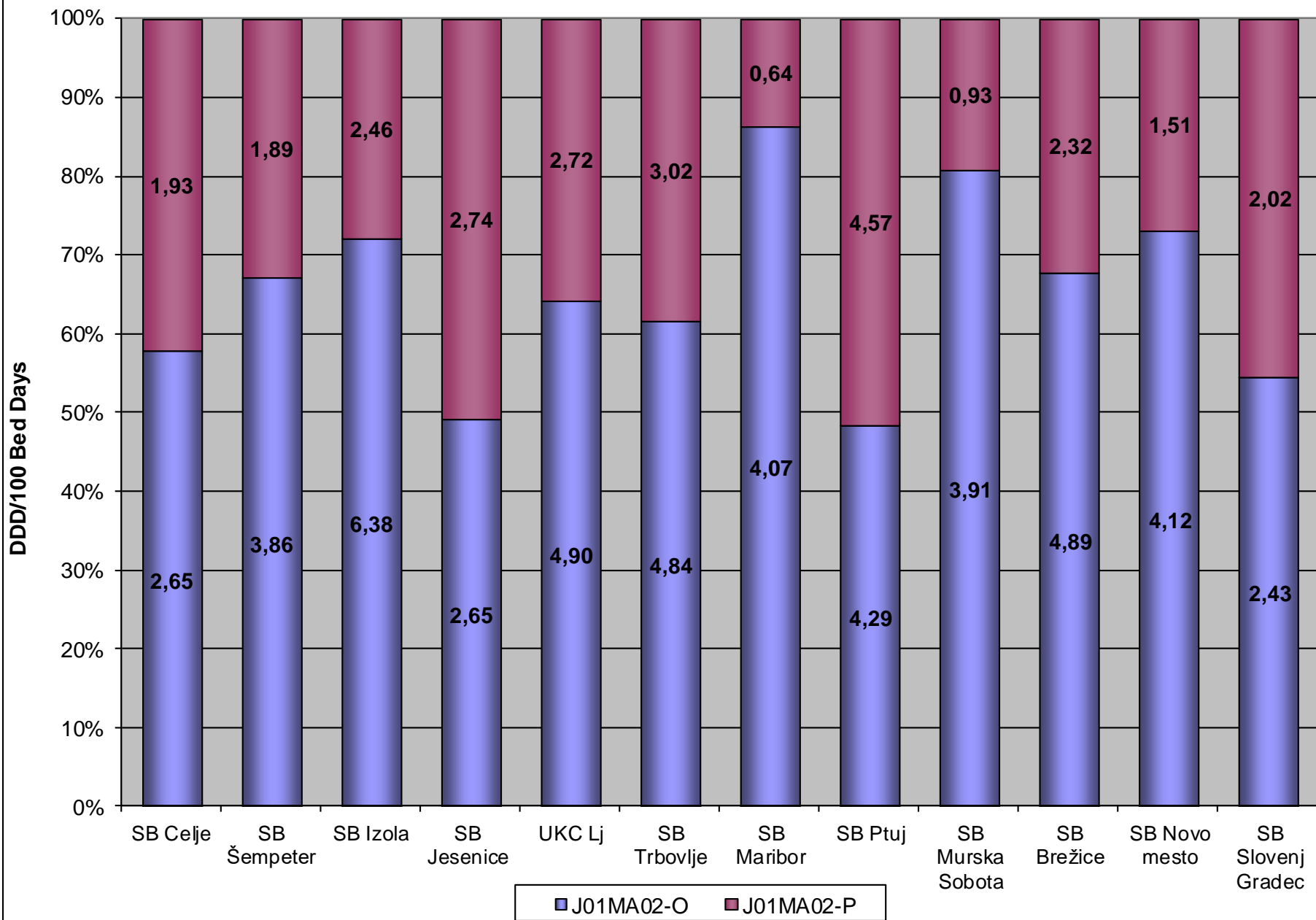
Antibiotično zdravljenje artritis/a/osteomielitisa otroci (*Peltola H*)

- Protistafilokokni penicilin/cefalosporin
1.gen/klindamicin 200/150/40 mg/kg/dan:4 IV
- IV trajanje 2-4 dni
- Prehod na PO ,klinično izboljšanje+znižan CRP
, levkociti+izolat +občutljivost
- Isti antibiotiki kot IV v istem odmerku
- Trajanje OM vsaj 20 (21-42) in SA vsaj10 dni
(14-21)dni
- Ukinemo klinično izboljšanje+normalen CRP

Per os vs intravenozni antibiotiki za terapijo okužb kosti/sklepov -odrasli (Li HK et al. N Engl J Med 2019)

- Prospektivna ,multicentrična raziskava
- N =1054 (527 vs 527)
- Po 7 dneh iv terapije randomizcija
- Izhod: Po 1 letu neuspeh terapije IV 14,6% PO 13,2% ,NI SLABŠE PO od IV
- Hudi neželeni učinki IV 27,7% vs PO 26,2%
- PO antibiotiki. rifampicin (56%), FQ najpogosteje cipro (37%), doksiciklin (11%),makrolidi /klindamicin

Parenteral vs oral use of ciprofloxacin in Slovenia 2012



Zaključek

- De-eskalacija in prehod od IV na PO sta varni in učinkoviti metodi AS programa
- Sta premalo uporabljeni metodi
- Zmanjšana raba širokospektralnih antibiotikov je povezana z nižjo odpornostjo in neželenimi učinki (npr. *Clostridium difficile*)
- PO zdravljenje ima številne prednosti