

Klinična raba kombinacije antibiotikov

**Prof. dr. Milan Čižman, dr. med.
UKCL, Klinika za infekcijske bolezni in
vročinska stanja**

Prednosti kombinacije antibiotikov

- Razširitev spektra (hude okužbe z neznanim povzročiteljem)
- **Mešane okužbe (okužbe z več povzročitelji)**
- Sinergizem
- **Upočasnitev ali preprečitev nastanka odpornosti mikrobov (TBC, HIV, malarija)**
- Zmanjšanje toksičnosti z nižjimi odmerki (Amf B + 5-FC)
- **Znižanje tvorbe toksinov (Strept.TŠS, Sta.TŠS?)**
- Reševalna terapija pri okužbi z večkratno odpornimi bakterijami
- **Sprememba farmakokinetike (probenecid, imipenem/cilastatin)**

Slabosti kombinacije antibiotikov

- **Antagonizem**
 - **Kombinacija bakteriostatskega z betalaktamskimi antibiotiki npr. penicilin + tetra**
 - Kombinacija antibiotikov ki zavirajo podenoto ribosomov 50S (eritro + klinda)
 - **Kombinacija AK z bakteriostatskimi antibiotiki npr. genta + tetra ali kloro**
 - Kombinacija betalaktamskih antibiotikov pri katerih eden povzroči derepresijo tvorbe betalaktamaz (cefoksitin + drug betalaktamski antibiotik)
- **Povečana toksičnost npr. vanko + genta**
- Neugodne interakcije (rifa + kloro) ali v infuziji (AK + betalaktam)
- **Povečani stroški**
- Povečana kolonizacija ali okužba z odpornimi mikroorganizmi

Izbira antibiotikov glede na vrsto bakterij, ki zahtevajo posebne antibiotike

- **Grampozitivne bakterije**
 - Listerija monocitogenes
 - Enterokoki
 - MRSA
 - VRE
 - S. pneumoniae R
- **Gramnegativne bakterije**
 - Enterobakterije, ESBL, karbapenem R
 - P. aeruginosa, Acinetobacter, karbapenem R
- **Anaerobi**
 - klinda R
- **Atipične bakterije**

Nekatere hude bolezni, ki jim predpisujemo kombinacijo antibiotikov pri začetnem zdravljenju

- **Bakterijski meningitis**
 - ≤ 3 mes ≥ 50 let pridobljen doma
 - bolnišnični
- **Sepsa**
 - bolnišnična, nenevtropeničen brez žarišča (piper+tazo \pm AK)
- **Pljučnica**
 - doma pridobljena, hospitaliziran (amoksik/k + AZT)
 - bolnišnična (EIT, VAP (cef. 3g + AK, piper/taz \pm AK)
- **Sepsa novorojenca (ampi + genta)**
- **Zapletena okužba sečil**
 - hospitaliziran (piperatazo \pm genta)
- **Pielonefritis doma pridobljen – genta \pm ampi**
- **Endokarditis**

Empirična kombinacija antibiotikov je izboljšala izhod sepse ali septičnega šoka povzročenega z gramnegativnimi bakterijami: retrospektivna analiza (Micek ST, et al, 2010)

- Vključeno 760 bolnikov s sepso ali septičnim šokom,
- 31% je prejelo neustrezno začetno terapijo. Smrtnost je bila višja pri bolnikih z neustrezno začetno empirično terapijo (52 vs 36%)
- Bolniki z kombinacijo (betalaktam + AK ali FQ) so imeli manjkrat neustrezno začetno empirično terapijo (22% vs 36%)
- Dodatek AK imipenemu zviša ustrezno th 89.7 → 94.2%
- Dodatek AK cefepimu zviša ustrezno th 83.4 → 89.9%
- Dodatek AK piperacilin/tazobaktam zviša ustrezno th 79.6 → 91.4%
- Aminoglikozidi krijejo širši spekter kot FQ

Optimalna terapija VAP, ki jo povzroča *P. aeruginosa* Gamacho-Monteri J, et al. Crit Care Med. 2007; 35:2882)

- Retrospektivna, multicentrična, kohortna raziskava
- 5 EIT v Španiji
- Odrasli z VAP – *P. aeruginosa*
- 183 epizod (VAP – 67 epizod monoterapija)
- Smrtnost je bila značilno višja pri 40% bolnikih, ki niso imeli ustrezne antibiotične terapije 72,5% vs 23,1 %
- Smrtnost je bila za 13,6 % višja z monoterapijo
- Kombinacija je značilno znižala verjetnost neustrezne začetne izkustvene terapije, ki jo spremlja večja smrtnost
- Če je monoterapija ustrezna so rezultati podobni kot z kombinacijo

Priporočila za rabo kombinacije antibiotikov pri sepsi

- Kombinacija betalaktamskih antibiotikov z aminoglikozidom (AK) se na splošno ne priporoča ker ni dokazov za učinkovitost
- **Dodatek AK betalaktamskim antibiotikom je opcija glede na lokalno odpornost za izkustveno zdravljenje gramnegativnih bakterij**
- Usmerjeno zdravljenje *P. aeruginosa* bakteriemije se ne priporoča z kombinacijo antibiotikov
- **Glikopeptidi se ne priporočajo za začetno zdravljenje sepse pri nevtropeničnem bolniku razen, če ne pričakujemo okužbe z odpornimi streptokoki (bolniki ki so na profilaksi s penicilinom)**

Kombinacije antibiotikov za zdravljenje nekaterih mešanih okužb

- **Možganski absces (cef 3 gen. + metronidazol ± antistafilokokni penicilin)**
- **Aspiracijska pljučnica bolnišnična (cef 3 gen. + metro)**
- **Peritonitis**
 - sekundarni
 - terciarni
- **Vnetne bolezni v mali medenici (genta + klinda + doksiciklin)**
- **Diabetična noga – cipro + klinda (metro)**

- **Ali so sinergistične kombinacije in-vitro izboljšale izhod?**
- **Ali so kombinacije preprečile razvoj odpornosti?**

Sinergizem

- Zavora zaporednih encimov, ki sodelujejo v metabolizmu bakterij (TMP/SMX) ali vankomicina z beta-laktamskim antibiotikom
- **Zavora ali znižana tvorba betalaktamaz (klavulanska kislina, sulbaktam)**
- Učinek na različne proteine-encime (PBP)
- **Povečano prodiranje enega antibiotika (AK) s pomočjo drugega (penicilini, vanko), ki vpliva na sintezo bakterijske stene.**

Sinergizem so pogosto dokazali in vitro ali na živalskih poskusih, manj v kliničnih raziskavah, npr.:

- Viridans streptokoki**
- S. agalactiae**
- Enterokoki**
- Stafilokoki**
- Listeria monocytogenes**
- Corynebacterium sp.**
- P. aeruginosa**
- Enterobakterije**

Zaključek meta-analiz

- Betalaktam + aminoglikozid ne izboljšata izhoda sepse, ki jo povzroča *P. aeruginosa* in druge gramnegativne bakterije. (Paul M, 2004, 2009)
- **Meta-analiza Safdar N. (2004) - korist kombinacije v primeru *P. aeruginosa*.**
- Kombinacija betalaktam + aminoglikozid ne preprečita nastanka odpornosti, ki bi imela klinični pomen.
- **Pri bolnikih s CF kombinacija ima lahko korist v eradikaciji bakterij, ne vpliva pa na izhod**
- Kombinacija antibiotikov je izboljšala preživetje pri bolnikih s septičnim šokom in $> 25\%$ smrtnostjo (Kumar A, 2010)

Terapija enterokoknih okužb

- Enterokoki so pogosto tolerantni (ni ubijanja) na peniciline in druge betalaktamske atb, kar jih ločuje od večine streptokokov
- **Sinergistični učinek dosežemo z dodatkom AK ali vankomicina**
- Monoterapija z betalaktami ni predvidljiva, ker so določeni sevi enterokokov ubiti samo pri določeni koncentraciji, nad to koncentracijo je ubijanje slabše (Eagle učinek)
- **Gentamicin in streptomycin sta edina AK, ki ju uporabljamo v kombinaciji**

Terapija hudih okužb z VRE

(Arias CA, et al, CMI 2010; 16:555)

Betalaktam občutljiv Ni HLR na AK	penicilin/ampi + genta ali strepto
Betalaktam občutljiv HLR (MIK > 128mg/L genta)	ampi + ceftriakson HD dapto + ampicilin, HD dapto ± drugi* ampicilin + imipemen
Ampi MIK > 64 mg/ml Ni HLR na AK	dapto + AK linezolid ± drugi*
Ampi MIK > 64 mg/ml HLR AK	dapto ± drugi* linezolid ± drugi*

*drugi - tigeciklin, doksi + rifampin ali FQ

HLR – high level resistance, HD – high dose

Okužbe s *S. aureus* in KNS/1

- Sterilizacija vegetacij pri kuncu z MRSE po 2-dnevni terapiji:
 - vanko + genta + rifa 71%
 - vanko + genta 14%
 - vanko + rifa 29 %(Kobasa WD 1983)
- Endokarditis na umetni zaklopki *S. epidermidis* n=23
 - vanko + rifa ± genta > betalaktam ±rifampicin (Karchmer 1983)
- **Kombinacija antibiotikov ni superiorna od monoterapije *S. aureus* in KNS endokarditisa na nativni zaklopki (Drinkovic D, et al. 2003. JAC 52;820)**

Vloga AK v kombinaciji z betalaktami v terapiji bakterijskega endokarditisa: metaanaliza primerjalnih raziskav/2

- **Zaključek:** dodatek AK betalaktamskim antibiotikom v terapiji endokarditisa povzroččenega z grampozivnimi koki ne podpira kombinacije.
- Začetni nizek odmerek gentamicina v zdravljenju *S. aureus* bakteriemije je nefrotoksičen in ni rutinsko indiciran ker je malo podatkov, ki podpirajo njegovo korist v kombinaciji (Cosgrove S, et al. CID 2009; 48:713)

Mesto rifampicina v kombinaciji z antibiotiki

- In vitro je rifampicin včasih sinergističen, antagonističen, indiferenten.
- Rifampin prodira v biofilm, fagocite, abscese in ubija bakterije v stacionarni fazi
- Je hepatotoksičen in inducira jetrne encime.
- Možna uporaba:
 - MRSA – vanko ± genta ± rifampin (ni dokazov, kombinacija > monoterapije)
 - Meningitis *S. pneum.* MIK ≥ 2 mg/L vanko+ cef.3 gen ± rifampin
 - Legionela sp: AZT ± rifampin, FQ ± rifampin, doksiciklin ± rifampin
 - Okužbe i.v. katetrov ali odvodov (KNS)
 - Okužbe protez (dapto + rifampicin)
 - Kroničen osteomyelitis (cipro + rifa)
 - KGB (*S. aureus* okužbe) (kloksa + rifa)

Reševalna terapija

npr. 7 dni bakteriemija, vanko MIK 2 mg/L

- **dapto + genta ± rifampin**
- **dapto + linezolid**
- **TMP/SMX ± rifampin ± genta**
- **dapto ± TMP/SMX (visoki odmerek)**
- **TMP/SMX + klinda visok odmerek**

Reševalna terapija

npr. MRSA perzistentna bakteriemija ali VISA

- linezolid + rifampin \pm fucidinska kislina
- linezolid + karbapenem
(Jang HC, CID 2009)

Zaključek

- Antibiotično kombinacijo naj bi uporabljali smiselno
- **Cilj naj bo en antibiotik, ki je antibiotik izbire**
- Uporabljajmo preizkušene kombinacije in vitro in v kliničnih raziskavah
- **Ne odkrivajmo novih “svojih” kombinacij**