

Deeskalacija, preklopno zdravljenje z antibiotiki

Milan Čížman

- **British dictionary**; de-escalate to reduce the level or intensity of (a crisis, etc)
- **Thesaurus**; reduction, step-down, diminution, decrease

Dellit TH et. IDSA and SHEA guidelines for developing Institutional Program to enhance Antimicrobial stewardship CID 2007

- **Z deeskalacijo** izkustvene antibiotične terapije na osnovi izvidov kultur in prenehanje nepotrebnega zdravljenja s kombinacijo protimikrobnih zdravil lahko bolj učinkovito delujemo na povzročitelja in s tem zmanjšamo izpostavljenost bakterij protimikrobnim zdravilom in zmanjšamo stroške zdravljenja . **All dober dokaz ,ne v RCT (2007)**
- Protimikrobno terapijo moramo dnevno preverjati za možno **deeskalacijo**. **1B-močno priporočilo, vendar ne RCT (2012)**

Definicija deeskalacije

- Ni enotne definicije deeskalacije
- Strategija deeskalacije je znižati rabo širokospektralnih antibiotikov z ciljem znižati pojav odpornih bakterij
- Zoženje protibakterijskega spektra z **prehodom na antibiotik ožjega spektra**
- Izberimo učinkovit antibiotik z najožjim spektrom

Strategija de-eskalacije

- **V začetku:** takoj učinkovito antibiotično terapijo. Pri hudih okužbah širokospektralen antibiotik ali kombinacija antibiotikov
- **V poteku :** spremenimo terapijo s ciljem zmanjšati smrtnost, zmanjšati razvoj odpornosti za antibiotike, skrajšati ležalno dobo, zmanjšati rabo antibiotikov in stroške

Učinkovito predpisovanje antibiotikov-10 najpomembnejših nasvetov (CMO UK 2011)

- Uvedimo antibiotik nemudoma pri hudih okužbah
- Predpisan antibiotik naj bo v skladu z lokalnimi priporočili, izogibajmo se širokospektralnih antibiotikov
- Vpišimo indikacijo
- Odvzemimo ustrezne kužnine, drenirajmo gnoj, odstranimo tuja telesa ,če je indicirano
- **Uporabimo rezultate občutljivosti za deeskalacijo/zamenjavo/dodatek antibiotika in preklop**
- Predpišimo antibiotik za najkrajši čas ki je verjetno učinkovit
- Vedno izberimo antibiotik da zmanjšamo kolateralno škodo
- Spremljajmo nivoje če je potrebno (vanko,aminoglikozid)
- Uporabimo samo en odmerek za krg.profilakso kadar je mogoče
- Posvetujmo se z lokalnim strokovnjakom za okužbe

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

Deeskalacija

- Deeskalacija naj bi se začela zgodaj po 48-72 urah ,čim dobimo mikrobiološke izvide
- Opazovalne raziskave kažejo da bi na splošnih oddelkih in EIT lahko uporabljali deeskalacijo v 20-60%

Pogostnost deeskalacije

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 v EIT (systematic review of the definition, determinants, and clinical outcome of the antimicrobial de-escalation (ADE) in the ICU (Tabah A et al CID 2016)

- Vključili so 12 kohortnih raziskav in 2 randomizirani
- Ugotovili so znatne neenakosti v definicijah
- Nobena raziskava ni bila načrtovana za raziskovanje ADE na pojav rezistence
- ADE so pogosteje izvajali če so začeli terapijo ustrezno in z širokospektalnimi antibiotiki v odsotnosti MDR
- Pri lažjih ali izboljšanjih okužb so redno izvajali ADE
- ADE ni skrajšala trajanja antibiotične terapije, znižala ležalne dobe in stroškov
- Nobena raziskava ni pokazala slabšega preživetja z ADE

**Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia:systematic review and meta-analysis
(Paul M et al. CMI 2016)**

Zaključek

- Opazovalne raziskave nakazujejo znižano smrtnost z deeskalacijo bolnikov z bakteriemijo, hudo sepsa in pljučnico na respiratorju.
- Z RCT te ugotovitve ni bilo

Zaključek deeskalacije

- Za dokaz ciljev strategije **deeskalacije** na bakterijski ekosistem, na izolacije večkratno odpornih bakterij in izhod so potrebne velike randomizirane raziskave
- Tudi brez teh raziskav je **deeskalacijo** pametno uporabljati in je v priporočilih AS
- **KAJ PA ZGODNJA UKINITEV UČINKOVITE TERAPIJE** ki je tudi v nekaterih definicijah deeskalacije?

Pravila za ukinitiv antibiotika

- Klinično ni dokazov okužbe in mikrobiološke preiskave so negativne
- V primeru hitrega izboljšanja ukinem antibiotik zgodaj
- V pomoč pri ukinitvi so nam akutni reaktanti vnetja
- Pomembna vloga PCT pri ukinitvi terapije

PCT-algoritem

Navodila za trajanje antibiotične terapije pri sistemskih bakterijskih okužbah v EIT (Hohn A et al Infection 2015)

- PCT $\leq 0,25$ ng/ml + klinično stabilen + ni znakov okužbe - **močno priporočljiva ukinitvev antibiotika**
- PCT $< 0,25$ in $< 0,5$ ng/ml ali padec PCT za 90%+ klinično stabilen + ni suma na okužbo - **priporočljiva ukinitvev**
- Z upoštevanjem protokola in AS programa padec porabe antibiotikov za 21% v enem letu

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 cefiksim 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

Prehod od IV na PO

- Po 48-72(96) urah na osnovi klinične slike(izboljšanje) in če je oralno zdravljenje adekvatno-1.antibiotik je v oralni obliki
 - 2.možen vnos PO in absorbcija iz prebavil je ustrezna
 - 3.ustrezno glede na diagnozo(izjema meningitis,endokarditis)

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 60-90%

- Penicilin V(60%)
- Amoksicilin(85%)
- Klindamicin(90%)

Izkustveno zdravljenje CAP pri hospitaliziranih otrocih 4 mes-18 let

- 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

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 +-3,4 dni
- Izbrani antibiotiki v %:penicilin -66,am/kk-19,makrolidi-7,cefalosporini 1-3 gen-2,amoksicilin 1.drugo-5

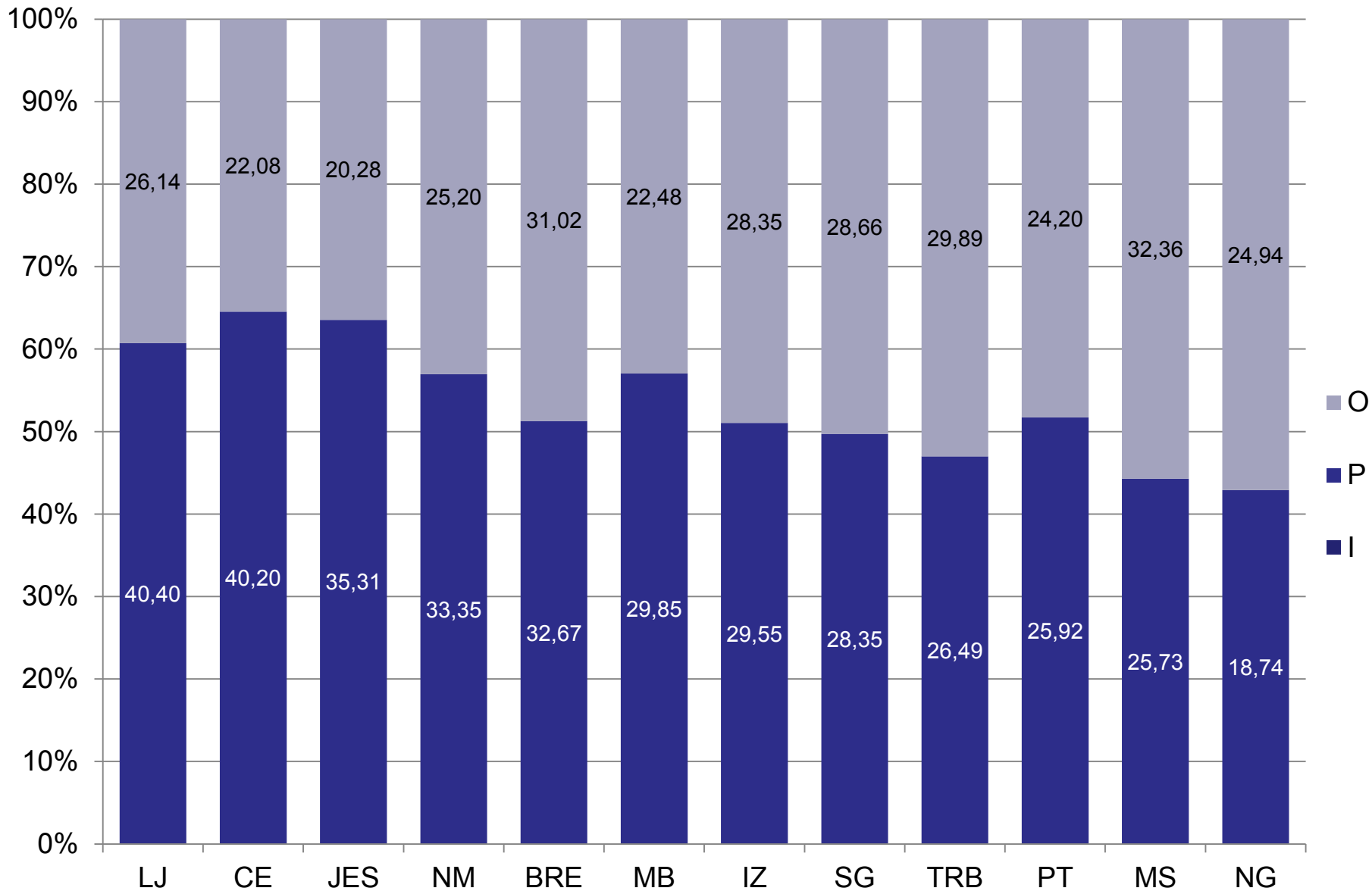
Antibiotično zdravljenje akutnega pielonefritisa otrok (Cochrane Database Syst Rev 2014;julij 14)

- 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

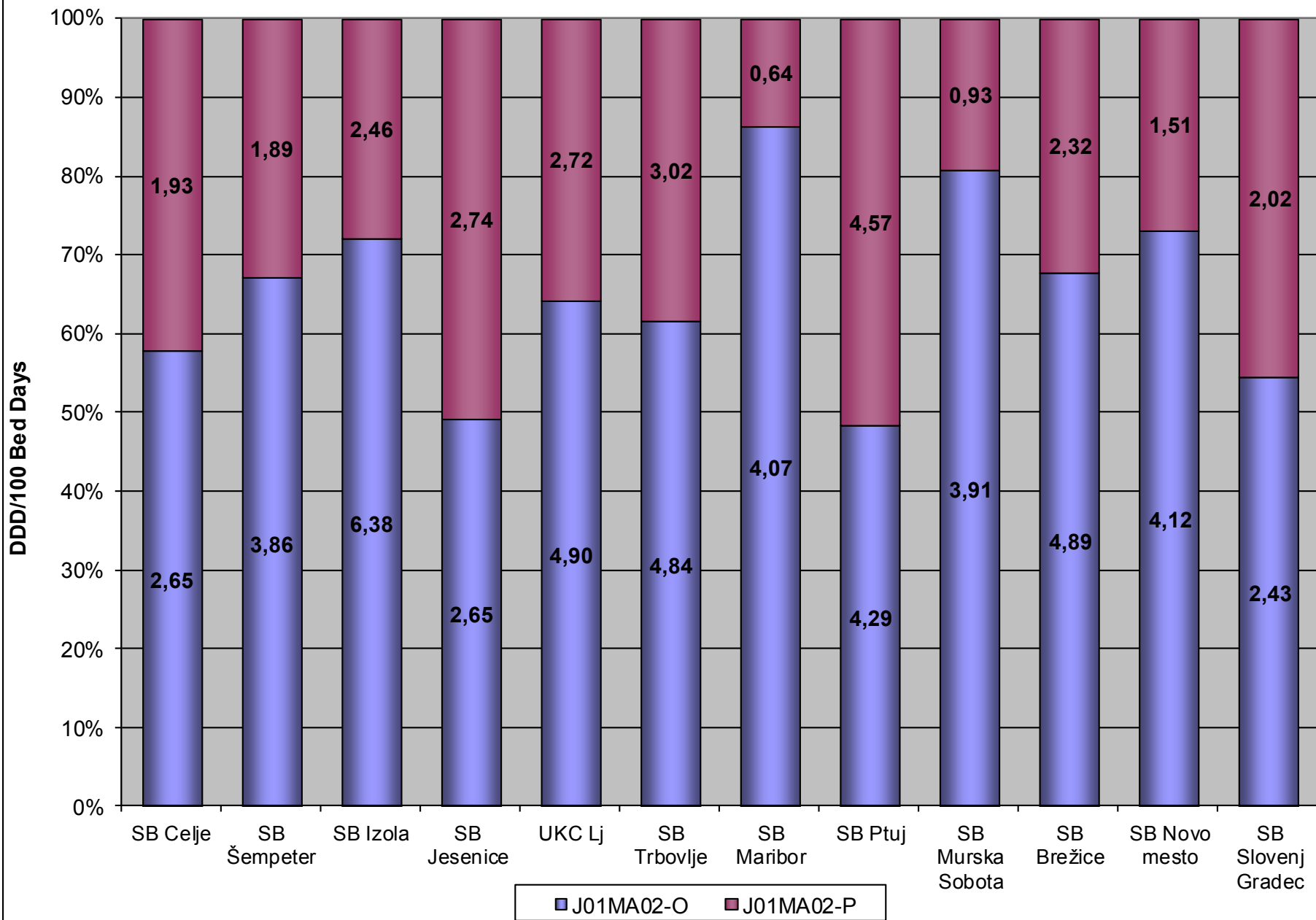
Antibiotično zdravljenje artritisa/osteomielitisa (Peltola H)

- 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

Poraba protimikobnih zdravil (J01) v splošnih bolnicah (DDD/100 BOD) v letu 2013



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 širokospektalnih antibiotikov je povezana z nižjo odpornostjo in neželenimi učinki(n.pr Clostridium difficile)
- PO zdravljenje ima številne prednosti