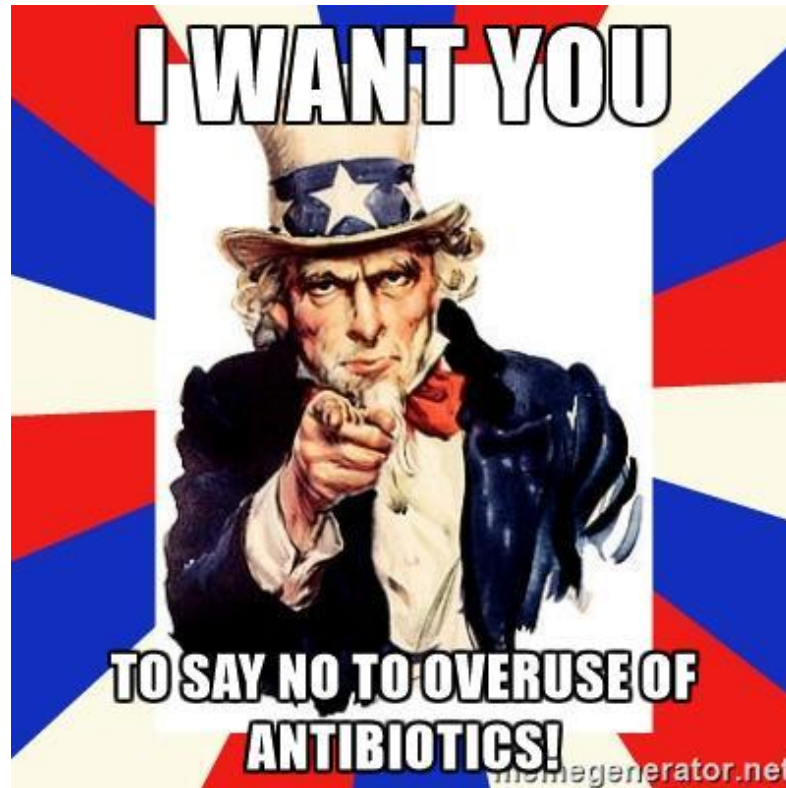


Antibiotično zdravljenje okužb (spodnjih) dihal

Prof. dr. Bojana Beović, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska
stanja
UKC Ljubljana

- Akutna nespecifična okužba dihal
- Akutni laringitis
- Akutni traheitis
- Akutni bronhitis

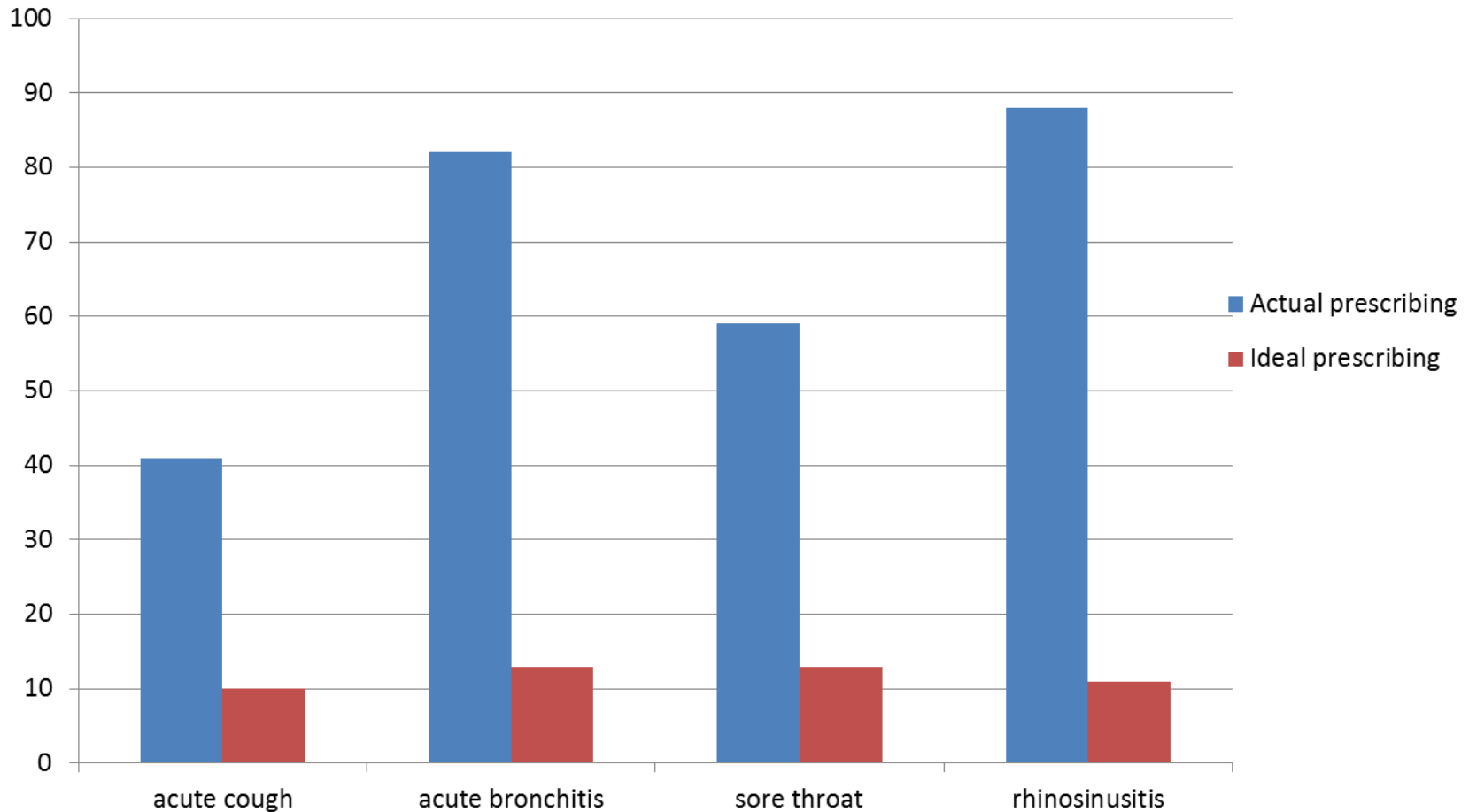


Virusne bolezni!

Razgovor z bolnikom!

<https://memegenerator.net/instance/65024089/uncle-sam-i-want-you-i-want-you-to-say-no-to-overuse-of-antibiotics>

Proportion of visits with antibiotic prescription in primary care, %



Antibiotics or Not for ARI?

1,531,019 visits with ARI in primary care, 65% received antibiotics

	Serious adverse events*	Minor adverse events	Pneumonia hospitalisation per 100.000 visits*
	<i>per 100,000 patients</i>		
Antibiotic therapy	8.48	83.18**	17.96**
No antibiotic therapy	7.75	28.00**	21.93**

Number needed to be treated to avoid 1 pneumonia: 12,255
The difference in pneumonia rate was nonsignificant when they excluded pneumonias diagnosed on index day.

Antibiotics are most effective against rapidly evolving pneumonia?
The difference is caused by misdiagnosis of pneumonia on index day?

Antibiotics or Not in ARI: are All Syndromes the Same?

Table 4 | Protective effect of antibiotics for common respiratory tract infections and number needed to treat to prevent one complication

Infection/adverse outcome (age group)	Adjusted odds ratio* (95% CI)	Number needed to treat (95% CI)	P value
URTI/pneumonia (all ages)	0.68 (0.58 to 0.79)	4407 (2905 to 9126)	<0.001
Otitis media/mastoiditis (all ages)	0.56 (0.37 to 0.86)	4064 (2393 to 13 456)	0.008
Sore throat/quinsy (all ages)	0.84 (0.73 to 0.97)	4300 (2522 to 14 586)	0.021
Chest infection/pneumonia (significant interaction between prescribing and age):			
0-4 years	0.22 (0.17 to 0.27)	101 (85 to 125)	<0.001
5-15 years	0.18 (0.13 to 0.24)	96 (73 to 137)	<0.001
16-64 years	0.27 (0.23 to 0.32)	119 (105 to 136)	<0.001
≥65 years	0.35 (0.33 to 0.38)	39 (36 to 42)	<0.001

URTI=upper respiratory tract infection.

*Adjusted for age, sex, and social deprivation.

Petersen I, et al. BMJ 2007; 335: 982.

ESCMID & ERS Guidelines 2011

A patient with lower respiratory tract infection should be suspected of having pneumonia if one of the following SIGNS/SYMPTOMS is present:

- new focal chest signs,
- dyspnoea/tachypnoea
- pulse rate >100
- or fever >4 days

Antibiotics should be considered in patients with lower respiratory chest infections and serious COMORBIDITIES:

- cardiac failure;
- insulin-dependent diabetes mellitus;
- a serious neurological disorder (stroke etc.)

Pneumonia

Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults

Clinical guideline 191

Methods, evidence and recommendations

3 December 2014

Final

*Commissioned by the National Institute for
Health and Care Excellence*



NICE: CRP kot merilo pri zunajbolnišnični pljučnici

- < 20 mg/L: ni pljučnica = ne antibiotik
- Med 20 in 100: odloženo antibiotično zdravljenje (če se poslabša)
- > 100 : pljučnica = predpišemo antibiotik

Povzročitelji pljučnic na Nizozemskem, (%)

	Ambulantno*	V bolnišnici	Na oddelku za intenzivno zdravljenje
S. pneumoniae	6	8-24	22
H. influenzae	9	3-5	7
Legionella pneumophila	0	1-6	1
S. aureus	0	1-2	10
Enterobakterije	0	2-5	8
P. aeruginosa	0	0-2	5
M. pneumoniae	9	1-3	0
C. pneumoniae	2	0-7	0
Coxiella burnetii	0	1-14**	1
virusi	37	3-5	17
Neznana etiologijo	33	63-65	25

*brez RTG pc, **epidemija vročice

- V večini raziskav najpogostejši *S. pneumoniae*, a delež ni zelo visok
- *H. influenzae* in enterobakterije lahko kontaminanti, ker kolonizirajo dihala
- Pri *C. pneumoniae* lahko lažno pozitivna serologija

- Ni bistvenih sprememb v etiologiji v zadnjih letih
- Podobni rezultati drugih raziskav v Evropi

Wiersinga WJ, et al. Concept Update 2016 SWAB/NVALT Guidelines Community-acquired Pneumonia.

Občutljivost vseh slovenskih izolatov *S. pneumoniae* (SKUOPZ) 2017 (%)

	S	I	R
penicilin: meningitis ali oralno	84,8		15
penicilin: ni meningitis	84,8	14,9	0,4
penicilin, MIK \leq 2 mg/l, odmerek 4 Mio IE/4 h	99,6		
cefotaksim	98,4	1,4	0,2
amoksisicilin/ampicilin	95,1	5	1
eritromicin	82,1	0,2	17,6

Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, Grmek Košnik I, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Matos T, Mioč V, Mueller - Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdošek B, Žolnir - Dovč M. *Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017*. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

Občutljivost bakterije *Haemophilus influenzae* v Sloveniji 2017 (SKUOPZ)

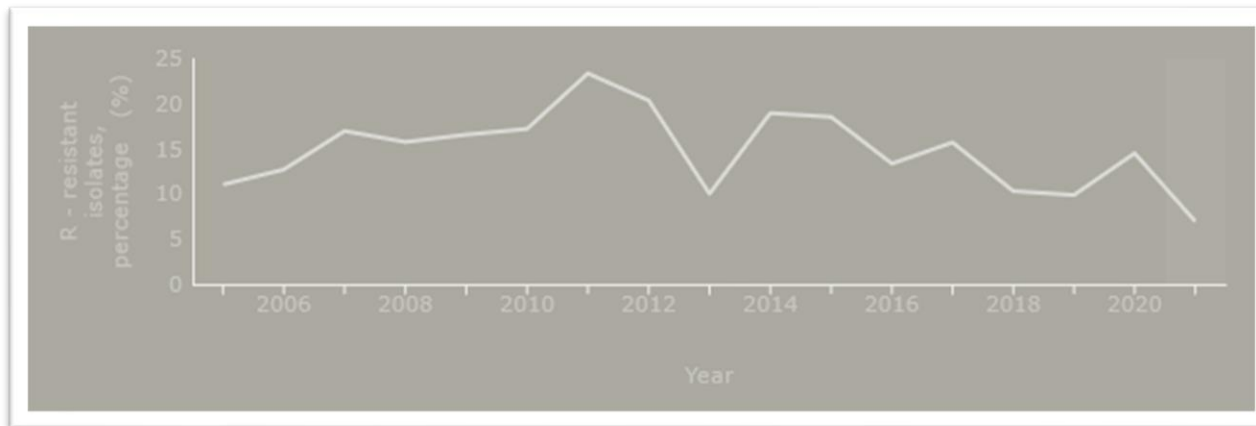
Antibiotik	Okrajšava	% S	% I	% R	Število prvih izolatov
Ampicilin	AM	80,0	/	20,0	1668
Amoksisicilin s klavulansko ksl.	AMC	92,1	/	7,9	1668
Cefotaksim	CTX	99,1	0	0,9	1402
Trimetoprim-sulfametoksazol	SXT	74,7	1,6	23,8	1665
Tetraciklin	Te	98,6	0,4	1,1	1663
Levofloksacin	LVX	97,4	/	2,6	1326
Moksifloksacin	MXF	97,4	/	2,6	1629

Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, Grmek Košnik I, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Matos T, Mioč V, Mueller - Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdošek B, Žolnir - Dovč M. *Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017*. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

Invazivni izolati 2021

Streptococcus pneumoniae:

- Odpornost proti penicilinu: 0.0%
- Občutljivi ob večjem odmerku (I): 12.0%
- MIC > 0.06: 6.4% (?)
- Odporni proti makrolidom: 7%



Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010)

Recommendations for the Management of Community-acquired
Pneumonia in Adults (Updated and revised Edition, 2010)

Ema Mušič,¹ Katarina Osolnik,² Viktorija Tomič,³ Renato Eržen,² Miha Kočnik,³
Bojana Beović,² Tatjana Lejko-Zupanc,² Franc Štrle,² Vlasta Vodopivec-Jamšek,³
Gordana Živčec-Kalan,³ Igor Švab,³ Maja Šočan⁴

Nujne spremembe

- **Pri ambulantnem zdravljenju manj amoksicilina s klavulansko kislino in več amoksicilina (preširoka opredelitev „kroničnih bolezni“)**
- **Manj makrolidnih antibiotikov, več doksiciklina**
- **Krajše trajanje antibiotičnega zdravljenja**

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version

M. Woodhead¹, F. Blasi², S. Ewig³, J. Garau⁴, G. Huchon⁵, M. Ieven⁶, A. Orqvist⁷, T. Schaberg⁸, A. Torres⁹, G. van der Heijden¹⁰, R. Read¹¹ and T. J. M. Verheij¹² Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Pneumonia

Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults

Clinical guideline 191

Methods, evidence and recommendations

3 December 2014

Final

Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence



SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

W.J. Wiersinga^{1*}, M.J. Bonten², W.G. Boersma³, R.E. Jonkers⁴, R.M. Aleva⁵, B.J. Kullberg⁶, J.A. Schouten⁷, J.E. Degener⁸, R. Janknegt⁹, T.J. Verheij¹⁰, A.P.E. Sachs¹⁰, J.M. Prins¹

ISSN: 0036-5548 (Print) 1651-1980 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/infid19>

Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults—Swedish Society of Infectious Diseases 2012

Pneumologie 2021; 75: 665–729 | © 2021.

Carl Spindler, Kristoffer Strålin, Lars Er Hans Holmberg, Christer Lidman, Ann & The Community Acquired Pneumoni Society Of Infectious Diseases

Leitlinie

Thieme

Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021*

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI), der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), der Gesellschaft für Virologie (GfV), des Kompetenznetzwerks CAPNETZ, der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP), der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT), der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP) und der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SGInf)

Podiplomski te
zdr

Izbira antibiotika za ZBP

- Nikoli ne pozabimo na *S. pneumoniae*!
- Izkustveni antibiotik izberemo praviloma glede na resnost klinične slike in ne glede na povzročitelja, na katerega sumimo glede na klinično sliko!

Ocena resnosti pljučnice

C	Zavest (consciousness)	
R	Frekvenca dihanja (respiratory rate)	≥ 30/min
B	Krvni tlak (blood pressure)	< 90 mmHg sist
A	Starost (age)	≥ 65 let

	Smrtnost (%)		
0	0 - 3	ambulantno	Blaga
1	0-14	hospitalno ali ambulantno	Blaga
2	7 - 22	hospitalno	Srednje huda
3, 4	17 - 55	hospitalno	Huda

Spindler C, 2012 (Švedske smernice 2012)
NICE, 2014

Primerjava nedavnih tujih priporočil za izkustveno ambulantno antibiotično zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice

ESCMID ždš+č2011.člpo	I: AMOXI, DOXI, A: AZI, CLA, ERI Trajanje: ≤8 dni Opomba: fluorokinoloni le v primeru klinično pomembne odpornosti mikroorganizmov na I.
Švedi 2012	AMOX, Trajanje 7 dni
NICE 2014	I: AMOX, A: DOXI, makrolid (CLA, ERI) Trajanje: 5 dni (če je hiter odgovor) Opomba: Ne rutinsko fluorokinolonov in dvojne terapije. Boljše prenašanje in časovno manj zapleten režim zdravljenja sta glavna razloga za izbiro CLA pred ERI
BTS 2015	I: AMOX, A: CLA, DOXY Trajanje: 7 dni
Nizozemska 2016	I: AMOX, A: DOXI Trajanje: 5 dni Opomba: Ne PENV zaradi slabe absorpcije. Ne makrolidov zaradi odpornosti, razen v primeru kontraindikacije za DOXI (nosečnost, dojenje). Za nosečnice ERI. Zdravljenje z doksiciklinom naj traja 7 dni.
Nemčija 2021	Brez kroničnih bolezni: I amoksicilin, A doksiciklin ali makrolidi Kronične bolezni: I amoksi/klav, A fluorokinoloni

Pregled tujih priporočil za izkustveno zdravljenje ZBP v bolnišnici

	CURB65 0-1, zdravljenje v bolnišnici	CURB65 2	CURB65 3-5	Zdravljenje na OIZ
NICE 2014	I: AMOX A: DOXI, makrolid (CLA, ERI)	Zmerno težka oblika bolezni I: AMOX + makrolid Huda oblika bolezni I: na β -laktamaze odporen β -laktamski antibiotik + makrolid		
ESCMID 2011	aminopenicilin +/- makrolid aminopenicilin/zaviralec β -laktamaze +/- makrolid cefalosporin brez delovanja na <i>Pseudomonas aeruginosa</i> C3G +/- makrolid LEVX MOXI PENG +/- makrolid			C3G* + makrolid ali MOXI/LEVX +/- C3G

*če obstaja sumo na okužbo s *P. aeruginosa*, naj bo to β -laktamski antibiotik z ustreznim delovanjem zdravljenja

Pregled tujih priporočil za izkustveno zdravljenje ZBP v bolnišnici (nadaljevanje)

	CURB65 0-1, zdravljenje v bolnišnici	CURB65 2	CURB65 3-5	Zdravljenje na OIZ
BTS 2015	<p>Blaga pljučnica: Oralno: AMOX, Parenteralno (če je treba): AMOX, PENG, CLA</p> <p>Srednje huda pljučnica: Oralno: AMOX + makrolid Parenteralno (če je treba): (AMOX ali PENG) + CLA</p>			<p>Huda pljučnica: I: AMOX/CA + makrolid (CLA) A: C2G/C3G + makrolid</p>
Nizozemska 2016		<p>PENG, AMOX (parenteralno) Ob alergiji: C2G, C3G, fluorokinolon</p>	C2G, C3G	MOXI ali C2G/C3G + CIPX
Švedi 2012	<p>PENG (modifikacije ob sumu na gripo, Haemophilus, atipično pljučnico...)</p>			<p>C3G + makrolid (ERI) ali PENG (visok odmerek) + fluorokinolon (LEVX, MOXI) PIPC/TZ + makrolid (ERI) ali fluorokinolon (LEVX, MOXI) (v primeru pljučne bolezni) KLI + fluorokinolon (LEVX, MOXI) (v primeru alergije tip 1 na penicilin)</p>

Nemške smernice 2021

► Tab. 11 Empfehlungen zur initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie.

Schweregradklasse	Primärtherapie	Alternativtherapie
leichte Pneumonie ohne Komorbidität (orale Therapie)	Amoxicillin	Doxycyclin Azithromycin ¹ , Clarithromycin, Moxifloxacin, Levofloxacin
leichte Pneumonie mit definierter, stabiler Komorbidität (orale Therapie) chronische Herzinsuffizienz ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen schwere COPD, Bronchiektasen Bettlägerigkeit, PEG	Amoxicillin-Clavulansäure	Moxifloxacin, Levofloxacin
mittelschwere Pneumonie (i. d. R. Sequenztherapie)	Amoxicillin-Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Cefuroxim Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils +/- Makrolid ¹ für 3 Tage
schwere Pneumonie (Beginn immer i. v., Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Piperacillin/Tazobactam ² Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils + Makrolid ¹ für 3 Tage
		Moxifloxacin, Levofloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)

Ewig S et al. Behandlung von erwachsenen... Pneumologie 2021; 75: 665–729

Predlog novih slovenskih priporočil: ambulantno zdravljenje

Zdravljenje izbire

- amoksicilin 500-1000 mg/8 ur p.o.
- penicilin V 1,5 MIE/6 ur p.o.

Trajanje zdravljenja:
5 dni*

Druge možnosti

- doksiciklin 100 mg/12 ur p.o. (7 dni)
- midekamicin 400 mg/8 ur p.o.
- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o.
- azitromicin 500 mg/24 ur p.o. (3 ali 5 dni)

Več kot 5 dnevno zdravljenje predpišemo pri bolnikih, ki se jim stanje ne izboljša v skladu s pričakovanji po 3 dneh in v prisotnosti zapletov. V primeru uporabe doksiciklina zdravimo 7 dni.

Predlog priporočil za antibiotično zdravljenje ZBP: bolnišnica

Teža bolezni	Najprimernejše zdravilo	Zdravilo druge možnosti ¹
CURB65 1, 2; PSI III, obravnavava v bolnišnici	amoksisicilin 1000mg/8 ur p.o. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o. penicilin G 2-4 MIE/6 ur i.v. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o.	doksiciklin 100 mg/12 ur p.o. levofloksacin 500 mg/12 ur p.o. moksifloksacin 400 mg/24 ur p.o.
CURB65 ≥3; PSI ≥IV	amoksisicilin s klavulansko kislino 1,2 g/8 ur i.v. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o./i.v.	levofloksacin 500 mg/12 ur p.o./i.v. moksifloksacin 400 mg/24 ur p.o./i.v. cefuroksim 750 mg-1000 mg/8 ur i.v. ali 500 mg/8-12 ur p.o. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o./i.v.
Zdravljenje v EIT	cefotaksim 2 g/6 ur i.v. + azitromicin 500 mg/24 ur i.v. ceftriakson 2 g/12-24 ur i.v. + azitromicin 500 mg/24 ur i.v. amoksisicilin s klavulansko kislino 1,2 g/8 ur i.v. + azitromicin 500 mg/24 ur i.v.	moksifloksacin 400 mg/24 ur i.v. ali levofloksacin 500 mg/12 ur i.v.

Trajanje zdravljenja

- **ESCMID 2011: 7 dni v večini primerov**
- **Švedska priporočila 2012: 7 dni v večini primerov, legioneloza 10 dni**
- **Nizozemska priporočila 2012:**
 - **blaga do srednje huda, zdravljena z betalaktamskimi antibiotiki: 5 dni, z doksiciklinom 7 dni,**
 - **legioneloza 7 do 10 dni,**
 - **mikoplazemska ali klamidijska pljučnica: 14 dni**
- **NICE 2014: blaga 5 dni, srednje huda in huda 7 do 10 dni**
- **Nemške smernice 2021**
 - **Blaga do srednje huda: 5 dni (dva dni po izboljšanju)**
 - **Huda: 7 dni (dva dni po izboljšanju)**

Vnetje lahko vztraja, a antibiotiki na to lahko nimajo vpliva (ESCMID 2011).

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kalil,^{1,a} Mark L. Metersky,^{2,a} Michael Klompas,^{3,4} John Muscedere,⁵ Daniel A. Sweeney,⁶ Lucy B. Palmer,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Naomi P. O'Grady,⁹ John G. Bartlett,¹⁰ Jordi Carratalà,¹¹ Ali A. El Solh,¹² Santiago Ewig,¹³ Paul D. Fey,¹⁴ Thomas M. File Jr,¹⁵ Marcos I. Restrepo,¹⁶ Jason A. Roberts,^{17,18} Grant W. Waterer,¹⁹ Peggy Cruse,²⁰ Shandra L. Knight,²⁰ and Jan L. Brozek²¹

Clinical Infectious Diseases[®] 2016;63(5):e61–111

International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia

Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)

Cite this article as: Torres A, Niederman MS, Chastre J, *et al.* International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700582 [https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017].

Definicije

- **HAP: bolnišnična pljučnica, po 48 urah hospitalizacije, ni v inkubaciji ob sprejemu**
- **VAP: pljučnica, ki se razvije > 48 ur po intubaciji**
- **Drugačne definicije za epidemiološke namene!!!**

Smernice ne „pokrivajo“ HCAP (health-care associated pneumonia)

Izkustveno zdravljenje

Lokalne smernice, odvisne od občutljivosti najpogostejših povzročiteljev v bolnišničnem okolju!

VAP:

- antibiotik naj deluje proti bakterijama *Staphylococcus aureus* in *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiotik, ki deluje proti MRSA je treba dati izkustveno, če je delež MRSA > 10 – 20% ali ga ne poznamo
- Dva antibiotika, učinkovita proti *P. aeruginosa*, sta potrebna, če je odpornost proti enemu > 10%
- Upoštevati posebnosti bolnikov: bronhiektazije, cistična fibroza...povečujeta verjetnost okužbe s *P. aeruginosa*

Izkustveno zdravljenje

Lokalne smernice, odvisne od občutljivosti najpogostejših povzročiteljev v bolnišničnem okolju!

HAP:

- antibiotik naj deluje tudi proti bakteriji *Staphylococcus aureus*
- Antibiotik, ki deluje proti MRSA je treba dati izkustveno, če je obstaja tveganje za okužbo z MRSA: predhodno antibiotično zdravljenje v 90 dneh, delež MRSA > 20% ali ga ne poznamo, velika ogroženost za smrt (potreba po ventilaciji ali septični šok)
- Dva antibiotika, učinkovita proti *P. aeruginosa*, sta potrebna, če obstaja velika ogroženost za smrt (potreba po ventilaciji ali septični šok)

Še nekaj priporočil:

- Aminoglikozidov in kolistina za zdravljenje VAP in HAP ne uporabljamo kot monoterapijo
- Če moramo zaradi odpornosti proti drugim antibiotikom za VAP uporabiti aminoglikozide ali kolistin, jih damo sistemsko in v inhalacijah.
- ESCMID&ERS: dva antibiotika za XDR

Kdaj upoštevamo tveganje za MDR

Table 2. Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens

Risk factors for MDR VAP

Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Septic shock at time of VAP

ARDS preceding VAP

Five or more days of hospitalization prior to the occurrence of VAP

Acute renal replacement therapy prior to VAP onset

Risk factors for MDR HAP

Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Risk factors for MRSA VAP/HAP

Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Risk factors for MDR *Pseudomonas* VAP/HAP

Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Kaj je visok delež odpornosti, ki narekuje izkustveno zdravljenje?

- IDSA&ATS: za VAP MRSA > 10-20%, za HAP MRSA > 10%
- IDSA&ATS: za gramnegativne > 10%
- ESCMID&ERS: veliko tveganje > 25%

Izbira antibiotikov za zdravljenje HAP in/ali VAP PRILAGODITI NA LOKALNO OBČUTLJIVOST!

**Zgodnja, brez nevarnosti
za odporne povzročitelje:**

- amoksicilin/klavulanska kislina
- ampicilin/sulbaktam
- fluorokinoloni
- cefalosporini 2. ali 3. generacije
- ertapenem

**Pozna, možni odporni
povzročitelji**

- cefalosporini 3. ali 4. generacije
- karbapenemi
- piperacilin/tazobaktam
- kombinacije (predvsem, če je možnost za odporne bakterije velika)

Wilke M, Grube R. Infection and Drug Resistance 2014;7: 1–7.

Bolnišnična pljučnica: trajanje zdravljenja

- IDSA&ATS:

7 dnevno zdravljenje za bolnišnično pljučnico (HAP) in za pljučnico ob umetnem predihavanju (VAP)

Starejše smernice priporočajo daljše zdravljenje za okužbe z nefermentativnimi mikroorganizmi (Pseudomonas aeruginosa...), a so kasnejše metaanalize pokazale, da ni razlik in da je morda razlika le v ponovitvah okužbe, ne pa v smrtnosti, trajanju zdravljenja na intenz. oddelku itd.

Kalil AC, et al. Clin Infect Dis 2016;63:575-82.

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT smernice za zdravljenje bolnišnične pljučnice

- **7-8 dnevno antibiotično zdravljenje za HAP in VAP**, če ne gre za bolnika, ki je imunsko oslabel (?), ima cistično fibrozo, empiem, absces, kavitacije, nekrotizirajočo pljučnico, **in dobro odgovori na zdravljenje.**
- **Priporočilo velja tudi za okužbe z nefermentativnimi mikroorganizmi**

TABLE 3 Patients in whom short duration of therapy may not be possible and in whom duration of therapy should be individualised

Initially inappropriate antibiotic therapy

Severely immunocompromised patients (such as neutropenia or stem cell transplant)

Highly antibiotic-resistant pathogens:

Pseudomonas aeruginosa

Carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp.

Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*

Second-line antibiotic therapy (e.g. colistin, tigecycline)

Klinična slika

Serijsko merjenje PCT

Principi zdravljenja bakterijske pljučnice pri bolnikih s covid-19



Systematic review

Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis

Bradley J. Langford^{1,2,*}, Miranda So^{3,4,5}, Sumit Raybardhan⁶, Valerie Leung^{1,7}, Jean-Paul R. Soucy⁸, Duncan Westwood⁹, Nick Daneman^{1,4,9,10}, Derek R. MacFadden¹¹

171 raziskav
171.262 bolnikov

	Sočasna okužba (ob sprejemu) (%)	Sekundarna okužba (%)
Ambulantno/hospitalno	1,9	11,1
Hospitalno	4,4	8,2
Na oddelku za intenzivno zdravljenje	13,1	41,9
Skupaj	5,1	13,1

Langford BJ, et al. Clin Microbiol Infect 2021;27:520-31.

Pogostnost dodatnih okužb pri bolnikih s covidom-19

Več sistematičnih pregledov, različni rezultati, različne definicije.

Avtor analize	Število raziskav, število bolnikov	Prevalenca okužb (%)
Kurra	22/13.550	Bakterijske okužbe 16 Virusne okužbe 33 Glivne okužbe 6
Alshaikh	22/76.176	Bakterijske okužbe 5,62 Več v ZDA, več pri retrospektivnih kot pri prospektivnih raziskavah

Večina raziskav enači osamitve mikroorganizmov z okužbo, če bi upoštevali še klinične parametre, bi bila pogostnost okužb precej nižja!

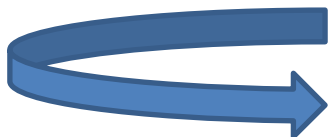


Evaluation of a multiplex PCR screening approach to identify community-acquired bacterial co-infections in COVID-19: a multicenter prospective cohort study of the German competence network of community-acquired pneumonia (CAPNETZ)

Kathrin Rothe¹ · Christoph D. Spinner² · Marcus Panning³ · Mathias W. Pletz^{4,5,11} · Gernot Rohde^{6,7,11} · Jan Rupp^{8,11} · Martin Witzenthath^{9,10,11} · Johanna Erber² · Frank Eberhardt¹¹ · Andreas Essig¹² · Jochen Schneider² · Members of the CAPNETZ study group

- 200 bolnikov, pri katerih so ob sprejemu naredili bris nosnega žrela in z molekularno diagnostiko iskali številne viruse in bakterije
- Dokaz prisotnosti bakterij ni bil povezan z/s
- Prisotnostjo infiltratov na RTGpc
- Sprejemom na oddelek za intenzivno zdravljenje
- Z umetnim predihavanjem

Bolniki z dokazanimi bakterijami, ki niso bili zdravljeni z antibiotiki: nič več sprejemov na oddelek za intenzivno zdravljenje, enaka smrtnost v 30 dneh.



Nesmiselno dokazovanje kolonizacije

Delež bolnikov s covidom-19, ki je prejemal antibiotike

- Metaanaliza Langford in sod: 76,2% (95%IZ 67,3 – 83,2)
- Metaanaliza Khan in sod: 68% (95%IZ 60 – 75)
- Metaanaliza Alshaik in sod: 61,16% (95%IZ 50,95 – 70,90)

Trendi porabe antibiotikov

- Razlike med državami
- Zunajbolnišnična poraba praviloma nižja
- V nekaterih državah porast predpisovanja azitromicina
- Bolnišnična poraba večja, zlasti na račun širokospektralnih antibiotikov (karbapenemi, cefalosporini 3.generacije, piperacilin-tazobaktam)

Article

Antimicrobial Use in Hospitalised Patients with COVID-19: An International Multicentre Point-Prevalence Study

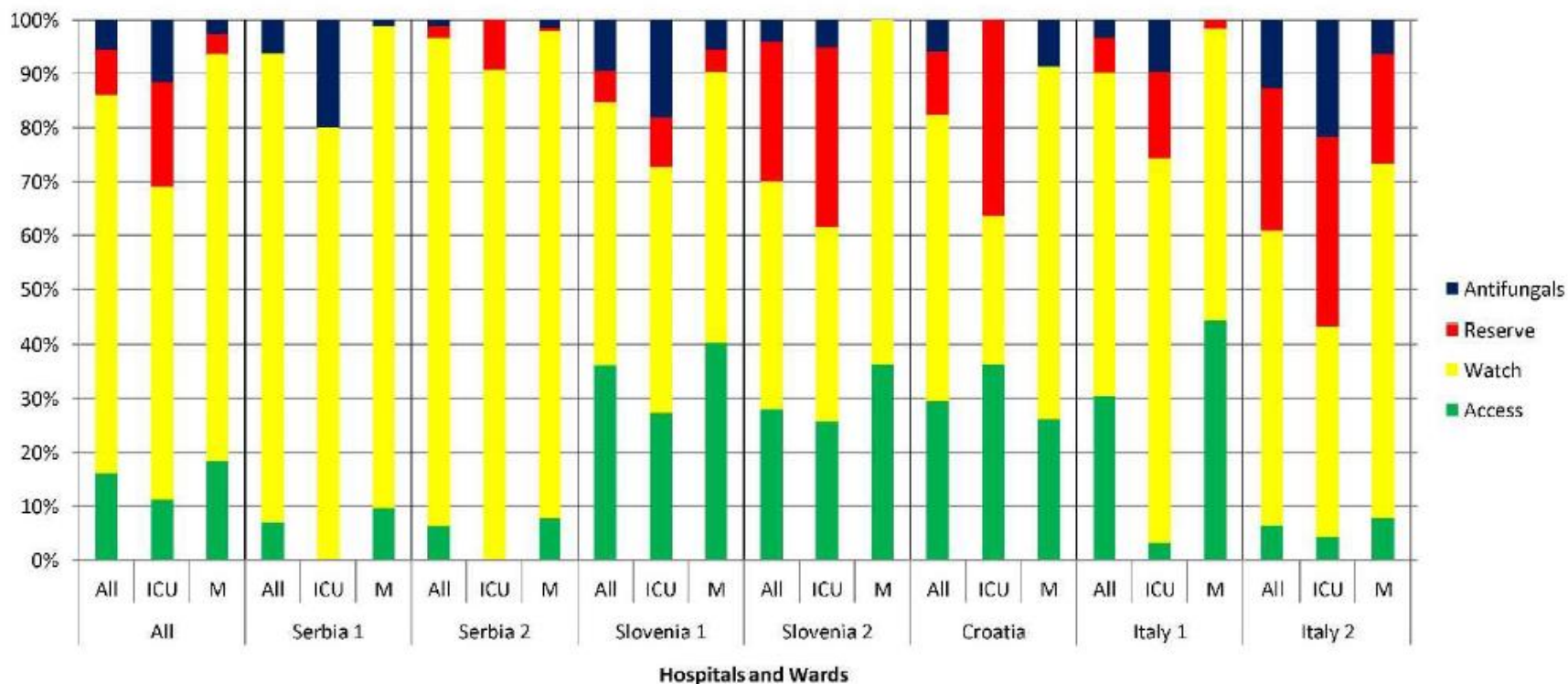
Lea Papst ^{1,2,*}, Roberto Luzzati ³, Biljana Carević ⁴, Carlo Tascini ⁵, Nina Gorišek Miksić ⁶, Vera Vlahović Palčevski ⁷, Zorana M. Djordjević ⁸, Omar Simonetti ³, Emanuela Sozio ⁵, Milica Lukić ^{1,2}, Goran Stevanović ⁴, Davor Petek ⁶ and Bojana Beović ^{1,2,†} on behalf of the COVID-PPS Study Group

- Univerzitetne bolnišnice v Italiji (2), v Sloveniji (2); na Hrvaškem (1) in v Srbiji (2).

	Delež (%)	Min – max (po bolnišnicah) (%)
Navadni oddelek	48,1	14,3 – 93,6
Oddelek za intenzivno zdravljenje	72,6	51,1 – 100
Skupaj	52,7	32,9 – 85,6

- Večji del (62%, 17,4 – 100%) bolnikov je prejel antibiotike < 48 ur po sprejemu.
- Večina bolnikov je prejela antibiotike izkustveno (79,4% predpisov).

WHO skupine antibiotikov pri bolnikih s covidom-19



Mikrobna odpornost pri bolnikih s covidom-19

Metaanaliza 38 raziskav

- Prevalenca okužb z odpornimi bakterijami: 24% (95% IZ 8–40%)
- Prevalenca okužb z odpornimi glivami: 0,3% (95% IZ 0,1–0,6%)
- Najpogosteje osamljeni večkratno odporni mikroorganizmi: proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*, proti karbapenemom odporni *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* in večkratno odporna *Candida auris*.

Mikroorganizmi, osamljeni pri bolnikih s covodom-19 v točkovnoprevalenčni raziskavi
(114 izolatov, 57/501 bolnikih na navadnih oddelkih, 57/233 bolnikih na oddelkih za intenzivno zdravljenje)

Isolated microorganisms	Total	Medical ward	ICU
MSSA	13 (11.4%)	3 (5.3%)	10 (17.5%)
MRSA	3 (2.6%)	1 (1.8%)	2 (3.5%)
CoNS	2 (1.8%)	2 (3.5%)	0
<i>Streptococcus</i> spp.	5 (4.4%)	1 (1.8%)	4 (7%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	7 (6.1%)	6 (10.5%)	1 (1.8%)
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (4.4%)	2 (3.5%)	3 (5.3%)
<i>Escherichia coli</i>	20 (17.5%)	13 (22.8%)	7 (12.3%)
ESBL-producing <i>E. coli</i>	4 (3.5%)	1 (1.8%)	3 (5.3%)
CR <i>E. coli</i>	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0
<i>Klebsiella</i> spp.	19 (16.7%)	9 (15.8%)	10 (17.5%)
ESBL-producing <i>Klebsiella</i> spp.	5 (4.4%)	1 (1.8%)	4 (7%)
CR <i>Klebsiella</i> spp.	5 (4.4%)	2 (3.5%)	3 (5.3%)
<i>Proteus mirabilis</i>	10 (8.7%)	6 (10.5%)	4 (7%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	12 (10.5%)	5 (8.8%)	7 (12.3%)
CR <i>Pseudomonas</i> spp.	1 (0.9%)	0	1 (1.8%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	19 (16.7%)	2 (3.5%)	17 (29.8%)
CR <i>Acinetobacter</i> spp.	10 (8.7%)	0	10 (17.5%)
Anaerobes	9 (7.9%)	8 (14%)	1 (1.8%)
<i>Clostridioides difficile</i> (toxin positive)	7 (6.1%)	6 (10.5%)	1 (1.8%)
<i>Aspergillus</i> spp.	9 (7.9%)	1 (1.8%)	8 (14%)
<i>Candida</i> spp.	6 (5.3%)	2 (3.5%)	4 (7%)
Other	14 (12.3%)	3 (5.3%)	11 (19.3%)

25,4% izolatov je bilo večkratno odpornih:

Navadni oddelek

10,7%

Oddelek za intenzivno zdravljenje: 30,4%

Komunikacija z bolnikom glede načrta zdravljenja

Testi, ki usmerjajo rabo antibiotikov

- Mikrobiološki vzroci, urinski antigeni (Legionella, pneumococcus)
- RTG pc
- SARS-CoV-2 PCR
- Krvna slika, PCT in c-rp niso dobra pokazatelja bakterijske okužbe

Kdaj začeti z antibiotikom

- Klinična odločitev
- **4 ure za pljučnico**, 1 ura za sepso

Izbira antibiotika

- **Lokalne smernice**

Redna ocena potrebe po nadaljevanju antibiotičnega zdravljenja

Ponovne ocene in nasvet specialista



Priporočila za uporabo antibiotikov pri odraslih s covid

	SoR	LoE
Omejena raba antibiotikov posebej pri blago bolnih	Weak	Very low
Izjeme pri omejeni rabi: velika verjetnost bakterijske okužbe, hudo bolni, imunsko oslabei	Weak	Good practice
Poseben napor je treba usmeriti v mikrobiološko diagnostiko	Strong	Good practice
Nič antibiotikov proti povzročiteljem atipične pljučnice na oddelku	Weak	Very low
Izbira antibiotika naj sledi lokalnim smernicam in ogroženosti bolnika, za blage do zmerno bolne upoštevati smernice za zunajbonišnično pljučnico	Weak	Very low
Pri izbiri antibiotika za sekundarno okužbo je treba slediti lokalnim smernicam	Strong	Good practice
Če je mikrobiološka diagnostika negativna, je treba antibiotik po 48 urah ukiniti	Weak	Good practice
Antibiotik je treba ukiniti 5 dni po izboljšanju	weak	Good practice

SoR, Strength of recommendation, LoE, level of evidence

Načela predpisovanja antibiotikov pri bolnikih s covid-19

1. Antibiotiki naj bodo namenjeni samo bolnikom, ki imajo utemeljen sum na bakterijsko okužbo
2. Potreben je odvzem ustreznih kužnin
3. Če okužba ni dokazana, je treba antibiotik ukiniti
4. Prehod na peroralno zdravljenje, čim je to možno
5. Večina antibiotičnih zdravljenj naj traja 5 dni
6. Antibiotiki z 1x dnevnim odmerjanje primerni zaradi porabe kadra in opreme
7. Izogibanje kinolonom in makrolidom zaradi kardiotoksičnega učinka
8. Preprečevanje bakterijskih okužb
9. Antibiotikov se ne daje profilaktično
10. Ob poslabšanju oceniti ali gre za progres covid-19 ali bakterijsko okužbo
11. Ne zanemariti zdravljenja bolnikov z drugimi okužbami
12. Načela odgovorne rabe antibiotikov naj se uveljavijo na nacionalni ravni

Zdravljenje sočasne bakterijske pljučnice pri bolniku s covidom-19 v Sloveniji

- Izbira antibiotika naj bo prilagojena našim smernicam za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice.
- v večini primerov predpišemo amoksicilin 500 mg / 8 ur.
- pri starejših z resnimi kroničnimi boleznimi se lahko odločimo za amoksicilin s klavulansko kislino 1000 mg / 12 ur.
- fluorokinolonske in makrolidne antibiotike predpišemo le pri ljudeh, ki so preobčutljivi za betalaktamske antibiotike.
- če je bolnik hospitaliziran in je potrebno parenteralno zdravljenje, naj bolnik prejme navedene antibiotike v parenteralni obliki.
- Trajanje antibiotičnega zdravljenja je v večini primerov 5 dni.

Tomažič J, Beović B. Isis 2022;
(3):43-4.

Zdravljenje sekundarnih pljučnic pri bolnikih s covid-19

- Pomen lokalnih smernic, ki upoštevajo lokalno občutljivost povzročiteljev!

Zgodnja, brez nevarnosti za odporne povzročitelje:

- amoksicilin/klavulanska kislina
- ampicilin/sulbaktam
- fluorokinoloni
- cefalosporini 2. ali 3. generacije
- ertapenem

Pozna, možni odporni povzročitelji:

cefalosporini 3. ali 4. generacije

karbapenemi

piperacilin/tazobactam

ceftolozan/tazobactam

ceftazidim/avibaktam

imipenem/relebaktam

kombinacije (predvsem, če je možnost za odporne bakterije velika)

Kakšna je občutljivost *Pseudomonas aeruginosa* za karbapeneme v Sloveniji

- 50%
- 85%
- 95%

Odpornost bakterije *Pseudomonas aeruginosa* v Sloveniji, invazivni izolati 2021

- Piperacilin/tazobaktam: 14,8%
- Fluorokinoloni: 16,7%
- Ceftazidim: 14,4%
- Karbapenemi: 13,2%
- Vsaj 3 skupine antibiotikov: 10,3%

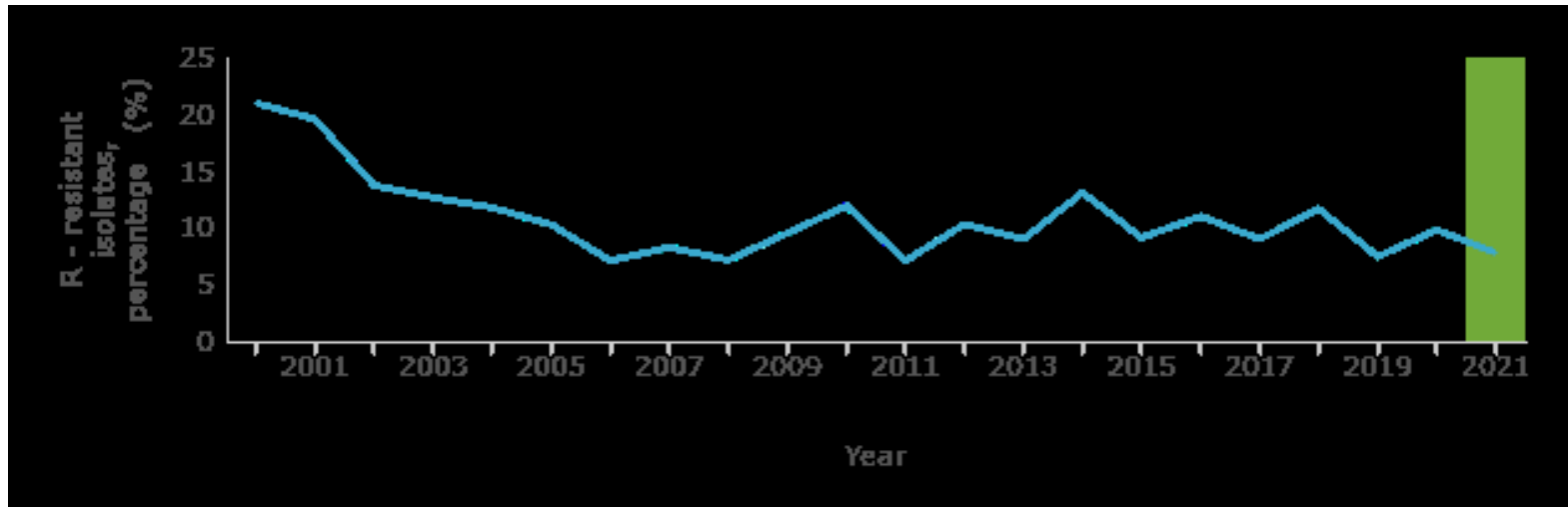
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>

Kakšen je (približno) delež MRSA v Sloveniji?

- 25%
- 2%
- 9%
- 30%

Delež MRSA v Sloveniji

Invazivni izolati 7,8%



<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>