



# Infekcijska klinika bere

## Izobraževalni seminar, 15.1.2019



asist. dr. Rajko Saletinger, dr. med.



**Antibiotic selection in the treatment of  
acute invasive infections by  
*Pseudomonas aeruginosa*:  
Guidelines by the Spanish Society of  
Chemotherapy**

Mensa J et al. Rev Esp Quimioter, 2018

# *Pseudomonas aeruginosa*

- G – nefermentativen bacil, ki ni del normalne mikrobiote zdravih ljudi,
- kolonizacija s *P. aeruginosa* je posledica sprememb v sestavi normalne mikrobiote zaradi antibiotičnega zdravljenja in/ali prisotnosti hude bolezni.
- do kolonizacije pride v prvih treh do petih dneh po izpostavitvi okolju z visokim ekpozicijskim pritiskom (npr. bolnišnično okolje, zlasti enote za intenzivno zdravljenje (EIZ)).

# Delitev okužb, povzročenih s *P. aeruginosa*

- **akutne površinske, neinvazivne okužbe pri bolnikih z ohranjeno imunostjo** (npr. ekterni otitis, perihondritis, keratitis ob uporabi kontaktnih leč),
- **akutne invazivne okužbe pri bolnikih s pomembno soobolevnostjo ali imunsko motnjo** (bakteriemija, HAP ali VAP, endokarditis pri IVDU, okužbe srčnih spodbujevalnikov, okužbe likvorskih obvodov, postoperativni meningitis, nekrotizirajoči enterokolitis pri nevtropeničnih bolnikih, UTI, nekrotizirajoči fasciitis, maligni eksteri otitis, okužbe CVK...),
- **kronične okužbe** (okužbe dihalnih poti pri bolnikih s cistično fibrozo, bronhiektazijami, KOPB).

# Antibiotiki z delovanjem proti *P. aeruginosa*

- **$\beta$ -laktamski antibiotiki**
  - penicilini (piperacilin/tazobaktam),
  - cefalosporini (ceftazidim, cefepim, ceftazidim/avibaktam, ceftolozan/tazobaktam)
  - karbapenemi (meropenem, imipenem)
  - monobaktami (aztreonam)
- **aminoglikozidi** (tobramicin, amikacin, gentamicin)
- **fluorirani kinoloni** (ciprofloksacin, levofloksacin)
- **kolistin**
- **fosfomicin**

# Intrinzična odpornost *P. aeruginosa*

- je v glavnem posledica izražanja:
  - inducibilne kromosomske AmpC  $\beta$ -laktamaze (omogoča naravno odpornost proti večini penicilinov in cefalosporinov),
  - konstitutivnih (MexAB-oprM) ali inducibilnih (MexXY) iztočnih črpalk.
- *P. aeruginosa* ima izredno sposobnost razvoja odpornosti na skoraj vse razpoložljive antibiotike, ki nastane zaradi selekcije mutacij v kompleksni mreži genov vključenih v razvoj odpornosti in njihovi regulaciji.

# Mehanizmi pridobljene odpornosti *P. aeruginosa*

- selekcija mutant s konstitutivno hiperprodukcijo (derepresijo) inducibilne AmpC kromosomske  $\beta$ -laktamaze,
- represija ali inaktivacija OprD porina,
- hiperekspresija ene izmed iztočnih črpalk,
- mutacije topoizomeraz,
- modifikacija lipopolisaharida.

Interakcija med vsemi temi možnostmi je kompleksa in pogosto prva mutacija facilitira selekcijo drugih, kar pogosto privede do MDR in XDR fenotipov.

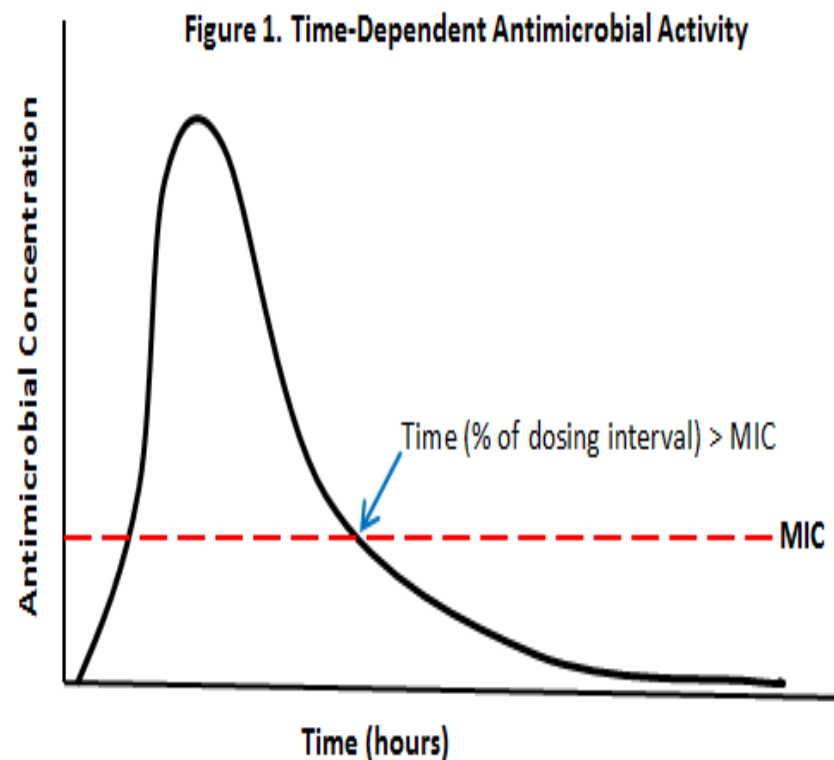
# Osnovna načela zdravljenja okužb, povzročenih s *P. aeruginosa*

- so enaka kot pri izboru izkustvenega ali usmerjenega antibiotičnega zdravljenja drugih okužb,
- pri izboru antibiotičnega zdravljenja med drugim upoštevamo:
  - MIK antibiotikov učinkovitih proti *P. aeruginosa*,
  - bakterijsko breme na mestu okužbe,
  - sposobnost razvoja mutacij in odpornosti pri *P. aeruginosa*.



# MIK antibiotikov učinkovitih proti *P. aeruginosa* (1.)

- koncentracije s katerimi opredeljujemo seve *P. aeruginosa* kot občutljive za  $\beta$ -laktamske antibiotike in aminoglikozide so 2 – 8x višje od tistih pri enterobakterijah → za učinkovito zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa* so potrebni visoki odmerki teh antibiotikov, tudi če je izolat opredeljen kot občutljiv.



## MIK antibiotikov učinkovitih proti *P. aeruginosa* (2.)

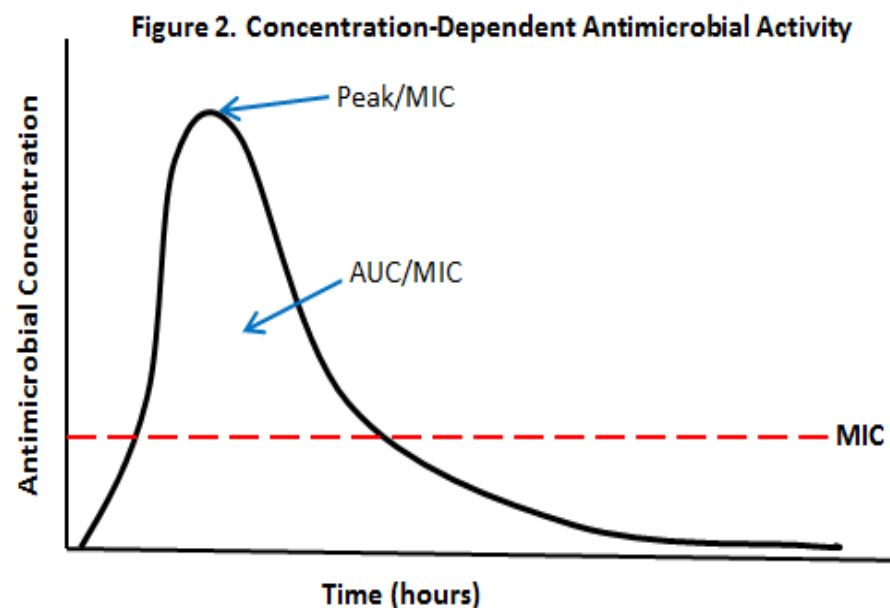
- pri hudih G – okužbah je potrebno za ozdravitev doseganje koncentracij, ki tekom celotnega odmernega intervala presegajo MIK za 4x.
- temu kriteriju lahko pri zdravljenju hudih okužb ali okužb z visokim bakterijskim bremenom, ki jih povzročajo MO z MIK  $\geq 4$  mg/L za  $\beta$ -laktamske antibiotike, zadostimo samo z visokimi odmerki, ki jih apliciramo v obliki **podaljšane** (3 – 4 urne) ali **kontinuirane** infuzije.

## MIK antibiotikov učinkovitih proti *P. aeruginosa* (3.)

- serumske koncentracije  $\beta$ -laktamskih antibiotikov so prve ure zdravljenja (dokler ne dosežejo stacionarnega stanja) nižje ob kontinuirani ali podaljšani infuziji kot ob 30 minutni aplikaciji – pomen **polnitvenega odmerka**.
- polnitveni odmerek – zgodaj dosežemo  $C_{max}$ , omogoča difuzijo prostega zdravila na mesto vnetja in kompenzira povečan  $V_d$  in očistek antibiotika v zgodnji fazi sepse.

# MIK antibiotikov učinkovitih proti *P. aeruginosa* (4.)

- pri aminoglikozidih je pomemben parameter učinkovitosti zdravljenja razmerje  $C_{max}/MIK$ ,
- največjo učinkovitost dosežemo ob razmerju  $C_{max}/MIK \geq 10$ .
- potrebno spremljanje tudi  $C_{max}$ .



# Pomen bakterijskega bremena

- **okužbe, povzročene s *P. aeruginosa* pri katerih lahko pričakujemo visoko bakterijsko breme:** pljučnica, gnojni traheobronhitis pri intubiranih bolnikih, sekundarni peritonitis, nevtropenični kolitis, okužbe kože in mehkih tkiv.
- problemi povezani z visokim bakterijskim bremenom:
  - zmanjša se intrinzična aktivnost večine antibiotikov,
  - sposobnost granulocitov, da izkoreninijo bakterije je saturabilna,
  - večja verjetnost razvoja odpornosti za večino protipsevdomonasnih antibiotikov, celo pri sevih z normalno hitrostjo spontanih mutacij (pojav odpornih subpopulacij).

# Ukrepi za zmanjšanje tveganja razvoja odpornih subpopulacij

- kontrola vira okužbe (npr. drenaža ognojkov, kirurško očiščenje ran, mrtvine),
- uporaba kombinacije antibiotikov,
- uporaba odmerkov in/ali poti aplikacije s katerimi lahko dosežemo koncentracijo antibiotika višjo od MIK za potencialno odporne mutante.

# Vloga kombiniranega antibiotičnega zdravljenja (1.)

- kombinacija  $\beta$ -laktamskih antibiotikov in aminoglikozidov kaže in vitro sinergističen učinek,
- večina raziskav pri bolnikih z bakteriemijo, povzročeno s *P. aeruginosa* ni pokazala statistično pomembnih razlik v preživetju bolnikov, ki so prejeli kombinirano terapijo v primerjavi s skupino, ki je prejela monoterapijo z  $\beta$ -laktamskim antibiotikom (pomanjkljivosti raziskav: retrospektivne, izvor UTI ali odstranjen kateter [blage okužbe, nizko bakterijsko breme], koncentracije AG niso bile optimizirane v prvih 24 – 48 urah).

## Vloga kombiniranega antibiotičnega zdravljenja (2.)

- optimizacija koncentracije AG je zelo pomembna, ker pri visokih koncentracijah sprožijo spremembe v prepustnosti zunanje membrane G – bakterij kar olajša prehajanje drugih antibiotikov v notranjost bakterijske celice.
- v večini primerov je zdravljenje izbora za okužbe, povzročene z na  $\beta$ -laktamske antibiotike občutljiv *P. aeruginosa* monoterapija z  $\beta$ -laktamskim antibiotikom, razen:
  - v prvih 72 urah, če okužba izpolnjuje kriterije hude sepse/septičnega šoka,
  - pri nevtropeničnih bolnikih,
  - pri okužbah OŽS in endovaskularnih okužbah.



# Vloga kombiniranega antibiotičnega zdravljenja (3.)

- O kombiniranem antibiotičnem zdravljenju moramo razmisliti tudi v primeru zmerne odpornosti *P. aeruginosa* proti  $\beta$ -laktamskim antibiotikom (MIK 2 – 4 krat nad mejno vrednostjo).
- V tem primeru lahko morebiten sinergizem z dodanim antibiotikom vzpostavi ponovno občutljivost izolata na  $\beta$ -laktamske antibiotike.

# Priporočila za izkustveno zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa*

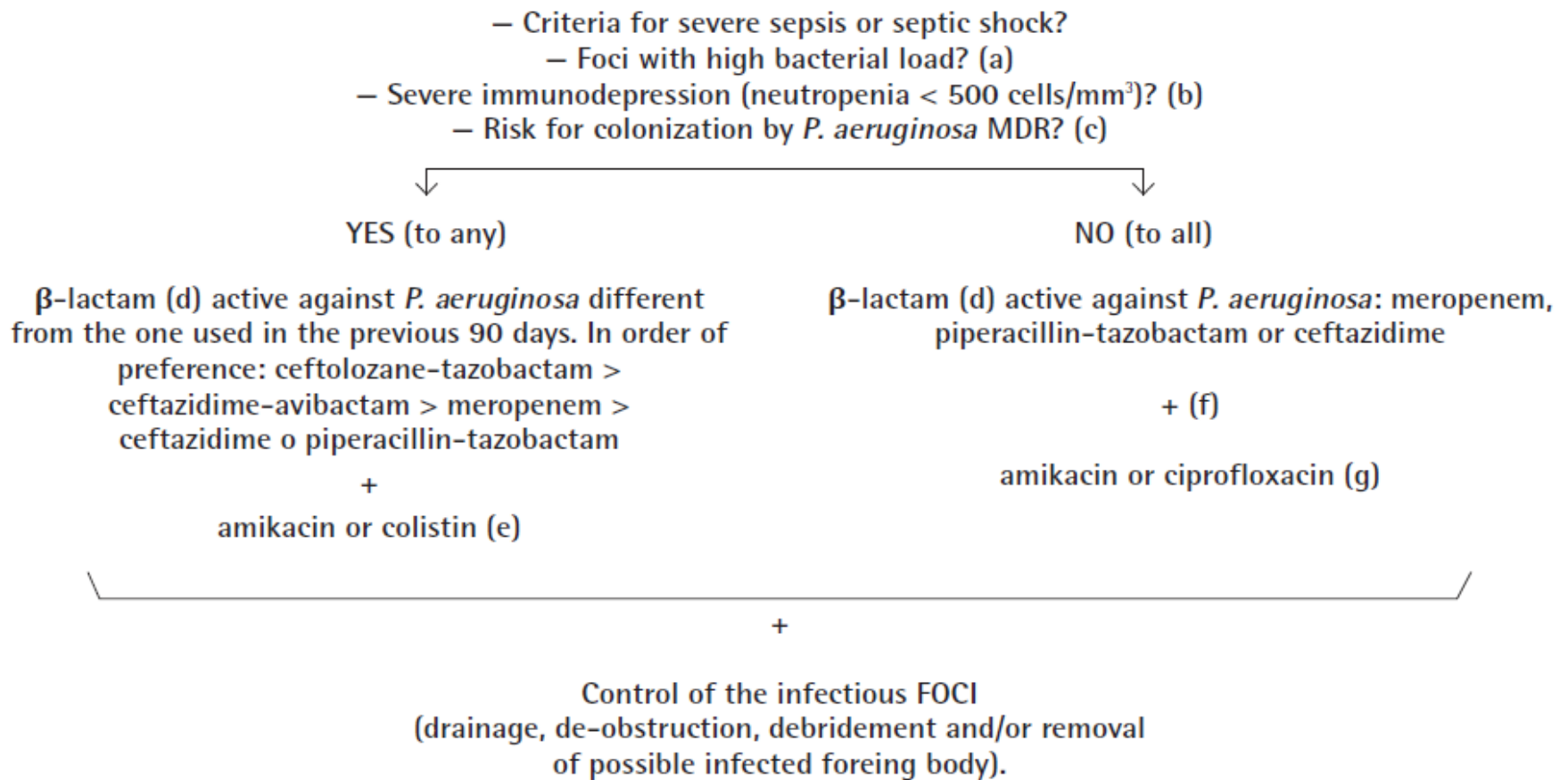


Figure 1

Election of empirical antibiotic treatment active against *P. aeruginosa*

# Priporočila za **izkustveno** zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa* (1.)

- pri izboru antibiotikov moramo upoštevati:
  - **težino okužbe** (sepsa/septični šok, huda motnja imunosti [nevtropenija], okužbe z visokim bakterijskim bremenom, ki ga ne moremo kirurško zmanjšati [obsežna pljučnica, pljučnica s kavitacijami])
  - **prisotnost nevarnostnih dejavnikov za okužbo z odpornimi sevi:**
    - zdravljenje s protipsevdomonasnimi  $\beta$ -laktami v zadnjih 30 – 90 dneh
    - hospitalizacija > 3 – 5 dni v enotah z visoko prevalenco ( $\geq 10$  – 20%) MDR/XDR *P. aeruginosa*,
    - predhodna okužba/kolonizacija z MDR/XDR *P. aeruginosa*.

# Priporočila za **izkustveno** zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa* (2.)

- **bolnik izpolnjuje enega izmed kriterijev**
- $\beta$ -laktam, ki ga bolnik v zadnjih 90 dneh ni prejemal + drug antibiotik,
- preferenčni vrstni red  $\beta$ -laktamov: ceftolozan/tazobaktam 1,5 – 3 g/8 ur (PI) – meropenem 2g/8 ur (PI) – ceftazidim 2g/8 ur (KI) – pip/tazo 4,5g/6ur (KI).
- drug antibiotik: amikacin 25mg/kg/dan ali kolistin 6 – 9 MU polnitveni odmerek nato 4,5MU/12 ur – izbor glede na lokalne epidemiološke razmere, predhodno kolonizacijo/okužbo.

# Priporočila za **izkustveno** zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa* (3.)

- **bolnik ne izpolnjuje nobenega izmed kriterijev in nima nevarnostnih dejavnikov za kolonizacijo z MDR/XDR sevi *P. aeruginosa***
  - zdravljenje pričnemo z  $\beta$ -laktamom (meropenem, ceftazidim, pip/tazo) samim (npr. okužba sečil, okužba CVK) ali v primeru okužbe z visokim bakterijskim bremenom v kombinaciji z amikacinom ali FQ.

# Priporočila za **izkustveno** zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa* (4.)

- po prejetju izvidov:
  - **okužba s *P. aeruginosa* potrjena**
    - ob ugodnem poteku lahko od 3. dne monoterapija z  $\beta$ -laktamom glede na antibiogram.
  - **okužba s *P. aeruginosa* ni potrjena**
    - ob ugodnem poteku lahko od 3. dne monoterapija z inicialnim  $\beta$ -laktamom,
    - ob negativnem brisu rektuma na prisotnost *P. aeruginosa* razmislek o prehodu na  $\beta$ -laktam brez protipsevdomonasnega delovanja.

# Priporočila za usmerjeno zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa* (1.)

- **okužba s sevom občutljivim za vse protipsevdomonasne  $\beta$ -laktame:**
- zdravila izbora: pip/tazo, ceftazidim, meropenem
- ceftolozan/tazobaktam 3g/8 ur – pri okužbah z visokim bakterijskim bremenom (VAP, huda pljučnica pri bolnikih s KOPB, pri bolnikih z bronhiektazijami, pljučnica s kavitacijami/nekrozo)

# Priporočila za usmerjeno zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa* (2.)

- okužba s sevom odpornim proti enemu izmed protipsevdomonasnih  $\beta$ -laktamov:
  - odpornost proti ceftazidimu in/ali pip/tazo
    - ceftolozan/tazobaktam (visoko bakterijsko breme), ceftazidim/avibaktam, meropenem (nizko bakterijsko breme – UTI, okužbe CVK).
  - odpornost proti meropenemu
    - ceftolozan/tazobaktam (visoko bakterijsko breme), ceftazidim, pip/tazo



# Priporočila za usmerjeno zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa* (3.)

- okužba s sevom odpornim proti meropenemu, ceftazidimu in pip/tazo ter občutljivim na ceftolozan/tazobaktam in ceftazidim/avibaktam
- pri teh sevih je MIK za ceftolozan/tazobaktam pogosto 2 – 4 mg/L – možno zdravljenje z visokimi odmerki – 3g/8 ur
- sevi, ki izločajo razred A karbapenemaz (KPC) so odporni proti ceftolozanu/tazobaktamu, ohranijo občutljivost za ceftazidim/avibaktam (2,5g/8 ur),
- če sev izloča metalobetalaktamazo: aztreonam + ceftazidim/avibaktam ± kolistin.

## Priporočila za usmerjeno zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa* (4.)

- ne glede na rezultate občutljivosti za  $\beta$ -laktamske antibiotike lahko pri bolnikih v septičnem šoku in pri nevtropeničnih bolnikih v prvih 48 – 72 urah usmerjenega zdravljenja dodamo še en antibiotik glede na rezultate občutljivosti:
  - ciprofloksacin 400 mg/8 ur,
  - tobramicin 8 mg/kg/dan,
  - amikacin 25 – 30 mg/kg/dan,
  - kolistin 4,5 MU/12 ur,
  - fosfomicin 16 – 24 g/dan (KI).

# Uporaba inhalatornih antibiotikov

- tobramicin, kolistin, aztreonam,
- indikacije:
  - obsežna prizadetost pljučnega parenhima ali pojav kavitacij na RTGp/c,
  - pljučnica povzročena z MDR sevi *P. aeruginosa*
- v bronhialnem mukusu in v tekočini pljučnih alveolov dosežemo do 100 krat višje koncentracije kot z i.v. aplikacijo – večja verjetnost izkoreninjenja mikroorganizmov tudi tistih, ki so in vitro odporni za določen antibiotik.

Table 3

Recommendations for antibiotic treatment of acute invasive infection produced by *P. aeruginosa*

1. Consider surgical control of the foci (drainage, debridement) and removal of any infected foreign body (catheter u others).
2. Include a  $\beta$ -lactam with activity against *P. aeruginosa*.
3. Choose the  $\beta$ -lactam having: a) the highest probability to achieve the optimal value of the adequate pharmacokinetic/pharmacodynamic index, and b) the lowest risk of selection/amplification of the resistant subpopulation.
4. For empirical treatment schedules, consider possible antibiotics associations during the first 48-72 h, in order to: rapidly decrease the bacterial population, avoid selection of resistant mutants (or resistant subpopulations in heteroresistant strains) and to increase the probability of the strain to be susceptible at least to one of the two antibiotics.
5. For directed treatment schedules, consider possible antibiotics associations if the infection presents criteria for severe sepsis or septic shock, in central nervous system infections, in endocarditis, in case of neutropenia ( $< 500/\text{cells}/\text{mm}^3$ ) and when *P. aeruginosa* is resistant to  $\beta$ -lactams.
6. Whatever antibiotic is chosen, it is essential to optimize the dose, route and way of administration. Consider the use of the inhalatory route in case of a severe respiratory tract infection or caused by a multidrug resistant strain.

# Odmerjanje antibiotikov pri zdravljenju okužb, povzročenih s *P. aeruginosa*

**Table 4**

**Initial posology of antibiotics with activity against *P. aeruginosa* for the treatment of severe infections**

Antibiotic	Posology
Ceftazidime	1-2 g loading dose + 6 g/24 h CI
Ceftazidime-avibactam	2/0.5 g/8 h EI
Piperacillin-tazobactam	2/0.25 g loading dose + 16/2 g/24 h CI
Ceftolozane-tazobactam	1/0.5 or 2/1 g/8 h EI
Aztreonam	1-2 g loading dose + 6 g/24 h CI
Meropenem	1-2 g loading dose + 2 g/8 h EI
Fosfomicin	2-4 g loading dose + 16-24 g/24 h CI
Colistin	6-9 MU loading dose + 4.5 MU/12 h
Ciprofloxacin	400 mg/8 h in 30-60 minutes
Levofloxacin	500 mg/12 h in 30-60 minutes
Tobramycin	8 mg/kg/24 h in 60 minutes
Amikacin	25 mg/kg/24 h in 60 minutes

# Epidemiološki podatki za Slovenijo

Antibiotik	Okrajšava	% S	% I	% R	Število prvih izolatov
Piperacilin-tazobaktam	TZP	90,8	/	9,2	4682
Ceftazidim	CAZ	91,8	/	8,2	4682
Cefepim	FEP	95,4	/	4,6	4382
Imipenem	IPM	89,7	1,3	9,0	4684
Meropenem	MEM	88,1	5,1	6,8	4682
Gentamicin	GM	92,7	/	7,3	4683
Amikacin	AN	93,2	2,2	4,6	4679
Ciprofloksacin	CIP	83,0	0,6	16,4	4684

