

# Antibiotska terapija bolničke pneumonije izazvane multirezistentnim uzročnicima

prof. dr Slobodan Janković  
XII Nedelja bolničke kliničke farmakologije  
28-29.novembar 2020.



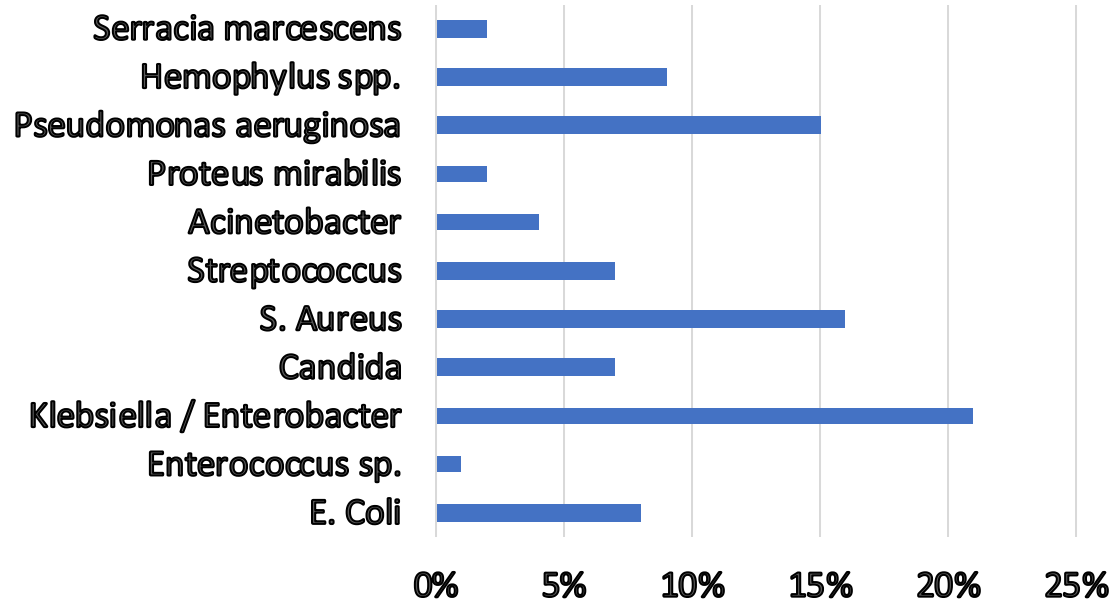
# Definicije bolničke pneumonije (HAP) i pneumonije kod pacijenata na veštačkoj ventilaciji (VAP)

- **Definicija pneumonije:** pojava novog infiltrata u plućima + klinički dokaz da je infiltrat infektivne prirode, što uključuje skori početak febrilnosti, pojavu gnojavog ispljuvka, leukocitoze i opadanja oksigenacije
- **Definicija HAP-a:** pneumonija koja nije bila u inkubaciji u vreme prijema u bolnicu i koja se javila najmanje 48 sati posle prijema
- **Definicija VAP-a:** pneumonija koja se javila >48 posle endotrahealne intubacije

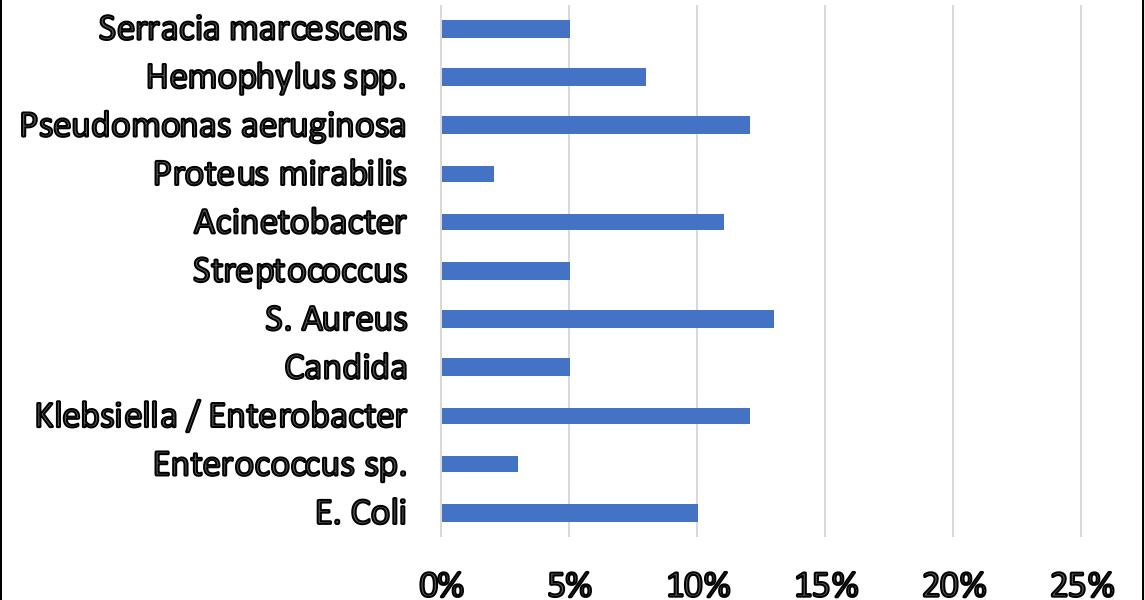
Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Sep 1;63(5):e61-111., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981759/>

# HAP: uzročnici

Uzročnici HAP-a u prvih 5 dana od prijema u bolnicu

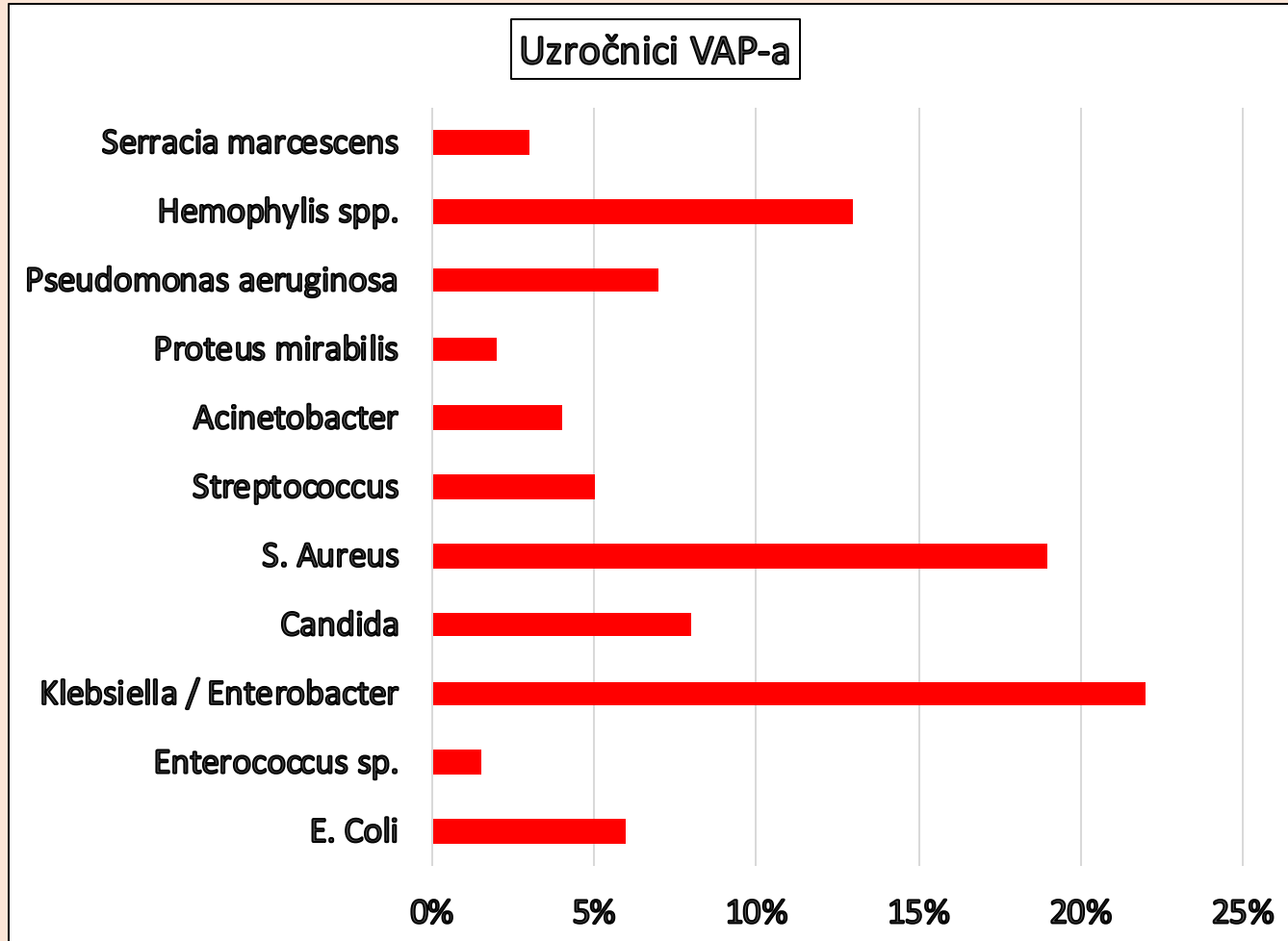


Uzročnici HAP-a u posle 5 dana od prijema u bolnicu



Walter J, Haller S, Quinten C, Kärki T, Zacher B, Eckmanns T, Sin MA, Plachouras D, Kinross P, Suetens C, Ecdc Pps Study Group. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. Eurosurveillance. 2018 Aug 9;23(32)., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092912/>

# VAP: uzročnici



Enne VI, Personne Y, Grgic L, Gant V, Zumla A. Aetiology of hospital-acquired pneumonia and trends in antimicrobial resistance. Current opinion in pulmonary medicine. 2014 May 1;20(3):252-8., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614243>

# Faktori rizika da HAP/VAP budu uzrokovani multirezistentnim sojevima

- VAP uzrokovan multirezistentnim sojevima
  - Primena antibiotika i.v. u poslednjih 90 dana
  - Septički šok
  - ARDS koji prethodi VAP-u
  - Više od 5 dana od prijema je nastao VAP
  - Dijaliza uvedena nedavno pre nastanka VAP-a
- HAP uzrokovan multirezistentnim sojevima
  - Primena antibiotika i.v. u poslednjih 90 dana
- MRSA VAP/HAP
  - Primena antibiotika i.v. u poslednjih 90 dana
- VAP/HAP uzrokovan multirezistentnim P. Aeruginosa
  - Primena antibiotika i.v. u poslednjih 90 dana

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Sep 1;63(5):e61-111., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981759/>

# Izbor antibiotika kod sumnje na VAP (prva linija)

- Primeniti lekove koji su delotvorni protiv *S. aureus*-a, *P. aeruginosa*, i drugih G- bacila kod svih pacijenata (piperacilin-tazobaktam, cefepim, levofloxacin, imipenem ili meropenem)
- Uključiti lek za MRSA (vankomicin ili linezolid) samo ako pacijent ima faktor rizika, ili nije poznato koliko MRSA-e ima u bolnici ili je više od 10%–20% izolata *S. aureus*-a rezistentno na meticilin
- Propisati dva leka (iz različitih grupa) koja deluju na *P. aeruginosa* ako: pacijent ima neki od faktora rizika za multirezistentan soj, ako je više od 10% G- izolata iz te intenzivne nege rezistentno na lek koji se planira u monoterapiji ili nema podataka o procentu rezistencije iz te intenzivne nege. Lekovi koji deluju na *P. aeruginosa*: piperacilin/tazobaktam, meropenem, imipenem ceftazidim cefepim, kolistimetat, ciprofloksacin, levofloksacin, amikacin, gentamicin, tobramicin.
- Ne davati aminoglikozide ako ima alternative
- Izbegavati kolistimetat ako ima odgovarajuće alternative

# Izbor antibiotika kod sumnje na HAP (prva linija)

- Primeniti lekove koji su delotvorni protiv *S. aureus*-a, *P. aeruginosa*, i drugih G- bacila kod svih pacijenata (piperacilin-tazobaktam, cefepim, levofloxacin, imipenem ili meropenem)
- Uključiti lek za MRSA (vankomicin ili linezolid) samo ako pacijent ima faktor rizika, ili nije poznato koliko MRSA-e ima u bolnici ili je više od 20% izolata *S. aureus*-a rezistentno na meticilin ili ima visok rizik od smrtnog ishoda
- Propisati dva leka (iz različitih grupa) koja deluju na *P. aeruginosa* ako: pacijent ima neki od faktora rizika za multirezistentan soj, ili ako ima visok rizik od smrtnog ishoda (postoji potreba za ventilatornom podrškom ili septički šok)). Lekovi koji deluju na *P. aeruginosa*: piperacilin/tazobaktam, meropenem, imipenem ceftazidim cefepim, kolistimetat, ciprofloksacin, levofloksacin, amikacin, gentamicin, tobramicin.
- Ne davati aminoglikozide kao jedini antipseudomonasni lek

# Patogen-specifična terapija

- MRSA – vankomicin ili linezolid
- *P. aeruginosa*: ne koristiti aminoglikozide u monoterapiji, zasnovati terapiju na osetljivosti. Dolaze u obzir: karbapenemi, ceftolozan/tazobaktam, piperacilin/tazobaktam, cefepim, ceftazidim, kolistimetat
- ESBL gram negativne bakterije: zasnovati terapiju na osetljivosti, karbapenemi, ceftolozan/tazobaktam
- *Acinetobacter*: ne koristiti tigeciklin, dolaze u obzir ampicilin/sulbaktam i karbapenemi, ako ima osetljivosti, inače kolistimetat
- Karbapenem-rezistentni patogeni: kolistin, ceftazidim-avibaktam



# Algoritam za empirijski izbor antibiotika kod sumnje na VAP

Primeniti inicijalno piperacilin-tazobaktam, cefepim, levofloxacin, imipenem ili meropenem

Dodati Vankomicin ili Linezolid, ako je pacijent primao antibiotik i.v. u poslednjih 90 dana, ili nije poznato koliko MRSA-e ima u bolnici ili je više od 10%–20% izolata *S. aureus*-a rezistentno na meticilin

Dodati još jedan od antipseudomonasnih antibiotika ako: pacijent ima neki od faktora rizika za MDR, ili ako je više od 10% izolata iz te intenzivne nege rezistentno na lek koji se planira u monoterapiji ili nema podataka o procentu rezistencije iz te intenzivne nege

Ako pacijent nema terapijski odgovor, nemamo izolovanog sigurnog uzročnika, posebno ako u prvoj liniji nije primenjen karbapenem, predložiti ceftolozan/tazobaktam

Antimicrobial prescribing: ceftolozane with tazobactam for treating hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia

Evidence summary Published: 18 December 2019 [www.nice.org.uk/guidance/es22](http://www.nice.org.uk/guidance/es22)

# Algoritam za empirijski izbor antibiotika kod sumnje na HAP

Primeniti inicijalno piperacilin-tazobaktam, cefepim, levofloxacin, imipenem ili meropenem

Dodati Vankomicin ili Linezolid, ako je pacijent primao antibiotik i.v. u poslednjih 90 dana, ili nije poznato koliko MRSA-e ima u bolnici ili je više od 20% izolata *S. aureus*-a rezistentno na meticilin ili ima visok rizik od smrtnog ishoda

Dodati još jedan od antipseudomonasnih antibiotika ako: je pacijent primao antibiotik i.v. u poslednjih 90 dana, ili ako ima visok rizik od smrtnog ishoda (postoji potreba za ventilatornom podrškom ili septički šok)

Ako pacijent nema terapijski odgovor, nemamo izolovanog sigurnog uzročnika, posebno ako u prvoj liniji nije primenjen karbapenem, predložiti ceftolozan/tazobaktam

UpToDate, www.uptodate.com ©2020

## Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults

**Author:** Michael Klompas, MD, MPH

**Section Editor:** Thomas M File, Jr, MD

**Deputy Editor:** Sheila Bond, MD

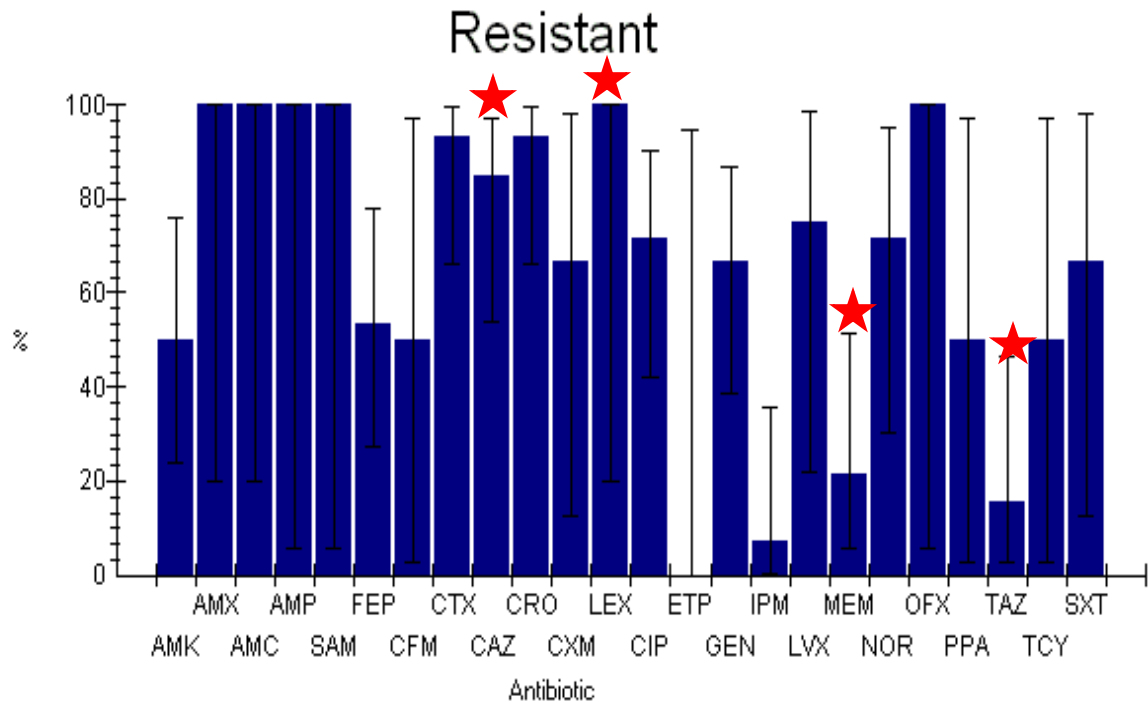
All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

**Literature review current through:** Mar 2020. | **This topic last updated:** Jul 10, 2019.

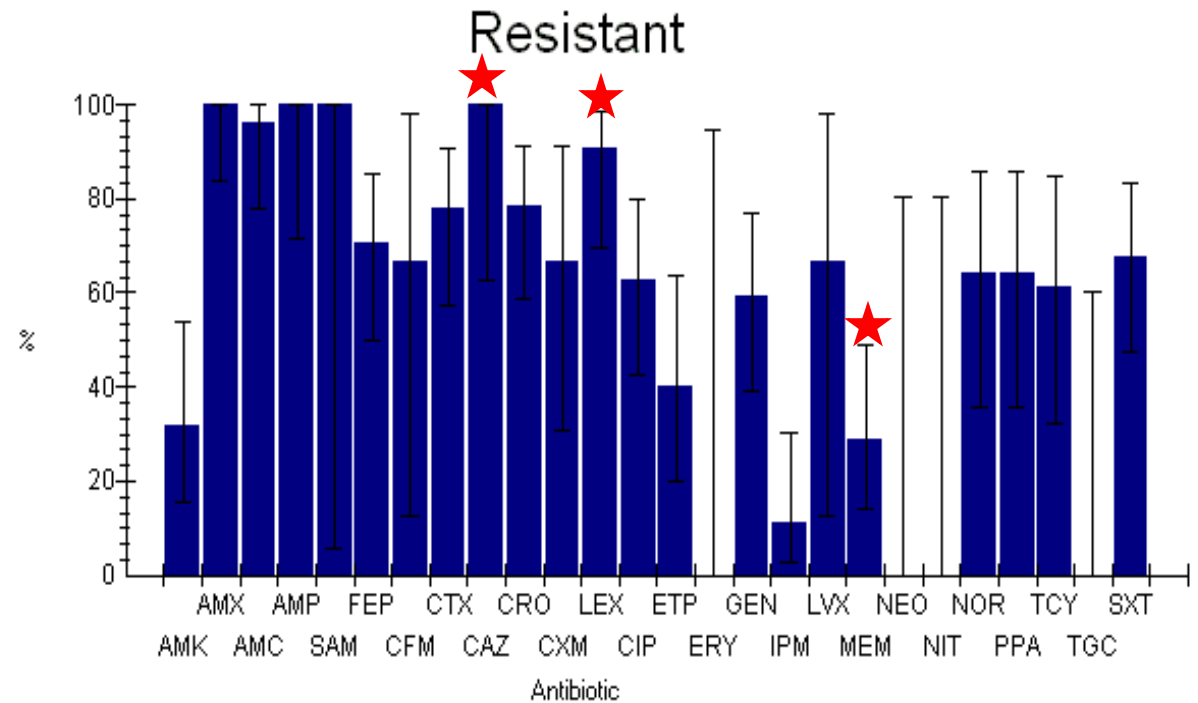
## Zastupljenost multirezistentnih, ekstremno rezistentnih, panrezistentnih sojeva, kao i MRSA u intenzivnim negama KC-a Kragujevac

Sve intenzivne nege KC-a Kragujevac, poslednjih 6 meseci 2019., veličina uzorka 605 izolata				
Izolat	Procenat MDR	Procenat XDR	Procenat PDR	Ukupan broj izolata
Staphylococcus aureus	30,4%	2,9%	0%	69
CoNS	85,7%	2,8%	0%	35
Enterococcus spp.	53,8%	12,8%	0%	39
Klebsiella spp.	38,3%	35,8%	1,2%	81
Enterobacter	26,6%	20%	10%	30
Proteus spp.	33,3%	27,1%	8,3%	48
Pseudomonas	19,1%	40,4%	6,1%	99
Acinetobacter	14,9%	80,3%	2,0%	147
E. coli	18,8%	7,5%	0%	53
Xantomonas	75%	25%	0%	4
Izolat	Procenat rezistencije na meticilin		Ukupan broj izolata	
Staphylococcus aureus	13,0%		69	
CoNS	2,9%		35	

# Rezistencija *P. Aeruginosa* i *Klebsiella* spp. Izolovanih iz svih vrsta uzoraka uzetih od pacijenata centralne intenzivne nege KC-a Kragujevac (2018. godina)



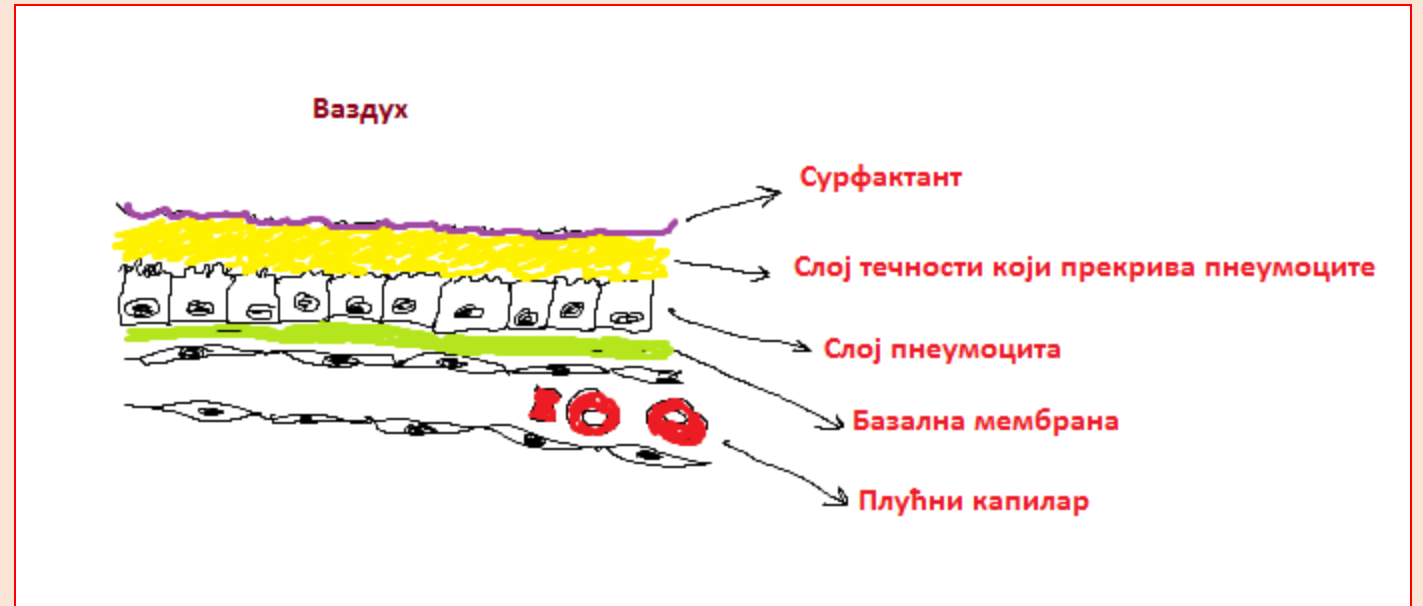
*Pseudomonas aeruginosa*, n=15



*Klebsiella* sp., n=28

# Mesto dejstva antibiotika u plućnom tkivu

- Ako je pneumonija izazvana ekstraćelijskim patogenima (što je slučaj kod bolničkih infekcija), za izlečenje je ključna koncentracija antibiotika u sloju tečnosti koji prekriva pneumocite (STPP, engl. Epithelial Lining Fluid, ELF)



# Penetracija antibiotika u STPP

- Velika varijabilnost postoji kod beta laktama:
- STPP/plazma odnos je 0.21 kod ceftazidima, a čak 1.04 kod cefepima; kod piperacilina i ampicilina je oko 0.5, ceftolozan 0.48, ceftarolin 0.23, meropenem 0.25, ertapenem 0.3, imipenem 0.44
- Dok je kod ostalih beta-laktama ovaj odnos veći kada postoji infekcija nego kod zdravih osoba, obrnuto je kod karbapenema

Onufrak, N. J., Forrest, A., & Gonzalez, D. (2016). Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clinical Therapeutics*, 38(9), 1930-1947.

Droege, M. E., Van Fleet, S. L., & Mueller, E. W. (2016). Application of Antibiotic Pharmacodynamics and Dosing Principles in Patients With Sepsis. *Critical care nurse*, 36(2), 22-32.

# Penetracija antibiotika u STPP

- STPP/plazma odnos kod vankomicina je između 0.18 i 0.5
- Kod fluorohinolona ovaj odnos je 1 i više!
- Kod aminoglikozida STPP/plazma odnos je u prvih 6 sati doznog intervala manji od 1, a kasnije veći od 1
- Linezolid: 1
- Kolistin: procene su između 0 i 4.6 (!?)

Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, Dhanani J, Andrews K, Ellwood D, Grimwood K, Roberts JA. Intrapulmonary pharmacokinetics of antibiotics used to treat nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacilli: A systematic review. International journal of antimicrobial agents. 2019 Mar 1;53(3):234-45.

# Pitanja

- Koji od navedenih antibiotika ima najbolju penetraciju u plućno tkivo?
  - Vankomicin
  - Ertapenem
  - Meropenem
  - **Cefepim**
  - Ceftazidim
- Koji od navedenih antibiotika se ne koristi u prvoj liniji lečenja bolničke pneumonije?
  - Piperacilin-tazobaktam
  - Meropenem
  - Levofloksacin
  - Cefepim
  - **Ceftolozan-tazobaktam**