



Racjonalna terapia zakażeń w OIT

w dobie narastającej oporności drobnoustrojów



Dr n med. Beata Mączyńska
Katedra i Zakład Mikrobiologii AM
we Wrocławiu

1

Antybiotykoterapia empiryczna

- Jest metodą leczenia zakażeń, w której kryterium doboru leku opiera się na udokumentowanych doświadczeniach klinicznych, wskazujących na skuteczność określonego leczenia w zakażeniach rozpoznanych na podstawie konkretnego obrazu klinicznego

2

Antybiotykoterapia celowana

- Jest metodą leczenia zakażeń, w której kryterium doboru leku opiera się wyniku badania mikrobiologicznego, pozwalającego na określenie czynnika etiologicznego zakażenia oraz oznaczenie jego wrażliwości *in vitro* na antybiotyki i chemioterapeutyki

3

Kryteria doboru antybiotyku do leczenia zakażeń

<u>terapia empiryczna</u>	<u>terapia celowana</u>
<ul style="list-style-type: none"> ■ umiejscowienie zakażenia (penetracja leku) ■ czynnik etiologiczny zakażenia (podejrzewany lub udokumentowany) <ul style="list-style-type: none"> ■ właściwości farmakokinetyczne leku <ul style="list-style-type: none"> ■ stan i wiek pacjenta ■ dostępność leku ■ bezpieczeństwo i wygoda stosowania <ul style="list-style-type: none"> ■ koszty terapii 	

4

Terapia empiryczna

Powinna być:

- racjonalna
- efektywna
- inna w zakażeniach szpitalnych i pozaszpitalnych
- tania

Nie powinna:

- indukować oporności
- selekcjonować szczepów opornych

5

Empiryczna antybiotykoterapia w zakażeniach szpitalnych musi brać pod uwagę:

- oporne na antybiotyki
- oporne na środki dezynfekcyjne
- specyficzne właściwości chorobotwórcze

Wyselekcjonowane drobnoustroje

6

Empiryczna antybiotykoterapia w zakażeniach szpitalnych musi brać pod uwagę:

Specyficzne czynniki ryzyka związane z:

- Ciężkim stanem pacjenta
- Opornością wyselekcjonowanych mikroorganizmów
- Charakterem praktyk lekarskich, które zwiększają prawdopodobieństwo zakażenia

7

Sukces kliniczny terapii zależy od:

- Wrażliwości czynnika etiologicznego zakażenia na antybiotyki
- Cech zjadliwości czynnika etiologicznego zakażenia
- Wyboru leku, jego właściwości (PK/PD) farmakokinetycznych i farmakodynamicznych
- Stanu odporności chorego

8

Problemy współczesnej antybiotykoterapii

- Zmniejszająca się liczba skutecznych leków
- Zmniejszające się zainteresowanie (nakłady) firm farmaceutycznych poszukiwaniem nowych cząsteczek o działaniu przeciwdrobnoustrojowym
- Niski poziom edukacji - zakażenia jako problem interdyscyplinarny a więc zaniedbany

9

ROZWÓJ OPORNOŚCI DROBNOUSTROJÓW

Wiąże się głównie z:

- wysokim zużyciem antybiotyków i powszechnym stosowaniem preparatów o bardzo szerokim spektrum działania
- hospitalizacją coraz większej liczby pacjentów w ciężkim stanie i w immunosupresji
- stosowaniem coraz bardziej zaawansowanych technik inwazyjnego leczenia i diagnostyki (cewniki, intubacja, przetoczenia krwi, preparaty krwiopochodne i krwiozastępcze)
- przedłużeniem czasu hospitalizacji pacjentów
- nieskuteczną polityką antybiotykową w szpitalach i słabym systemem kontroli zakażeń szpitalnych.

10

TENDENCJE EWOLUCYJNE DROBNOUSTROJÓW I ZWIĄZANE Z TYM PROBLEMY W ANTYBIOTYKOTERAPII

- Pojawianie się nowych czynników etiologicznych zakażeń i epidemicznych, wieloopornych klonów
- Rozprzestrzenianie znanych już mechanizmów oporności
- Pojawianie się i szybkie rozprzestrzenianie nowych mechanizmów oporności
- Coraz mniej skutecznych leków o dobrych parametrach efektywności i bezpieczeństwa

11

Oporność drobnoustrojów na antybiotyki i chemioterapeutyki

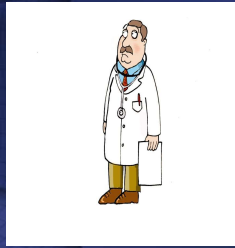
- **Oporność enzymatyczna**
β-laktamazy: penicylinazy, ESBL, AmpC, MBL, KPC, enzymy modyfikujące aminoglikozydy, acylaza chloramfenikolu
- **Oporność receptorowa**
zmiana miejsca docelowego działania leku: MRSA, PNSP, MLS_B, VRE, VRSA, oporność na fluorochinolony
- **Oporność transportowa**
efflux- aktywne wypompowywanie leku: tetracykliny, makrolidy, fluorochinolony, karbapenemy
mutacje porynowe np. oporność na karbapenemy u *Klebsiella i Pseudomonas*)

12

Kto i co przyczynia się do generowania oporności wśród drobnoustrojów?

13

Lekarz



- Pochopne włączenie antybiotyku do leczenia
- Nie dobrany do pacjenta i zakażenia sposób leczenia
- Dawkowanie bez uwzględnienia
 - MIC
 - kinetyki antybiotyku (PK/PD)
 - rodzaju i miejsca zakażenia
- Brak prawidłowych schematów terapii empirycznej
- Niewystarczające wykorzystanie diagnostyki mikrobiologicznej

14

Pacjent



- Wymuszanie antybiotykoterapii
- Niezdyscyplinowanie
- Obniżona odporność
- Kolonizacja opornymi szczepami (OIT, wielokrotna hospitalizacja)

15


Mikrobiolog



- Nie wykrycie czynnika etiologicznego
- Źle określony czynnik etiologiczny (kolonizacja, nosicielstwo)
- Brak oznaczenia MIC
- Wynik bez interpretacji
- Brak zestawień na temat oporności szczepów dla poszczególnych oddziałów niezbędnych do prawidłowej terapii empirycznej

16

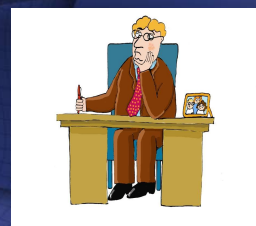
Farmaceuta



- Niedostateczna współpraca z Zespołem Terapeutycznym lub Komitetem ds. Zakażeń Szpitalnych
- Wydawanie antybiotyków bez recepty
- Brak raportów o zużyciu antybiotyków w szpitalu lub poszczególnych oddziałach

17

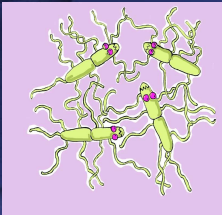
Dyrektor szpitala



- Małe zainteresowanie:
 - programem kontroli zakażeń szpitalnych
 - zespołem terapeutycznym
 - laboratorium mikrobiologicznym
- Brak przekonania dla prowadzenia racjonalnej antybiotykoterapii (nieznajomość ustawy)

18

Drobnoustroje



- Mutacje
- Geny oporności w:
 - transpozonach
 - integronach
 - kasetach genowych
- Przekazywanie genów oporności drogą
 - koniugacji
 - transformacji
 - transdukcji
- Tworzenie szczepów opornych pod wpływem antybiotyku:
 - selekcja
 - indukacja
 - derepresja
- Wytwarzanie biofilmu

19

Rozwój oporności bakteryjnej wśród szczepów pozaszpitalnych

Niekontrolowane stosowanie antybiotyków

- oporność paciorkowców i gronkowców na makrolidy (MLS_B)
- oporność pneumokoków na penicyliny (PRSP).

Nowe, inwazyjne kłony szczepów u pacjentów hospitalizowanych i nie hospitalizowanych

- pozaszpitalne, heterogenie metacyliinooporne szczepy gronkowców (CA-MRSA)
- inwazyjne, toksykogenne szczepy *Clostridium difficile* (CA-CDAD klon O27/NAP1).

20


Ewolucja oporności na makrolidy typu MLS_B u *Streptococcus pyogenes* izolowanych z zakażeń w Polsce



2 epidemiczne kłony odporne także na tetracykliny (40%) i ketolidy
(Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego K.Szczyża, E.Sadowy, W.Hryniewicz iwsp.)

21

Szczep *C. difficile* O27 / NAP1 (PCR ribotype O27; PFGE type NAP1)



- Od 2002 roku zanotowano epidemiczne przypadki CDAD z wysoką śmiertelnością i nawrotami w ponad 30 szpitalach Kanady. Nowy serotyp notowany jest obecnie w USA, Kanadzie i oraz Europie (Hiszpania, UK, Belgia, Holandia, Francja, Polska 2010)
- Produkuje trzy toksyny: A, B i toksynę binarną podobną do toksyny *C.perfringens* typu E (actinowswoista ADP-rybosyltransferaza)
- Wykazuje nadprodukcję toksyn (20 krotnie wyższy poziom produkcji niż u innych serotypów)
- Notuje się wysoką oporność tego patogenu na klindamycynę związaną z klonalnym rozprzestrzenieniem genów *ermB*, oraz oporność na fluorochinolony i metronidazol


22

Oporność *Streptococcus pneumoniae* (PNSP w tym PRSP)

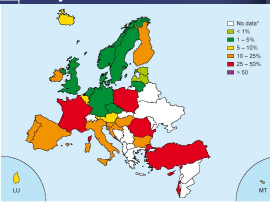
- Oporność na penicylinę – receptorowa mutacje białek wiążących penicylinę
- Szczepy wysoko-oporne na penicylinę to zazwyczaj szczepy wielooporne, które są równocześnie odporne na pozostałe β-laktamy oraz na tetracykliny, makrolidy, linkozamidy, kotrimoksazol, chloramphenikol
- Część szczepów PNSP (penicilin non-susceptible) jest nisko oporna 0,06 < MIC < 2 ug/ml (odpowiednie dawki β-laktamów w zależności od MIC)

23

Streptococcus pneumoniae – oporność w Polsce i Europie

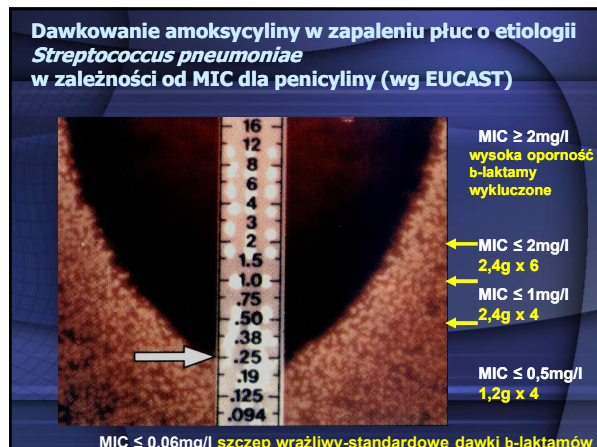


2007 Raport w programie EARSS *Streptococcus pneumoniae* PNSP



Wieloośrodkowe badania wrażliwości szczepów izolowanych w Polsce 1997-2005

24



25

NARASTANIE OPORNOŚCI U SZPITALNYCH SZCZEPÓW BAKTERII **GRAM-DODATNYCH**

- wielooporne szczepy *Streptococcus pneumoniae* (MR-PRSP)
- wielooporne szpitalne szczepy gronkowców MRSA i MRCNS
- pojawienie się ognisk szpitalnych *Enterococcus* opornych na glikopeptydy (VRE)
- Narastanie oporności na glikopeptydy- notowane przypadki gronkowców opornych VISA, VRSA
- Szczepy oporne na nowe antybiotyki synergid, linezolid, daptomycynę

26

STAPHYLOCOCCUS AUREUS - SZCZEPY HA-MRSA

- Epidemiczne kłony wyposażone w „pułapki genowe” np. kasety SCCmec zawierające transpozony, sekwencje insercyjne, warunkujące oporność na inne antybiotyki oraz antyseptyki (chlorheksydyna)
- W Europie częstość występowania MRSA w zakażeniach krwi w latach 1999-2007 wzrosła z 16% do 22% (dane EARSS)
- W Polsce wzrost liczby MRSA izolowanych na oddziałach zabiegowych z 16 % w latach 1999-2000 do 22 % w 2005 r. Obecnie lekki spadek 15% 2007 (EARSS)

Często wielooporne

- Tetracykliny
- Aminoglikozydy
- Makrolidy
- Linkozamidy
- Fluorochinolony
- Chloramfenikol
- Kotrimoksazol

2007 Raport w programie EARSS
Staphylococcus aureus MRSA

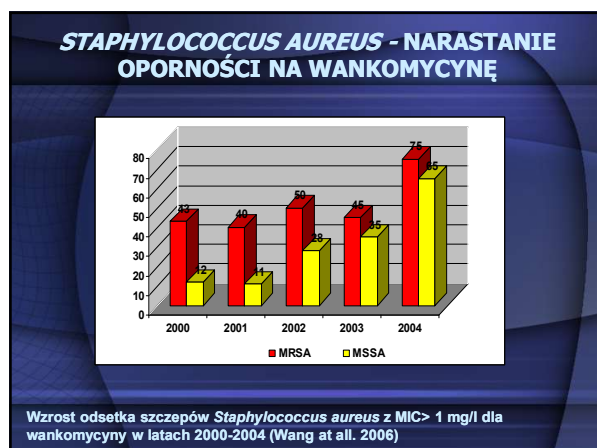
27

OPORNOŚĆ NA GLIKOPEPTYDY

- Oporność na glikopeptydy (VRE) jest związana z uzyskaniem przez szczep genu *vanA*, który koduje syntezę nowego białka. Oporność receptorowa. Białko to hamuje łączenie VA z jej miejscem docelowego działania
- W szczepach VRSA (2002 r.) nastąpiło przeniesienia genu *vanA* od *Enterococcus faecium* Szczepy
- VISA (1996 r.) o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę mają inny mechanizm oporności- transportowy. Jest to nadprodukcja prekursorów peptydoglikanu a tym samym utrudniony dostęp do komórki

2007 Raport w programie EARSS
Enterococcus faecium
VRE

28



29

Staphylococcus aureus – „ukryta oporność” - narastanie MIC

- Badaniem objęto wyniki kliniczne i mikrobiologiczne 30 pacjentów
- sepsa MRSA odzwierciedlała oporność na VA
- Znaczący związek pomiędzy niepowodzeniem terapii a MIC
- MIC $\leq 0,5$ = 55,6%; MIC 1-2 = 9,5% wyleczonych pacjentów (w obu przypadkach kategoria mikrobiologiczna wrażliwy)

Sakoulas at all. JCM 2004

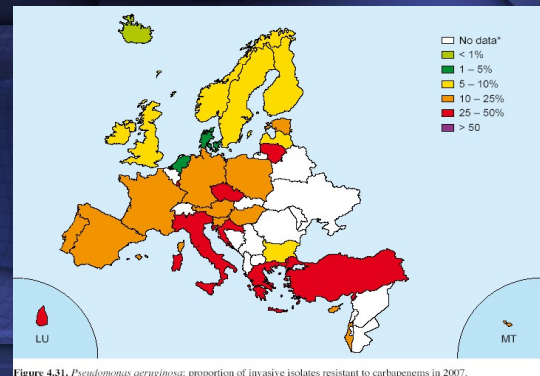
30

NARASTANIE OPORNOŚCI U SZPITALNYCH SZCZEPÓW BAKTERII GRAM-UJEMNYCH

- pojawianie się coraz większej ilości wariantów enzymów **ESBL**, w tym niewrażliwych na inhibitory i szczepów **ESBL+** opornych także na aminoglikozydy, chinolony i kotrimoksazol (**MDR**)
- rozprzestrzenianie się derepresorowanych enzymów **AmpC** oraz pojawienie się ich plazmidowych wariantów u pałeczek *Enterobacteriaceae*
- nowe warianty karbapenemazy **MBL** u *Pseudomonas* i *Acinetobacter* i wśród *Enterobacteriaceae* (**NDM-1**)
- pojawienie się karbapenemazy **KPC** i **CHDL (OXA-48)** u *Enterobacteriaceae* w Europie
- rozprzestrzenianie się epidemicznych klonów opornych na prawie wszystkie antybiotyki (**PDR**) i produkujących różne szerokok zakresowe enzymy.

31

2007 Raport w programie EARSS *Pseudomonas aeruginosa* oporność na karbapenemy



32

Nabyte MBL

- Po raz pierwszy w latach 1980-88 w Japonii u *Pseudomonas aeruginosa*, później u *Pseudomonas putida*, *Acinetobacter*, pałeczek *Enterobacteriaceae*
- W Europie w 1995-96 Portugalia, w Polsce w 2001 Zabrze – *Pseudomonas aeruginosa*
- Polska 2008 rok pierwsza izolacja karbapenemazy MBL u *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*- Bydgoszcz)

33

Klebsiella pneumoniae KPC w Polsce (głównie klon hyperepidemiczny ST 258 KPC-2, TEM-1, SHV-12)

- 1 izolacja Warszawa (Szpital MSWiA) maj 2008 – pacjent przeniesiony z innego szpitala. 3 izolaty od pacjenta (mocz, kał) i 1 ze środowiska (umywalka)
- czerwiec-grudzień 2008 -6 szpitali w Warszawie – 32 izolacje
- 2009-2010 kolejne izolacje - Warszawa i inne miasta-Wołomin, Zielonka, Konstancin, Gdańsk, Płock, Kielce, Radom, Olsztyn, Sochaczew, Dobrze, Pruszków, Maków Maz., Lublin, Otwock, Grudziądz, Katowice, Siemianowice Sl., Chęciny.
- Do tej pory ponad 200 izolacji (*Klebsiella*, *E.coli*, *Enterobacter*)
- Wysoka śmiertelność, zakażenia układowe, dróg moczowych, płuc (OIOM, OIT, Stacje dializ), szybkie rozprzestrzenianie w środowisku, rezerwuuar- przewód pokarmowy
- Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku identyfikacji w 202 szczepów bakteryjnych *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy typu KPC – Prof. Waleria Hryniewicz 2010 www.antybiotyki.edu.pl

34

BAKTERIE OPORNE NA WSZYSTKO – WHO ALERT 2010 ROK

„... w najbliższych latach możemy się spodziewać coraz większej ilości takich zmutowanych zarazków, ponieważ od dawna... nadużywa się antybiotyków. (...) Wynikiem takich działań jest szybszy rozwój nowych, zmutowanych bakterii, z którymi nie radzi sobie jeszcze współczesna medycyna.”

35

Nowe karbapenemazy MBL New Delhi Metallo β -laktamazy (NDM-1)

- Pierwsza identyfikacja w grudniu 2009 - *Klebsiella pneumoniae* izolowanej od pacjenta hinduskiego pochodzenia zamieszkałego w Szwecji. *Klebsiella* NDM-1 była przyczyną zakażenia dróg moczowych. Z kału izolowano także ten sam szczep a także szczep *E.coli* NDM-1 (Yong at all. 2009)
- Ogniska epidemiczne w Indiach i Pakistanie - niezwykle szybkie rozprzestrzenianie horyzontalne genów *bla*_{NDM-1}
- Kolejne izolacje w USA, Kanadzie a także w Europie (Wielka Brytania, Belgia)
- W Wielkiej Brytanii do tej pory odnotowano 37 przypadków (importowanych z Indii- głównie pacjenci dializowani), w Belgii przypadek śmiertelny – *E. coli* NDM-1 (pacjent hospitalizowany w Pakistanie)
- Szczepy NDM-1 + są oporne na wiele grup antybiotyków: wszystkie β -laktamy ale także na fluorochinolony i aminoglikozydy. Wrażliwość pozostaje na **kolistynie** i **tigecyklinie**

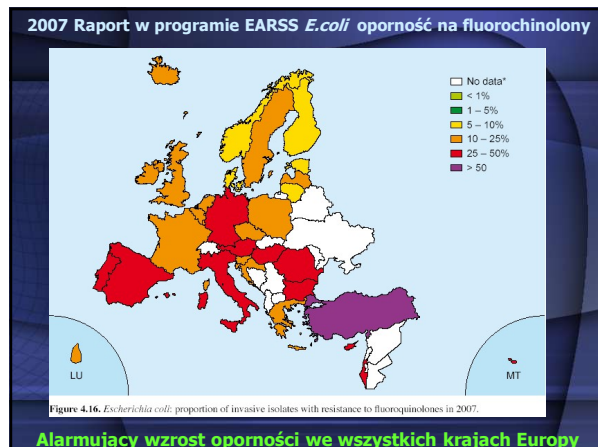
36

Wielooporne klony (MDR i PDR)

Pseudomonas aeruginosa
Acinetobacter baumannii Falagas et al. IJAA 2006
Klebsiella pneumoniae

- MDR - Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae* definiowane jako odporne na 5 z 7 klas antybiotyków: karboksypenicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy, chinolony, aminoglikozydy i kolistyny.
- PDR - Pandrug-resistant mogą być odporne na wszystkie 7 grup – wrażliwość na tigecyklinę (z wyj. *Pseudomonas*)
- Najczęściej na OIT izolowane z krwi, dróg oddechowych, cewników.
- Wiele różnych mechanizmów oporności
 - np. Tajwan – *Klebsiella pneumoniae* SHV-12 (ESBL), IMP-8 (MBL), wrażliwa tylko na tigecyklinę, kolistynę i fluorochinolony 2005.
 - Korea Południowa - *Klebsiella pneumoniae* DHA-1(AmpC plazmid) i TEM-1, CTX-M i SHV (ESBL) 2006.
 - Pseudomonas aeruginosa* wrażliwa tylko na kolistynę (Grecja 2005, Polska 2006)
 - Klebsiella pneumoniae* PDR wrażliwa tylko na tigecyklinę (Słowacja 2006)
 - Klebsiella*, *Enterobacter* OXA-48 Turcja (2006), Francja (2010)

37



38

NOWE ANTYBIOTYKI

- 1983-1987 - FDA, rejestracja 16 nowych antybiotyków
- 2002 – 2007 – rejestracja 4 synergid, tigecyklina, linezolid i daptomycyna (2 ostatnie o nowym mechanizmie działania)
- ceftarolina, cefbiprol (MRSA)
- Oporność na nowe antybiotyki już narasta
 - Synergid (chinupristynaB/dalfopristynaA) MLS_B
 - Linezolid – przy długotrwałej terapii mutacje w domenie V domenie rybosomalnego RNA 23S (liczba kopii zmutowanych genów wzrasta wraz z czasem leczenia). W przypadku *Enterococcus* ok. 2% szczepów opornych po leczeniu.
 - Tigecyklina - różne dane w zależności od regionu: Izrael tylko 22% szczepów *Acinetobacter baumannii* MDR było wrażliwych, W przypadku *Klebsiella* ok. 70 % szczepów wrażliwych (kryteria EUCAST). Oporność w przypadku *Pseudomonas aeruginosa*

39

Punkty graniczne wymagają korekty!

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

- Obowiązujące wg. kryteriów CLSI punkty graniczne dla antybiotyków, w obliczu narastającej oporności szczepów, są często zbyt optymistyczne!
- Wrażliwość *in vitro* nie przekłada się na efekt kliniczny.
- Zmienione punkty graniczne mogą być niższe niż początkowe – więcej szczepów określonych jako odporne
- Punkty graniczne dla nowych środków wymagają ponownego określenia punktów granicznych dla innych środków z tej samej klasy.
- Powstają nowe wskazania odnośnie podawania leku.
- Dawkowanie ulega zmianom.
- Nowe mechanizmy oporności wymagają ponownej oceny w kontekście punktów granicznych.

40

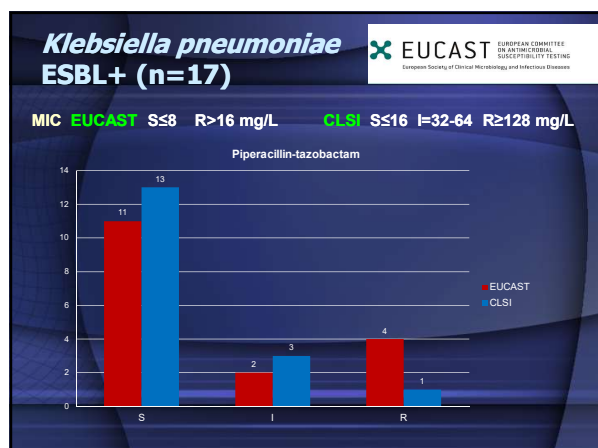
Oporność *Staphylococcus aureus* na glikopeptydy

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING

- Oznaczanie wrażliwości na glikopeptydy tylko metodami z MIC
- Obniżenie punktów granicznych dla glikopeptydów do 2 mg/l

Organizm	Antybiotyk	S	R
EUCAST	Vancomycin	S ≤ 2	R > 2
	Teicoplanin	S ≤ 2	R > 2
CLSI	Vancomycin	S ≤ 4	R ≥ 16
	Teicoplanin	S ≤ 8	R ≥ 32

41



42

EFEKTYWNIJ I TANIEJ JEST ZAPOBIEGAĆ NIŻ LECZYĆ

Najskuteczniejsze metody zapobiegania zakażeniom septycznym i infekcjom odcewnikowym :

- Obserwacje i kontrola ognisk zapalnych
- Właściwe zakładanie cewników naczyniowych
- Odpowiednia pielęgnacja miejsca wkłucia
 - np. zastosowanie łączników p/bakteryjnych ze srebrem ogranicza tworzenie biofilmu
- Kontrola wprowadzanych płynów - zachowanie zasad aseptyki przy przygotowaniu i podawaniu leków lub płynów infuzyjnych
 - Należy stosować zamknięte systemy do infuzji. Układy otwarte istotnie zwiększają częstość zakażeń odcewnikowych
 - Potwierdzono, że użycie zamkniętych systemów infuzyjnych zmniejsza częstość infekcji związanych z cewnikami o 60%.




Fig. 1. Open and closed infusions (1) - Infusion container, (2) - Open (3) - Infusion container, glass container with air filter, (4) - Closed (5) - Infusion container, (6) - Infusion container without air filter.

43

TERAPIA DOŻYLNNA POTENCJALNE MIEJSCA SKAŻENIA



Opakowanie płynu infuzyjnego i jego porty

Skażenie płynu infuzyjnego

Skażenie płynu infuzyjnego z lekiem

Nieszczelne połączenie z opakowaniem płynu infuzyjnego

Otwarty odpowietrznik w przyrządzie do przetoczeń

Przyrządy, dodatkowe porty

Zestaw do przetoczeń, dodatkowe porty

każdy z czerwonych punktów to miejsce potencjalnych wrót zakażenia systemu

Powierzchnia cewnika, miejsce wkłucia, skóra, pacjent

Cewnik naczyniowy, miejsce wkłucia, port do iniekcji, połączenie z cewnikiem

44

ZMIANA Z OTWARTEGO NA ZAMKNIĘTY SYSTEM INFUZYJNY o ponad 60% zmniejsza częstość występowania zakażeń odcewnikowych

Znaczna redukcja wskaźnika występowania zakażenia krwi (BSI) w badaniu we Włoszech (61%) po zamianie z otwartego na zamknięty system infuzyjny, potwierdzone w 3 innych krajach: Argentyna (64%), Brazylia (55%) i Meksyk (81%)

■ Faza Systemu otwartego ■ Faza systemu zamkniętego

BSI wskaźnik na 1000 dni z cewnikiem

Kraj	System	BSI wskaźnik	Redukcja (%)
Włochy ¹ (N=1132)	Otwarty	8.2	61%
	Zamknięty	3.5	
Argentyna ² (N=992)	Otwarty	6.5	64%
	Zamknięty	2.4	
Meksyk ³ (N=1096)	Otwarty	16.1	81%
	Zamknięty	3.2	
Brazylia ⁴ (N=1125)	Otwarty	6.5	55%
	Zamknięty	3.2	

1. Franco F et al. Epidemiol Infect. 2009 Jul;137(7):1041-8. Epub 2009 Jun 15.
2. Rosenthal VD, Maki DG. Am J Infect Control. 2006;37:135-141.
3. Bernal-Franco ML, et al. Journal of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2010; 9:5.
4. Salomao R. Braz J Infect Dis. 2009;13:330-340.

45

ŁĄCZNIKI PRZECIWBAKTERYJNE ZWALCZANIE BIOFILMU TECHNOLOGIĄ NANOSREBRA

- Łączniki pokryte substancją p/bakteryjną uwalniają srebro
- W badaniach in-vitro wykazano zdolności kompletnej eliminacji bakterii *Ps. aeruginosa*, *Enterob. cloacae*, *Staph. epidermidis*, *MRSA*, *E. coli*, *VRE* po 15 godzinach inkubacji
- Zdolność tą łącznik utrzymywał po 7 dniach użycia (ciągłego przepłukiwania)



In Vitro Studies of a Novel Antimicrobial Luer-Activated Needless Connector for Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection

D.G. Maki „In Vitro Studies of Novel Antimicrobial Luer-Activated Needless Connector for Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection”; Clinical Infectious Diseases 2010; 50(12):1580-1586



46

OPIEKA NAD MIEJSCEM WKŁUCIA

- Skóra
- Biomateriał

Cechy dobrego antyseptyku

- Wodny roztwór – niezgodności materiałowe – alkohol reaguje z biomateriałem
- Bezbarwny, niealergizujący, odporny na wpływ czynników fizycznych - światło
- Skuteczny wobec biofilmu
- Chlorheksydyna zalecenia 2002 – nietrwałość pod wpływem światła p-chloroanilina, wstrząsy anafilaktyczne

(Boehncke et al. 2003, Kramer et al. 1993, Ostad i Gard 2000, Kramer et al. 1998 , Oliviera et al. 2007)

47

OPIEKA NAD MIEJSCEM WKŁUCIA

- **Korelacja oporności na chlorheksydyne u MRSA**
Yamamoto T, Tamura Y, Yokota T: Antiseptic and antibiotic resistance plasmid in *Staphylococcus aureus* that possesses ability to confer chlorhexidine and acrinol, resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 2, 932–93.
- **Stefańska J, Młynarczyk G, Młynarczyk A, Starościak B, Łuczak M.: Oporność szczepów *Staphylococcus aureus* na czwartorzędowe sole amoniowe i chlorheksydyne, *Med Dośw Mikrobiol* 2002, 54, 191–7.**
- **Dichlorowodorek oktenidyny**
 - Szerokie spektrum (w tym bakterie produkujące śluz)
 - Nie drażniący skóry i błon śluzowych, działający kojąco na ewentualne mechaniczne uszkodzenia
 - Bezbarwny nie pozostawiający plam
 - Nie toksyczny , szybko działający
 - Chemicznie zabezpieczony przed kontaminacją

Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care: a double-blind, randomized, controlled trial Dettenkofer M, Wilson C, Gratwohl A et al. *Clin Micro Infect* Vol16, Issue 6, p. 600–606, June 2010

Octenidine hydrochloride for the care of central venous catheter insertion sites in severely immunocompromised patients. Tietz A, Frei R, Dangel M, Bolliger D, Passweg JR, Gratwohl A, Widmer AE. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Aug;26(8):703-7.

48

Zasady okołozabiegowej profilaktyki antybiotykowej

- Antybiotyk w profilaktyce powinien być podany standardowo w jednej dawce dożyłnej (*single shot*), zwykle ok. 30-60 min przed nacięciem, najczęściej podczas narkozy
- Dawka musi być dostosowana do masy ciała pacjenta i podana w czasie optymalnym do osiągnięcia maksymalnego stężenia terapeutycznego (wysycenia tkanek) w czasie zabiegu.
- Należy stosować preparaty bezpieczne, o najmniejszym potencjale selekcji szczepów.
- Powinny być tworzone procedury profilaktyki okołozabiegowej dostosowane do poszczególnych oddziałów, typów zabiegów i specyfiki pacjentów, zawsze w ścisłej współpracy z zespołem kontroli zakażeń, ordynatorem oddziału i pracownią mikrobiologiczną
- W przypadku skażonych ran i zabiegów w skażonym polu operacyjnym, wymagane jest podanie antybiotyku leczniczo a nie profilaktycznie
- Antybiotyk stosowany w profilaktyce nie powinien być z reguły używany na oddziale do leczenia.

49

Empiryczne leczenie zakażeń szpitalnych

Zalecane jest opracowanie schematów opartych o znajomość flory oddziału, uwzględniających leczenie skojarzone:

- Potęguje efekt bakteriobójczy
- Zapewnia szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego
- Zmniejsza ryzyko selekcji szczepów opornych

50

Empiryczne leczenie zakażeń szpitalnych

- Dane epidemiologiczne pozwalają na ustalenie najbardziej prawdopodobnego czynnika etiologicznego.
- Konieczna jest znajomość lokalnie występujących wzorów oporności na antybiotyki

51

Terapia de-eskalacyjna

Zastosowanie w terapii empirycznej antybiotyku o najszerszym spektrum aktywności

Korekta antybiotykoterapii w oparciu o wynik badania bakteriologicznego

52

Terapia sekwencyjna

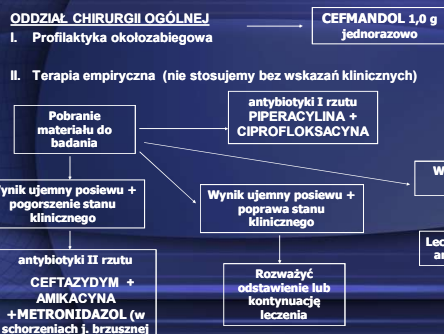
Antybiotyk podawany pozajelitowo

Antybiotyk podawany doustnie

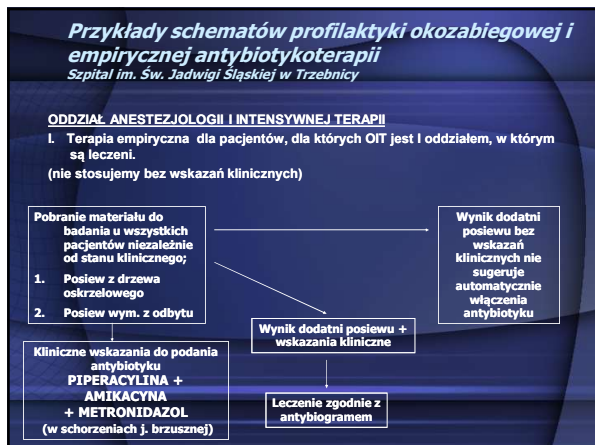
53

Przykłady schematów profilaktyki okołozabiegowej i empirycznej antybiotykoterapii

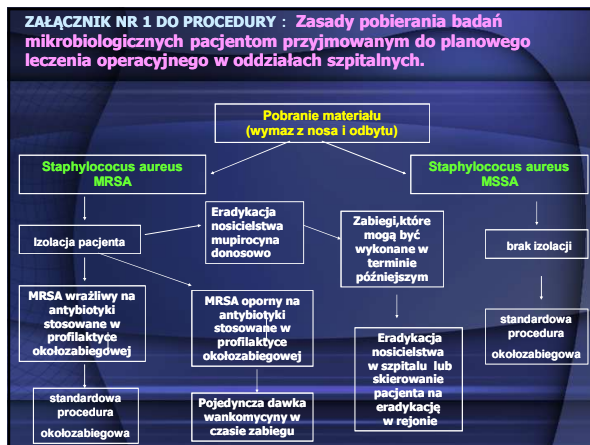
Szpital im. Św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy



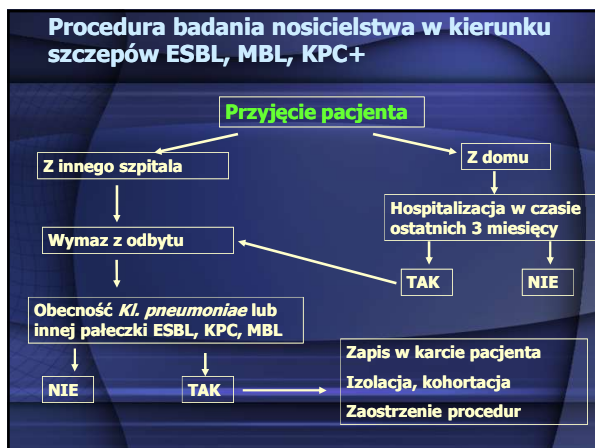
54



55



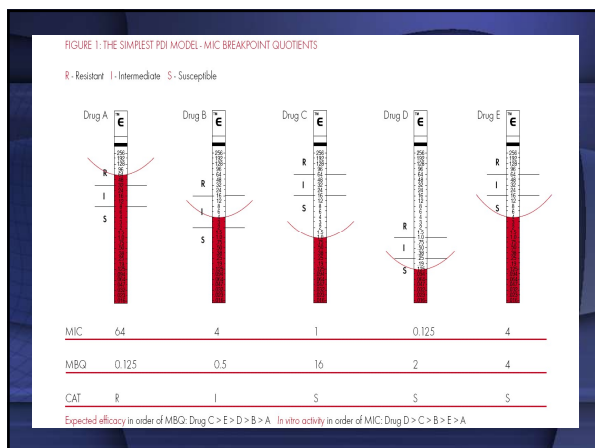
56



57

Leczenie ciężkich zakażeń w terapii celowanej wymaga oznaczenia MIC, określenia mechanizmu oporności i znajomości kryteriów PK/PD

58



59

indeks PK/PD
najprostsze określenie
prawdopodobieństwa sukcesu
terapeutycznego

MIC „breakpoint” / MIC
BP / MIC

Antybiotyki o najniższym MIC i
najwyższym BP/MIC wydają się być
najbardziej skuteczne

60

Antybiogram dla szczepu *Klebsiella pneumoniae* izolowanego z ropy

Antybiotyk/ chemioterapeutyk	MIC	Kategoria wrażliwości	Wartość graniczna(BP)	BP/ MIC
Amikacin	4	S	<=16	4
Amoxicillin/clavulanate	2	S	<=8	4
Ampicillin	16	R		
Aztreonam	2	S	<=8	4
Cefepim	2	S	<=8	4
Cefotaxime	4	S	<=8	2
Ceftazidime	1	S	<=8	8
Cephalothin	4	S	<=8	2
Ciprofloxacin	0,5	S	<=1	2
Gentamicin	2	S	<=4	2
Imipenem	1	S	<=4	4
Meropenem	1	S	<=4	4
Piperacillin	8	S	<=16	2
Piperacillin/tazobactam	4	S	<=16	4
Trimethoprim/sulfamethoxazol	2	S	<=2	1

61

Działanie przeciwbakteryjne leku funkcją czasu i stężenia

- Efekt działania zależy od czasu utrzymywania się antybiotyku powyżej MIC (**β -laktamy, makrolidy, linezolid, klindamycyna, kotrimoksazol**)

$T > MIC$
skuteczność jeżeli $T > MIC$ wynosi 40%

- Efekt działania zależy od stężenia antybiotyku i efektu poantybiotycznego (**aminoglikozydy, fluorochinolony, metronidazol**)

C_{max}/MIC

stosunek szczytowego stężenia leku po podaniu pojedynczej dawki do MIC
najlepsza skuteczność – jeżeli współczynnik jest ≥ 10

- Efekt działania zależy od czasu i efektu poantybiotycznego (**fluorochinolony, azytromycyna, tetracyliny, glikopeptydy**)

AUC / MIC

stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 h

62

Przyczyny niepowodzeń terapeutycznych w leczeniu zakażeń

- Zbyt późne podjęcie leczenia
- Nieprawidłowe rozpoznanie mikrobiologiczne (patogen lub lekowrażliwość)
- Zbyt małe stężenie antybiotyku w miejscu zakażenia
- Zmniejszona aktywność w miejscu zakażenia

63

Przyczyny niepowodzeń terapeutycznych w leczeniu zakażeń

- Brak chirurgicznego opracowania miejsca zakażonego
- Obecność ciała obcego
- Pacjent z niedoborami odporności leczony lekiem o działaniu bakteriostatycznym
- Selekcja lub indukcja szczepów opornych
- Nadkażenie patogenem opornym na stosowane leczenie antybiotykowe

64

RACJONALNA TERAPIA ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH POWINNA OPIERAĆ SIĘ NA:

- Rejestracji najczęstszych czynników etiologicznych zakażeń występujących w danym szpitalu na poszczególnych oddziałach
- Prawidłowo skonstruowanym szpitalnym receptariuszu leków i prawidłowo ustalonym zasadom profilaktyki okołoperacyjnej.
- Monitorowaniu mechanizmów oporności drobnoustrojów występujących w środowisku szpitalnym.
- Badaniu nosicielstwa w przypadku u pacjentów przygotowywanych do zabiegu lub przenoszonych z innych ośrodków szpitalnych.

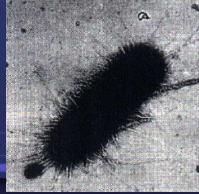
65

RACJONALNA TERAPIA ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH POWINNA OPIERAĆ SIĘ NA:

- Promowaniu terapii celowanej w oparciu o wynik badania mikrobiologicznego z oznaczeniem MIC dla poszczególnych antybiotyków.
- Umiejętnym stosowaniu terapii empirycznej w oparciu o odpowiednie schematy.
- Uwzględnieniu w schematach zasad terapii skojarzonej, de-eskalacyjnej, sekwencyjnej opartej na właściwych kryteriach doboru leku (PK/PD, farmakokinetyka, typ zakażenia)

66

**Dziękuję za
uwagę**



67