



JÖVŐKÖZPONTÚ ANTIINFEKTÍV TERÁPIA

FEKETE FERENC

HOGYI

*Centripetális erők – A SE ETK
Epidemiológiai tanszék VII.
infekciókontroll munkanapja
2019. május 7.*

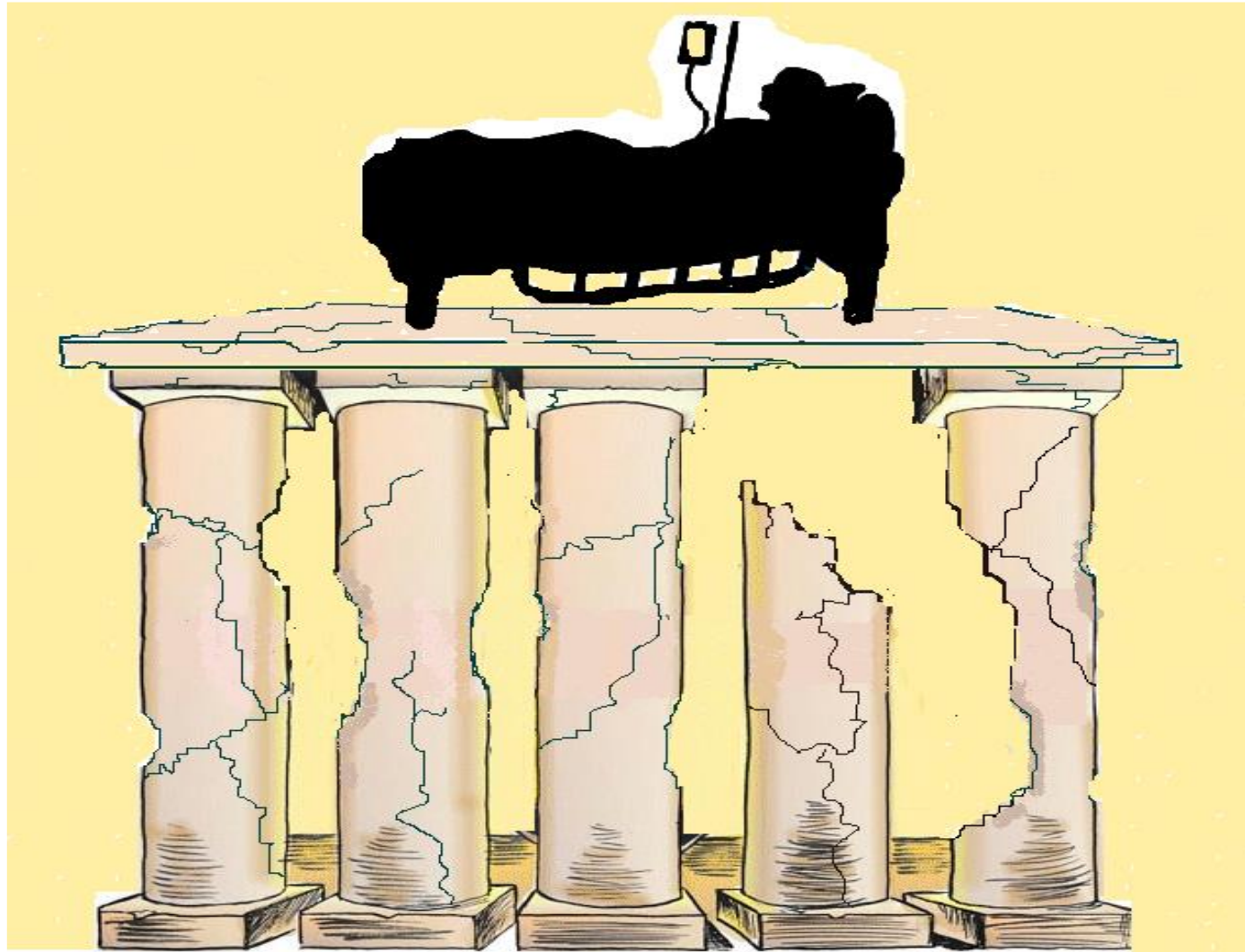
Az antibiotikum unikális gyógyszer

- a használat közben folyamatosan veszít hatékonyságából –ma működik, holnap akár nem
- már létezése előtt volt rezisztens baktérium
- átadható rezisztencia
- bárki használja – mindenkire hat
- közösségi bizalom/társadalmi kincs



Lechuguilla cave in Carlsbad Caverns in New Mexico

A modern orvostudomány a hatékony antibiotikum kezelésre épül

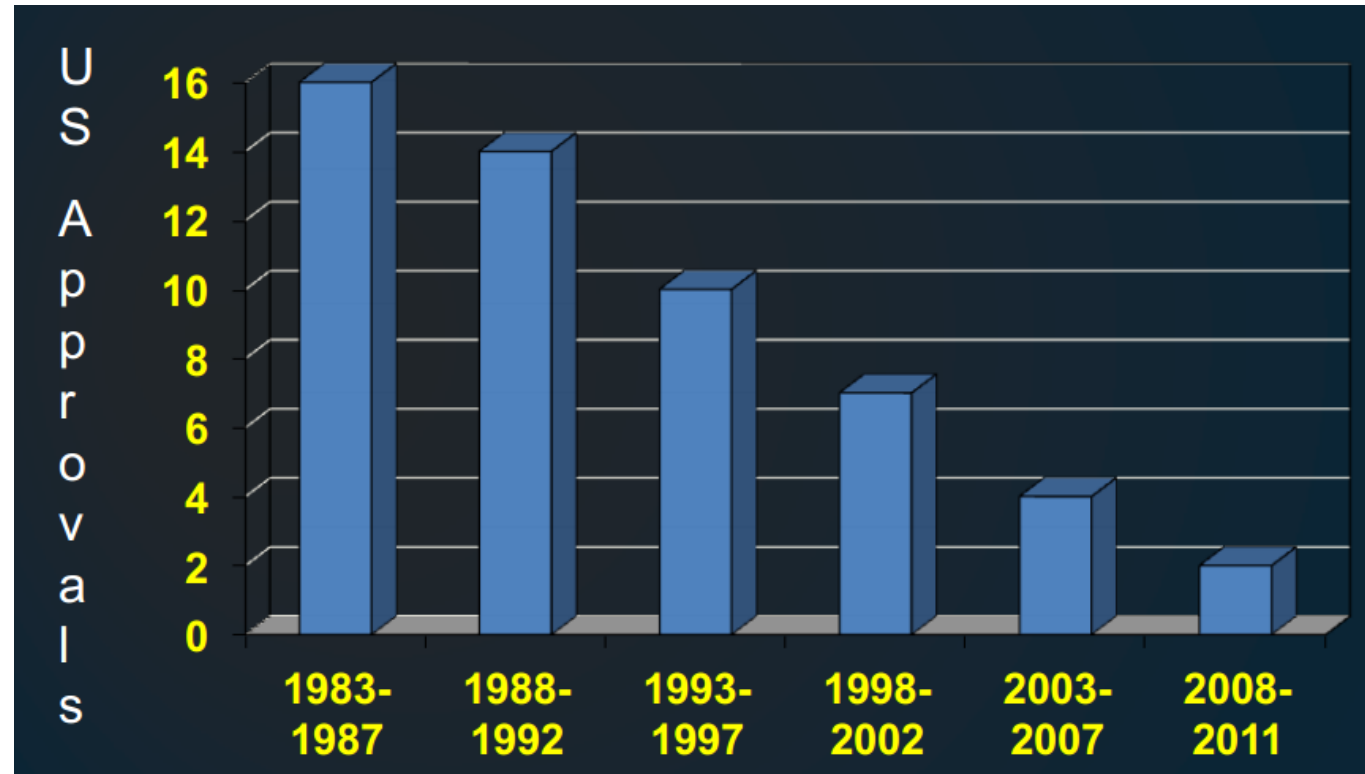


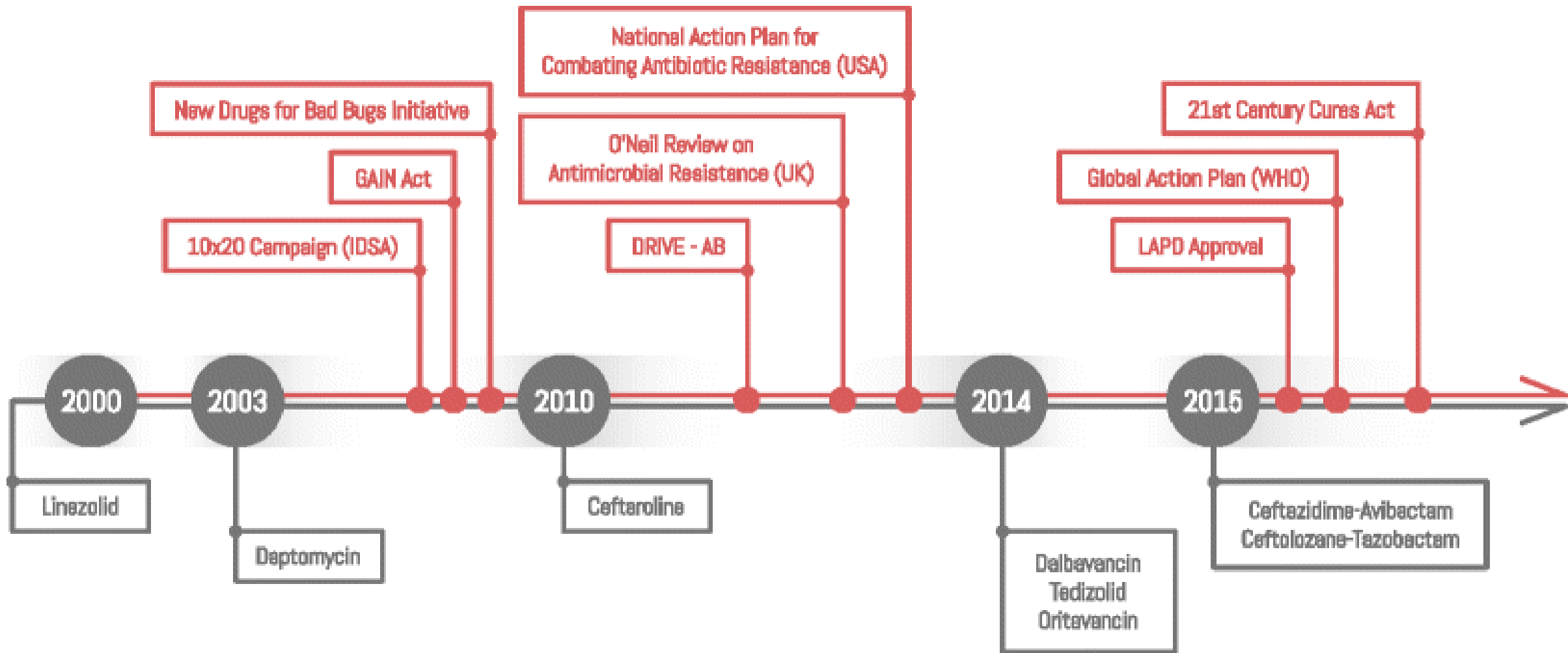
„Dry antibiotic pipeline”



Okok

- innováció hiánya
- mezőgazdasági alkalmazás
- helytelen humán felhasználás
- genetikai – mikrobiológiai





Sze-Ann Woon and Dale Fisher **Antimicrobial agents – optimising the ecological balance** *BMC Medicine* 2016;14:114
<https://doi.org/10.1186/s12916-016-0661-z>

Újabb antibiotikumok

- Nuzyra (omadacycline) – tetracycline
 - CABP, ABSSSI
- Xerava (eravacycline) – tetracycline
 - cIAI
- Zemdri (plazomicin) – aminoglycoside
 - cUTI
- Baxdela (delafloxacin) – fluoroquinolone
 - ABSSSI

Újabb antibiotikumok

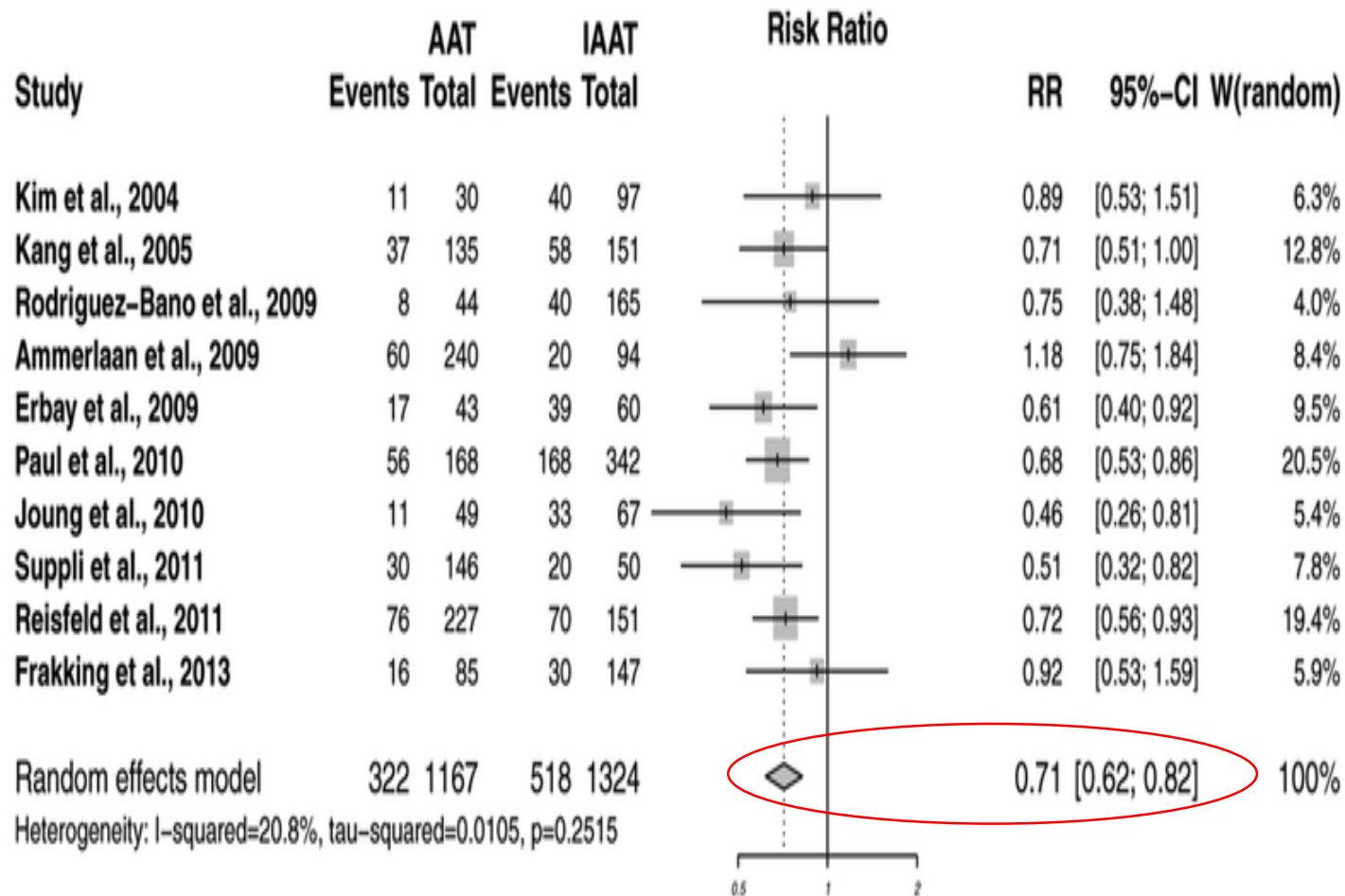
- Vabomere (meropenem+vaborbactam)
 - cUTI
- Avycaz (ceftazidime+avibactam)
 - cIAI, cUTI, HABP/VABP
- Dalvance (dalbavancin) – szisztémás lipoglycopeptide
 - ABSSSI
- Orbactiv (oritavancin) – szisztémás lipoglycopeptide
 - ABSSSI

Újabb antibiotikumok

- Sivextro (tedizolid phosphate) – oxazolidinone
 - ABSSSI
- Zerbaxa (ceftolozan+tazobactam)
 - cIAI, cUTI
- Dificid (fidaxomicin) – szűk spektrumú macrocyclicus antibiotikum
 - CDD
- Teflaro (ceftaroline) – cephalosporin
 - CABP, ABSSSI

Az alkalmazás problémái

Nem megfelelő atb választás hatása a mortalitásra súlyos sepsisben



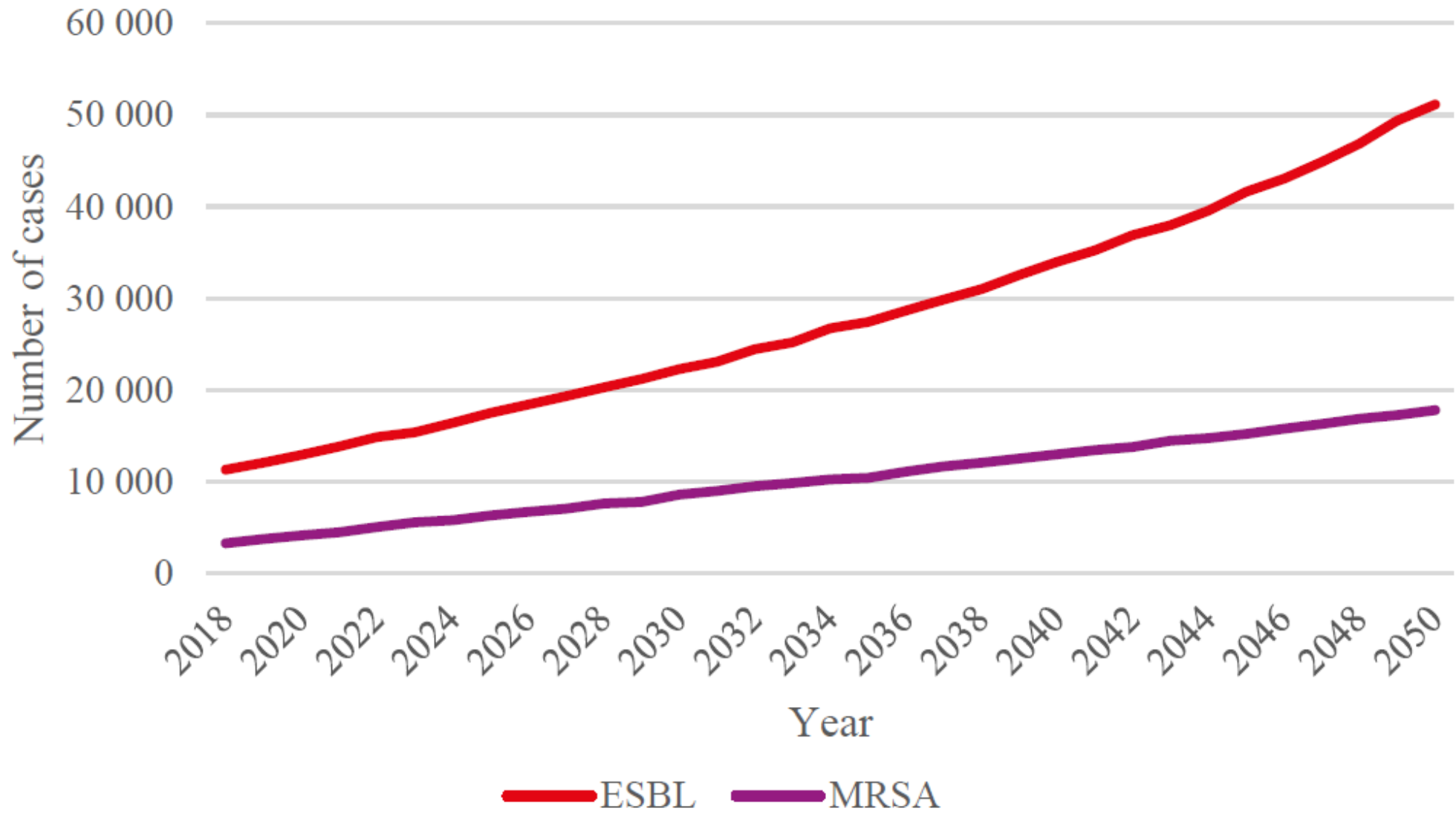
29%-al megnő a mortalitás!!!!

Marquet et al. Critical Care (2015) 19:63
DOI 10.1186/s13054-015-0795-y

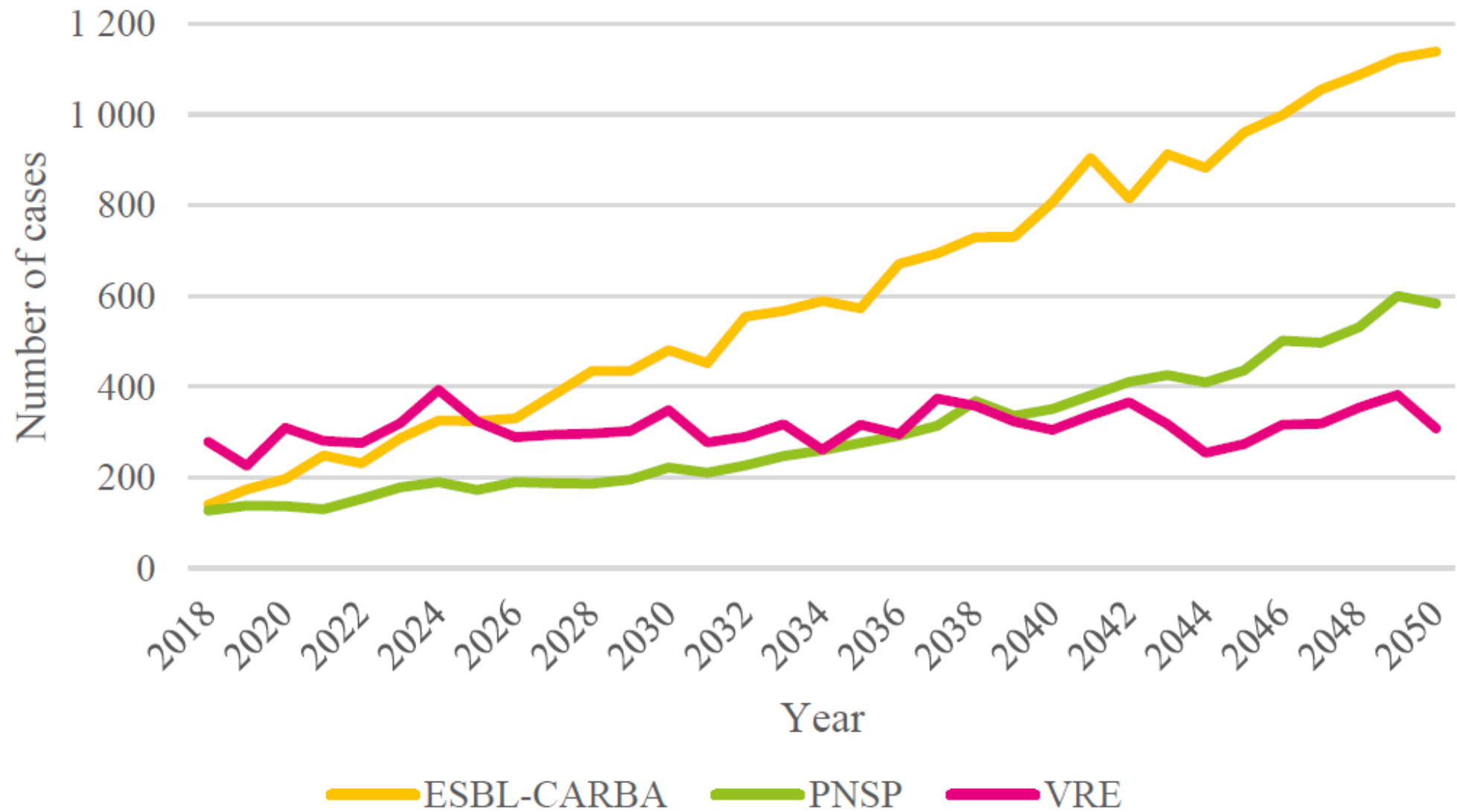
Mi a jövő?

- ha így folytatjuk néhány évtized múlva nem tudjuk kezelni a betegeket, de magunk is veszélyben leszünk
- a MDR TBC – „Ebola szárnyakkal”
- a poszt-antibiotikum korszak ijesztő lesz
- de lehet, hogy elkerülhető a katasztrófa?
- dogmák vagy evidenciák?

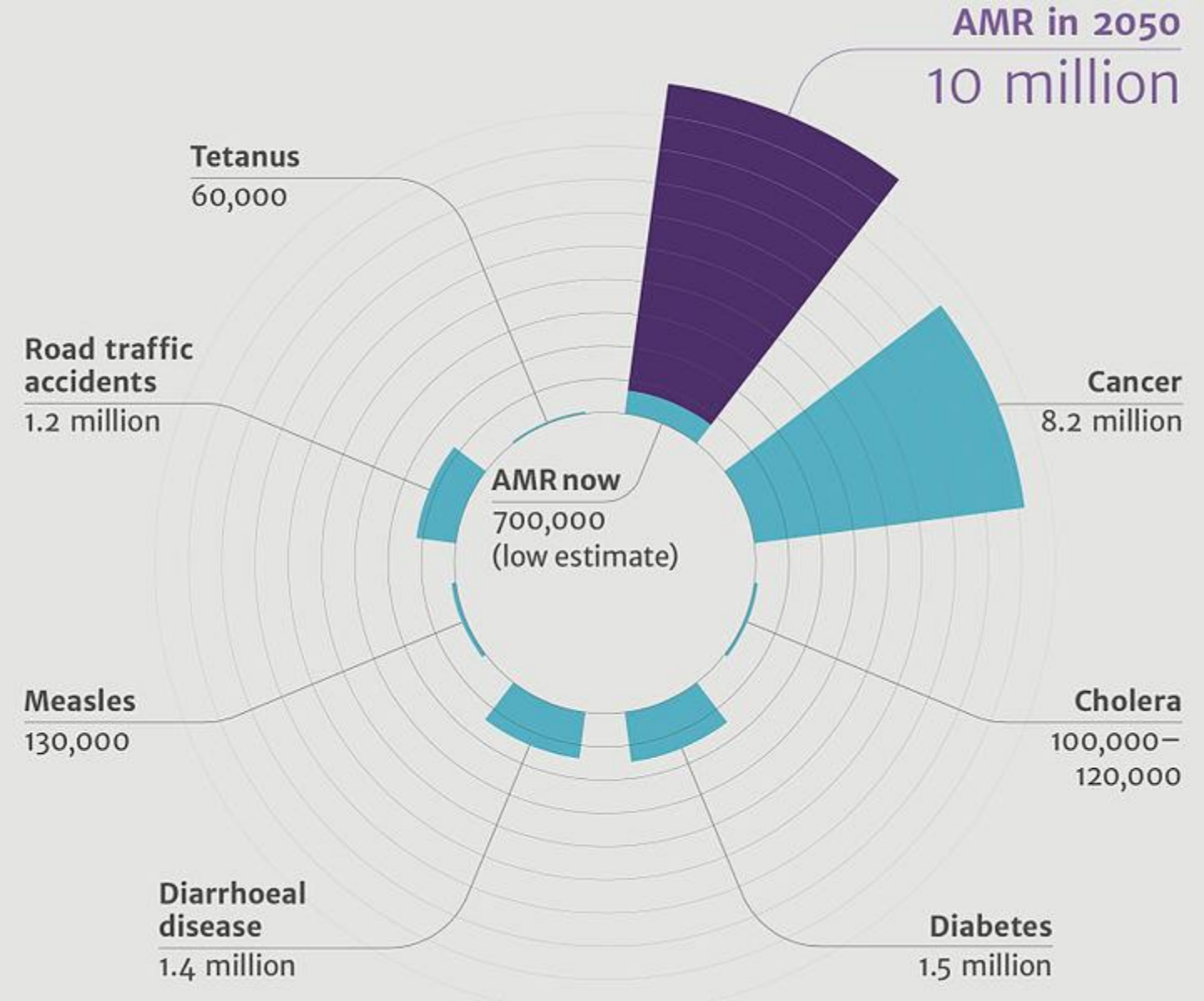




Future costs of antibiotic resistance. The Public Health Agency of Sweden, 2018



Future costs of antibiotic resistance. The Public Health Agency of Sweden, 2018



Mi a megoldás?

- Antibiotikum stewardship szemben a

„spirituális, rituális, habituális” antibiotikum alkalmazással

- Új antibiotikumok keresése innováció

Az összes stakeholder együttműködése elengedhetetlen

Társadalom – kormányok, hatóság

- Elfogadtatni, hogy a „mágikus” gyógyszer nem szükséges és nem is jó mindenre
- Elősegíteni az ismeretek elterjedését
- Tudomány, innováció támogatása
- Antibiotikumok törzskönyvezésének felülvizsgálata
- Használat kontrollja – humán alkalmazásban és állattenyésztésben egyaránt
- Új technológiák, automatizálás és gazdasági ösztönzők szükségesek, amelyek segítenek az antibiotikumok kifejlesztésében, helyes használatában és védelmezésében

Szakma

- Kutatás, rezisztencia monitorozás
- Evidenciák bemutatása
- Szakmai ajánlások (pl. műtéti profilaxis)
- Infekció kontroll minden szinten

Clinical Infectious Diseases

IDSA FEATURES



Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America^a

Lindsay E. Nicolle,¹ Kalpana Gupta,² Suzanne F. Bradley,³ Richard Colgan,⁴ Gregory P. DeMuri,⁵ Dimitri Drekonja,⁶ Linda O. Eckert,⁷ Suzanne E. Geerlings,⁸ Béla Köves,⁹ Thomas M. Hooton,¹⁰ Manisha Juthani-Mehta,¹¹ Shandra L. Knight,¹² Sanjay Saint,¹³ Anthony J. Schaeffer,¹⁴ Barbara Trautner,¹⁵ Bjorn Wullt,¹⁶ and Reed Siemieniuk¹⁷

Antibiotic prescription for febrile children in European emergency departments: a cross-sectional, observational study



Josephine van de Maat, Elles van de Voort, Santiago Mintegi, Alain Gervaix, Daan Nieboer, Henriette Moll, Rianne Oostenbrink, on behalf of the Research in European Pediatric Emergency Medicine study group*

Summary

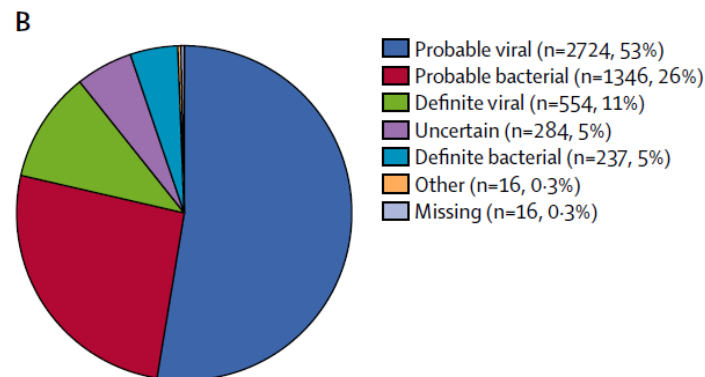
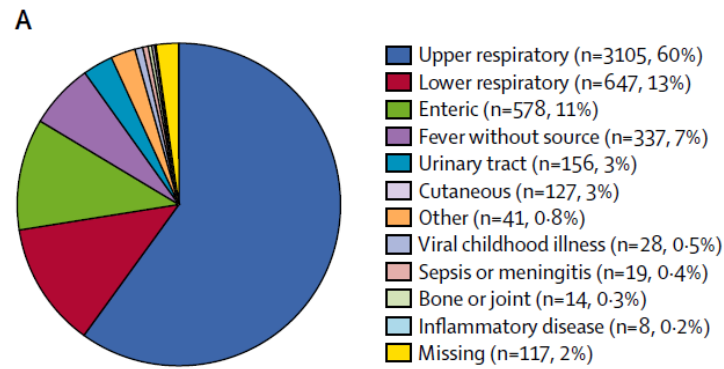
Background Prevalence of serious bacterial infections in children in countries in western Europe and the USA is low. Antibiotic stewardship aims at a more rational use of antibiotics but information on the frequency of antibiotic prescription to children in emergency departments is scarce. We aimed to quantify and explain variability in antibiotic prescription in children attending European paediatric emergency departments.

Lancet Infect Dis 2019

Published Online

February 28, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30672-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30672-8)



	Proportion of children prescribed antibiotics	Proportion of prescriptions for second-line antibiotics	Children with missing data
Total population	1454/4560 (32%)	893/1454 (61%)	61/4560 (1%)
Per country			
Turkey	450/708 (64%)	363/450 (81%)	46/708 (6%)
UK	57/145 (39%)	45/57 (79%)	1/145 (1%)
Hungary	41/111 (37%)	29/41 (71%)	4/111 (4%)
Italy	149/446 (33%)	120/149 (81%)	6/446 (1%)
Romania	87/282 (31%)	81/87 (93%)	2/282 (1%)
Spain	161/631 (26%)	68/161 (42%)	..
Portugal	177/698 (25%)	56/177 (32%)	2/698 (<1%)
Denmark	6/24 (25%)	2/6 (33%)	..
France	208/926 (22%)	70/208 (34%)	..
Netherlands	37/161 (23%)	18/37 (49%)	..
Switzerland	81/428 (19%)	41/81 (51%)	..

Countries are ordered from high to low percentage of antibiotic prescriptions. Second-line antibiotics are represented as percentage out of the total number of antibiotic prescriptions per country.

A napi praxisban

- megalapozott diagnózis
- mintavétel az antibiotikum kezelés előtt, releváns helyről
- hatékony és gyors diagnosztika – képalkotó, biomarkerek, etiológia (tenyésztés, PCR, stb.)
- ne csak a terápiás válaszban higgyünk – kövessük az ajánlásokat!

Ne használj antibiotikumot, ha nincs vagy minimális a hatás!

Nincs hatás

- Egyszerű nátha
- Tonsillitis – ha Strep. neg.
- bronchiolitis

Minimális vagy nincs hatás

- Sinusitis maxillaris
- Torokgyulladás – ha Centor <3, Strep. neg.
- Otitis media acuta 2 év felett, 1-2 év féloldali

Csökkenti a tüneteket vagy a szövődményeket

- alsó húgyúti infekció
- Torokgyulladás – ha Strep. + vagy Centor >3
- Bizonyos bőr és lágyrész fertőzések
- AOM <1 év, vagy kétoldali, vagy súlyos, perforált

Életmentő

- meningitis
- septicaemia
- pneumonia
- erysipelas, fasciitis
- pyelonephritis

Napi gyakorlat

- az elkezdett empirikus kezelést értékeljük 48-72 óra múlva és merjünk váltani!
- eleve szűk spektrumú kezelés, ha ezt megfelelő evidenciával tudjuk alátámasztani
- ha lehet orálisan kezelni, akkor azt kell választani – ha nem, akkor mihamarabb váltás

Nom, nom, nom...

És váltunk? Nem, rendületlenül folytatjuk



- pedig közben kiderült, hogy már elkezdni se kellett volna
 - mert nem volt bakteriális betegsége – mire akarunk hatni?
 - viszont akarjuk vagy sem, hatunk a saját flórájára – rezisztencia driver

MIÉRT FOLYTATJUK?

- félelemből – hátha mégis?
- félünk a rezisztenciától? – éppen ezzel fokozzuk a veszélyt
- **rossz gyakorlat**

Az „antibiotikum kúra” még érvényes?

- „nem szabad abbahagyni, mert rezisztenciát generál” – **semmilyen evidencia nem támasztja alá**
- a hosszú (felesleges) alkalmazás rezisztens törzseket szelektál

„A kúrát be kell fejezni!” – az antibiotikumok megőrzésének legnagyobb akadálya

- tévhit, mely mélyen beágyazódott a szakmán és a társadalmon belül is, pedig nincs evidencia rá
- új stratégia kell
 - point-of care tesztek
 - halasztott felírás
 - 48-72 óra múlva újraértékelés
- **a megszakított kezelés veszélytelen, szemben a felesleges kezeléssel**

Meddig kezelünk egy bakteriális beteget?

- Kr.u. 321. Nagy Konstantin római császár – vasárnap pihenőnap
- 1698 éve ez a referencia – 1-2-3 hetes kezelések?
- evidencia?
- a legtöbb közlemény igazolja, hogy a rövidebb kezelések legalább olyan hatékonyak – mellékhatás pedig kevesebb
- hol a végpont? – jelek és tünetek vezérlik

Brendan J McMullan et al.: Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children Lancet Infect Dis 2016;16: e139–52

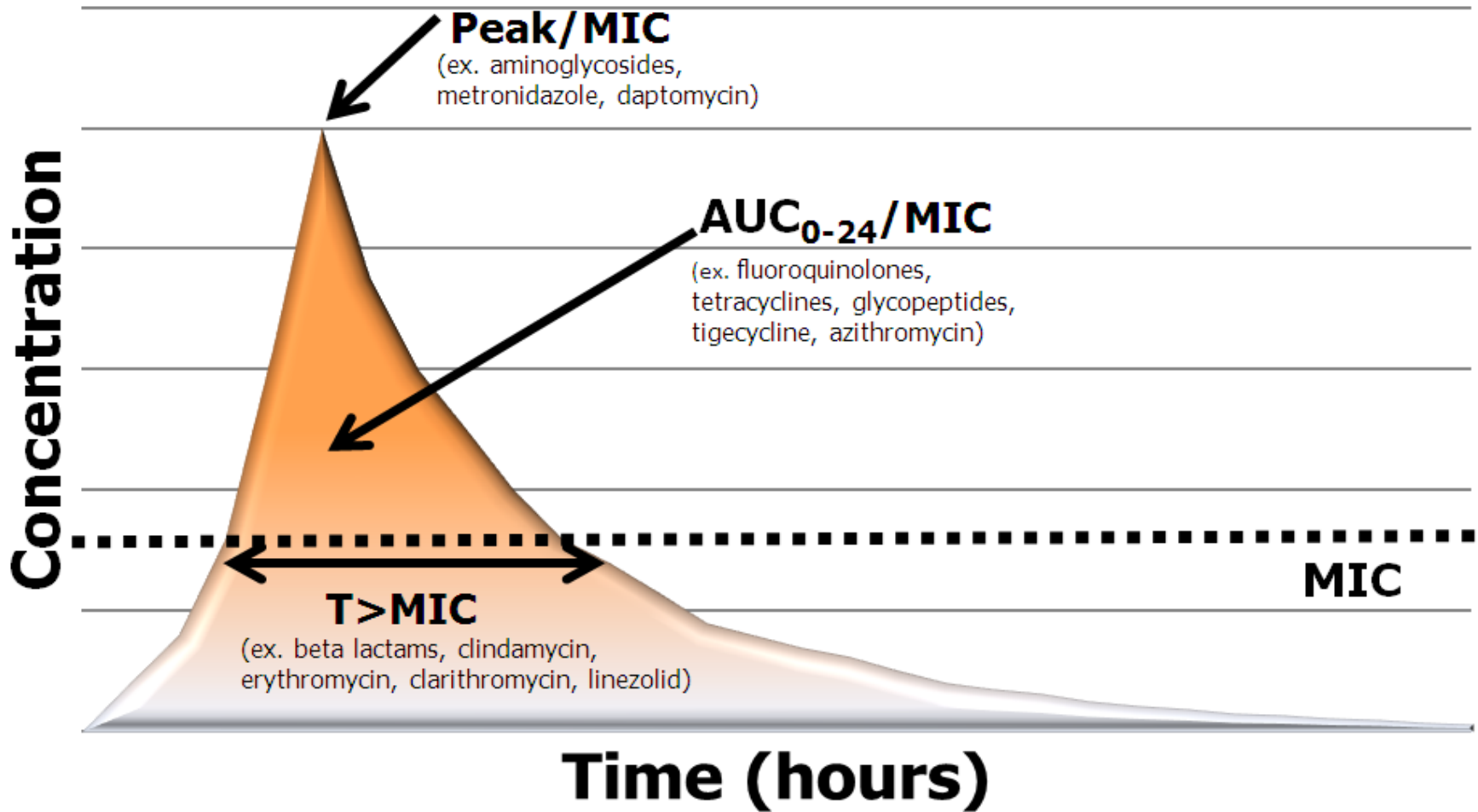
Constantinus látomása, Raffaello Sanzio: *In hoc signo vinces* (freskó részlet)



Félve az alulkezeléstől vállaljuk a túlkezelés veszélyét

- kevés evidencia van a kezelések hosszára
- relapsus megelőzése? – legtöbbször más kórokozó
- rezisztencia megelőzése? – már döglött baci milyen rezisztenciát jelenthet? – a rezisztencia csak ritkán alakul ki a fertőzés helyén, inkább **off target, collaterális** hatás, szelektív nyomás
- a hosszú kezelés illogikus dogma!
- új mantra kell: „ a rövidebb jobb” – individualizált kezelés

Farmakokinetika - Farmakodinamia

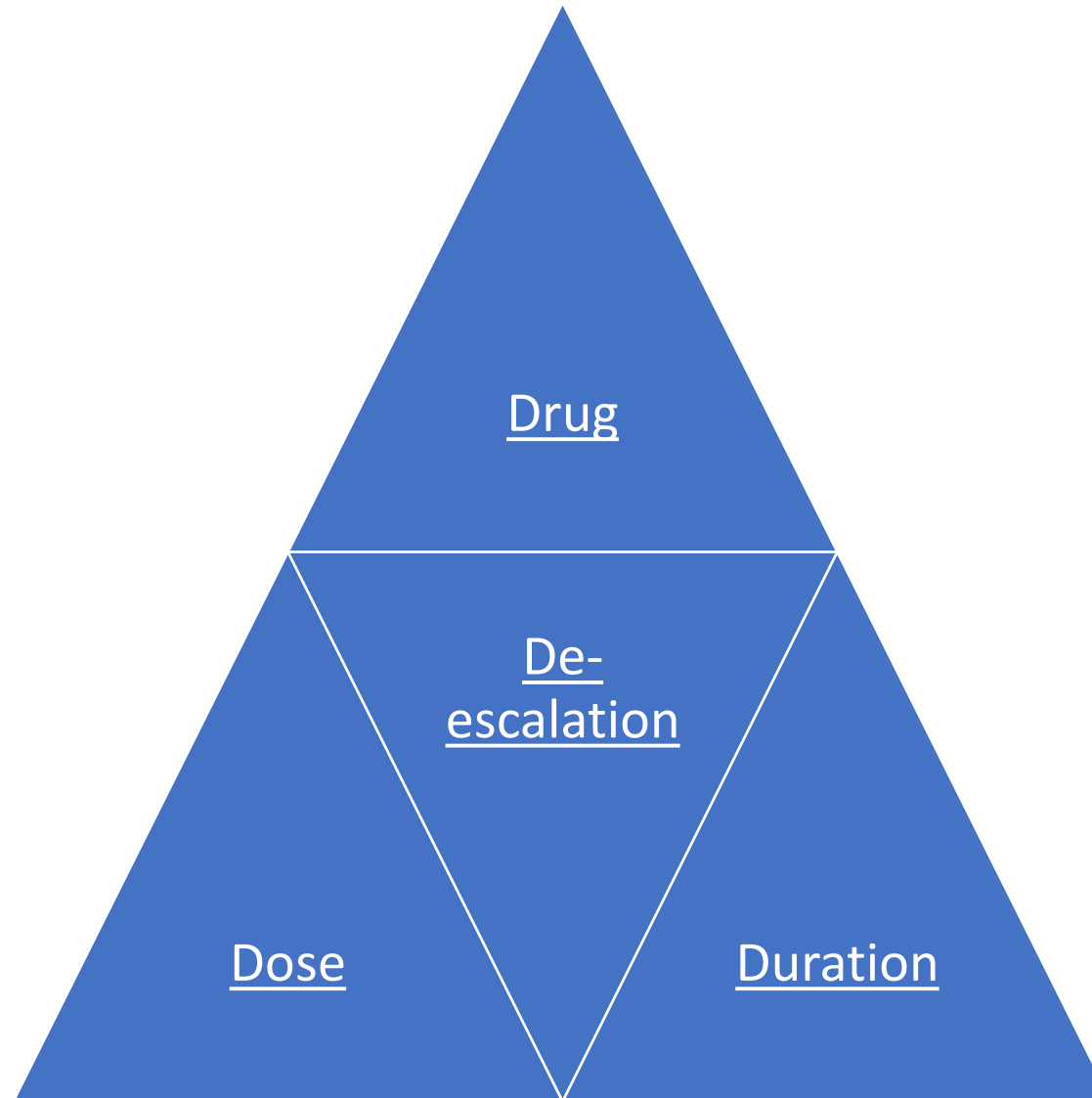


Clin Inf Dis 1998;26:1-12
Crit Care Clin 2011;27:1-18
Crit Care Clin 2011;27:19-34
Crit Care Med 2009;37:840-51

Hatékonyság növelése, toxicitás csökkentése

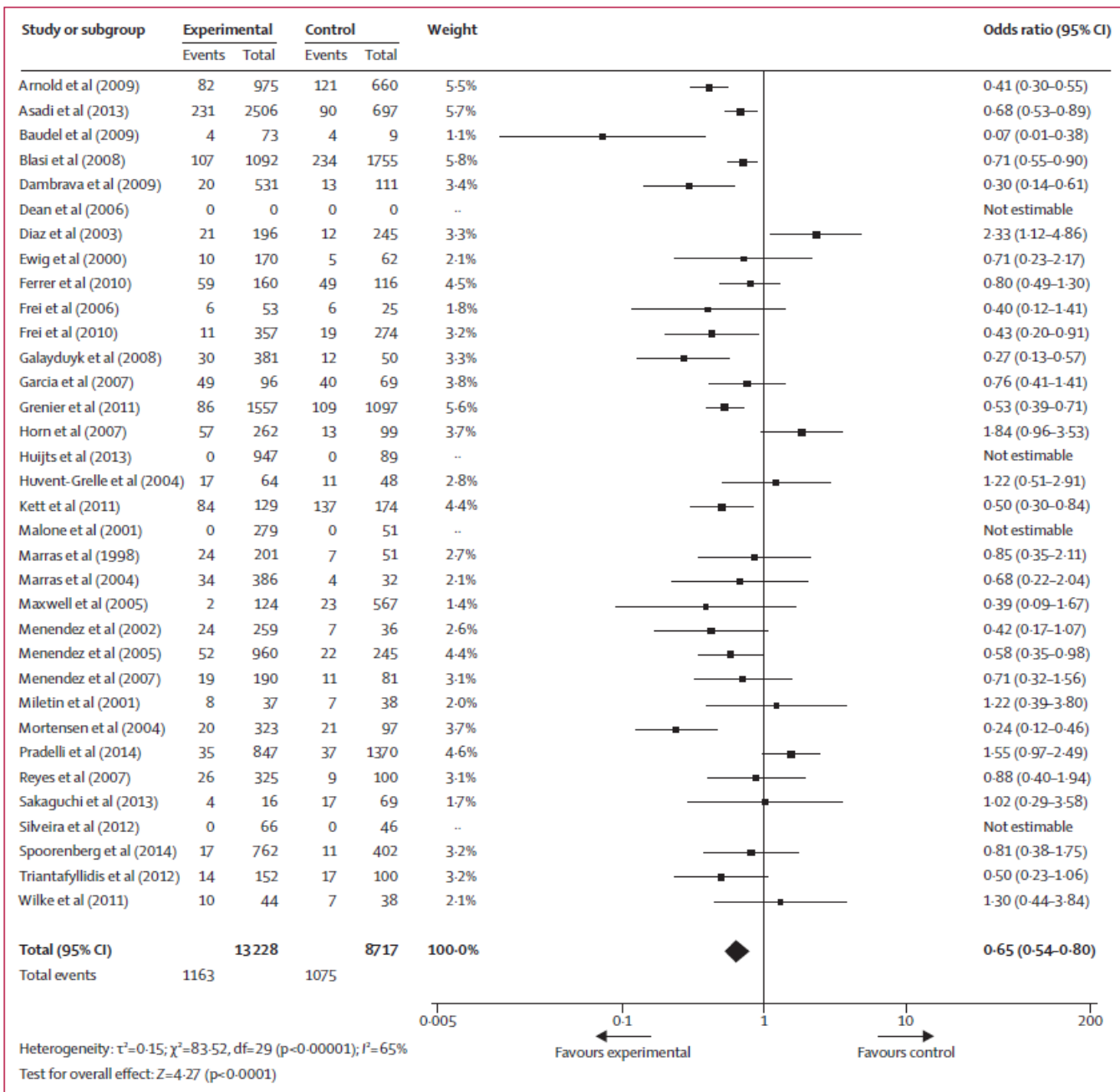
- időfüggő antibiotikumok
 - dózis növelése és/vagy intervallum csökkentése
 - infúzió
- koncentráció függő antibiotikumok
 - napi egyszeri adagolás

Mi az antibiotikum stewardship? – 4D





©Toons4Biz * illustrationsOf.com/7276



[Schuts EC, et al: Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis](#)
 Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):847-56.

Figure 2: Effect on mortality of prescribing empirical antimicrobial therapy according to guidelines

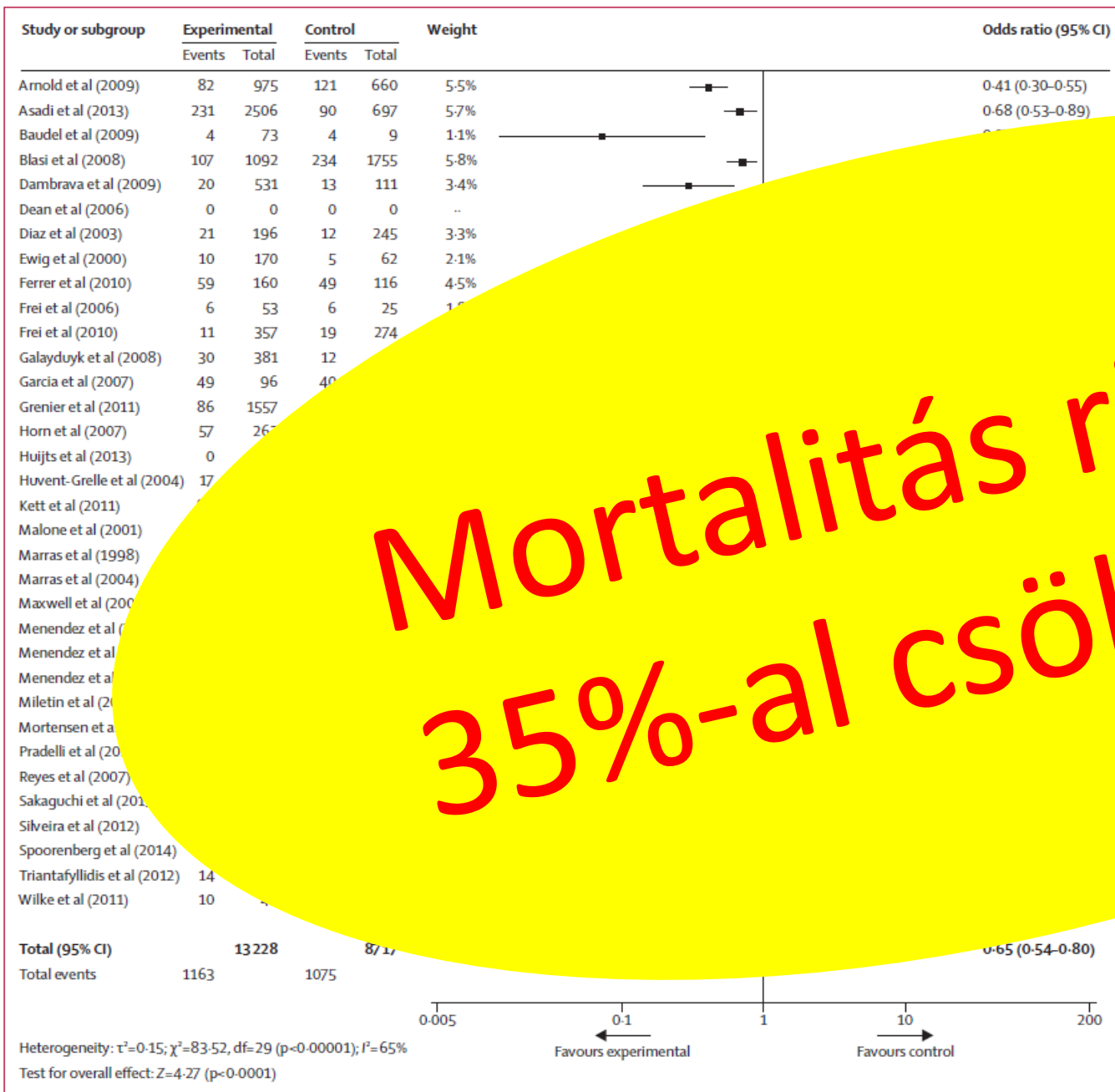


Figure 2: Effect on mortality of prescribing empirical antimicrobial therapy according to guidelines

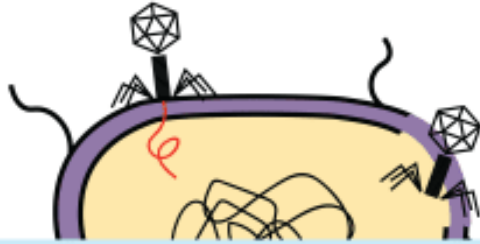
...e on
 ...ctives:
 ...ta-analysis
 ...6(7):847-56.

Új lehetőségek a baktériumok elpusztítására

- új gyógyszerkombinációk (pl. ceftriaxon az Enterococcusok kezelésében)
- új kezelések keresése – nem kell megölni a baktériumot
 - lehet gátolni az endotoxin termelést
 - lehet „kiéheztetni”, hogy ne szaporodjon
- bakteriophagok
- antimikrobiális peptidek
- nanopartikulák
- széklet mikrobiota transzplantáció

Bacteriophages

infect specific bacteria by injecting their genome into the cell, producing new phages, and lysing the cell.



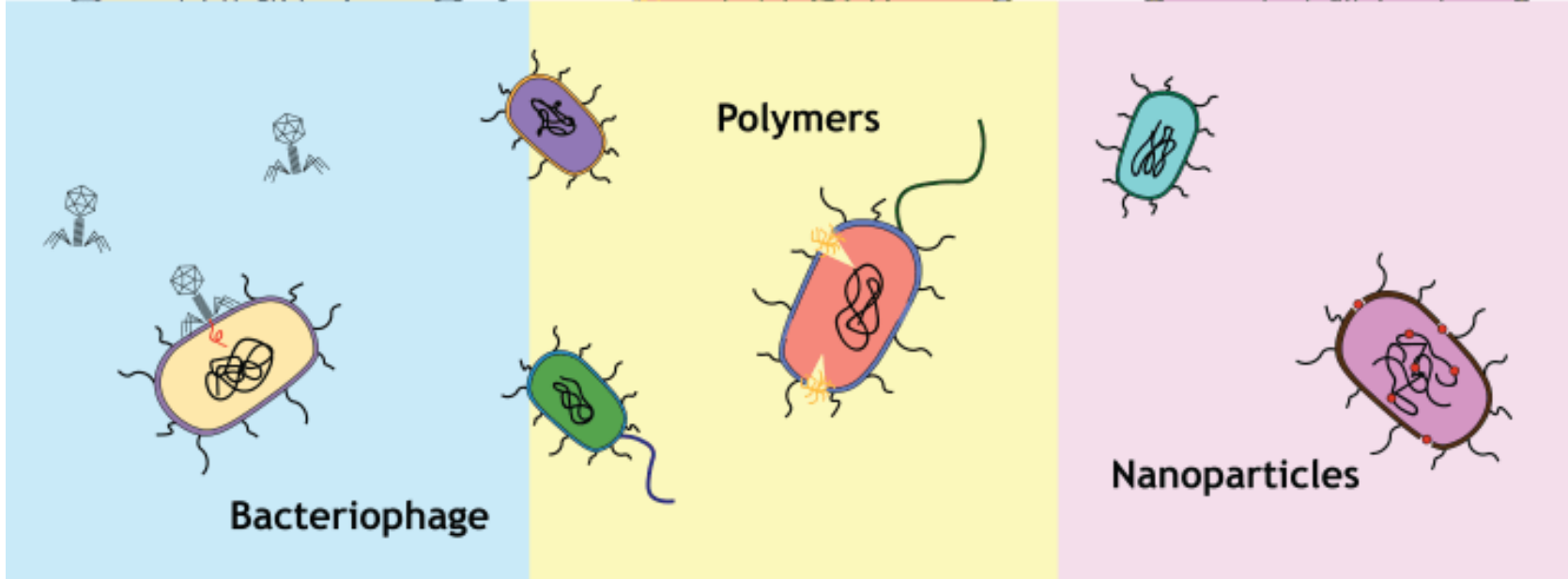
Polymers

physically shear open bacteria, rather than targeting one specific protein or enzyme in the cell.

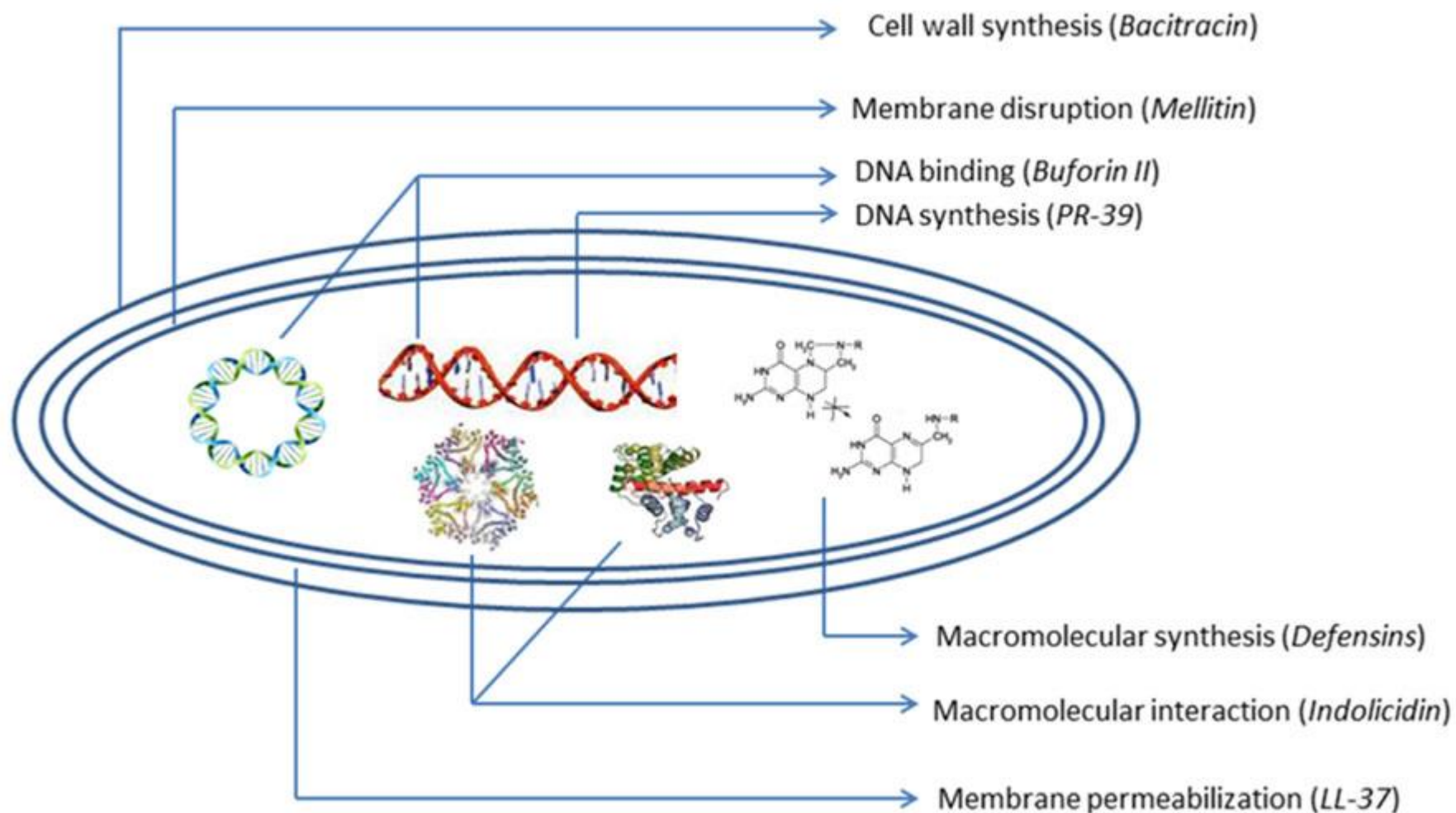


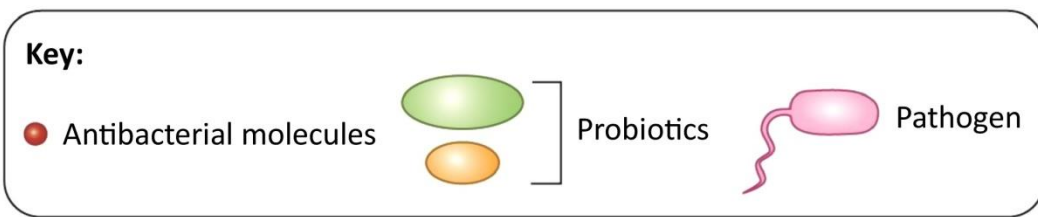
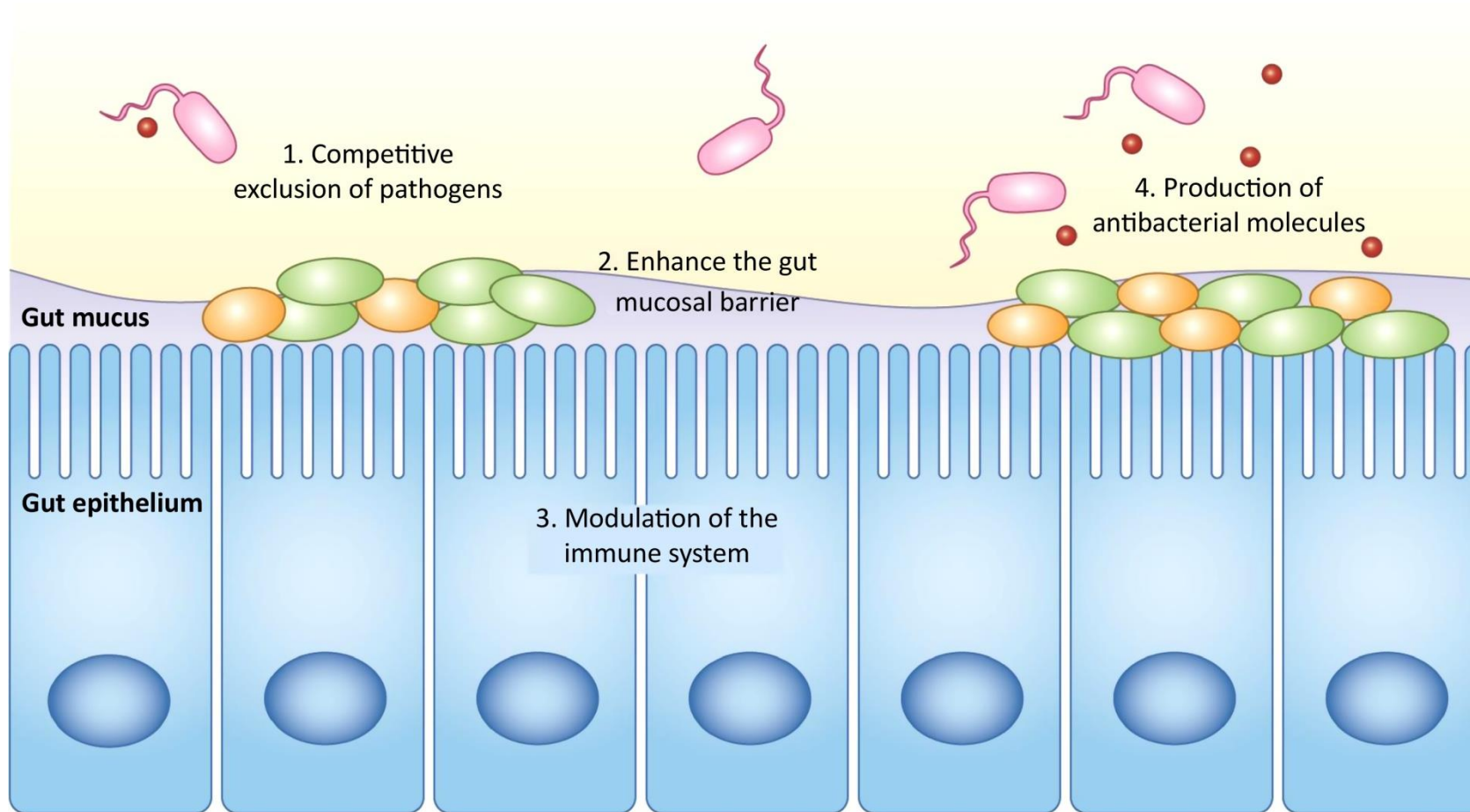
Engineered nanoparticles

can be designed to perform many chemical functions to kill bacteria. For instance, they can form reactive oxygen species that damage the cell membrane.



Peptidek támadáspontja





„Tízparancsolat”

1. atb kezelés helyesen csak bakteriális infekcióban – kolonizáció nem
2. a láz és az emelkedett CRP nem antibiotikum hiányos állapot
3. ha indikált, körültekintő empirikus atb – megfelelő mintavétel után
4. atb optimális dózis, adagolás és időtartam – a betegségnek és betegnek megfelelően
5. kombináció csak akkor, ha evidencia támasztja alá
6. ha lehetséges, akkor kerüljük azokat az antibiotikumokat, melyek fokozzák a rezisztenciát
7. ha lehetséges draináljuk a fókuszt, vagy távolítsuk el az infektálódott eszközt
8. mindig de-eszkaláljunk vagy váltsunk orális kezelésre, ha lehet
9. állítsuk le a kezelést, amint kiderül, hogy valószínűleg a bakteriális fertőzés
10. nem vagyunk magányosak

A rezisztencia csökkentésének eszközei

