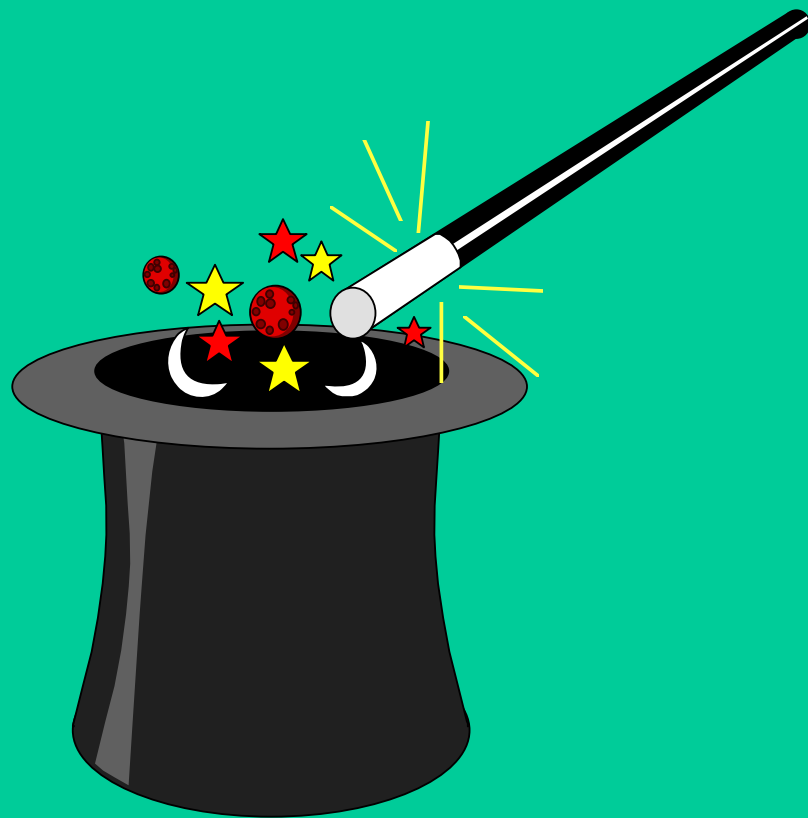


Kako zdravniki predpisujemo antibiotike

**doc.dr.Bojana Beović, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in
vročinska stanja, KC Ljubljana**

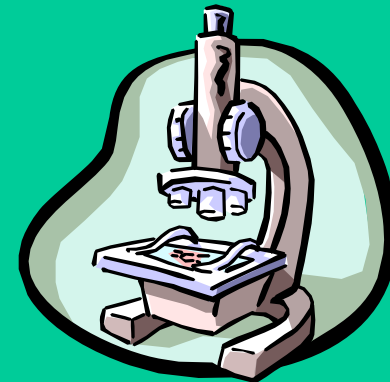


Kriteriji za izbiro protimikrobnega zdravila

- **povzročitelj**
- **farmakokinetika (mesto okužbe)**
- **varnost**
- **sodelovanje (compliance)**
- **vpliv na odpornost bakterij**
- **cena**

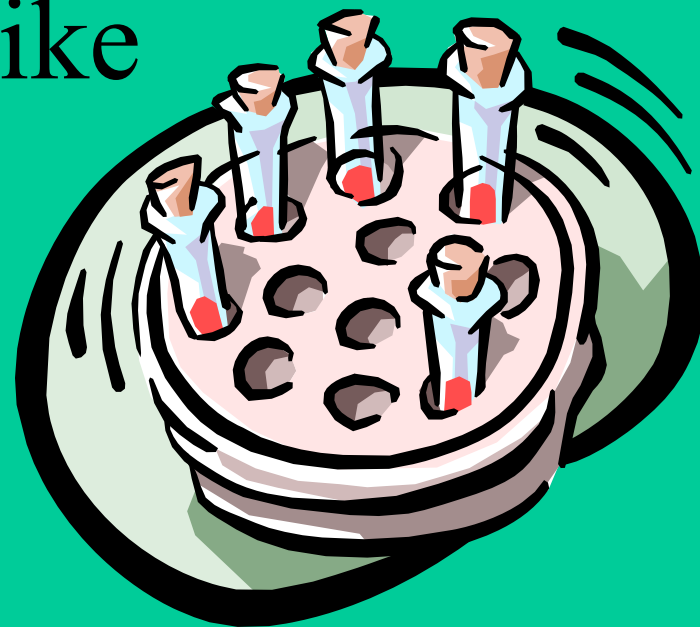
Usmerjeno zdravljenje = znan povzročitelj

- bakterija osamljena iz klinično pomembne kužnine:
 - ✓ sterilne kužnine: kri, likvor, punktati telesnih votlin
 - ✓ izkašljaj: ocena primernosti
 - ✓ seč: kvantitativna urinokultura po Sanfordu
 - ✓ brisi
- povzročitelj ob začetku zdravljenja pogosto neznan
- povzročitelj neznan



Določanje občutljivosti bakterij za antibiotike

- disk difuzija
- določanje MIK z dilucijo
- E-test



- standardizacija: NCCLS...
- “breakpoints”: kakšen pomen ima ugotovljena občutljivost za potek zdravljenja:

Določanje občutljivosti bakterij za antibiotike

- S / I / R
- S-DD
- **število in vrsta antibiotikov, ki jih testiramo:**
 - testiranje s predstavniki skupin antibiotikov
 - testiranje antibiotikov, ki so primerni za zdravljenje glede na bolezen (ne le osamljenega povzročitelja)
 - testiranje iz epidemioloških razlogov
 - selektivno sporočanje

Povzročitelj

Izkustveno (empirično) zdravljenje



POVZROČITELJ

- povzročitelj po podatkih iz slovstva, izkušenj
- epidemiološki podatki

OBČUTLJIVOST

- občutljivost po podatkih iz slovstva
- nacionalni podatki o občutljivosti
- podatki o občutljivosti v določenem okolju (geografsko, bolniški oddelek)

Izkustveno (empirično) zdravljenje

- blaga do zmerno huda okužba:
85% povzročiteljev
 - ✓ upoštevamo še druge kriterije
- huda okužba: ~ 100% povzročiteljev

Občutljivost bakterij za antibiotike

- meddržavne razlike
 - ✓ sever / jug
 - ✓ mreža zdravnikov
 - ✓ zavarovalniški sistem
 - ✓ pritisk bolnikov, odvetnikov
 - ✓ poraba v veterini!
- razlike med bolnišnicami

Slovenija ni oaza....

KC 1999:

- ✓ *Staphylococcus aureus* MRSA: ~ 25%
- ✓ *Pseudomonas aeruginosa*: ~ 50% R proti ciprofloxacinu

Slovenija

- ✓ *Escherichia coli* iz seča: ~ 20% R proti TMP-SMX
- ✓ *Streptococcus pneumoniae*: ~ 19% manj občutljivih za penicilin

p.o. / i.v. / i.m.

- lastnost zdravila
- ne bruha
- je pri zavesti (NGS)
- lahko uživa hrano/tekočino p.o.
- pretok krvi skozi prebavila zadovoljiv (šokirani bolniki)
- součinkovanje na ravni absorpcije
- i.v.
- lastnost zdravila
- najhitreje dosežemo željeno koncentracijo
- težave z žilami
- i.m.
- lastnost zdravila
- pretok skozi mišico (šokirani bolniki)

Vpliv hrane na absorpcijo peroralnih antibiotikov

antibiotik	Absorpcija pod vplivom obroka hrane	komentar
penicilin V	zmanjšana	majhen vpliv, možno jemanje z obrokom hrane
amoksicilin	zmanjšana ali le upočasnjena*	majhen vpliv, možno jemanje z obrokom hrane
kloksacilin	zmanjšana	odmerjamo eno uro pred jedjo
cefaleksin	upočasnjena	odmerjamo ne glede na obroke hrane
ceftibuten	zmanjšana	suspenzijo odmerjamo eno do dve uri pred ali po obroku
azitromicin kapsule	zmanjšana	odmerjamo eno uro pred ali dve uri po obroku
azitromicin suspenzija	zmanjšana	odmerjamo eno uro pred ali dve uri po obroku
midekamicin	zmanjšana (?)	odmerjamo pred jedjo
roksitromicin	upočasnjena	odmerjanje 15 minut pred obrokom hrane
ciprofloksacin tablete	upočasnjena	odmerjamo ne glede na obrok hrane
ofloksacin	upočasnjena	odmerjamo ne glede na obrok hrane
levofloksacin	upočasnjena	odmerjamo ne glede na obrok hrane
norfloksacin	zmanjšana	odmerjamo eno uro pred ali dve uri po obroku
doksiciklin	malo zmanjšana	odmerjamo ne glede na obrok hrane
metronidazol	zmanjšana	odmerjamo eno uro pred ali dve uri po obroku
rifampicin	zmanjšana	odmerjamo eno uro pred ali dve uri po obroku
albendazol	povečana	odmerjamo z obrokom hrane

Porazdelitev

- organi z dobro nadzorovano homeostazo - boljše prehajanje ob vnetju!
- možgani (krvnomožganska = hematoencefalna bariera)
- mrežnica
- prostata
- abscesi, srčne zaklopke, (tujki)
- pomen velikosti odmerka

Presnova, izločanje

- presnova: součinkovanje
- izločanje skozi ledvice:
 - ✓ dobro za zdravljenje okužb sečil ($\uparrow \uparrow c$)
 - ✓ koncentracija nezadostna pri anuričnih
- izločanje skozi jetra in žolč:
 - ✓ vnetja na področju žolčnika in žolčevodov ($\uparrow \uparrow c$)
 - ✓ izločanje kljub odpovedi ledvic = ne prirejamo odmerka

Farmakodinamika

- **bakteriostatični antibiotiki**
 - ✓ makrolidi
 - ✓ piranozidi
 - ✓ tetraciklini
- **baktericidni antibiotiki**
 - ✓ batalaktami
 - ✓ aminoglikozidi
 - ✓ kinoloni
- **Pomen bakteriostatičnega/baktericidnega**
 - ✓ imunsko oslabeledi bolniki
 - ✓ antagonizem?

Antibiotiki z ozkim terapevtičnim indeksom

- aminoglikozidi
 - ledvična okvara: 5-25%
 - spremembe v celicah PCT v ledvici, okvara kanalčkov in GF
 - reverzibilno
 - razlike med posameznimi ag niso klinično pomembne
 - saturacijska kinetika: večji odmerek naenkrat enako ali manj toksičen

 - okvara sluha in ravnotežja: 3-14%
 - lahko po koncu th
 - ireverzibilno
 - streptomycin, neomicin>>gentamicin>tobramicin>amikacin>netilmicin - Klinično?

Antibiotiki z ozkim terapevtičnim indeksom

- glikopeptidni antibiotiki
 - okvara sluha in ledvic
 - manj raziskano
 - pomen dodatnih dejavikov: zdravila, hipovolemija
 - teikoplanin < vankomicin

Varnost

- kinolonski antibiotiki
 - ✓ temafloksacin: hemoliza
 - ✓ trovafloksacin: jetrna odpoved
 - ✓ grepafloksacin: motnje srčnega ritma
 - ✓ lomefloksacin, sparfloksacin: fototoksičnost
 - ✓ enoksacin: součinkovanje z GABA

varnost

Alergija

- batalaktamski antibiotiki
- penicilini 5% s cefalosporini
- penicilini 25% s karbapenemi

- 5-20% vprašanih - verjamemo bolniku!
- tesiranje:redko, se ne ujema vedno
- bolniki s citotoksično reakcijo lahko dobijo kratkotrajno terapijo
- bolniki z makulopapuloznim izpuščajem (ne koprivnico!) po cca 7-10 dneh lahko z zdravljenjem nadaljujejo
- desenzitizacija

varnost

Alergija

- alergija na sulfonamidne kemoterapevtike
 - ✓ možne hude kožne reakcije (sindrom Stevens Johnson), citopenije
 - ✓ zdravilo takoj ukinemo

Varnost

Součinkovanja

- kontraindikacije redke
 - ✓ terfenadin
 - ✓ cisaprid
 - ✓ statini

- pozornost pri
 - ✓ hudo bolnih
 - ✓ več zdravil hkrati
 - ✓ okvara organov izločanja

Sodelovanje bolnika

- število odmerkov, trajanje zdravljenja, stranski učinki
- hospitalizacija, parenteralno zdravljenje

Sodelovanje bolnika

- Rezultati nemške raziskave pri otrocih (584) (HoppeJE, 1999)
 - povprečno sodelovanje (urinski test): 69,5%
 - makrolidi (bid) 89%
 - penicilini (tid) 62,2%
 - cefalosporini (tid) 66,4%
- Boljše sodelovanje
 - ✓ starejši od 6 let
 - ✓ trajanje manj kot 7 dni
 - ✓ prijazen odnos zdravnika do otroka

Vpliv na odpornost

- posebnost protimikrobnih zdravil
- selekcija odpornih mutant, klonov → širjenje
- mutacije v času zdravljenja
- širina protimikrobnega spektra



Relationship between macrolide resistance in *S. pneumoniae* and macrolide prescribing (population normalized) – Italy

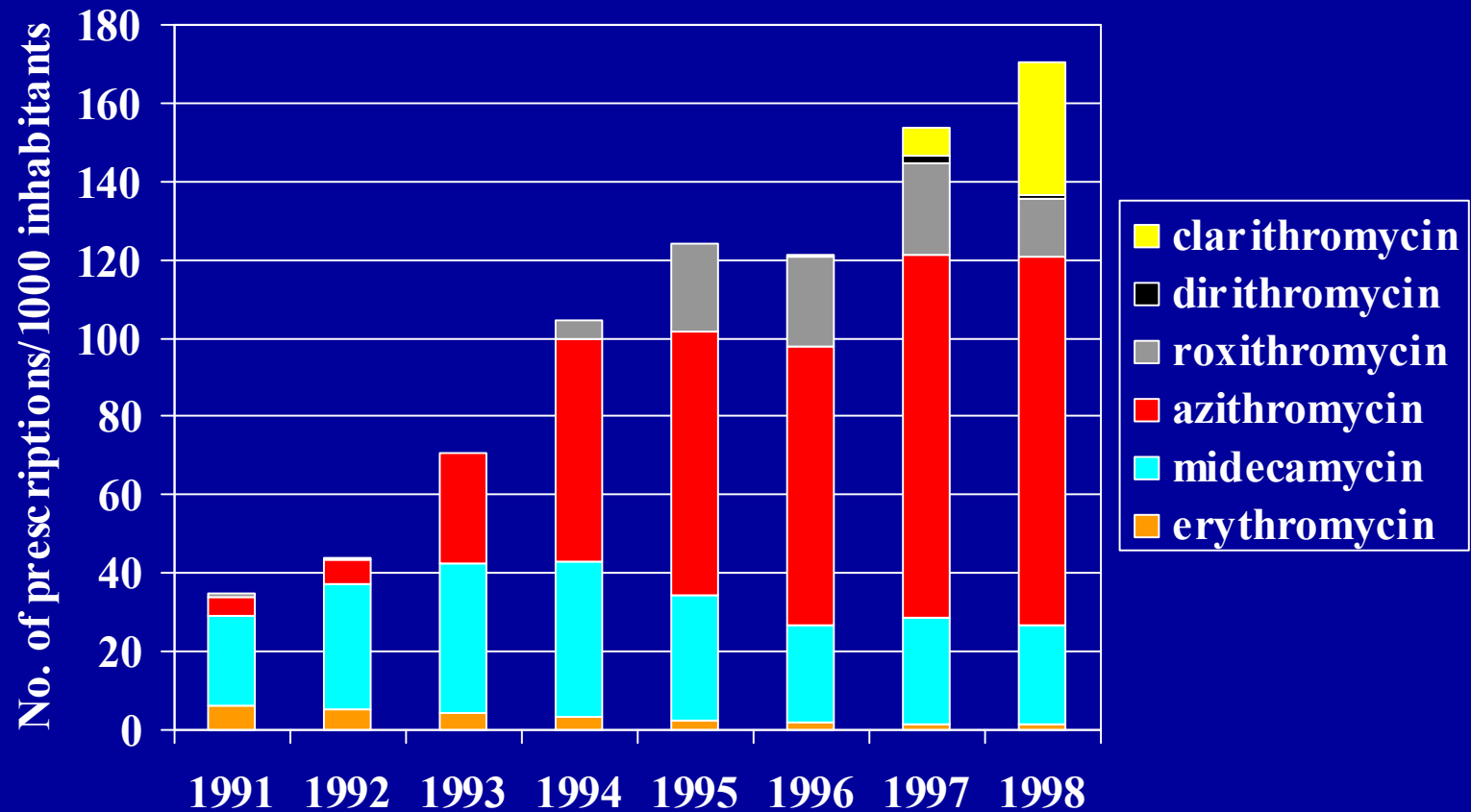
Resistance defined as erythro MIC ≥ 1 mg/l

Rx Std Unit Sales (x1000)

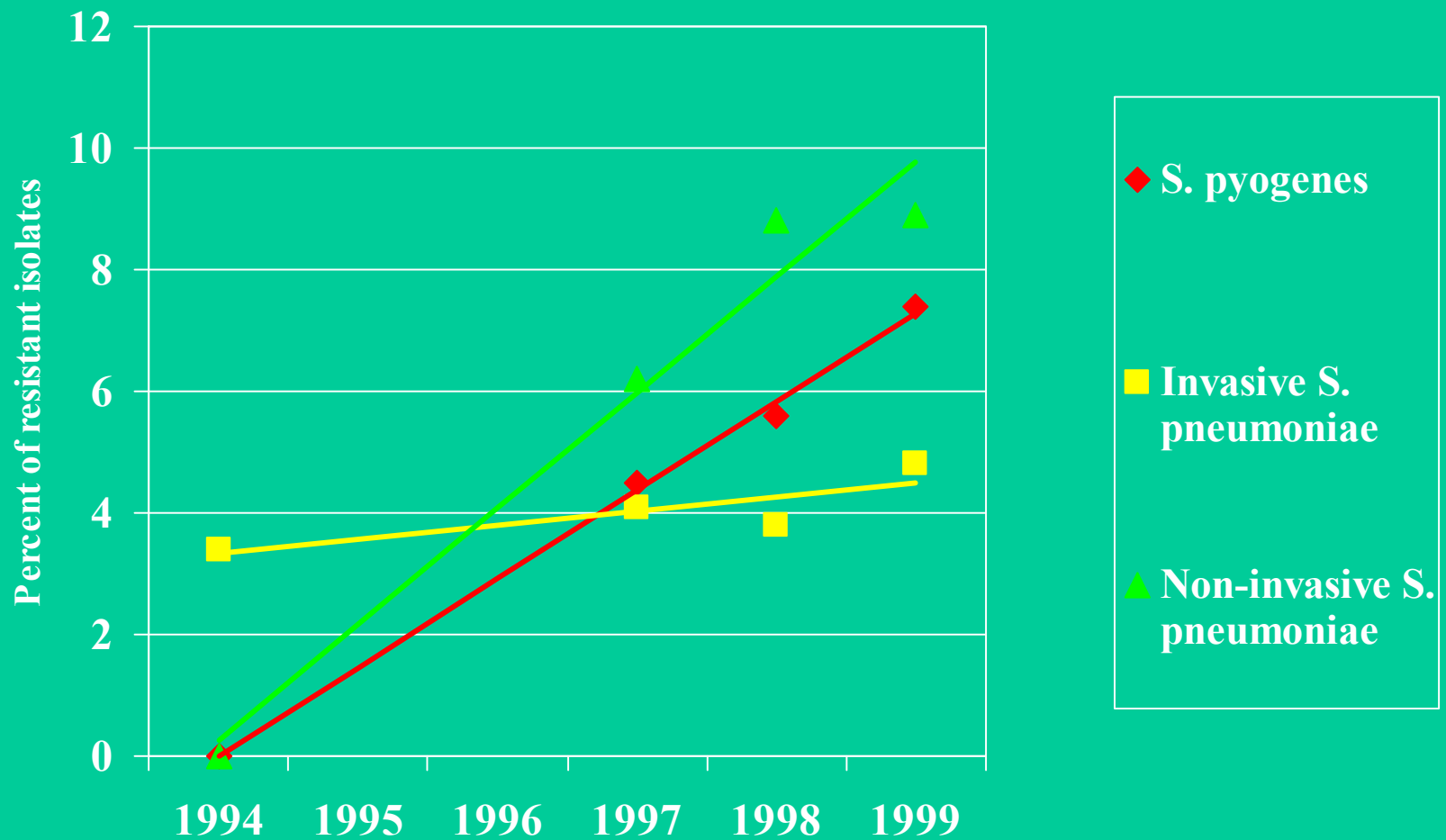
% macrolide resistance



Outpatient prescriptions of macrolides, Slovenia, 1991-1998



Percent of clinical isolates resistant to erythromycin



Influence of antibiotic class on penicillin-resistant pneumococcal (PRP) carriage

Antibiotic	Number of cases	Courses in last 12 months	Odds ratio	95% CI	P value
None	164	–	1.0	–	–
β-lactam	111	1 or 2	6.75	1.8–25	0.005
	54	≥ 3	6.00	1.4–25	0.013
Co-trimoxazole	54	1 or 2	7.22	1.7–30	0.007
	42	≥ 3	13.14	3.1–55	0.000
Erythromycin	11	1 or 2	8.56	1.1–64	0.037
	12	≥ 3	12.16	1.9–75	0.007

The odds for co-trimoxazole and erythromycin being associated with PRP carriage were twice that for β-lactams in association with three or more antimicrobial courses

MPC

Mutation prevention concentration

Dead bugs don't mutate

Cena

- KC 2000:
 - ✓ 757 428.646 SIT za antibiotike
 - ✓ \cong 15% sredstev za zdravila (Komisija za antibiotike KC)
- Slovenija, zdravila na recept, 1-6/1999
 - ✓ 2 650 742 000 SIT za antibiotike
 - ✓ \cong 12% sredstev za zdravila (Fuerst J, 2000)

Kdaj uporabljamo kombinacije antibiotikov?



Kombinacije DA

- sinergistično delovanje
 - enterokoki
 - stafilokoki
 - streptokoki
 - Pseudomonas aeruginosa...
- širši protibakterijski spekter
 - ✓ izkustveno zdravljenje
 - ✓ več povzročiteljev
- upočasnitev razvoja odpornosti
(TBC, Pseudomonas aeruginosa)

Kombinacije NE

- antagonizem
- stranski učinki
- cena

Velikost odmerka in trajanje zdravljenja

- **Velikost odmerka**
 - ✓ občutljivost bakterije
 - ✓ koncentracija zdravila na mestu okužbe
- **Trajanje**
 - ✓ “emminence based”
 - ✓ različno glede na bolezen, povzročitelja

Predpisovanje antibiotikov pri posebnih skupinah

Otroci

- drugačni odmerki, ne le preračunavanje odraslih odmerkov glede na težo
- drugačen V_d
- nezreli organi presnove, izločanja
- novorojenčki bilirubin vezan na albumin - izpodrivanje - “kernikterus”
- tetraciklini
- kinoloni

Nosečnice

- farmakokinetika: V_d
- vpliv na plod
- ...izločanje v mleku

Nosečnice (FDA)

- A Kontrolirane raziskave niso dokazale tveganja.
- B Ni dokazov za tveganje pri človeku.
- C Možnosti tveganja ne moremo izključiti.
- D Dokazano tveganje.
- X Kontraidicirano v nosečnosti.

Nosečnice (FDA)

zdravilo	kategorija
penicilinski antibiotiki	B
cefalosporinski antibiotiki	B
eritromicin	B
midekamicin	ni razvrstitve, odvisno od tveganja
klaritromicin	C
azitromicin	B
diritromicin	C
roksitromicin	ni razvrstitve, odvisno od tveganja
klindamicin	B
metronidazol	B
trimetoprim-sulfametoksazol	C
aminoglikozidi	C/D
kinoloni	C
doksiciklin	D
rifampicin	C
ketokonazol	C
flukonazol	C
itrakonazol	C
tebinafin	B
albendazol	C
mebendazol	C
aciklovir (valaciklovir)	C

Starostnik

- absorpcija
- V_d
- Cl
- zabrisana klinična slika bolezni, prepletanje
- zmanjšane imunske sposobnosti
- součinkovanja

Starostnik (McCue JD, 1999)

-
- ✓ Izračunavanje odmerkov na suho telesno težo
 - ✓ Upoštevanje okvare ledvic (po 30 letu se izčistek kreatinina zmanjša za 1 ml/min letno)
 - ✓ Izogibajmo se skrajšanim načinom zdravljenja
 - ✓ Peroralno zdravljenje je tudi za starostnike prijetnejše, manj tvegano in cenejše
 - ✓ Izogibamo se antibiotikom z ozkim terapevtskim indeksom
-

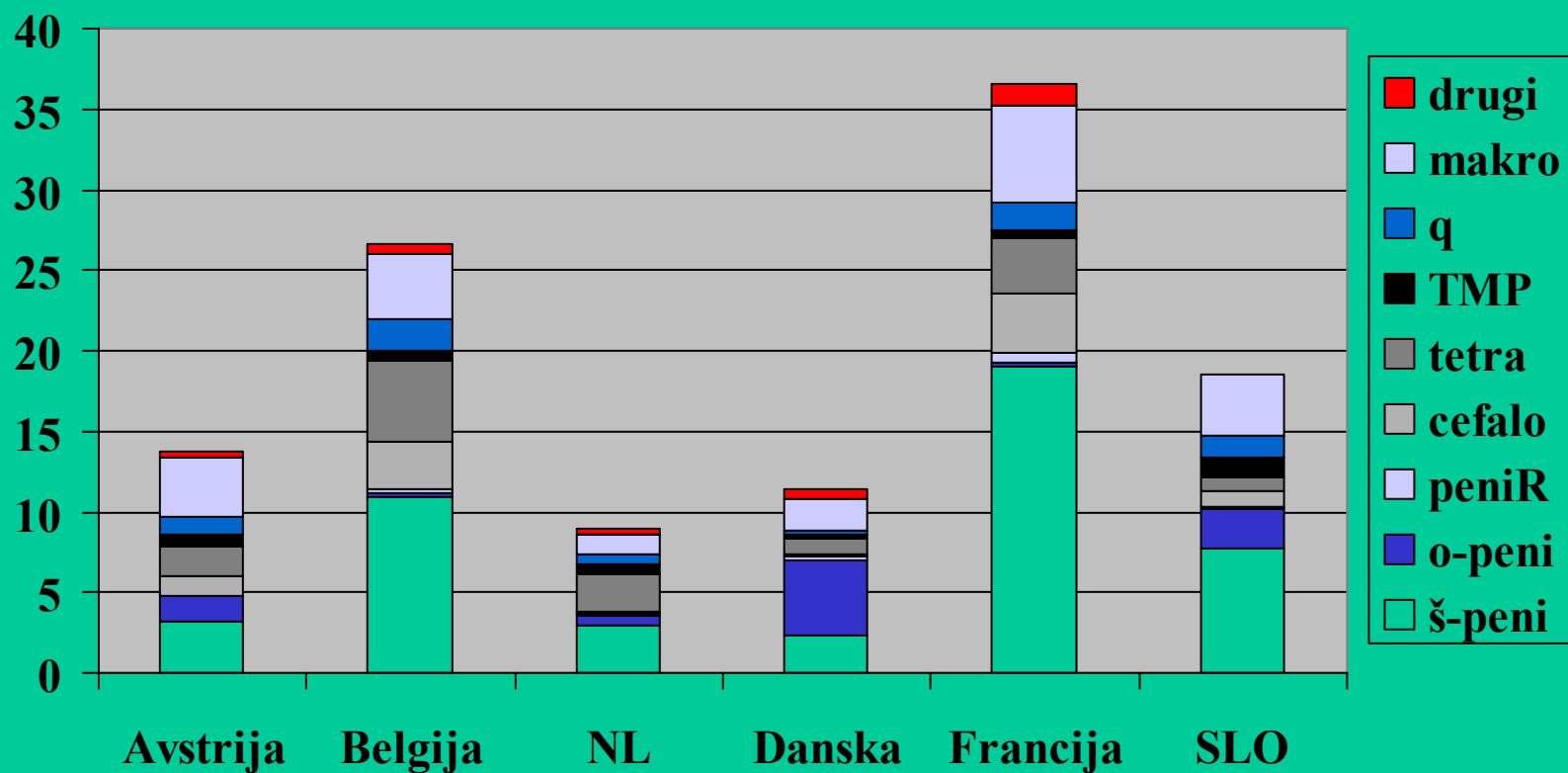
Napake pri predpisovanju antibiotikov

- 10-50% antibiotikov predpisanih nepravilno
- brez razloga
 - ✓ akutne okužbe dihal
 - ✓ asimptomatična bakteriurija
- napačen antibiotik
- nepravilen odmerek, trajanje

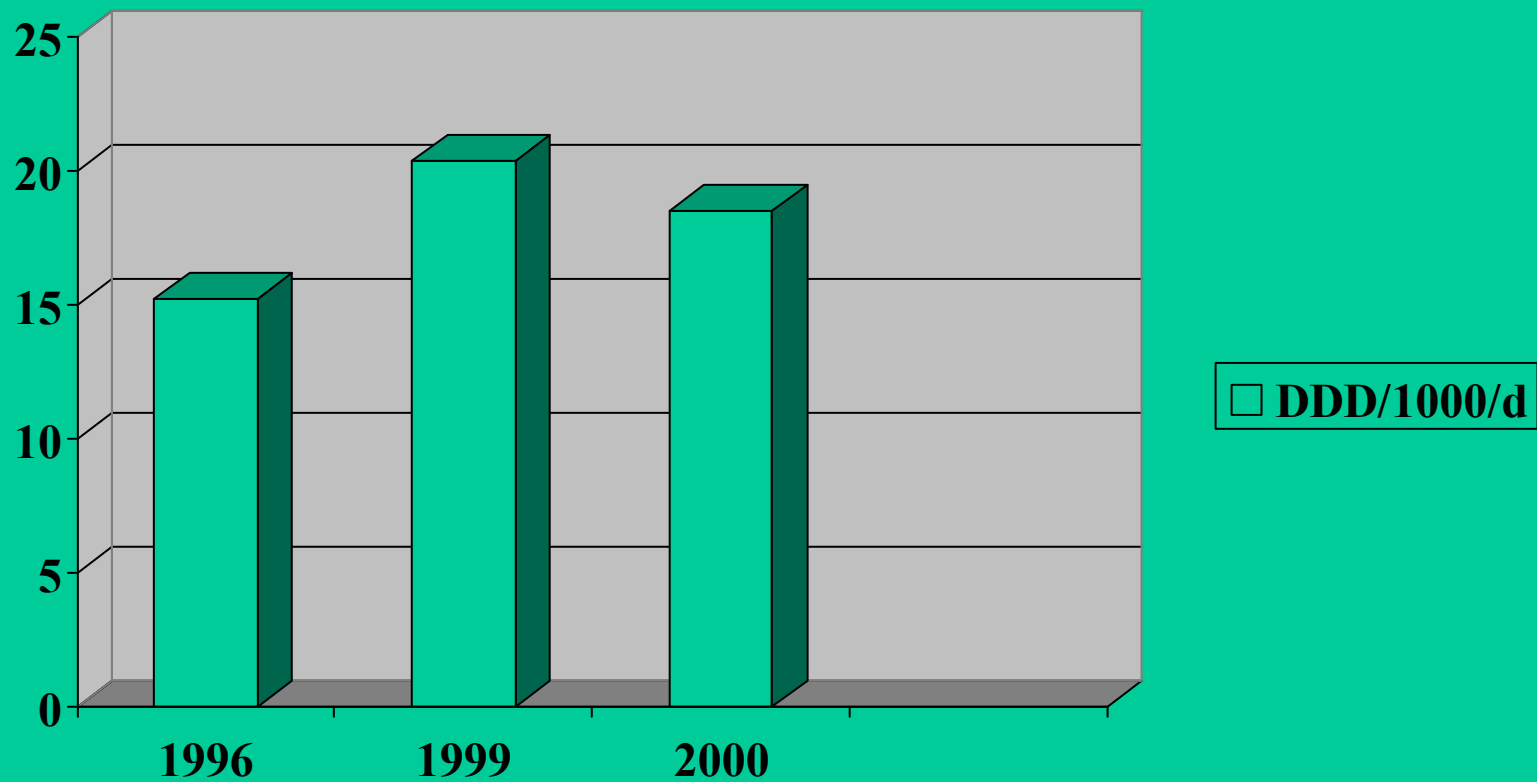
Antibiotiki niso antipiretiki (Mc Cracken, 1998)

Poraba antibiotikov DDD/1000 prebivalcev na dan

Evropa 1997, Slo 2000 (Cars O, 2001; Fuerst J, 2001)



Trendi predpisovanja antibiotikov v Slo



Vzroki za napačno predpisovanje antibiotikov

- “dober namen”
- “profilaktična raba”
- zahteva bolnikov
- časovna stiska
- cena preiskav za diagnozo
- neznanje
- strah pred sodnim preganjanjem
- pritisk farmacevtske industrije

Nadzorovana raba antibiotikov

izvenbolnišnična raba

- pismena priporočila
- vzgoja in izobraževanje zdravnikov
- vzgoja in izobraževanje bolnikov - mediji
- “audit”
- zavarovalnica

Nadzorovana raba antibiotikov

Bolnišnica

- pismena priporočila (mešane skupine strokovnjakov)
- “drug formularies”
- lista rezervih antibiotikov
- “audit”
- vzgoja, izobraževanje

Nadzorovana raba antibiotikov

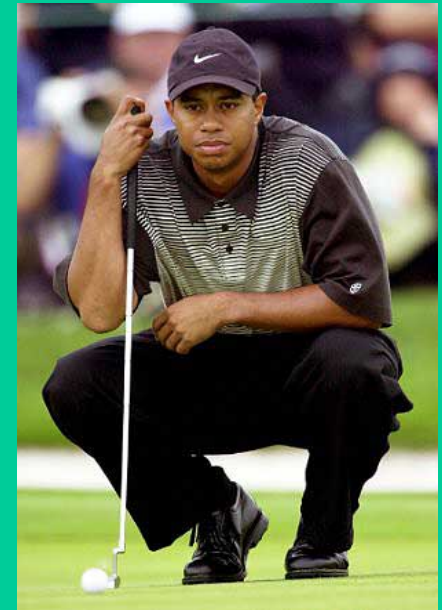
Seznam rezervnih antibiotikov

naročilo potrdi konziliarni infektolog z izpolnitvijo posebne naročilnice

- antibiotiki zadnje obrambne črte
(glikopeptidi, cefalosporini III ali IV, karbapenemi)
- toksična zdravila (kloramfenikol)
- cena (lipidne oblike amfotericina B)

Pogled v prihodnost

- malo novih antibiotikov
- drag razvoj
- pojav odpornih sevov



smotrno predpisovanje



predantibiotično obdobje