

ATB TERAPIE V ONKOLOGII: ÚVOD

Marek ŠTEFAN

**Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2.
LF UK a FN Motol, Praha**

**Antibiotické středisko, Nemocnice Na Homolce,
Praha;**

Společnost infekčního lékařství ČLS JEP

INFEKCE	LETALITA PRE-ATB	LETALITA ATB	REDUKCE LETALITY
CAP	35 %	10 %	- 25 %
HAP	60 %	30 %	- 30 %
IE	100 %	25 %	- 75 %
G (-) sepse	70 %	10 %	- 60 %
Bakteriální meningitida	80 %	20 %	- 60%
Celulitida	11 %	0,5 %	- 10,5 %

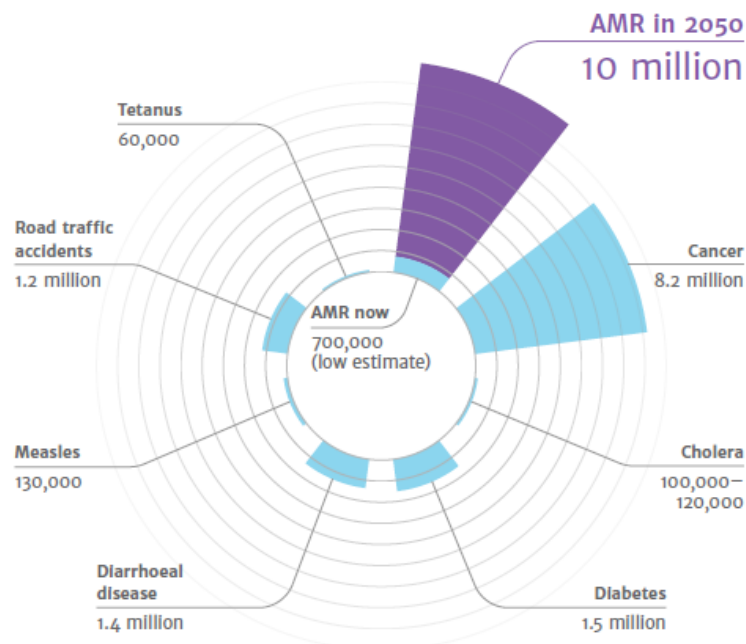
TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS

THE REVIEW ON
ANTIMICROBIAL RESISTANCE

CHAired BY JIM O'NEILL

MAY 2016

DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR



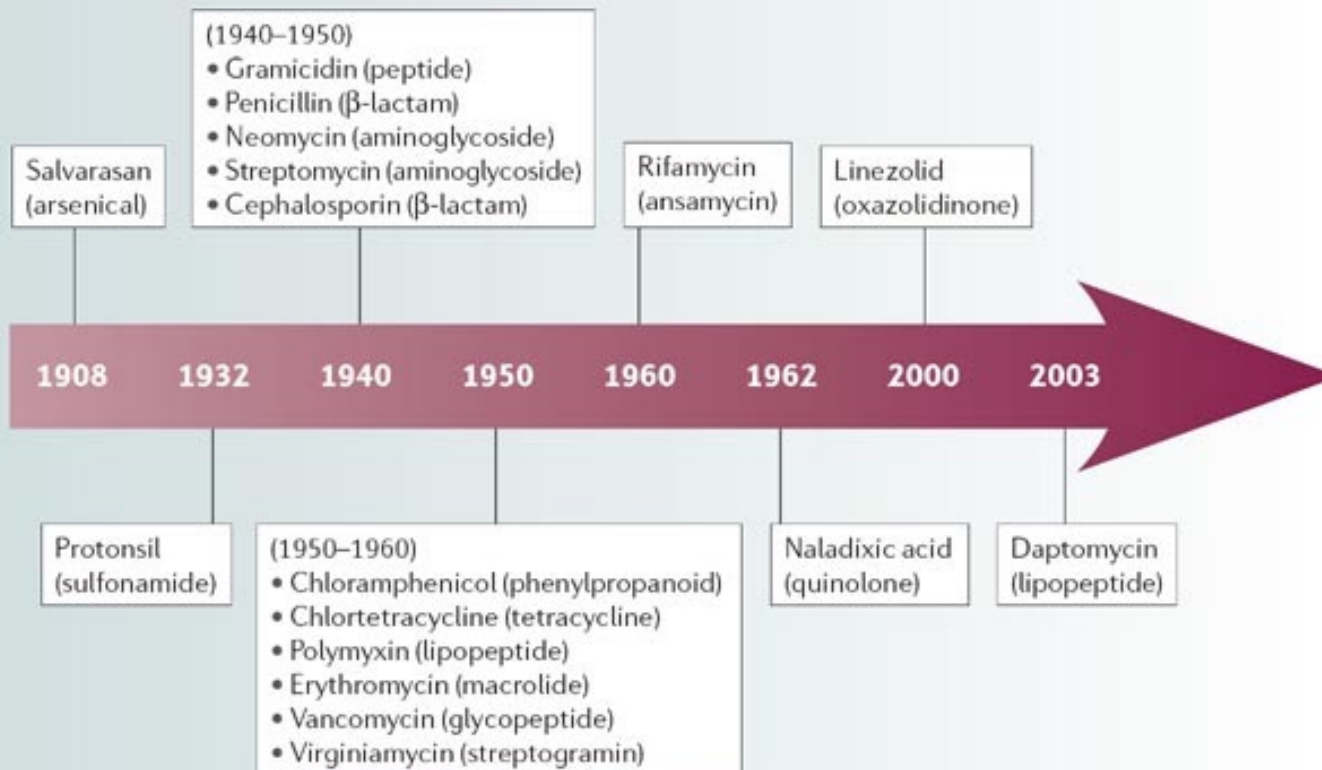
Sources:

Diabetes: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs121/en/ Cancer: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs121/en/
Cholera: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs121/en/ Diarrhoeal disease: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147176617700000
Measles: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147176617700000 Road traffic accidents: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs121/en/
Tetanus: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147176617700000



Review on
Antimicrobial
Resistance

Timeline | Antibiotic drug discovery



The class of the antibiotic is shown in brackets.

Po roce 2012:
 Fidaxomicin
 Lipoglykopeptidy
 Ceftazidim/
 avibaktam
 Ceftolozan/
 tazobaktam
 Plazomicin
 Delafloxacin
 Tedizolid
 Eravacyklin
 Omadacyklin
 Imipenem/
 relebaktam
 Meropenem/
 vaborbaktam
 Cefiderokol

(Pivmecillinam,
 fosfomicin,
 flukloxacilin)

FAKTORY ZVYŠUJÍCÍ RIZIKO REZISTENCE NA ATB

Příliš dlouhá léčba

Nízká koncentrace ATB v místě infekce

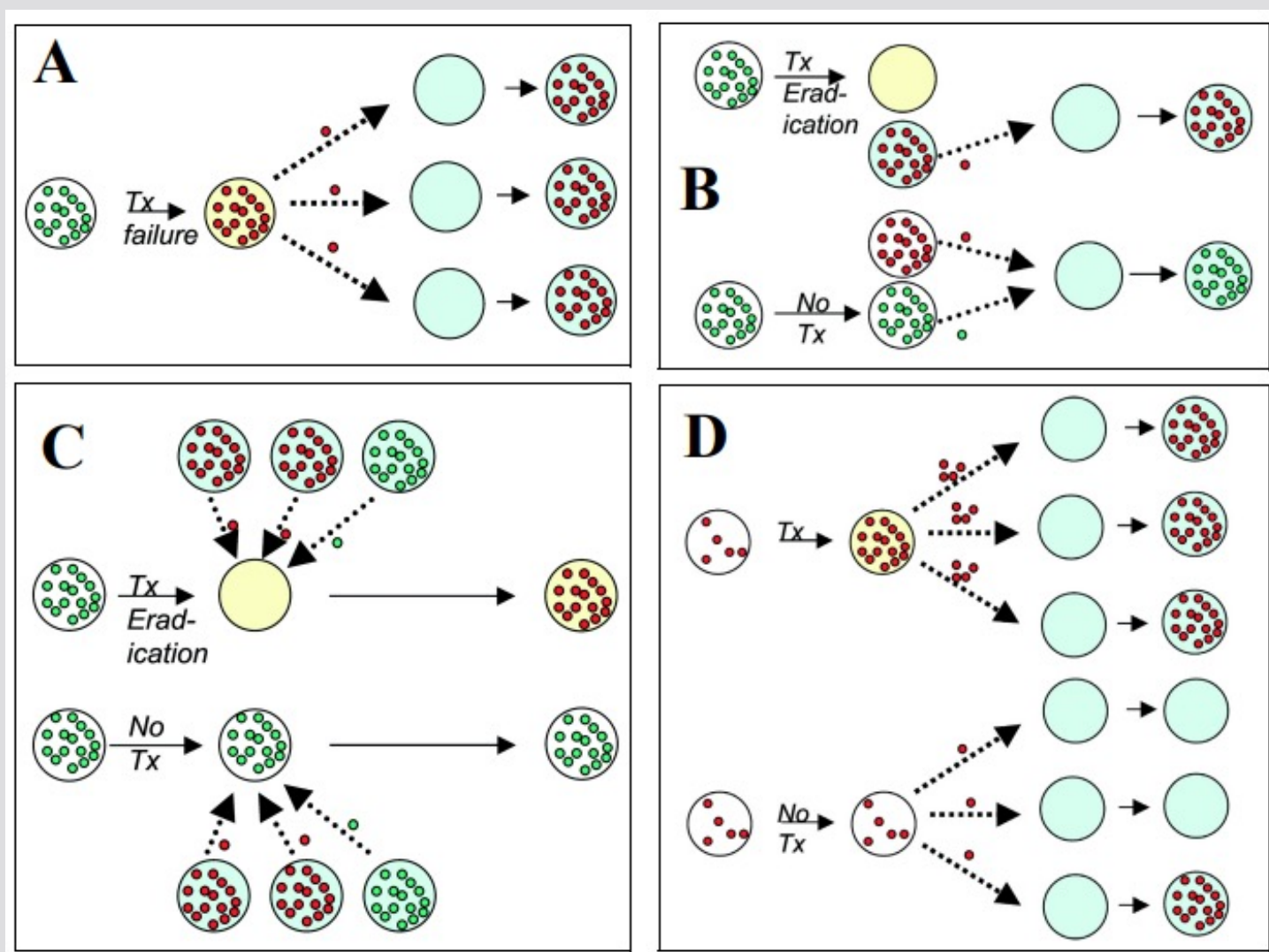
Široké spektrum účinku ATB

ATB s nízkým prahem vzniku rezistence

Přenos rezistentních kmenů z prostředí/lidí/zvířat

Selection of Antibiotic Resistance

Target selection	<ul style="list-style-type: none">• Spontaneous resistance conferring mutants<ul style="list-style-type: none">○ May be selected during treatment○ Can be transmitted before cure is achieved○ Can re-emerge after treatment failure	<ul style="list-style-type: none">• <i>Mycobacterium tuberculosis</i>• HIV• Malaria• Gonorrhoea• <i>Salmonella typhi</i>
Collateral selection	<ul style="list-style-type: none">• Many bacterial species live harmlessly in the gut, skin, mucus membranes, or in the environment<ul style="list-style-type: none">○ Cause disease as opportunist pathogens• Resistance selection occurs predominantly during antibiotic treatment of other infections• Resistance may be passed easily to other strains of the same species of bacteria or to different species	<ul style="list-style-type: none">• <i>Enterococcus faecium</i>• <i>Staphylococcus aureus</i>• <i>Klebsiella pneumoniae</i>• <i>Acinetobacter</i> spp• <i>Pseudomonas</i> spp• <i>Enterobacter</i> spp



ATB: hra s ohněm?

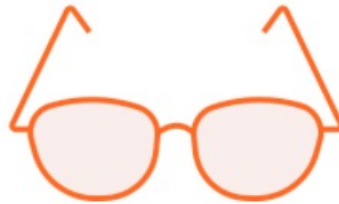
- **ATB jsou specifické léky, zaměřené na léčbu bakteriálních infekcí**
- **Účinek: antibakteriální, redukce/eliminace etiologické bakterie**
- **Nežádoucí účinky: ovlivnění mikrobiomu, toxicita pro makroorganismus, lékové interakce**
- **Selekční tlak ATB = rezistence bakterií na ATB**
- **Ztráta účinnosti ATB = nemožnost účinné onkologické léčby!**

AWaRe is a useful tool to reduce antimicrobial resistance and ensure access.



Access

Which indicates the antibiotic of choice for each of the 25 most common infections. These antibiotics should be available at all times, affordable and quality-assured.



Watch

Which includes most of the "highest-priority critically important antimicrobials" for human medicine and veterinary use. These antibiotics are recommended only for specific, limited indications



Reserve

Antibiotics that should only be used as a last resort when all other antibiotics have failed.

ACCESS

- **ATB první či druhé volby**
- **Měla by být preferována před dalšími skupinami**
- **Optimální terapeutická účinnost**
- **Menší potenciál pro rozvoj ATB rezistence**
- **60 % ATB z této skupiny k dispozici v perorální formě**

- **Peniciliny**
- **Cefalosporiny 1. generace**
- **Nitrofurantoin**
- **Metronidazol**
- **Klindamycin**
- **Kotrimoxazol**
- **Doxycyklin**
- **Aminoglykosidy**

WATCH

- **ATB volby pouze v indikovaných případech**
 - **Větší potenciál pro rozvoj ATB rezistence**
 - **Používají se zejména v nemocnicích**
 - **40 % ATB z této skupiny k dispozici v perorální formě**
-
- **Piperacilin/tazobaktam**
 - **Cefalosporiny 2., 3. a 4. generace**
 - **Karbapenemy**
 - **Makrolidy**
 - **Fluorochinolony**
 - **Glykopeptidy**
 - **Rifampicin**
 - **Fosfomicin (PO)**

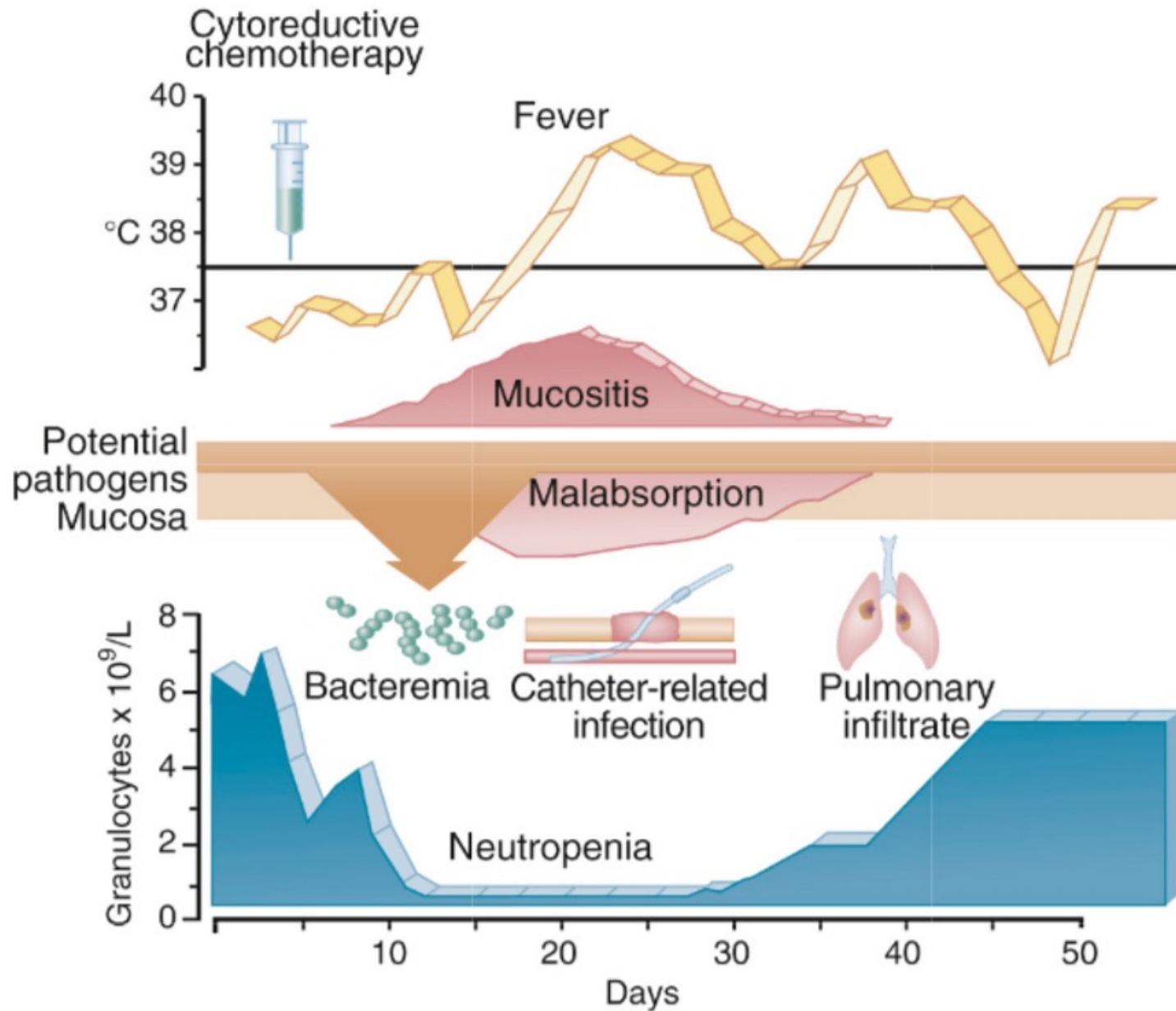
RESERVE

- **Záložní (rezervní) ATB**
- **Infekce způsobené multirezistentními bakteriemi**
- **Zásadní je zachování jejich účinnosti co nejdéle**
- **Převážná antibiotik je k dispozici pouze v parenterální formě**

- **Ceftarolin**
- **Ceftolozan/tazobaktam**
- **Ceftazidim/avibaktam**
- **Kolistin**
- **Linezolid**
- **Tigecyklin**
- **Daptomycin**
- **Meropenem/vaborbaktam**
- **Fosfomicin (IV)**

Rizikové faktory infekcí v onkologii

- Neutropénie
- Mukositida, alterace mikrobiomu, kolonizace MDR kmeny bakterií
- Přítomnost cévních katetrů
- Základní onemocnění
- Typ chemoterapie
- Použití biologické léčby
- Chirurgické výkony
- Obstrukce anatomických struktur nádorem
- Další komorbidity
- Epidemiologická situace na pracovišti



Etiologie bakteriálních infekcí v onkologii

- **ESKAPE**

- *Enterococcus faecium* (a další enterokoky)
- *Staphylococcus aureus* (včetně MRSA)
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter cloacae* (a další *Enterobacteriales*)

- **Jakákoliv jiná bakterie může způsobit infekci u onkologického pacienta**

- Streptokoky, anaerobní bakterie (ústní, GIT)
- Oportunní patogeny (listerie, legionella, nokardie, mykobakteria)

Epidemiologická anamnéza

- **Cestování, občan cizí země**
 - Subtropy a tropy: MDR kmeny, exotické infekce
- **Očkování**
 - Covid-19, chřipka, pneumokoky, HepB, hepA
- **Kolonizace MDR bakteriemi**
 - Důležité pro volbu empirické ATB terapie
- **Předchozí ATB terapie**
 - Riziko rezistence na ATB
- **Rizikové potraviny**
 - Nepasterizované mléčné výrobky: listerióza
 - Nedostatečně upravené maso: toxoplazmóza, střevní infekce
- **Domácí zvířata**
 - Kočka: toxoplazmóza
 - Plazi: salmonelóza
 - Rybičky: atypická mykobakteriíza
 - Papoušci a ptáci: psitakóza

Principy ATB terapie (1)

- Druh tumoru a onkologické terapie?
- Kolonizace MDR?
- Předchozí febrilní neutropénie či jiná závažná infekce?
- Febrilie? Jiné známky těžké infekce? Septický šok?
- Aktuální neutropénie?
 - Pod 500 (100) neutrofilů/ μ l?
 - Pod 1000 neutrofilů/ μ l, ale s rychlým poklesem?
- CŽK?
- Mukositida? Nové klinické příznaky kdekoliv?
- Užívání antimikrobiální profylaxe?

The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk Index can be used to identify low-risk patients (score ≥ 21 points) for serious complications of febrile neutropenia (including death, intensive care unit admission, confusion, cardiac complications, respiratory failure, renal failure, hypotension, bleeding, and other serious medical complications).

The MASCC study was an international collaboration to derive and validate a scoring system to identify low-risk patients for complications of febrile neutropenia.

The score was developed to select patients for therapeutic strategies that could potentially be more convenient or cost-effective. Prospective studies evaluating the use of the MASCC score to identify patients that can be managed with early oral antibiotics or out-of-hospital are ongoing.

A previous scoring system reported by Talcott et al. has also been used to identify low-risk patients that can be successfully treated as outpatients with intravenous or oral antibiotics. The MASCC score has compared favorably with the Talcott score with fewer misclassifications of low-risk patients and improved sensitivity.

Initial pilot studies using the MASCC score to define strategies for low-risk patients have been completed.

Klastersky J, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000 Aug;18(16):3038-51.

	MASCC SCORE	
	Clinical Parameters	Score ^a
Clinical data available at onset of febrile neutropenia or soon after admission	1. Burden of illness: no or mild symptoms ^b	0, 3, or 5
	2. No hypotension	5
	3. No chronic obstructive pulmonary disease	4
	4. Solid tumor or hematologic malignancy with no prior fungal infection	4
	5. No dehydration	3
	6. Outpatient status	3
	7. Patient's age <60 yr	2

MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

Principy ATB terapie (2)

- **2 základní strategie u empirické ATB terapie febrilní neutropenie**
 - Principiálně stejně lze postupovat i u jiných těžkých infekcí
- **1) Eskalační strategie**
 - Protipseudomonádový beta-laktam (NE meropenem)
 - Následná eskalace na ATB se širším či jiným spektrem dle kultivačních nálezů
- **2) Deeskalační strategie**
 - Karbapenem + glykopeptid + aminoglykosid
 - Případně jiná rezervní širokospektrá ATB dle předchozích kultivačních nálezů (kolonizace MDR kmeny)
 - Deeskalace na ATB s užším spektrem dle kultivačního nálezu

Principy ATB terapie (3)

- Předchozí 2 přístupy jsou jen schematické
- V praxi se musí uplatňovat individuální přístup
- Důležitá je pečlivá diagnostika, včetně odběru hemokultur (minimálně 3 párů)
- Za 48-72 hodin od zahájení ATB terapie se musí provést zhodnocení dle klinického stavu a mikrobiologických nálezů s úpravou ATB terapie
- Přidání antimykotika?
 - Při nedostatečném efektu ATB terapie (vágní kritérium)
 - Lépe: včasná diagnostika případné fungální infekce (CT, fungální markery – beta D glukán, galaktomannan)

Délka ATB terapie

- Pokračovat v ATB terapii do normalizace neutrofilů?
- Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martin-Pena A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. Lancet Haematol 2017; 4(12): e573-e83.
 - ATB terapie ukončena, pokud byl pacient stabilní a 72 hodin afebrilní (bez ohledu na počet neutrofilů) versus ATB terapie do normalizace neutrofilů
 - Signifikantně vyšší počet dnů bez ATB terapie
 - Nebyl rozdíl v nežádoucích účincích či počtu úmrtí
 - Cave: nízký počet pacientů (78 versus 79)
 - Jednalo se o hematologické malignity

The New Antibiotic Mantra—"Shorter Is Better"

Brad Spellberg, MD

Table. Infections for Which Short-Course Therapy Has Been Shown to Be Equivalent in Efficacy to Longer Therapy

Disease	Treatment, Days	
	Short	Long
Community-acquired pneumonia ¹⁻³	3-5	7-10
Nosocomial pneumonia ^{6,7}	≤8	10-15
Pyelonephritis ¹⁰	5-7	10-14
Intraabdominal infection ¹¹	4	10
Acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD ¹²	≤5	≥7
Acute bacterial sinusitis ¹³	5	10
Cellulitis ¹⁴	5-6	10
Chronic osteomyelitis ¹⁵	42	84

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Shorter Is Better

Diagnosis	Short (d)	Long (d)	Result	#RCT
CAP	3-5	5-14	Equal	14
Atypical CAP	1	3	Equal	1
Possible PNA in ICU	3	14-21	Equal	1*
VAP	8	15	Equal	2
cUTI/Pyelonephritis	5 or 7	10 or 14	Equal	9**
Intra-abd Infection	4	10	Equal	2
GNB Bacteremia	7	14	Equal	3 [†]
Cellulitis/Wound/Abscess	5-6	10	Equal	4 [‡]
Osteomyelitis	42	84	Equal	2
Osteo Removed Implant	28	42	Equal	1
Debrided Diabetic Osteo	10-21	42-90	Equal	2 [¶]
Septic Arthritis	14	28	Equal	1
AECB & Sinusitis	≤5	≥7	Equal	>25
Neutropenic Fever	AFx72h/3 d	+ANC>500/9 d	Equal	2
Post Op Prophylaxis	0-1	1-5	Equal	55 ^Ψ
Erythema Migrans (Lyme)	7	14	Equal	1
<i>P. vivax</i> Malaria	7	14	Equal	1

Total: 17 Conditions

>120 RCTs

Katetrové infekce (1)

- Různé druhy vstupů (CŽK, tunelizované katetry, PICC,...)
- Dominantně grampozitivní bakterie (stafylokoky), dále gramnegativní bakterie, kvasinky
- Odběr hemokultur z katetru a zároveň z periferie
 - Porovnává se doba do pozitivní kultivace, popřípadě se kvantifikuje bakteriální nálož
- Odstranění katetru (je-li možné) a kultivace jeho konce
- Kontrolní hemokultury (denně)
- Empirická ATB terapie (obvykle vankomycin + beta-laktam)
- Cílená ATB terapie dle hemokultivace!
- Délka terapie se obvykle počítá od první pozitivní hemokultury - záleží na etiologickém agens (7-14 dní)
- Vyloučení jiného endovaskulárního zdroje infekce (endokarditida, septické embolizace,...)
- Prevence: aseptické zavedení, řádná péče a manipulace s katetrem, taurolidinová zátka

Katetrové infekce (2)

- **Uvádí se, že role katetrů v jako fokusu bakteriální infekce se možná přeceňuje**
- **Kdy pomýšlet na katetrovou infekci?**
 - **Známky zánětu v místě zavedení katetru**
 - **Vznik horečky po manipulaci s katetrem (proplach, infuze)**
 - **Septický šok**
 - **Endokarditida**
 - **Bakterémie nejasného původu**
 - **Perzistentně pozitivní hemokultury**
 - **(Kontaminace infuzních vaků)**

ATB v onkologii

- **Účinná a bezpečná ATB terapie u individuálního pacienta**
- **Správná diagnostika (hemokultury!), pátrání po fokusu infekce (katetry), empirická ATB terapie, cílená ATB terapie, adekvátní délka terapie**
- **Racionální ATB terapie v dalších oborech medicíny (včetně primární a ambulantní péče) je nezbytná pro zachování účinku ATB u těch nejrizikovějších imunokompromitovaných pacientů, včetně onkologických**
- **Včasná identifikace a izolace nosičů MDR kmenů**
- **Antibiotic stewardship (ATB politika) v nemocnicích**

Děkuji za pozornost

Kontakt: marekstefan@centrum.cz

