

BADANIE TEST (TIGECYCLINE EVALUATION AND SURVEILLANCE TRIAL)

W styczniowo-lutowym numerze „mSperę”, czasopisma wydawanego pod auspicjami American Society for Microbiology, ukazały się wyniki badania TEST: *Potwierdzona wysoka skuteczność tygocykliny w walce z wielolekoopornymi bakteriami Gram-ujemnymi – wyniki badania Globalnej Oceny Działania Tygocykliny na Wielolekooporne Patogeny Gram-Ujemne przeprowadzonego w latach 2004–2014 na Uniwersytecie w Palermo*⁽¹⁾.

Tygocyklina (TGC), nowa półsyntetyczna glicylocyklina wykazująca skuteczność wobec szerokiego spektrum bakterii, w roku 2005 została zatwierdzona do leczenia powikłanych infekcji skóry, tkanek miękkich oraz jamy brzusznej u pacjentów dorosłych. Rosnąca wielolekowa oporność bakterii Gram-ujemnych jest coraz większym problemem, obecnie już w skali światowej, skutkującym brakiem możliwości prowadzenia skutecznej antybiotykoterapii zwiększającej się liczby infekcji bakteryjnych. W warunkach opieki instytucjonalnej infekcje wywoływane wielolekowo opornymi (*multidrug-resistant*, MDR) bakteriami Gram-ujemnymi oznaczają wyższy odsetek śmiertelności i dłuższy czas hospitalizacji pacjentów, a także wyższe koszty leczenia, tym samym stanowiąc poważne i wciąż rosnące obciążenie dla globalnego systemu opieki zdrowotnej.

Badanie TEST (*Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial*), czyli długofalowe Badanie Kliniczne Poświęcone Ocenie i Monitorowaniu Skuteczności Tygocykliny, jest globalnym programem monitorującym działanie tygocykliny w warunkach *in vitro* na szereg patogenów o znaczeniu klinicznym. W ramach tego programu zespół badawczy z Uniwersytetu w Palermo przeprowadził pomiędzy rokiem 2004 a 2014 badanie Globalnej Oceny Działania Tygocykliny na Wielolekooporne Patogeny Gram-Ujemne (*Global Assessment of the Activity of Tigecycline against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens*). Praca włoskich autorów przedstawia wyniki badań *in vitro* dotyczące izolatów wielolekoopornych szczepów bakterii, takich jak *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, a także *Enterobacter cloacae*, z lat 2004–2014. Z opublikowanej przez autorów pracy (Giammanco i wsp., 2017) wynika, iż łącznie 13% badanych izolatów wykazało wielolekową globalną oporność, przy czym najwyższy odsetek oporności (ogółem 44%, wzrost z 23% w roku 2004 do 63% w roku 2014) stwierdzono dla *A. baumannii*. W pozostałych przebadanych szczepach wahał się on między 2,5% (*K. oxytoca*) a 12% (*P. aeruginosa* oraz *K. pneumoniae*) i pozostawał niezmienny przez cały okres badania. Wielolekooporne mikroorganizmy *E. coli*, *Klebsiella* spp. oraz *E. aerogenes* wykazały najniższą oporność na tygocyklinę (odpowiednio na poziomie 0,2%, 6% oraz 12%). Dla *A. baumannii* wartość MIC₉₀ (minimalne stężenie hamujące) była również najniższa właśnie dla tygocykliny (2 mg/l; zakres wartości MIC ≤0,008 – ≥32 mg/l). Jedyna istotna zmiana w oporności bakteryjnej na tygocyklinę zaobserwowana w objętym badaniem okresie dotyczyła wielolekoopornej *E. coli* ($P < 0,01$), gdzie od 2009 do 2013 roku wykryto 8 opornych izolatów.

Wyniki badania włoskiego zespołu pokazują, iż tygocyklina w warunkach *in vitro* utrzymała swoją skuteczność przeciw większości bakterii wielolekoopornych omówionych w tej publikacji. Z drugiej strony rosnący odsetek wielolekoopornych mikroorganizmów *A. baumannii* wskazuje na konieczność dalszego bardzo uważnego monitorowania zjawiska oporności wielolekowej w skali globalnej. Autorzy pracy podkreślają istotność badań nad zagadnieniem oporności wielolekowej w placówkach opieki zdrowotnej na całym świecie.

ECIL-6 – AKTUALIZACJA REKOMENDACJI Z 2015 r.

W najbliższym numerze czasopisma „Haematologica” znajdą Państwo wytyczne opracowane przez 57 ekspertów z 21 krajów w ramach The European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)⁽²⁾. Obecne rekomendacje oznaczone są jako ECIL-6 i odnoszą się bezpośrednio do dokumentu wydanego w 2015 roku. *ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients* stanowi *update* poprzednich rekomendacji i przynosi nowe wytyczne zwłaszcza z zakresu leczenia grzybic (drożdżyc, grzybic kropidlakowych i mukormykoz). ECIL-6 zawiera silne rekomendacje dla echinokandyn jako terapii pierwszej linii dla grzybic niezależnie od ich etiologii. Anidulafungina została uznana za równocenną z pozostałymi echinokandynami u pacjentów z nowotworami krwi.

	Populacja ogólna	Pacjenci hematologiczni
Leczenie przeciwgrzybicze: • Mykafungina^a • Anidulafungina • Kaspofungina • Liposomalna amfoterycyna B • Komplex lipidowy amfoterycyny B • Roztwór koloidalny amfoterycyny B • Dezoksycholan amfoterycyny B^c • Flukonazol^{d,e} • Worykonazol^d Usunięcie cewnika centralnego^f	A I A I A I A I B II B II C I A I A I A II	A II A II ^b A II A II B II B II C II A III B II B II

^a Zob. specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte w europejskiej informacji o leku.
^b Tymczasowa rekomendacja.
^c Konieczna jest obserwacja pod kątem działań niepożądanych.
^d Nie stosować u pacjentów ciężko chorych, niestabilnych.
^e Nie stosować u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na azole.
^f Jeśli cewnik nie może być usunięty, rekomendowane jest leczenie echinokandyną lub lipidową formą amfoterycyny B.

Tab. 1. Rekomendacje ECIL-6 dotyczące pierwszej linii leczenia kandydemii – zakażeń grzybiczych szczepami *Candida* – przed identyfikacją gatunku

INTERNATIONAL GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF SEPSIS SHOCK 2016

Początek 2017 roku przyniósł nowe zalecenia postępowania w sepsie, które ukazały się w marcowym numerze „Critical Care Medicine”⁽³⁾. Autorzy wytycznych podzielili je na zalecenia silne (których należy przestrzegać) i zalecenia słabe (których można przestrzegać). Przedstawiamy krótkie omówienie dokumentu.

1. Wstępne postępowanie przeciwwstrząsowe

W algorytmach wstępnego postępowania przeciwwstrząsowego w ciągu ostatnich dekad podkreśla się znaczenie algorytmu Rivers, który obejmuje intensywną płynoterapię (resuscytację płynową), zastosowanie leków obkurczających naczynia i zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego, a także intensywne przetoczenia preparatów krwiopochodnych oraz pomiary ośrodkowego ciśnienia żylnego. Niedawne badania wykazały, że ścisłe przestrzeganie określonego algorytmu może nie być konieczne, jeśli lekarz prowadzący wstępne leczenie przeciwwstrząsowe rozpozna sepsę jako stan nagły, ma odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie oraz zastosuje intensywną płynoterapię w ciągu pierwszych 3 godzin (autorzy SSC zalecają podawanie przynajmniej 30 ml krystaloidów na kg masy ciała).

W wytycznych SSC podkreślono, że do warunków koniecznych skutecznego leczenia przeciwwstrząsowego należą również często powtarzana ocena stanu pacjenta i – jeśli to możliwe – wykonanie echokardiografii oraz badań oceniających, czy pacjent wymaga dodatkowych przetoczeń płynów (np. bierne unoszenie kończyn dolnych, pomiary objętości wyrzutowej serca w celu oceny odpowiedzi na płyny).

Podtrzymano zalecenie utrzymywania w leczeniu początkowym docelowego średniego ciśnienia tętniczego wynoszącego 65 mm Hg. Podtrzymano ponadto zalecenie (słabe) przywrócenia prawidłowego stężenia mleczanów – jako parametru mającego zasadnicze znaczenie we wstępnym leczeniu przeciwwstrząsowym.

2. Badania przesiewowe w kierunku sepsy

Zaleca się prowadzenie przez jednostki medyczne zajmujące się stanami nagłymi programów badań przesiewowych w kierunku sepsy, które podlegałyby cyklicznej ocenie i modyfikacjom.

3. Diagnostyka i rozpoznanie

Autorzy zalecają pobranie przed włączeniem antybiotykoterapii dwóch próbek krwi do badań mikrobiologicznych w kierunku drobnoustrojów aerobowych i anaerobowych, o ile nie opóźni to w znaczący sposób włączenia tego leczenia (maksymalnie 45 minut).

4. Leczenie

Silną rekomendacją jest rozpoczęcie antybiotykoterapii dożylną w ciągu godziny od rozpoznania sepsy lub wstrząsu septycznego i potraktowanie tego zalecenia jako jednego z celów postępowania.

W ramach wstępnego postępowania we wstrząsie septycznym autorzy rekomendacji zalecają stosowanie skojarzonej antybiotykoterapii empirycznej, obejmującej co najmniej dwa antybiotyki różnych klas o różnych zakresach aktywności przeciwdrobnoustrojowej; a jeśli wstrząs nie występuje – nie zalecają stosowania antybiotykoterapii skojarzonej. Zaleca się również codzienną ocenę antybiotykoterapii pod kątem możliwości zawężenia jej spektrum lub odstawienia. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe powinno trwać według rekomendacji od 7 do 10 dni lub dłużej (przy zakażeniu *Staphylococcus aureus*, w udokumentowanej nieustępującej neutropenii, u pacjentów z ogniskiem infekcji, którego nie można zdrenować).

Sytuacjami klinicznymi, w których dopuszcza się stosowanie standardowego leczenia skojarzonego (poza ostrą fazą wstrząsu septycznego i w celu rozszerzenia działania przeciwdrobnoustrojowego), są zakażenia szczepami *Acinetobacter* lub *Pseudomonas* spp. opornymi na wiele leków.

Klinicyści powinni również rozważyć, czy sepsa nie jest spowodowana zakażeniem grzybiczym wywołanym przez *Candida* spp. Czynniki ryzyka inwazyjnych kandydoz są m.in. immunosupresja (neutropenia, chemioterapia, przeszczepy, cukrzyca, przewłoka niewydolność nerek), martwica trzustki, przebyte duże zabiegi operacyjne (zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej), długa hospitalizacja lub pobyt na oddziale intensywnej terapii, stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, niedawne zakażenie grzybicze itp. Echinokandyny (anidulafungina, mykafungina, kaspofungina) są preferowane u większości pacjentów w stanie ciężkim, zwłaszcza ze wstrząsem septycznym, nieskutecznie leczonych innymi lekami przeciwgrzybiczymi lub kiedy istnieje podejrzenie zakażenia *Candida glabrata* lub *Candida krusei*.

Autorzy rekomendacji wypowiadają się przeciwko stosowaniu podtrzymującej profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej u pacjentów z ostrymi stanami zapalnymi o charakterze nieinfekcyjnym i ryzykiem zakażeń wtórnych (ciężkie ostre zapalenie trzustki, poparzenia).

5. Płynoterapia

Zalecenia dotyczące leczenia płynami w sepsie i wstrząsie septycznym mają charakter zaleceń słabych. Rekomenduje się stosowanie krystaloidów zamiast koloidów jako leczenie pierwszego wyboru; nie zaleca się stosowania dekstranów. Dopuszcza się stosowanie zrównoważonych krystaloidów (np. roztworu Ringera) lub 0,9% NaCl oraz stosowanie albumin u pacjentów, którzy otrzymali już krystaloidy w większej ilości.

6. Leki obkurczające naczynia

Noradrenalina pozostaje lekiem pierwszego wyboru i jest zalecana (obok adrenaliny) jako leczenie uzupełniające. Dopamina w małych dawkach zalecana jest w celu ochrony nerek.

7. Glikokortykosteroidy

Podtrzymuje się ograniczanie stosowania glikokortykosteroidów (stosowanie hydrokortyzonu jedynie u pacjentów niestabilnych mimo resuscytacji płynowej i stosowania odpowiednich dawek leków obkurczających naczynia).

8. Preparaty krwi i immunoglobuliny

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych jest zalecane przy stężeniu hemoglobiny <70 g/l, jeśli nie doszło do zawału serca, ciężkiej hipoksemii lub masywnego krwotoku.

Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych jest zalecane przy wartości <10 000/mm³ lub <20 000/mm³ u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia (co dotyczy wielu pacjentów z sepsą).

W wytycznych ponownie nie zaleca się stosowania dożylnych immunoglobulin.

9. Profilaktyka przeciwzakrzepowa

Autorzy rekomendują stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (*unfractionated heparin*, UFH) i heparyn drobnocząsteczkowych (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) przy braku przeciwwskazań do ich podania (silne rekomendacje). Preferowane są LMWH. Dalteparyna została wymieniona jako opcja dla pacjentów z niewydolnością nerek.

Ponadto autorzy rekomendują dołączenie do profilaktyki farmakologicznej profilaktyki mechanicznej.

Pelen tekst dokumentu dostępny w trybie open access pod linkiem:

http://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2017/03000/Surviving_Sepsis_Campaign___International.15.aspx

Piśmiennictwo

1. Giammanco A, Cala C, Fasciana T *et al.*: Global Assessment of the Activity of Tigecycline against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens between 2004 and 2014 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *mSphere* 2017; 2 (1). pii: e00310-16.
2. Tissot F, Agrawal S, Pagano L *et al.*: ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2016. pii: haematol.2016.152900. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W *et al.*: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486–552.

**Zasady prenumeraty kwartalnika
„Pediatria i Medycyna Rodzinna”
 („Paediatrics and Family Medicine”)**

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocście.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@pimr.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

**Rules of subscription to the quarterly
“Pediatria i Medycyna Rodzinna”
 (“Paediatrics and Family Medicine”)**

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly for foreign subscribers costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) for foreign subscribers is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be sent via e-mail at: redakcja@pimr.pl.