

**Serviço Medicina IV - Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**

**Diretor – Prof. Dr. José Delgado Alves**



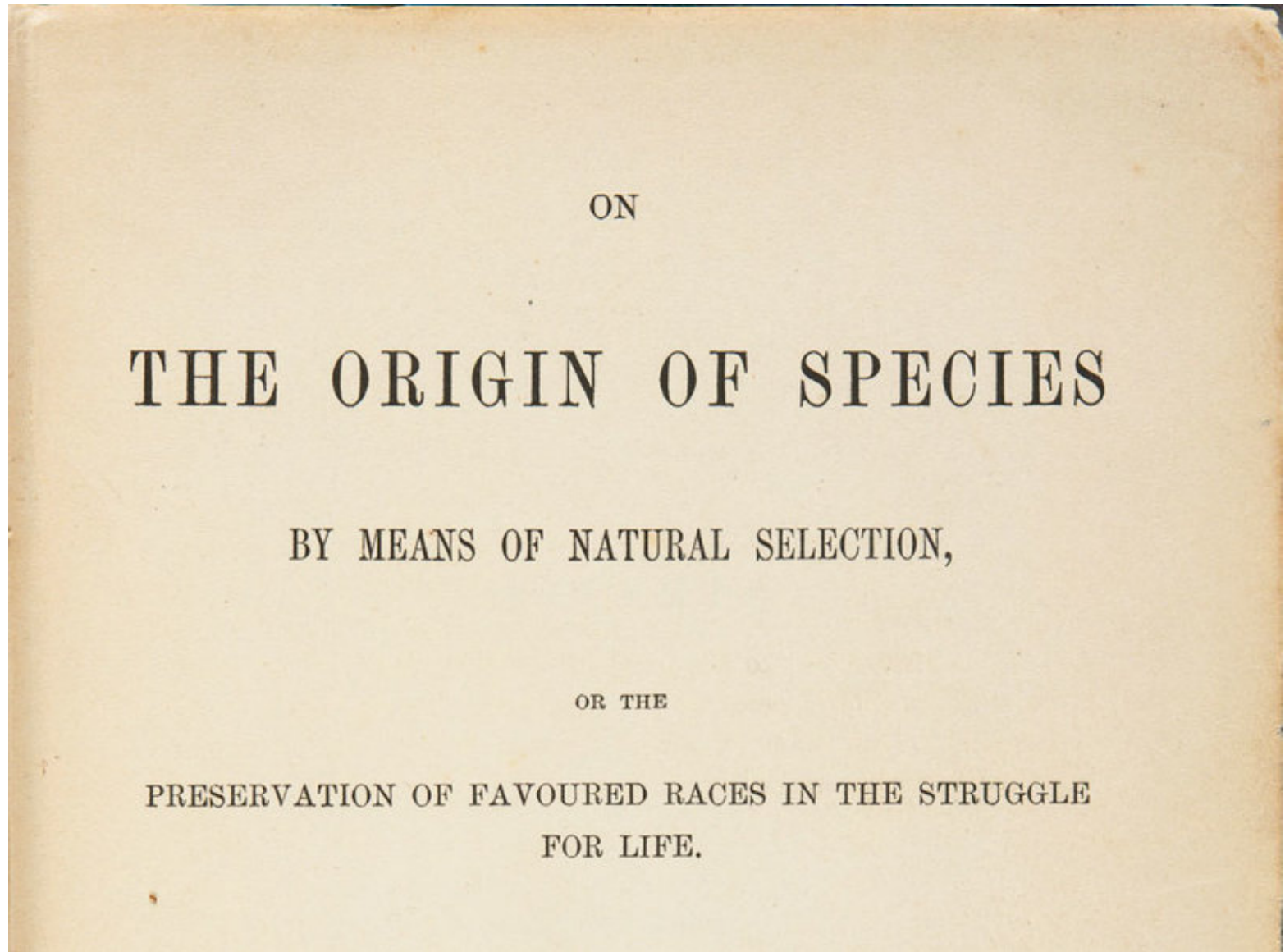
**HFF – 28/11/2019**

# **Impacto do Protocolo de Antibioterapia Empírica**

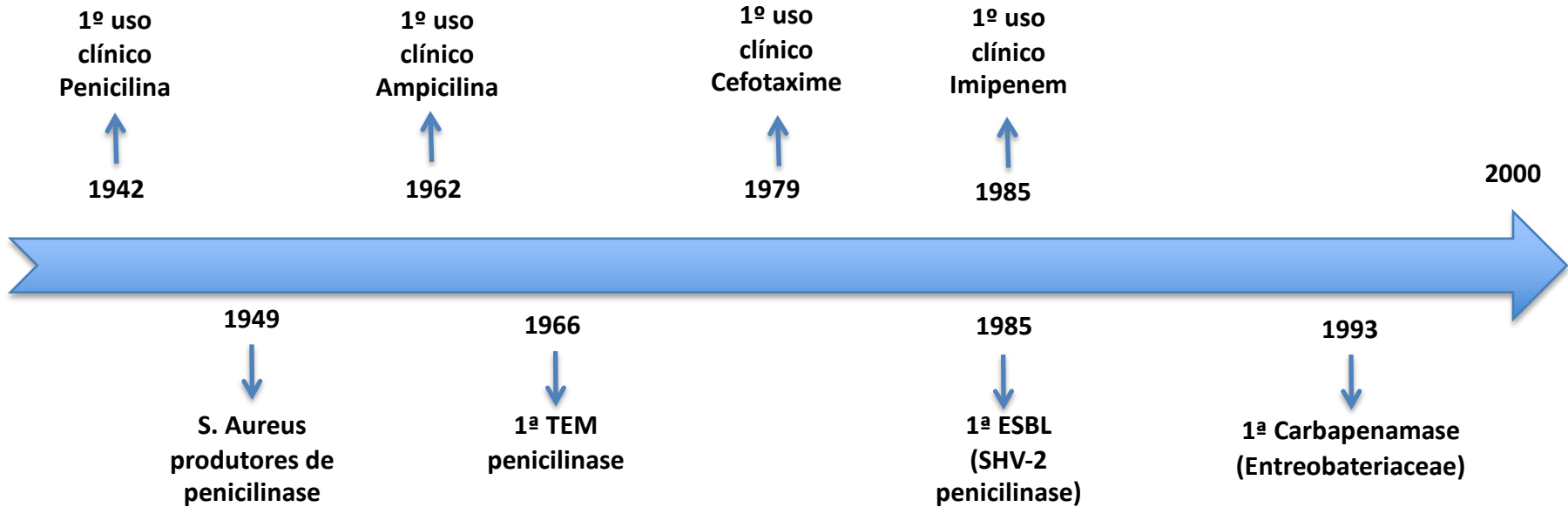
# Índice

1. **Contextualização - Problema**
2. **Plano de Ação - Objetivos**
3. **Implementação - Métodos**
4. **Protocolo de Antibioterapia Empírica Medicina IV**
5. **Resultados**
6. **Conclusões e perspectivas futuras**

# Contextualização



# Problema



# Contextualização

## Estratégias de redução de resistência

Blast  
them

- **Usar >1 antibiótico durante o tratamento**
- Problemático nos m.o. com resistências moderadamente complexas e complexas - **Multiresistência**

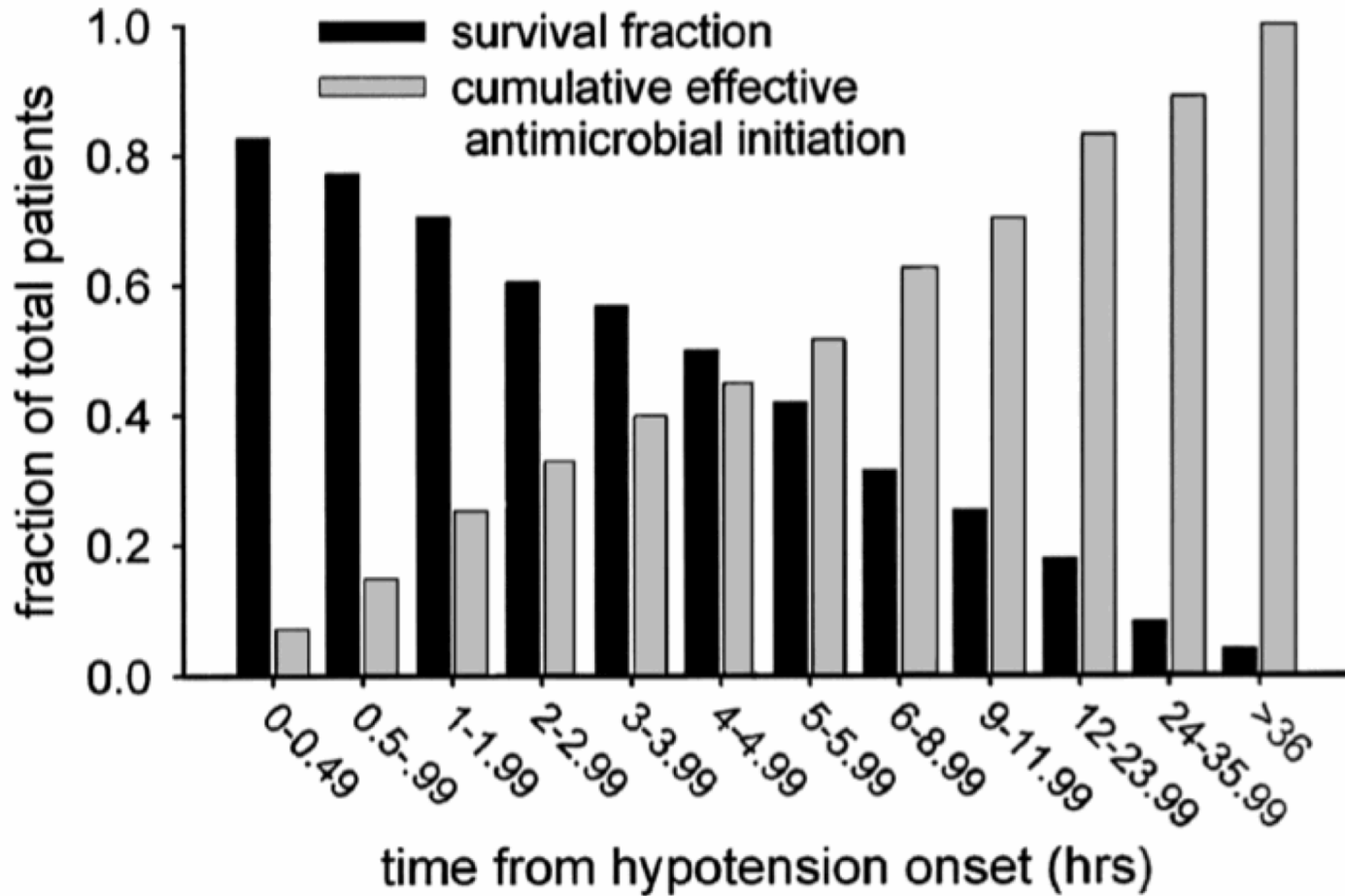
Fool  
them

- **Rotação cíclica de antibióticos**
- Problemático de implementar – m.o. multiresistentes que já existem no meio hospitalar tornam difícil desenhar um esquema de rotação

Stop  
irritating  
them

- **Reduzir a exposição e conseqüentemente a pressão selectiva**
- **Pode ser feito em 3 momentos: antes de iniciar, durante a terapêutica e no momento de parar.**

# Contextualização



# Contextualização

## TREATMENT OF PNEUMONIA WITH 2-(*p*-AMINOBENZENESULPHONAMIDO) PYRIDINE

BY G. M. EVANS, M.D. Birm., M.R.C.P. Lond.  
AND  
WILFRID F. GAISFORD, M.D., M.R.C.P. Lond.  
PHYSICIANS TO DUDLEY ROAD HOSPITAL, BIRMINGHAM

TABLE I.—CASE-MORTALITY RATE  
TREATED CASES

Age in years—	8-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60 and over.	Total.
Cases ..	31	20	18	13	13	5	100
Deaths ..	1	0	1	2	3	1	8

CONTROL CASES

Cases ..	25	19	24	22	6	4	100
Deaths ..	1	5	5	9	4	3	27

Effective ...

.. but 73% of  
control cases  
also lived w/o Abx

# Contextualização



## WHAT I DO - (IV-B) WHICH ANTIBIOTIC?

- Start simple then work up if further course needed

e.g.

Augmentin or cefuroxime

—> ceftazidime or tazocin

—> meropenem

V rare to events to colistin etc

# Contextualização



## WHAT I DO - (V) MONO- OR COMBO?

- Monotherapy usually adequate, even in immunosuppressed
- May give stat dose of gentamicin if aggressive Gm- sepsis
- Combination Rx needed for specific infections, e.g. necrotising fasciitis, endocarditis, osteomyelitis, TB...

# Contextualização



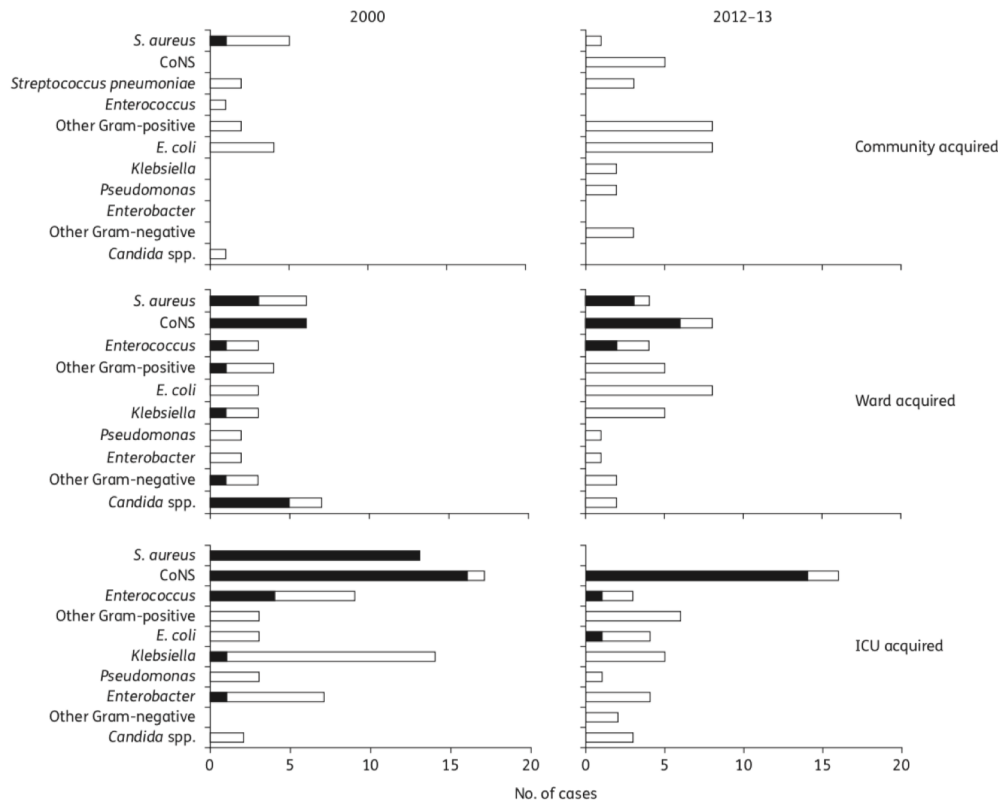
## WHAT I DO - (VI) DURATION

- Short course generally adequate (4-5 days)
  - .. including bacteraemia, peritonitis
  - low rate of relapse (if so, hunt for abscess, endocarditis..)
- Longer Rx needed for specific infections  
e.g. necrotising fasciitis, endocarditis, osteomyelitis, TB...

# Contextualização

## Bacteraemia incidence, causative organisms and resistance patterns, antibiotic strategies and outcomes in a single university hospital ICU: continuing improvement between 2000 and 2013

Vincenzo De Santis<sup>1</sup>, Mihaela Gresoiu<sup>1</sup>, Alberto Corona<sup>2</sup>, A. Peter R. Wilson<sup>3</sup> and Mervyn Singer<sup>1\*</sup>



**Figure 1.** Microorganisms isolated from blood in patients with community-, ward- and ICU-acquired bacteraemia. Shaded areas represent numbers of methicillin-resistant strains of *S. aureus* and CoNS, vancomycin-resistant strains of *Enterococcus* spp., MDR strains of Gram-negative pathogens, and fluconazole-resistant strains of *Candida* spp.

**Table 2.** Antibiotic treatment of bacteraemic patients

Variable	2000 cohort	2013 cohort
<b>Community-acquired bacteraemia</b>		
monotherapy, n (%)	8 (57)	24 (65)
combination therapy, n (%)	6 (42)	11 (30)
no therapy, n (%)	0	2 (5) <sup>a</sup>
length of monotherapy (days), median (IQR)	6 (5–6)	5 (3–5)
length of combination therapy (days), median (IQR)	21 (8–21)	10 (10–14)
<b>Hospital-acquired bacteraemia</b>		
monotherapy, n (%)	22 (78)	24 (63)
combination therapy, n (%)	4 (14)	15 (37)
no therapy, n (%)	2 (7)	0
length of monotherapy (days), median (IQR)	6 (5–8)	5 (4–7)
length of combination therapy (days), median (IQR)	7 (5–14)	10 (6–14)
<b>ICU-acquired bacteraemia</b>		
monotherapy, n (%)	48 (80)	23 (62)
combination therapy, n (%)	5 (8)	11 (30)
no therapy, n (%)	7 (11)	3 (8)
length of monotherapy (days), median (IQR)	5 (5–7)	4 (3–6)
length of combination therapy (days), median (IQR)	8 (5–13)	12 (11–14)

# Contextualização

## Stewardship: Shorter = Better

Diagnosis	Short (d)	Long (d)	Result	#RCTs
CAP	3 or 5	7-14	Equal	9
VAP	8	15	Equal	2
Pyelo	7 or 5	14 or 10	Equal	7
Intra-abd	4	10	Equal	2
GNB Bacteremia	7	14	Equal	1*
AECB	≤5	≥7	Equal	>20
Cellulitis	5-6	10	Equal	4*
Chronic Osteomyelitis	42	84	Equal	2
Septic Arthritis	14	28	Equal	1
Ortho Implant w/removal	28	42	Equal	1
Neutropenic Fever	AFx72 h	+ANC>500	Equal	1
<i>P. vivax</i> Malaria	7	14	Equal	1

\*GNB bacteremia also in UTI/cIAI RCTs; 3 cellulitis RCTs equal, 1 (low dose oral flucox) ↑relapses; refs at <https://www.bradspellberg.com/shorter-is-better>

# Contextualização

I suggest the adoption of the following as a realistic evidence based rating scale:

Class 0: Things I believe

Class 0a: Things I believe despite the available data

Class 1: Randomised controlled clinical trials that agree with what I believe

Class 2: Other prospectively collected data

Class 3: Expert opinion

Class 4: Randomised controlled clinical trials that don't agree with what I believe

Class 5: What you believe that I don't.

**Thomas P Bleck** *professor of neurology, neurological surgery, and internal medicine*

University of Virginia, Neurology 394,

Charlottesville, VA 22908, USA

tpb9k@virginia.edu

# Objectivos

1. Diminuir a indução de resistência a antibióticos
2. Reduzir a utilização de antibioterapia de largo espectro
3. Adaptar a prescrição empírica à nossa realidade clínica e microbiológica

# Plano de Acção



# Pilares da Prescrição Empírica

1. **Duração curta de antibioterapia**
2. **Poupador de Piperacilina/Tazobactam, Carbapenemes e Vancomicina**
3. **Via oral**
4. **Definição de critérios concretos de falência**
5. **Aplicável a condições selecionadas:**
  - **Pneumonia da comunidade**
  - **Pneumonia nosocomial**
  - **Pneumonia de aspiração**
  - **Pielonefrite**
  - **Cistite Aguda**
  - **Celulite**
  - **Meningite**
  - **Neutropénia febril**

# Protocolo

## Pneumonia da comunidade

1ª linha	2ª linha/alergia penicilinas	Conversão via oral	Duração
<u>CURB 0 - 2:</u> Amoxicilina 1000mg 8/8h per os	<u>CURB 0 - 2:</u> Claritromicina 500mg 12/12h	Igual	5 dias Desde que: . Hemodinamicamente estável . Apirético há > 48h . Marcadores inflamatórios em descida
<u>CURB 3 - 5:</u> Amoxicilina 1000mg 8/8h per os + Claritromicina 500mg 12/12h per os	<u>CURB 3-5:</u> Doxiciclina 200mg 1ª toma e depois 100mg/dia  OU  Levofloxacina 500mg 1x/dia	Amoxicilina 1000mg 8/8h +/- Claritromicina 500mg 12/12h	5 dias Desde que: . Hemodinamicamente estável . Apirético há > 48h . Marcadores inflamatórios em descida
Na ausência de via oral usar Amoxicilina/Clavulanato 1,2g 8/8h ev			

# Protocolo

## Pneumonia nosocomial

1ª linha	2ª linha/alergia penicilinas	Conversão via oral	Duração
Ceftriaxone 2g/dia + Gentamicina 5-7mg/kg 1x/dia  (se ClCr < 60ml/min faz apenas Gentamicina toma única)  Cobrir MRSA: Vancomicina 15- 20mg/kg/dia se ausência de melhoria em 48h - 72h; pneumonia necrotizante; cavitação.	Levofloxacina 750mg/dia	Amoxicilina/clavulanato 825/175mg 8/8h	5 dias Desde que: . Hemodinamicamente estável . Apirético há > 48h . Marcadores inflamatórios em descida

Regime a ser considerado ainda na pneumonia da comunidade nas seguintes situações: Falência de antibioterapia em regime da comunidade; Doente sob terapêutica imunossupressora, sob QT nos últimos 30 dias, hemodialisado.

Doentes com infecção (não colonização) nos últimos 3 meses por microorganismo produtor de beta-lactamases de espectro alargado ou de carbapenemases devem ter ajuste de antibioterapia consoante as susceptibilidades prévias conhecidas.

# Protocolo

## Pneumonia de aspiração

1ª linha	2ª linha/alergia penicilinas	Conversão via oral	Duração
Amoxicilina/Clavulanato 2,2g 8/8h ev	Clindamicina 600mg 8/8h ev	Amoxicilina/clavulanato 825/175mg 8/8h per os  OU  Clindamicina 600mg 8/8h per os	5 dias Desde que: . Hemodinamicamente estável . Apirético há > 48h . Marcadores inflamatórios em descida

**Nota:** Não iniciar nas primeiras 48 – 72h após evento. Documentar alterações radiográficas após este período.

# Protocolo

## Cistite aguda

1ª linha	2ª linha/alergia penicilinas	Conversão via oral	Duração
Cefuroxima 500mg 12/12h per os  OU  Trimetropin/Sulfometoxazol 960mg 12/12h per os	Ciprofloxacina 500mg 12/12h per os	Qualquer das opções de 1ª linha ou Ciprofloxacina 500mg 12/12h per os	Mulher: 3 dias  Homem: 5 – 7 dias

**Cistite associada a cateter vesical:** trocar algália previamente à colheita de urocultura. Não iniciar antibioterapia empírica, tratar de acordo com o TSA.

# Protocolo

## Pielonefrite

1ª linha	2ª linha/alergia penicilinas	Conversão via oral	Duração
Amoxicilina/Clavulanato 1,2g ev 8/8h + Gentamicina 5-7mg/kg 1x/dia toma única	Ceftriaxone 2g ev 1x/dia	Cefuroxima 500mg 12/12h  OU  Ciprofloxacina 500mg 12/12h	7 dias Desde que: . Hemodinamicamente estável . Apirético há > 48h . Marcadores inflamatórios em descida

# Protocolo

## Celulite

1ª linha	2ª linha/alergia penicilinas	Conversão via oral	Duração
Ligeira: Flucloxacilina 1g 6/6h per os  Grave: Flucloxacilina 2g 6/6h ev + Clindamicina 600mg 8/8h ev  OU  Penicilina 2,4 MUI ev 4/4h + Clindamicina 600mg 8/8h ev	Ceftriaxone 2g ev 1x/dia +/- Clindamicina 600mg 8/8h ev	Flucloxacilina 1g 6/6h per os	5 - 10 dias (conforme evolução clínica) Desde que: . Hemodinamicamente estável . Apirético há > 48h . Marcadores inflamatórios em descida

# Protocolo

## Meningite

1ª linha	2ª linha/alergia penicilinas	Conversão via oral	Duração
Ceftriaxone 2g ev 12/12h	Ceftriaxone 2g ev 12/12h	-	10 dias
+			
Ampicilina 2g ev 4/4h*			

\* Cobrir *Listeria* se > 50 anos ou < 50 anos e factores de risco: diabetes, terapêutica imunossupressora, neoplasia ativa.

# Protocolo

## Neutropénia Febril

**Table 1.** MASCC febrile neutropaenia risk index

Characteristics	Score
Burden of illness: no or mild symptoms	5
Burden of illness: moderate symptoms	3
Burden of illness: severe symptoms	0
No hypotension (systolic BP > 90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumour/lymphoma with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status (at onset of fever)	3
Age <60 years	2

Patients with scores  $\geq 21$  are at low risk of complications. Points attributed to the variable 'burden of illness' are not cumulative. The maximum theoretical score is therefore 26 [2]. Reprinted with permission. © 2000 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.  
 BP, blood pressure.

Alto Risco (MASCC <21)	Baixo Risco (MASCC $\geq 21$ )	Duração
Piperacilina/Tazobactam 4,5g 6/6h ev.	Amoxicilina/Clavulanato 1,2g 8/8h ev + Ciprofloxacina 500mg 12/12h per os	Neutrófilos > 500: parar após 48h de apirexia se assintomático
	Se apirético às 48h passa a regime oral:  Amoxicilina/Clavulanato 825/175mg 8/8h per os + Ciprofloxacina 500mg 12/12h per os	Neutrófilos < 500: parar após 5- 7 dias se apirético e assintomático

# Protocolo

## Critérios de falência

1. Febre persistente > 72h após o início de antibioterapia empírica.
2. Aumento do score CURB-65 > 48h após início de antibioterapia (na pneumonia da comunidade).
3. Subida persistente de parâmetros inflamatórios  $\geq 96$  h (4º dia) após início de antibioterapia empírica (após exclusão de foco não controlado – abscesso, cavitação, empiema).
4. Isolamento de microorganismo multirresistente.
5. Agravamento imagiológico na ausência de sinais de sobrecarga hídrica.
6. Instabilidade hemodinâmica (PA < 90/60 de novo) ou ventilatória (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 de novo ou FR > 30).
7. Necessidade de Ventilação Invasiva.
8. Evolução para choque séptico.

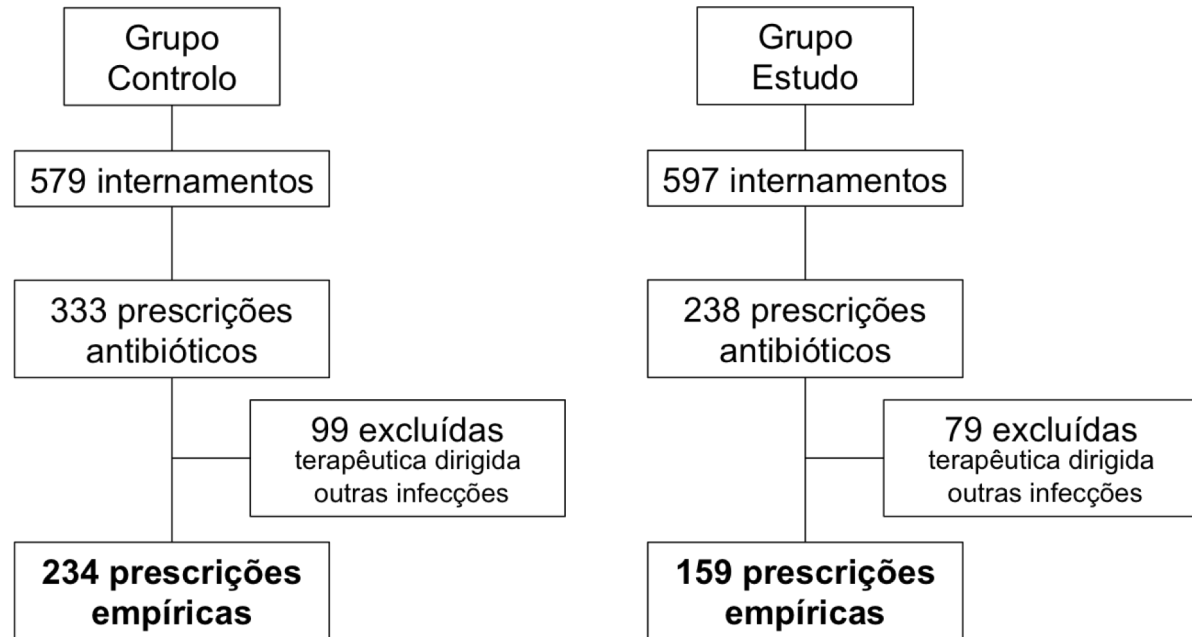
# Métodos

- Consideradas todas as prescrições de antibacterianos (excluídos antivirais e antifúngicos) feitas de forma empírica por um médico do serviço (incluindo manutenção de antibioterapia previamente prescrita noutra local).
- Considerada a duração desde o início de antibioterapia para essa infeção (desde que com espectro não inferior ao do protocolo) até à descontinuação da prescrição (foi ainda incluindo tempo de antibioterapia recomendado pós alta).
- Recolha de dados de forma prospetiva pelos médicos do serviço de Medicina 4.
- Validação retrospectiva da duração e *outcomes* pela equipa responsável pelo protocolo, através da consulta do processo clínico eletrónico.
- Comparação com grupo de controlo (mesmo período de 2018)
- *Stewardship* -> Análise programada ao fim de 30 dias de introdução de protocolo e regularmente de 3/3 meses.

# Outcomes

- Cura – resolução dos sinais e sintomas de infecção sem terapêutica antibiótica adicional
- Falência clínica – agravamento dos sinais e sintomas de infecção durante o tratamento ou nos 10 dias após completar o ciclo de antibioterapia
- Falência microbiológica – isolamento de microrganismo resistente à antibioterapia, sem agravamento clínico
- Duração de antibioterapia
- Utilização de via oral
- Infecções por MDR
- Infecções por *C. difficile*
- Duração de internamento
- Custo com antibióticos.

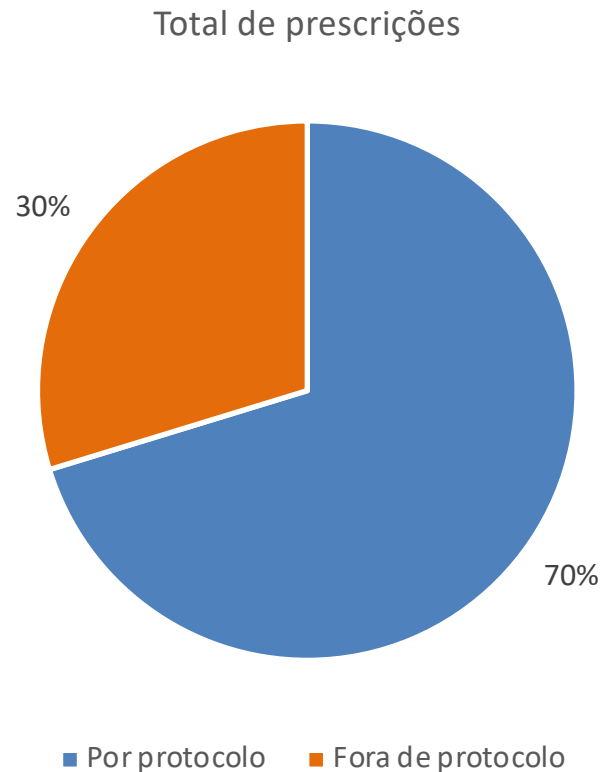
# Resultados



Coorte	2018	2019	P-value
Idade	74,4±14,3	75,8±15	NS
Sexo	45 (133)	24 (91)	NS

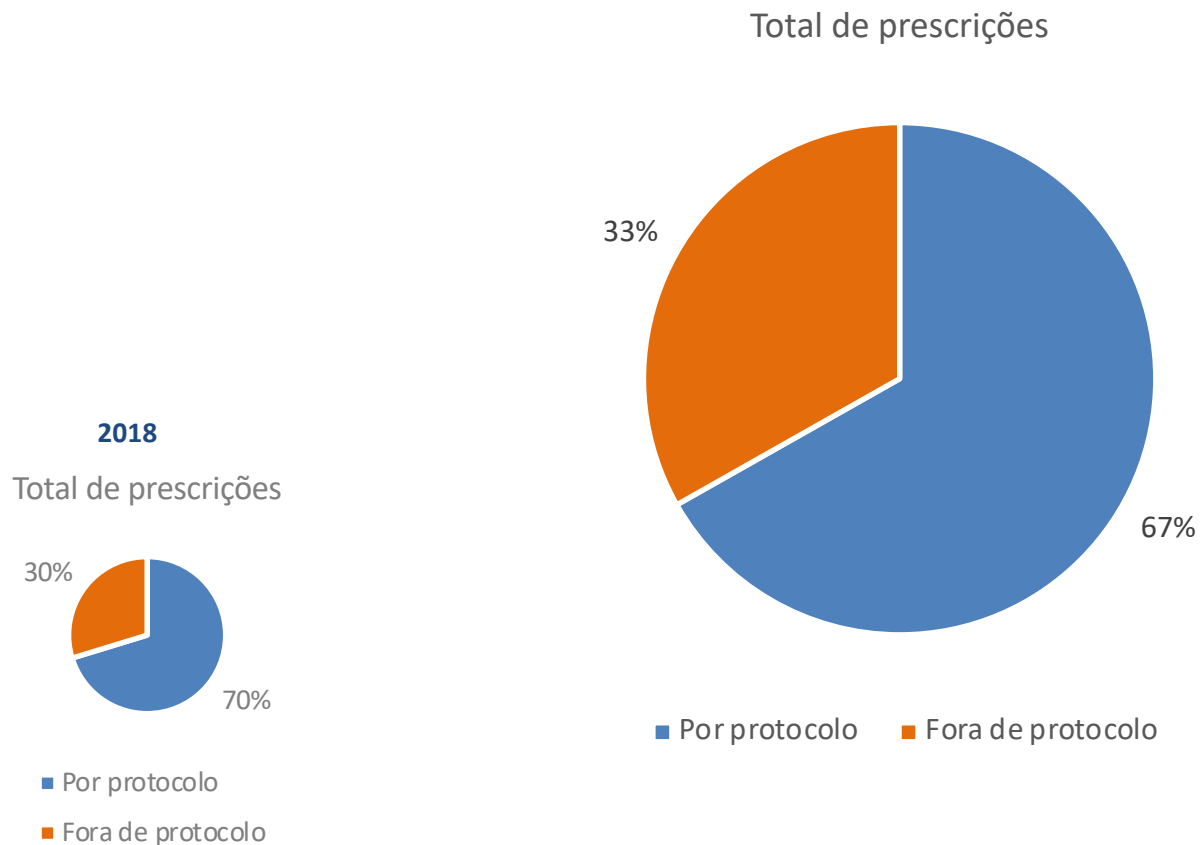
# Coorte 2018

- Prescrições antibióticas de 01-03-2018 a 31-07-2018
- Total de 333 prescrições: 234 seriam incluídas no protocolo; 99 não incluídas
- 50 doentes com antibioterapia oral (21%)



# Resultados

- 5 meses analisados: 01-03-2019 a 31-07-2019
- Total de 238 prescrições: 159 incluídas no protocolo; 79 não incluídas
- 85 doentes com antibioterapia oral (53%)

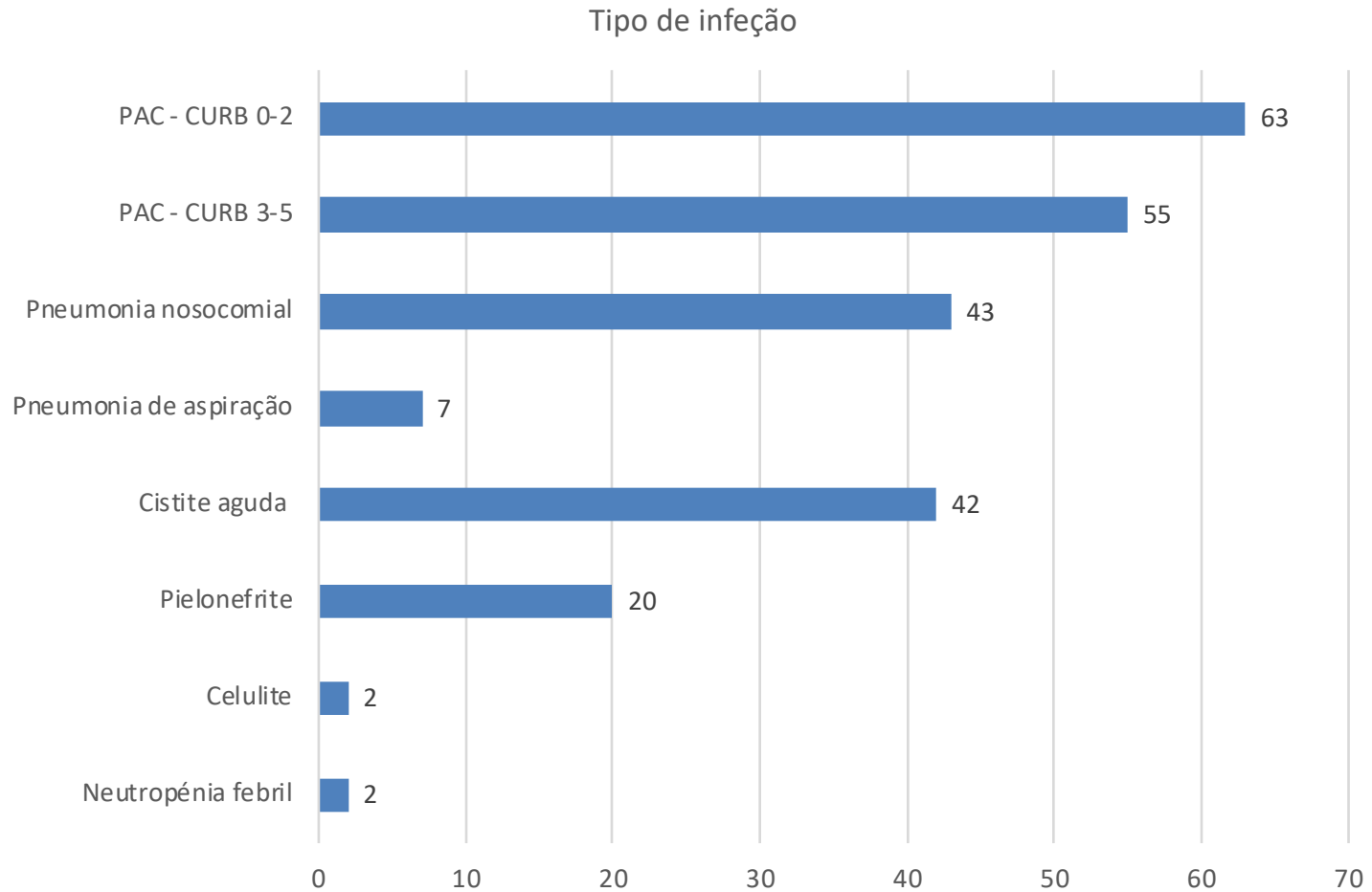


# Resultados

- **Total de 22 incumprimentos de protocolo (13,8%): 4 justificados; 18 injustificados.**
- **Dentro dos 4 justificados – considerado haver risco de microorganismo não coberto pelo protocolo.**
- **Dentro dos 18 injustificados:**
  - **11 por duração superior ao protocolado (dada tolerância de 1 dia);**
  - **7 fizeram um fármaco não contemplado no protocolo:**
    - **3 Meropenem**
    - **3 Piperacilina/Tazobactam**
    - **1 Amoxicilina/Clavulanato**

# Coorte 2018

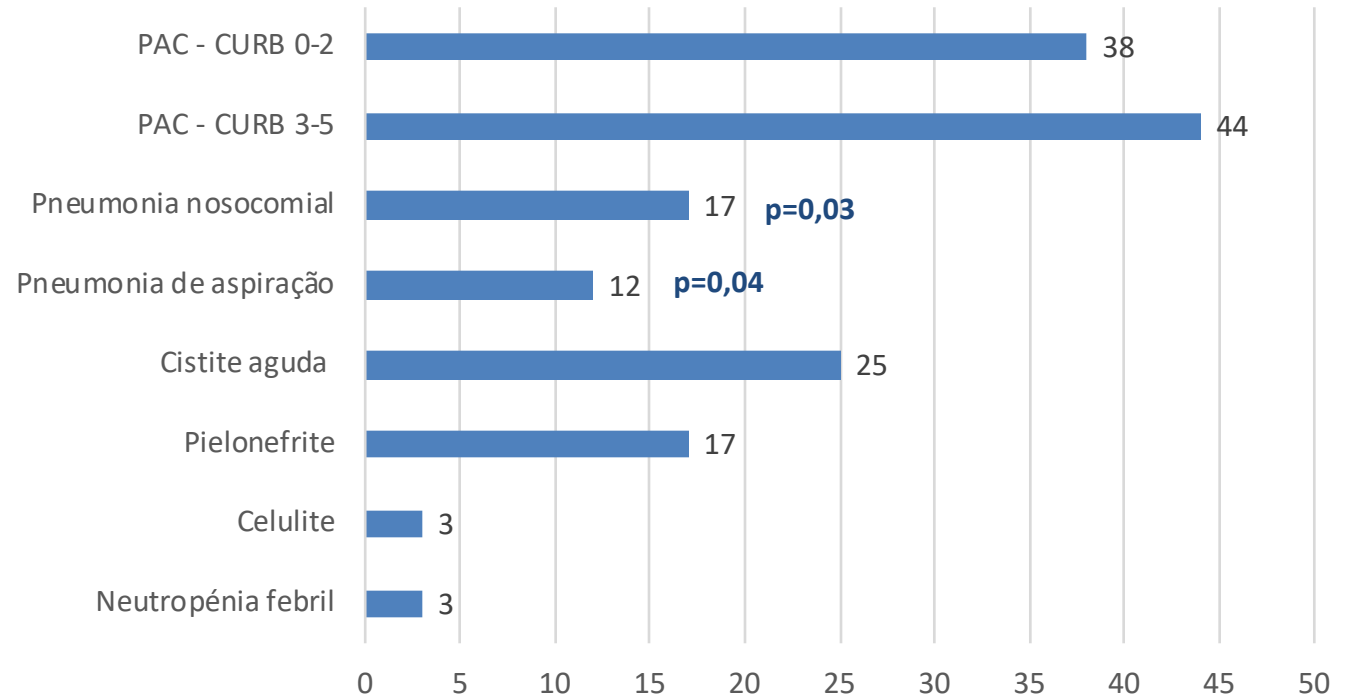
N=234



# Resultados

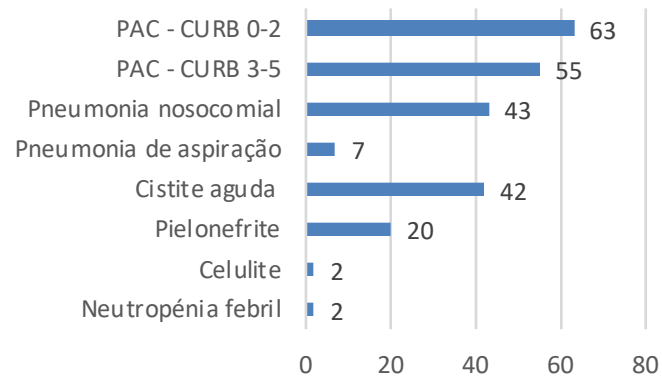
**N=159**

Tipo de infeção



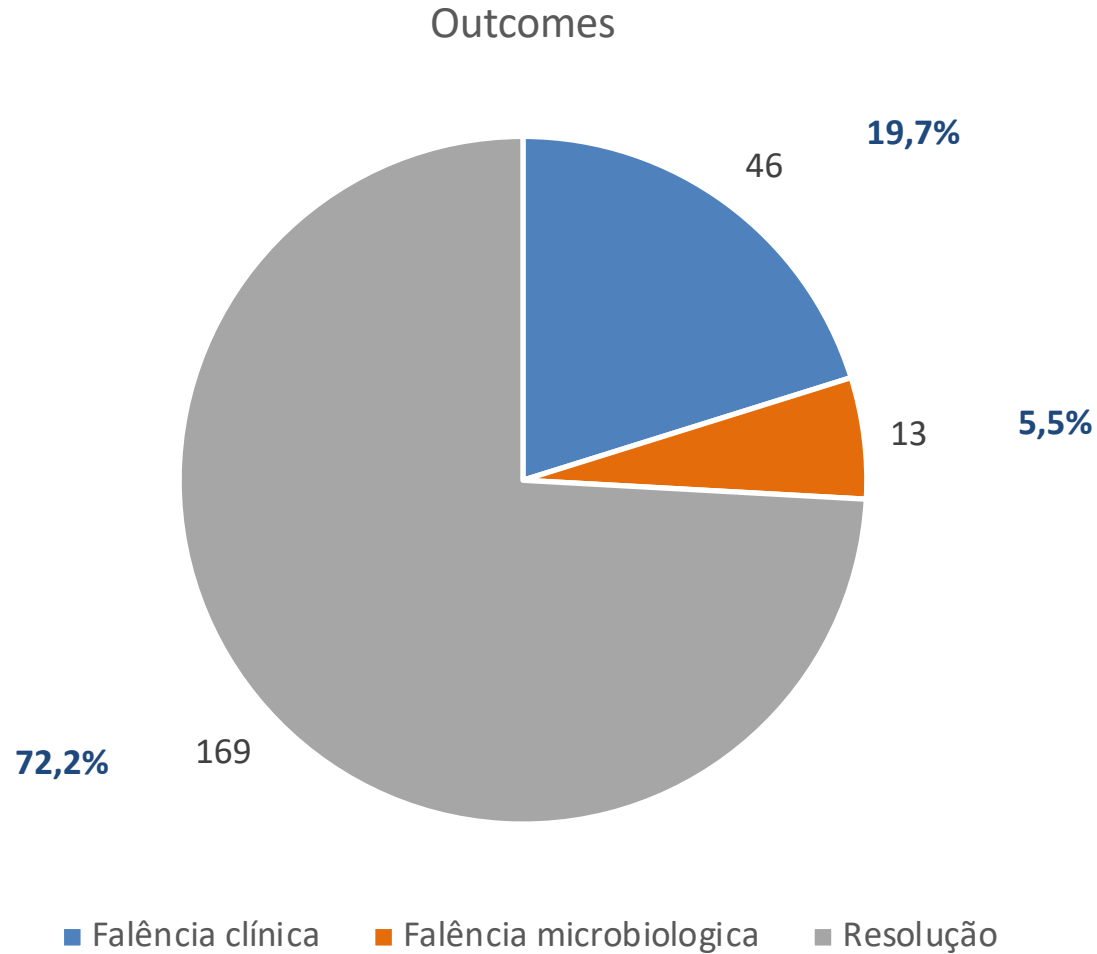
**2018**

Tipo de infeção



# Coorte 2018

N=234



Nota: 2 doentes sem outcome definido

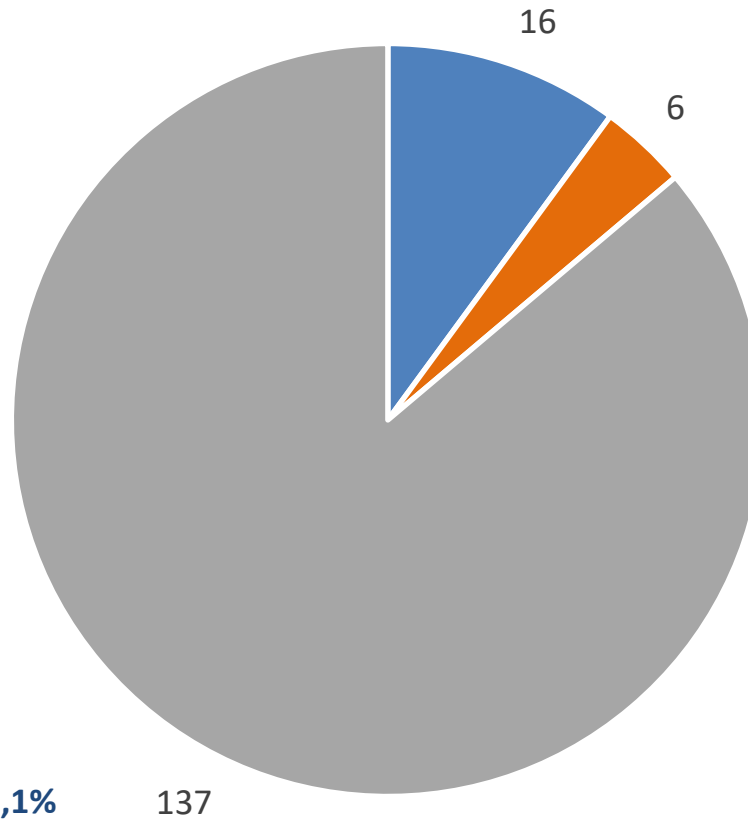
# Resultados

N=159

Outcomes

10,1% (p=0,013)

3,8% (NS)



2 PNA (*P.aeruginosa*)

3 Cistites (*K. pneumoniae* ESBL e *P. aeruginosa*)

1 PAC (MRSA)

2018

Outcomes

19,7%

46

5,5%

13

72,2%

169

Falência clínica

Falência microbiológica

Resolução

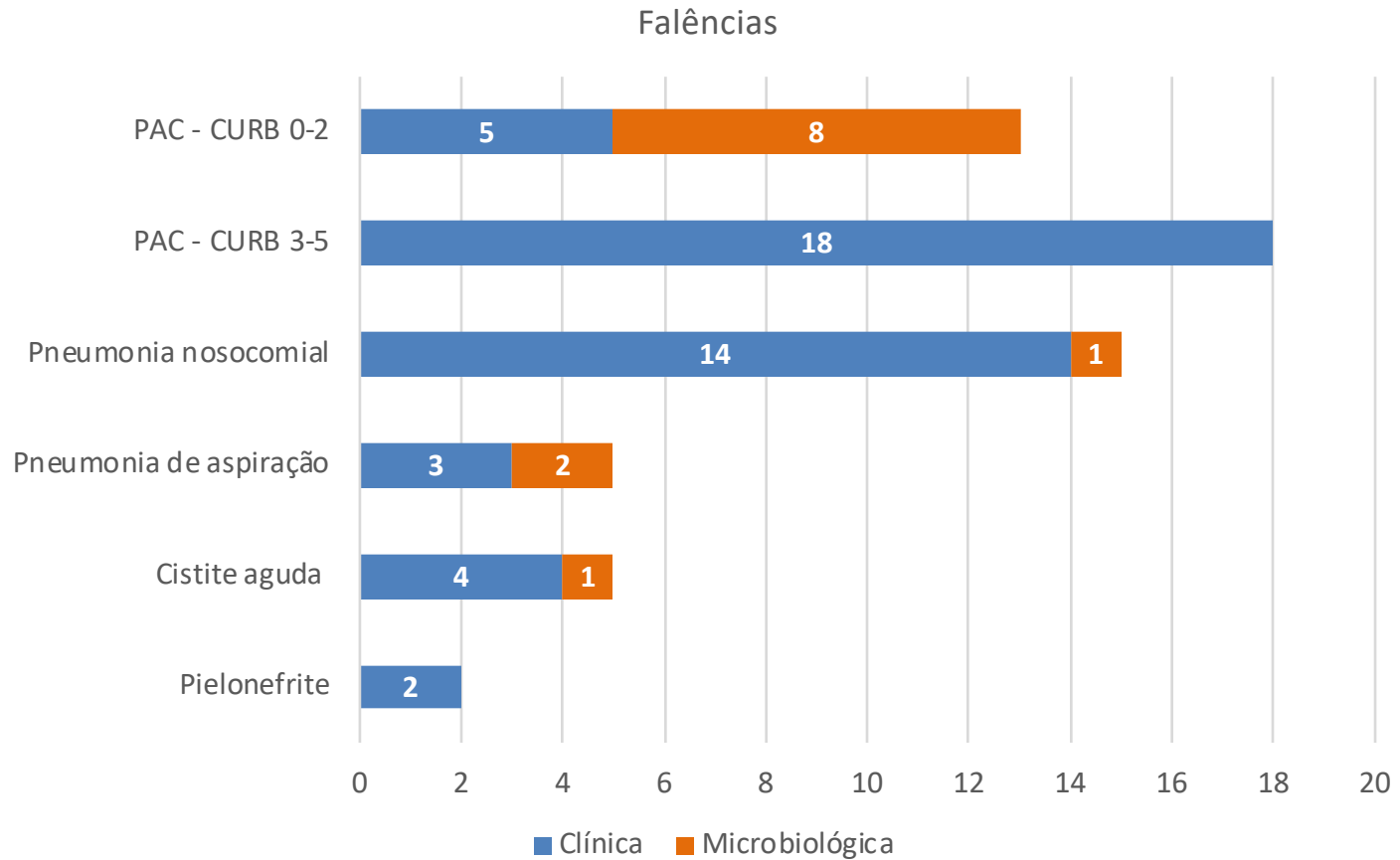
Falência clínica

Falência microbiológica

Resolução

# Coorte 2018

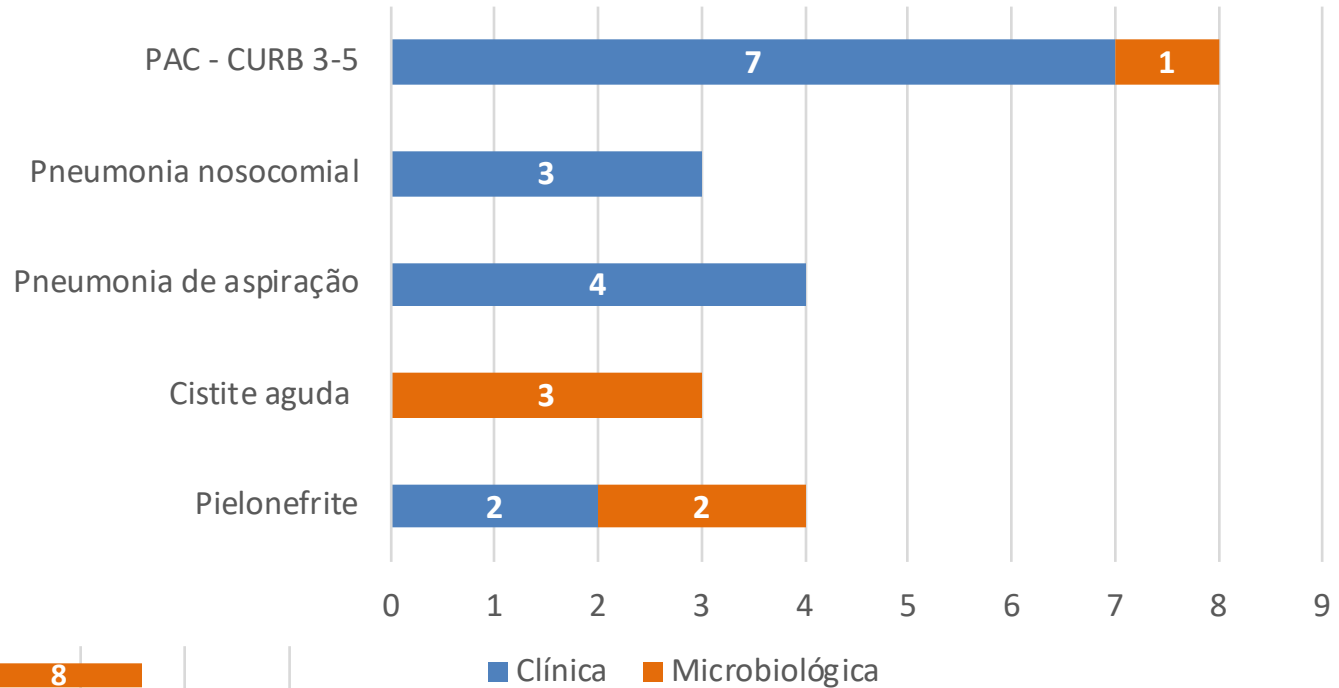
N=59



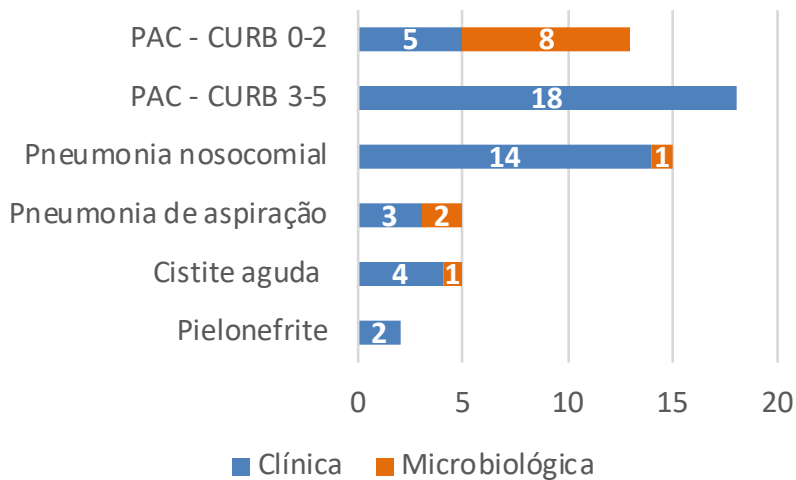
# Resultados

N=22

## Falências



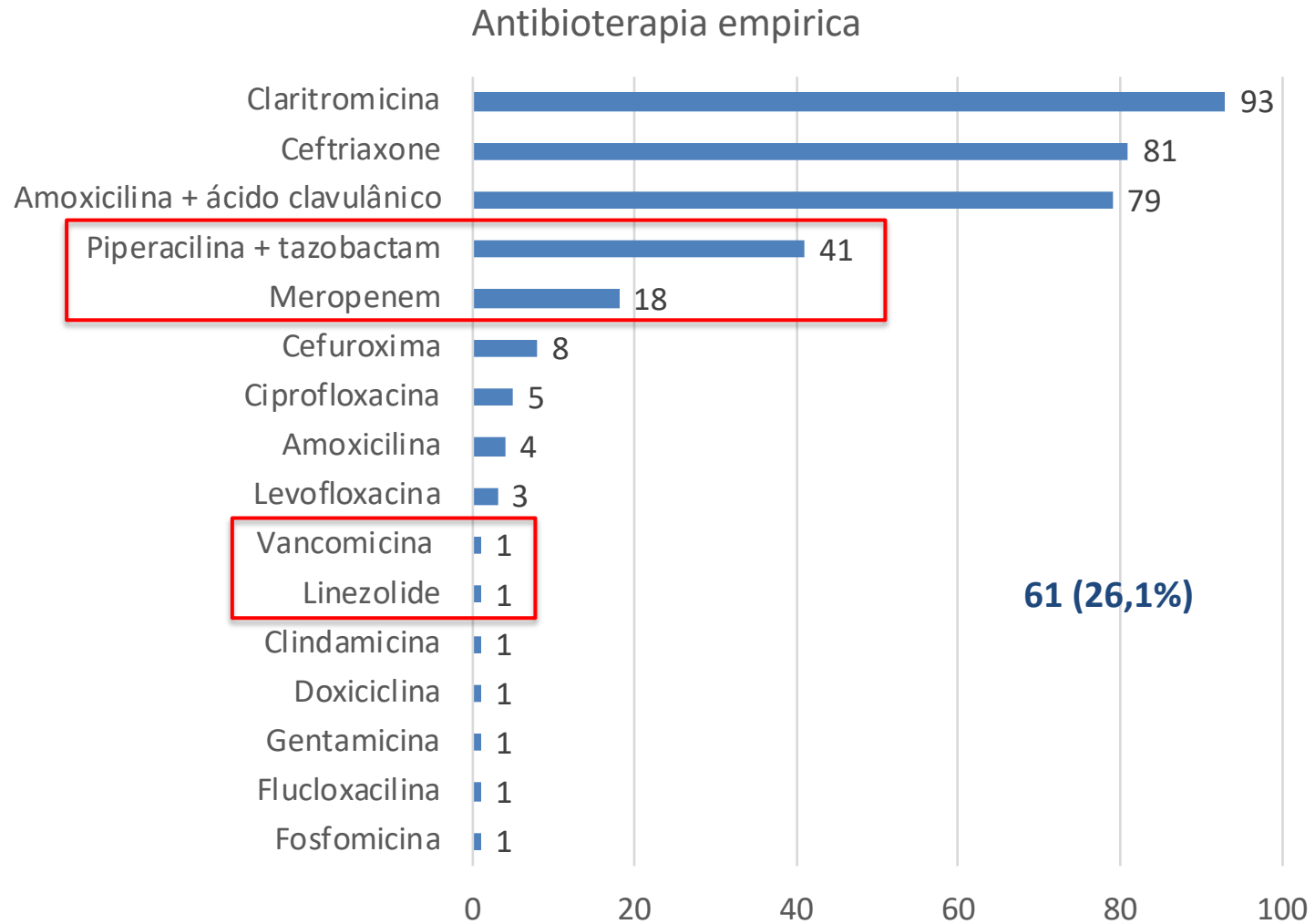
## 2018 Falências



**Sem diferença estatisticamente significativa**

# Coorte 2018

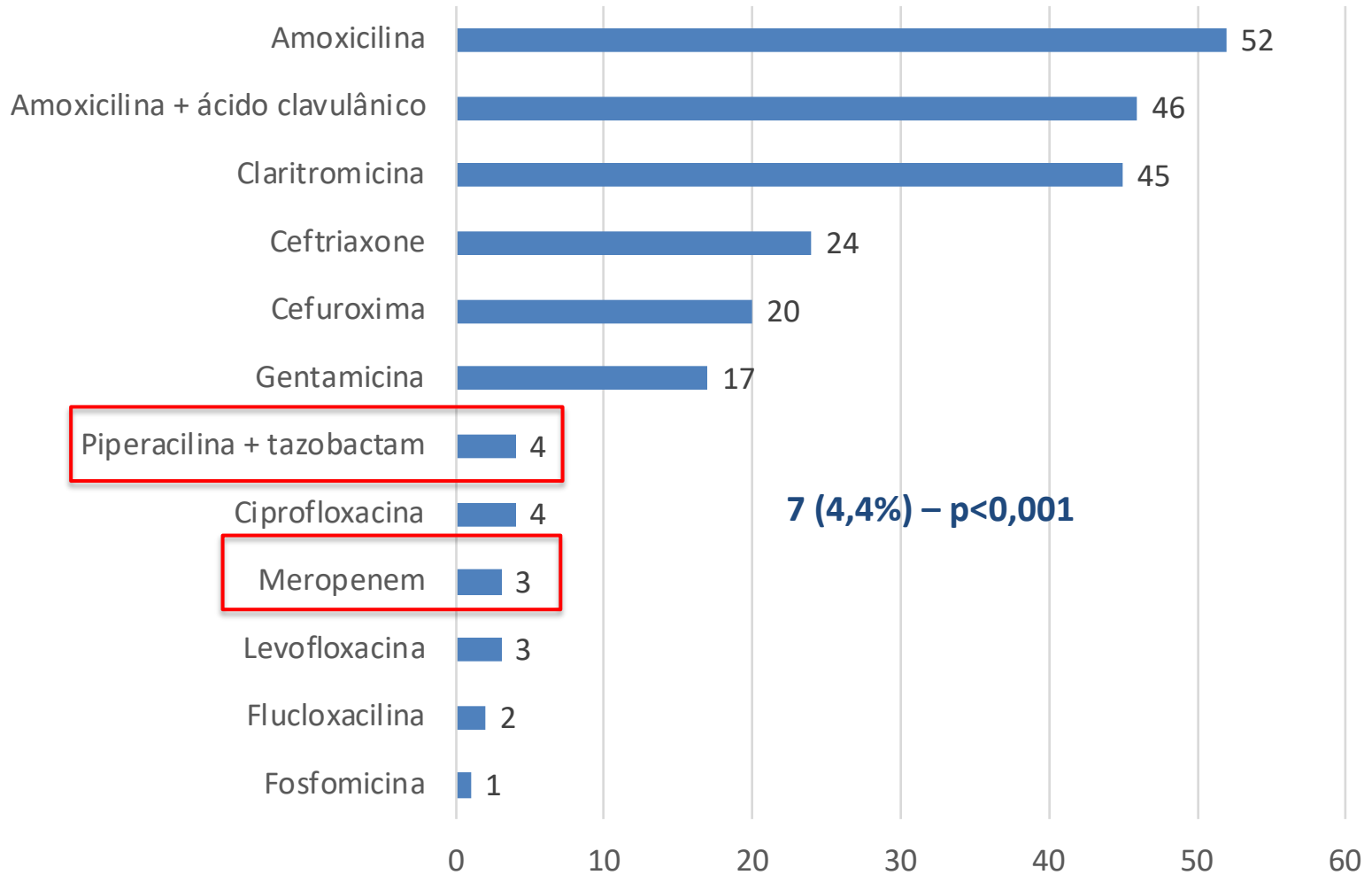
N=234



# Resultados

N=159

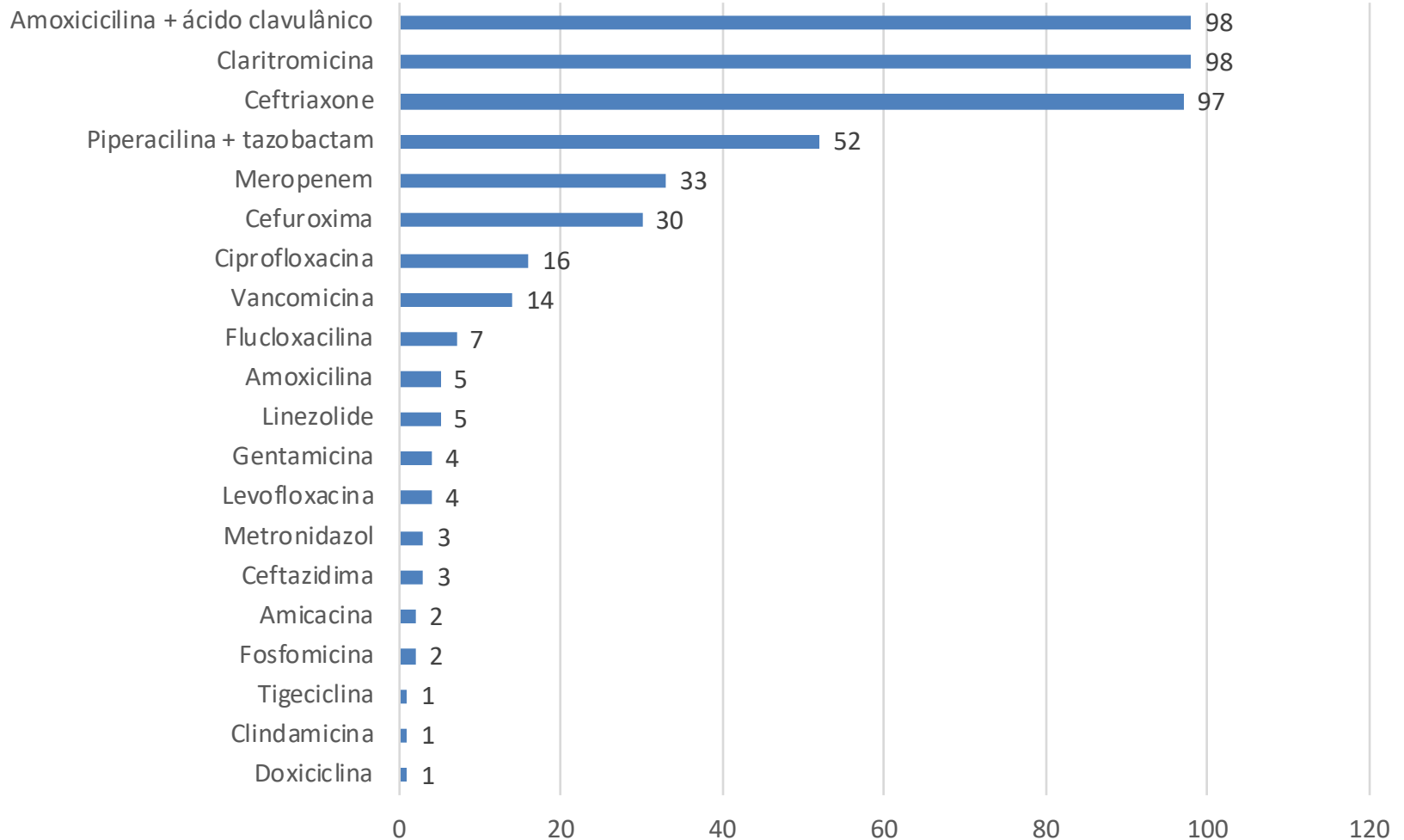
## Antibioterapia empírica



# Coorte 2018

N=333

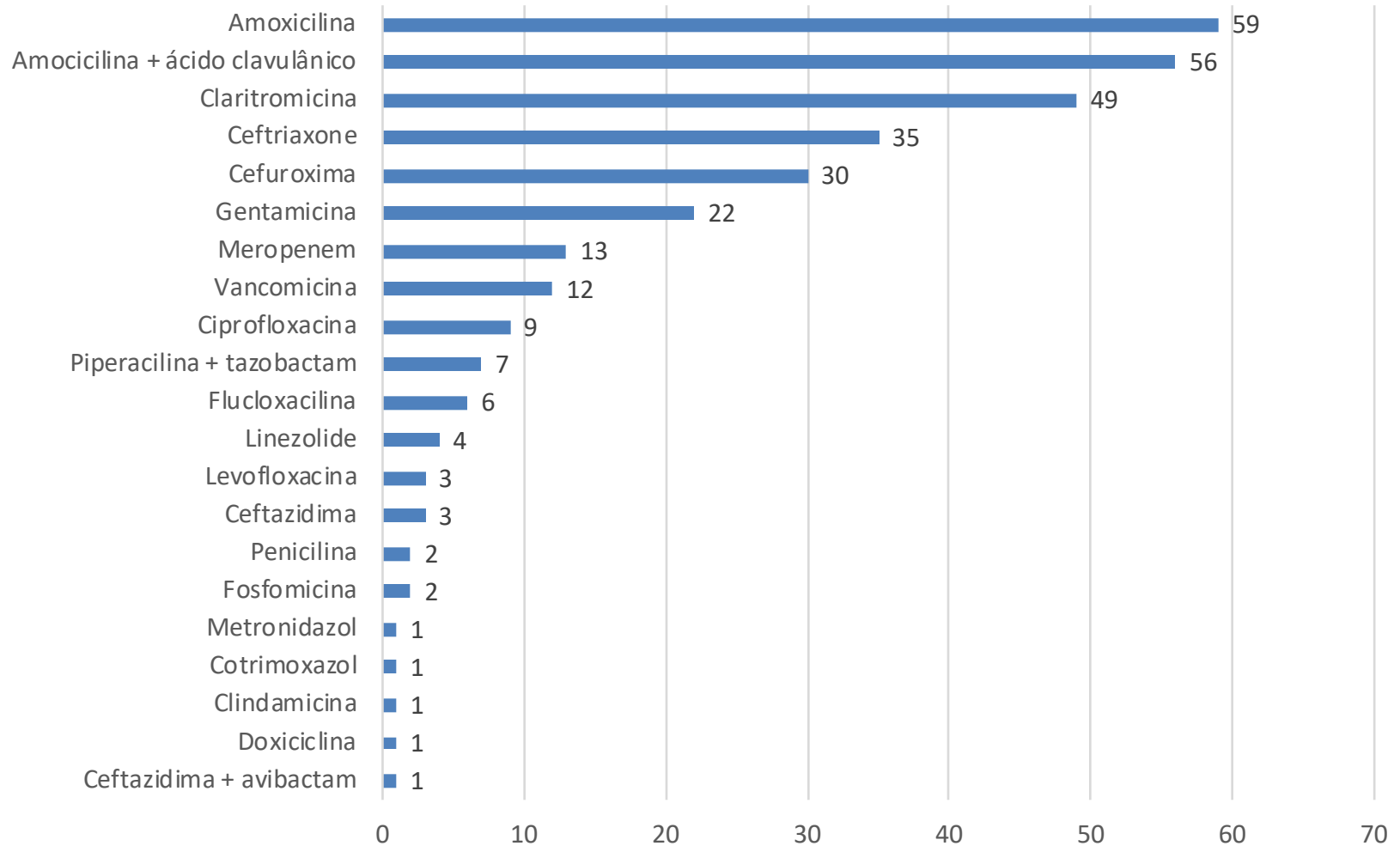
Antibioterapia total



# Resultados

N=238

Antibioterapia total



# Resultados

**2018**

**N=234**

- **39 óbitos = 16,6% mortalidade**
- **Duração mediana de internamento = 8 dias [5 – 18]**

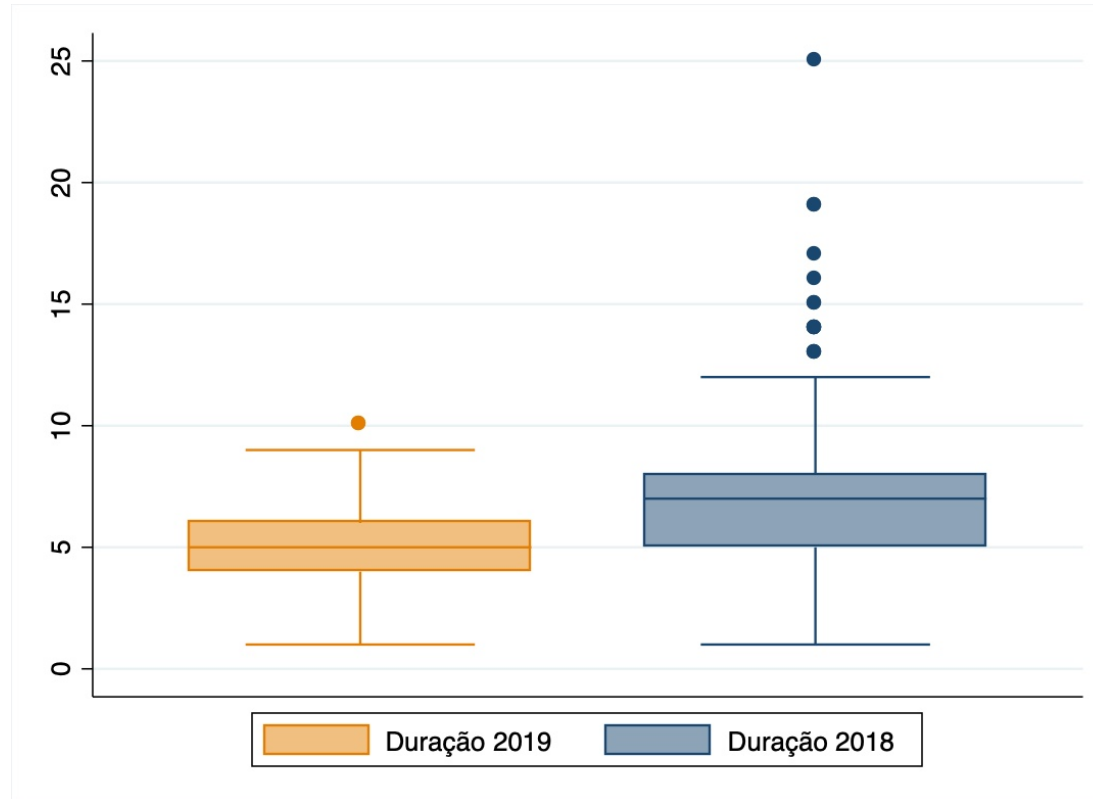
**2019**

**N=159**

- **26 óbitos = 16,3% mortalidade**
- **2 admissões em UCI (ambas PAC CURB 3-5)**
- **Duração mediana de internamento = 7 dias [4 – 10]**

# Resultados

## Duração de antibioterapia (dias)



$p < 0,001$

Duração 2019

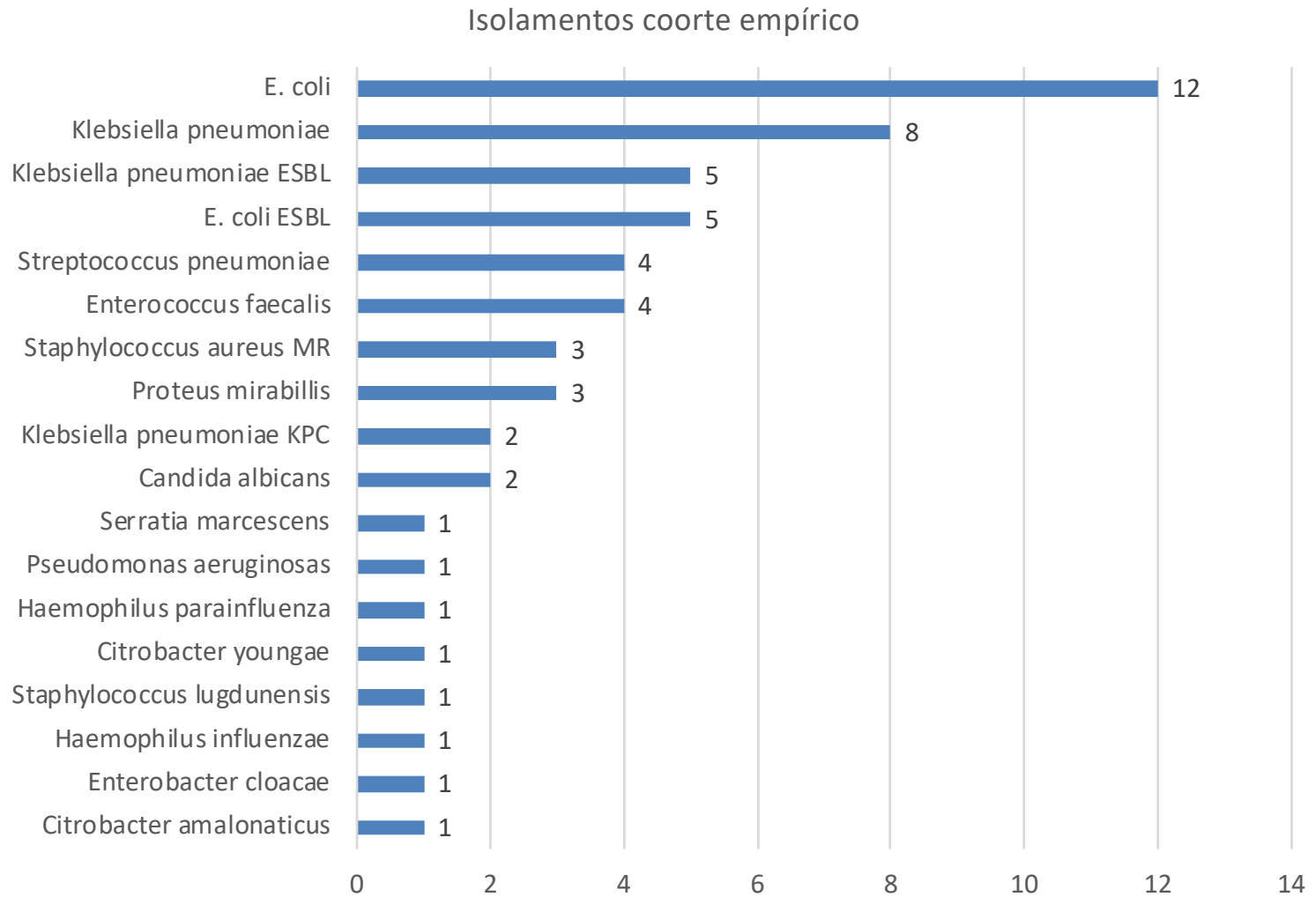
Percentiles		Smallest		
1%	2	1		
5%	3	2		
10%	3	2	Obs	159
25%	4	2	Sum of Wgt.	159
50%	5		Mean	5.050314
			Std. Dev.	1.500206
		Largest		
75%	6	9		
90%	7	9	Variance	2.250617
95%	7	10	Skewness	.3766618
99%	10	10	Kurtosis	4.056789

Duração 2018

Percentiles		Smallest		
1%	1	1		
5%	2	1		
10%	3	1	Obs	262
25%	5	1	Sum of Wgt.	262
50%	7		Mean	7.656489
			Std. Dev.	7.19916
		Largest		
75%	8	19		
90%	11	25	Variance	51.82791
95%	14	79	Skewness	8.204036
99%	25	83	Kurtosis	83.50337

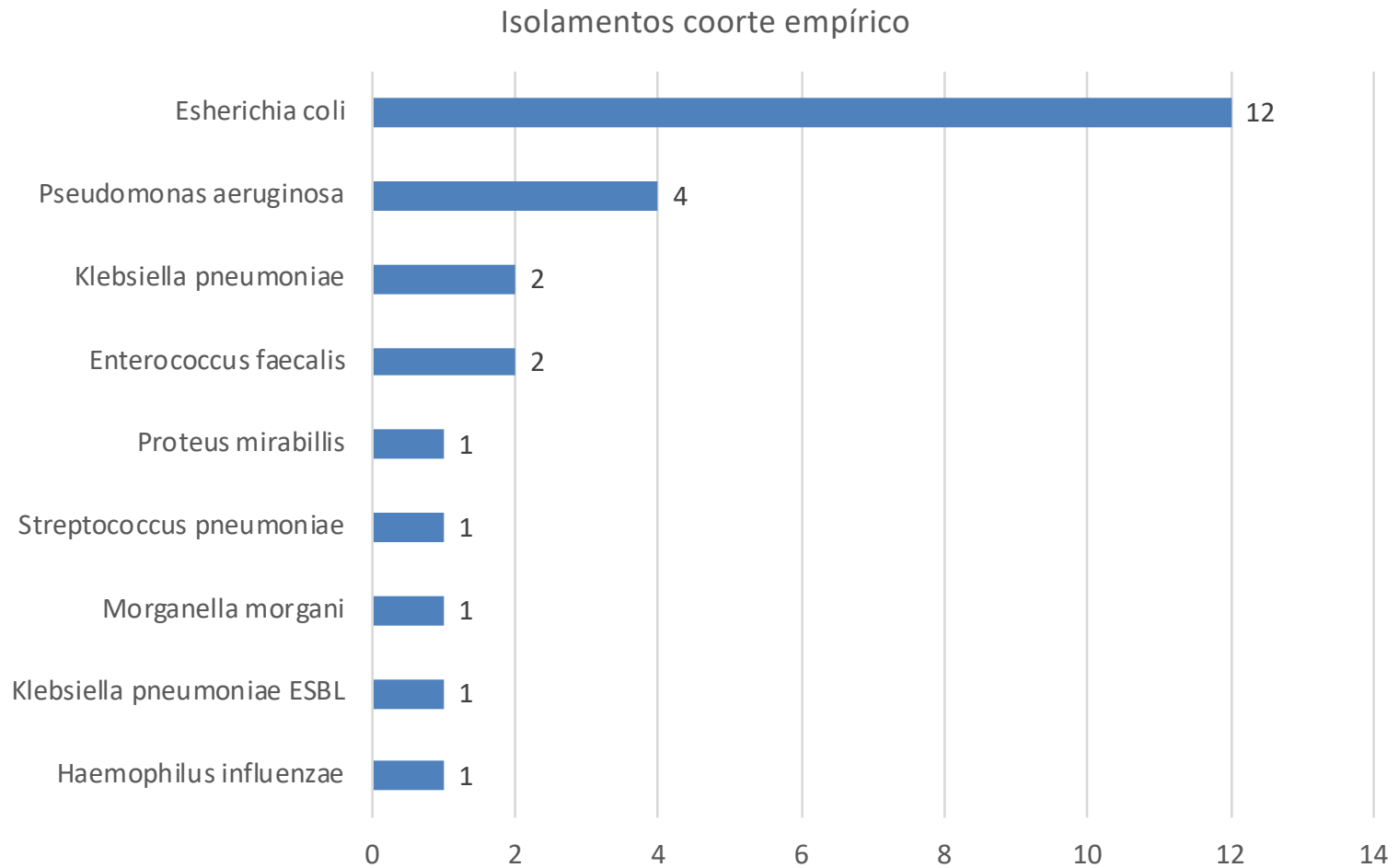
# Coorte 2018

56 isolamentos (N=234)



# Resultados

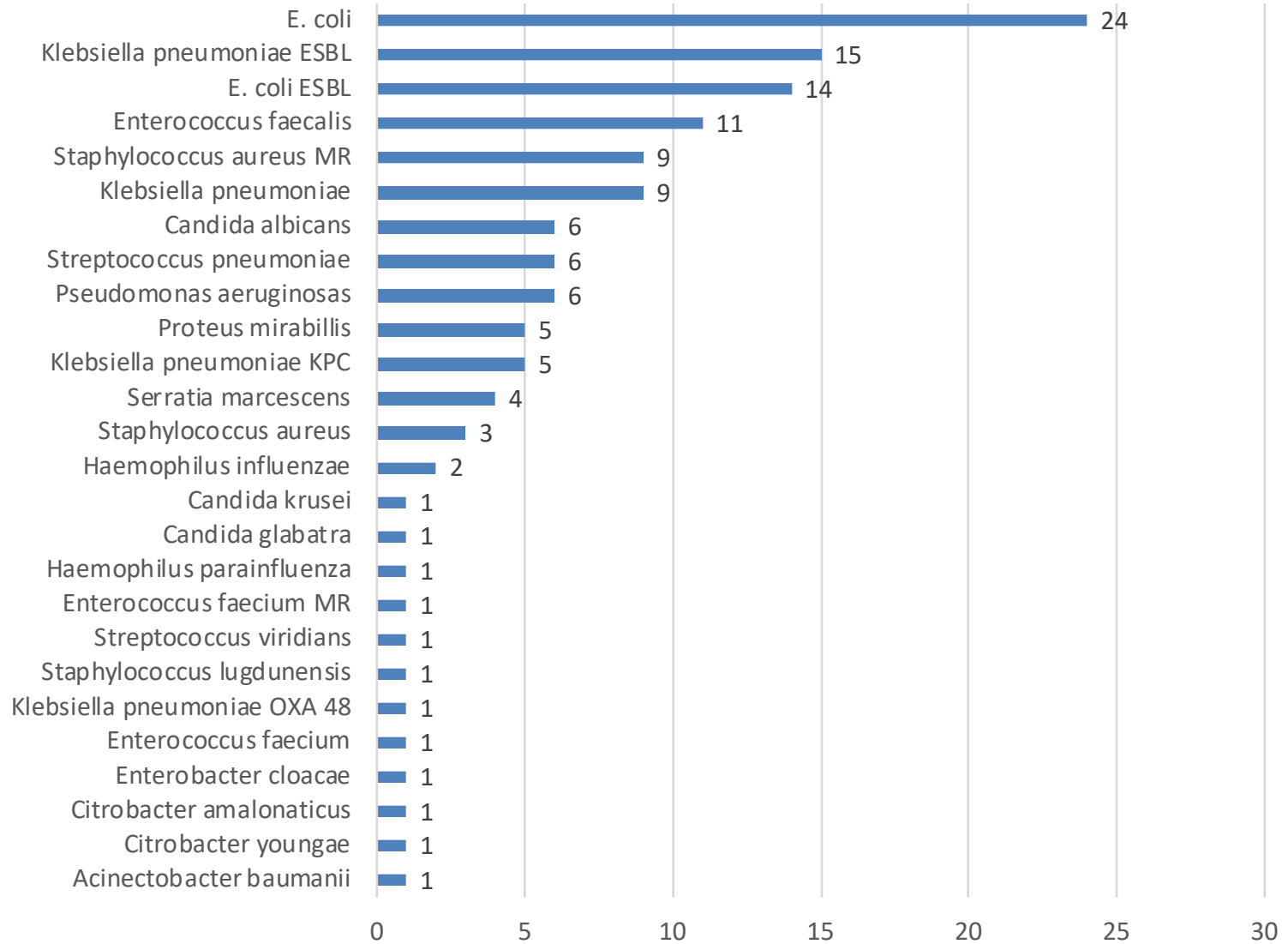
25 isolamentos (N=159)



# Coorte 2018

131 isolamentos (N=333)

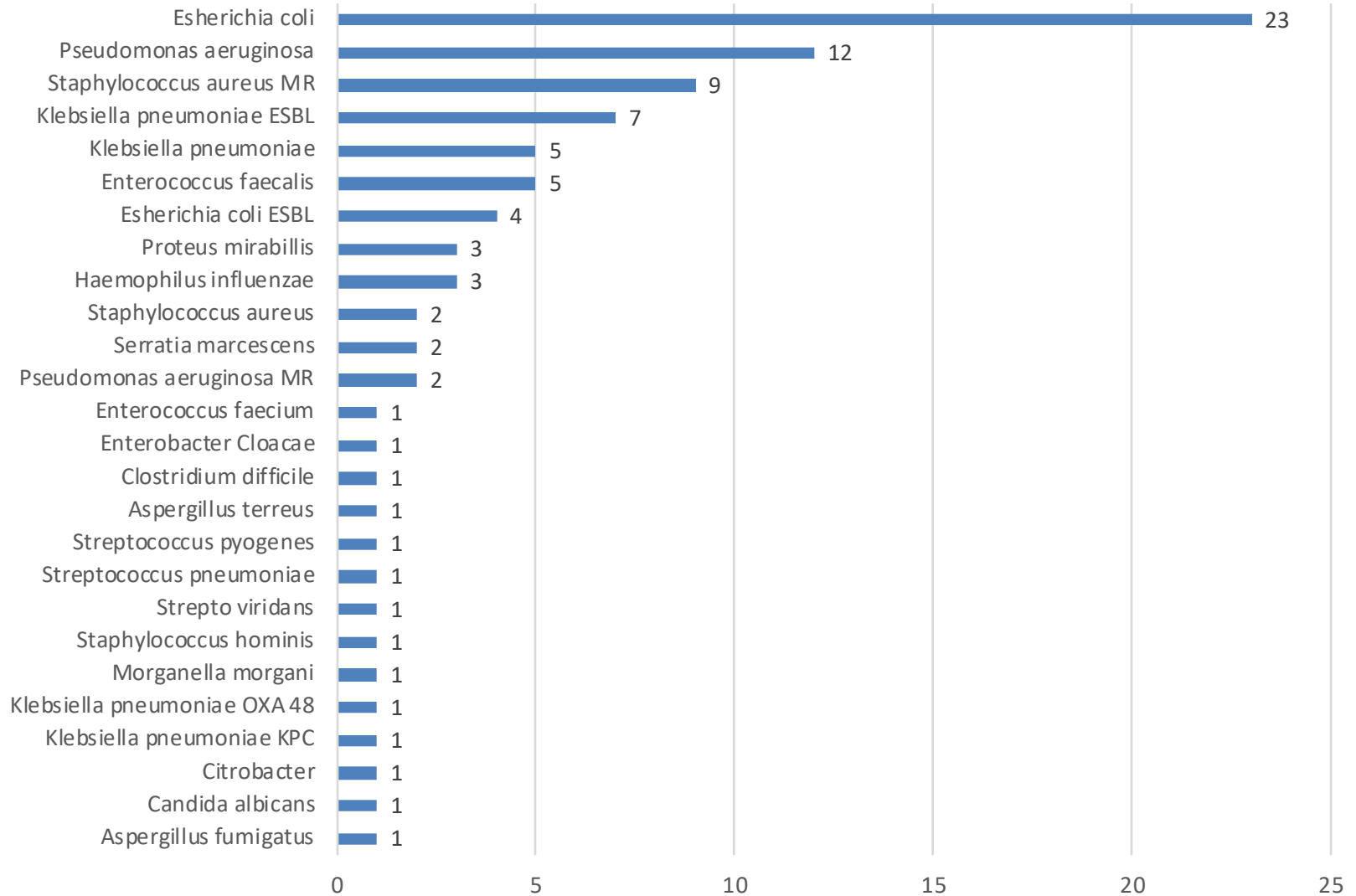
Isolamentos totais



# Resultados

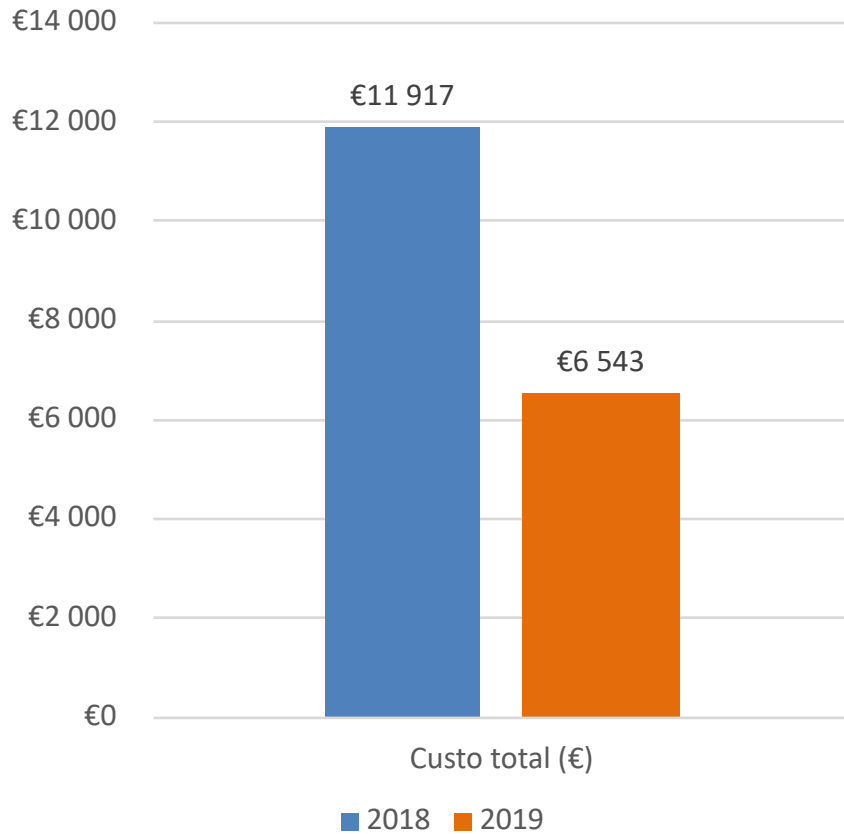
91 isolamentos (N=238)

Isolamentos totais

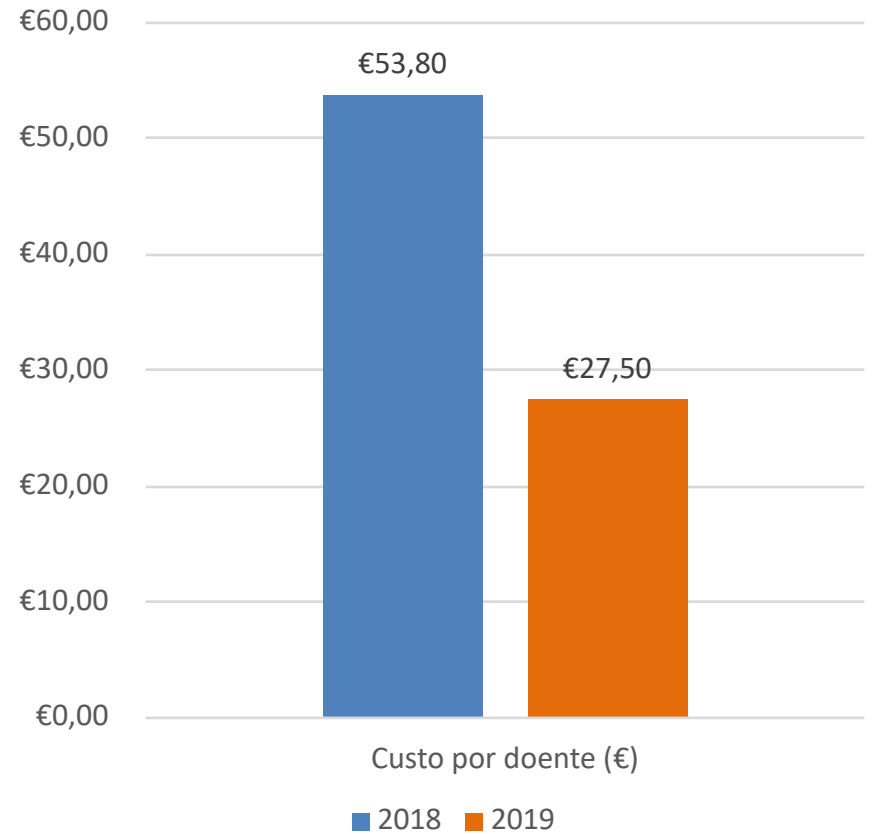


# Custos

Custo total



Custo por doente



# Resumo

	2018	2019	P-value
<b>Via oral</b>	50 (21%)	85 (53%)	P<0,001
<b>Nº prescrições empírica de ATB largo espectro</b>	61 (26,1%)	7 (4,4%)	P<0,001
<b>Falência Clínica</b>	46 (19,7%)	16 (10,1%)	P=0,013
<b>Falência microbiológica</b>	13 (5,5%)	6 (3,8%)	NS
<b>Mortalidade</b>	16,6%	16,3%	NS
<b>Isolamento de MDR</b>	45 (34,3%)	24 (26,4%)	NS
<b>Dias de antibioterapia</b>	6,9 (+/- 2,8)	5 (+/- 1,5)	P<0,001
<b>Dias de internamento</b>	8 dias [5 – 18]	7 dias [4 – 10]	P<0,001
<b>Custo de ATB por doente</b>	53,8€	27,5€	-

# Conclusões

- O protocolo estabelecido é eficaz e seguro.
- Não se verificou mais falência clínica ou microbiológica.
- Não houve impacto na mortalidade.
- Ciclos mais curtos + internamento mais curtos + custos mais baixos.
- Há espaço para melhoria sobretudo na utilização de carbapenemes empiricamente.
- É difícil quantificar o impacto global na multirresistência uma vez que há “contaminação” de doentes que vêm de outros locais.

# Perspectivas Futuras

- Revisão / eventuais ajustes do protocolo:
  1. Na Pielonefrite – Ceftriaxone em 1ª linha?
  2. Na Pneumonia nosocomial – Ceftazidima isoladamente?
- Questões a desenvolver – identificação preditores de falência



*“É só desta vez!”*

# Impacto do Protocolo de Antibioterapia Empírica



**Muito obrigado**