

Tinjauan Pustaka

OPTIMIZING THE USE OF ANTIBIOTICS IN PNEUMONI NOSOCOMIAL : CLINICAL APPLICATION

Benyamin Margono*

ABSTRACT

Optimizing outcome of antibiotic therapy entails using the appropriate antibiotic at the correct timing and dosing, whereas inappropriate antibiotic treatment is defined as inactive against target organism, delayed initiation of therapy, unnecessary changing of regimen, resulting in increased hospital and related mortality, length of stay, duration of antibiotic treatment, all leading to increased cost. In severe infection the strategy of early, appropriate, adequate, empirical therapy, can reduce mortality by 50%. Use the most appropriate antibiotic, do not save your best antibiotic for postmortem. Initial empiric treatment with high dose, broadspectrum antibiotic, then after favourable clinical assessment and culture or susceptibility data are obtained, switch to a more targeted narrow spectrum (de-escalation) to minimize resistance, toxicity and cost. Do not start low (activity and dosage) then escalate when the clinical effects are unsatisfactory. β -lactam antibiotics are the most frequently prescribed antibiotic in infections, totaling 54.4% of all antibiotics prescribed. β -lactam antibiotics are time dependent, meaning that Time above MIC ($T > MIC$) is crucial in defining adequate therapy. While for clinical effectiveness : $T > MIC$ is $> 40\%$ of the dosing interval, for maximum kill in severe infection with Gram (-) pathogens : $T > MIC$ in excess of 70% is suggested. Continuous Infusion (CI) is a treatment strategy to reach this goal. CI has the potential of maintaining drug concentration at the site of infection over most of the dosing interval, with optimal steady state serum concentration (CSS) for β -lactam antibiotics : $4 \times MIC$. A continuous infusion of Cefepime can be prepared by diluting 3-4 gram of cefepime in 1 L of 5% Dextrose and given at a constant flow rate. Cefepime has broadspectrum antimicrobial activity against Gram (+) and Gram (-) pathogens, also anti pseudomonal activity. It is recommended as monotherapy in severe infection where pseudomonal aerugenous is probably involved, but in proven pseudomonal infection it is recommended that a it is combined with either an Aminoglycoside (Amikin) or Quinolone (Cipro or Levofloxacin).

Key Words : *De-escalation therapy, Continuous infusion, Cefepime*

* Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
Jalan Dinoyo 42-44 Surabaya, 60265. Telp (031) 5661059, Fax (031) 5687362

OPTIMALISASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PNEUMONI NOSOKOMIAL : APLIKASI KLINIK

ABSTRAK

Mengoptimalkan hasil terapi antibiotik perlu penggunaan yang tepat waktu dan tepat dosis, sedangkan penjabaran terapi antibiotik yang tidak aktif terhadap organisme sasaran, inisiasi terapi yang tertunda, perubahan rejimen yang tidak perlu dapat menyebabkan peningkatan jumlah pasien yang harus dirawat di rumah sakit, peningkatan kematian, lama rawat inap, durasi penggunaan antibiotik, semua mengarah pada peningkatan biaya. Strategi pada infeksi berat adalah terapi dini, empiris, tepat, adekuat, dapat mengurangi kematian sebanyak 50%. Pilih antibiotik yang paling tepat dan tidak menunda penggunaan antibiotik yang tepat sehingga terjadi kematian. Awal pengobatan empiris menggunakan dosis tinggi, antibiotik spektrum luas, kemudian dilakukan penilaian klinis setelah hasil pemeriksaan kultur dan sensitivitas didapat, dilakukan perubahan pemberian antibiotik dengan spektrum yang lebih sempit (de-eskalasi) untuk meminimalkan resistensi, toksisitas dan biaya. Dianjurkan tidak memulai dengan antibiotik dengan aktifitas dan dosis rendah, kemudian baru melakukan peningkatan ketika efek klinis tidak memuaskan.

Antibiotik β -lactam adalah yang paling sering diresepkan pada infeksi, sebesar 54,4% dari semua antibiotik. Aktifitas β -lactam tergantung pada waktu, artinya waktu di atas MIC ($T > MIC$) sangat penting dalam menentukan terapi yang memadai. Untuk efektivitas klinis: $T > MIC$ adalah $> 40\%$ dari interval dosis, sedangkan maksimum untuk dapat membunuh infeksi berat Gram (-) patogen: disarankan $T > MIC$ lebih dari 70%, pemberian obat dengan cara infus kontinyu dimaksudkan untuk mempertahankan kadar tunak pada $\geq 50\%$ sepanjang interval dosis (8-10 x MIC). Infus kontinyu Cefepime dapat dengan cara mengencerkan 3-4 gram cefepime dalam 1 L Dextrose 5% dan diberikan laju aliran konstan. Cefepime memiliki aktivitas antimikroba terhadap spektrum luas Gram (+) dan Gram (-) patogen, juga aktivitas anti pseudomonas. Sehubungan dengan hal tersebut di depan direkomendasikan sebagai monoterapi pada infeksi berat bila diduga Pseudomonas aeruginosa terlibat, tetapi bila terbukti infeksi disebabkan Pseudomonas aeruginosa dianjurkan kombinasi, baik Aminoglycosida (Amikin) atau Quinolon (Cipro atau Levofloksasin).

Kata Kunci: De-eskalasi terapi, Infusum Cefepime

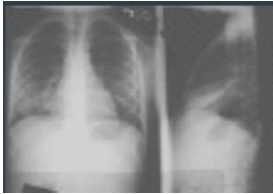
PENDAHULUAN

Pneumoni nosokomial (PN) di definisikan oleh CDC Atlanta sebagai pneumoni yang terjadi lebih dari 72 jam sejak masuk rumah sakit (MRS),

dengan eksklusi semua infeksi yang masih dalam taraf inkubasi pada waktu admisi. Contoh diagnosis klinik PN dapat dilihat pada gambar 1 di bawah ini :

Clinical Diagnosis of HAP

- Chest radiographic abnormality
 - New, progressive, or persistent for > 24 hours
 - More likely if...
 - Progressive cavitation
 - Air space process abutting a fissure
 - Air bronchograms
 - Infiltrate next to an empyema
- Evidence of infection (≥ 2 of the following)
 - Purulent sputum
 - Temperature < 36 Co or 38 Co
 - Leukocyte count < 5000 or ≥ 10000
- Blood culture
 - Specific, but not sensitive



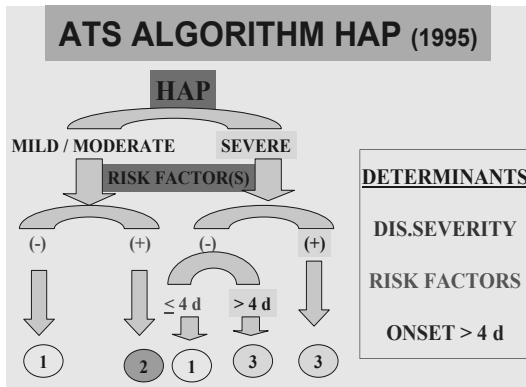
Gambar 1 : Diagnosa klinik Pneumoni Nosokomial

Menurut Yanto G.L (1994), data penyakit pneumoni nosokomial di Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Soetomo Surabaya, menunjukkan prevalensi sebesar 5.66%, dengan “*case fatality*” rate yang cukup tinggi, yaitu 24.1%, pada onset rerata 5.5 hari, dan lama rawat 17.5 hari. Variable yang berasosiasi dengan kejadian pneumoni nosokomial adalah pemberian antibiotik sebelum masuk rumah sakit (MRS), kesadaran yang menurun dan dampak pemberian penyakit H2 (H2 blocker).

Data di atas jelas masih memberi peluang untuk dilakukan perbaikan, salah satu upaya untuk perbaikan adalah optimalisasi

penggunaan antibiotik dengan tujuan optimalisasi *outcome*, meminimalisasi resistensi, dengan pembebanan biaya yang masuk akal baik bagi pasien maupun masyarakat.

Perbaikan panduan terapi pneumoni nosokomial yang dijanjikan hingga saat ini belum tersedia, walau ada beberapa pemutakhiran dari pakar penyakit infeksi, antara lain : Cunga (2001), dan juga Niederman (2003). Panduan terapi pneumoni nosokomial pada umumnya masih banyak mengacu pada ATS tahun 1995, seperti ditunjukkan pada gambar 2 dan 3 di bawah ini:



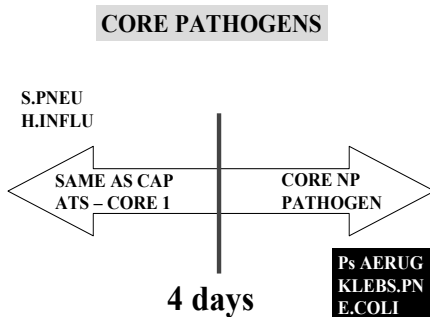
Gambar 2 : Algoritma PN ATS (1995)

| HAP PATHOGEN CLASSIFICATION & RECOMMENDED ANTIBIOTICS (ATS 1995) | | |
|---|---|--|
| ATS CLASS. | PATHOGEN | ANTIBIOTICS |
| 1 | ENTERIC (GR-), E COLI, KLEBS, H.INFL., MSSA, STR.PNEU | 3 RD GEN, NON PS.CEPH OR B LACTAM/LACT. OR FLUOROQUINOLONE |
| 2 | ATS 1 + ANAEROBES S.AUREUS LEGIONELLA PS.AERUG. | ATS 1 + CLINDAMYCIN VANCO (UNTIL MRSA EXCL) MACROLIDE wwo RIF TREAT AS ATS 3 |
| 3 | ATS 1 + ACINETOBACTER. PS.AERUG MRSA | AMINOGL/ CIPRO + 1 of ANTI PS.PEN ANTI PS B LACT/LACT AZTREONAM IMIPENEM VANCO |

Gambar 3 : Klasifikasi patogen dan pilihan AB.

Dari gambar algoritma ATS, tampak bahwa titik krusial adalah pada hari ke 5. Onset pneumoni nosokomial terjadi sesudah hari ke 5, sebab ada patogen yang berbeda bila onset terjadi sampai dengan hari ke 4. Sampai dengan hari ke 4, patogen yang terlibat

masih menyerupai CAP (pneumoni komunitas), namun pada saat memasuki hari ke 5, patogen meliputi Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia, dan E.Coli, seperti ditunjukkan pada gambar berikut ini : (gambar 4 dan gambar 5)



Gambar 4 : Core Pathogen

| Early-vs Late-Onset HAP | |
|-------------------------|---|
| • | Early-onset HAP |
| - | ≤ 4 days of hospitalization |
| - | Pathogens |
| ▪ | Often community-acquired (eg. Haemophilus influenzae Streptococcus pneumoniae, MSSA) |
| • | Late-onset HAP |
| - | ≥ 5 days after hospitalization |
| - | Pathogens |
| ▪ | Aerobic gram-negative bacilli (eg. Pseudomonas aeruginosa Enterobacteriaceae, or Acinetobacter) or MRSA |

Gambar 5 : Early vs Late Onset HAP

OPTIMALISASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIK (AB)

Upaya yang dilakukan dalam pencapaian optimalisasi penggunaan antimikroba meliputi : 1) Optimalisasi pemilihan AB, 2) Optimalisasi strategi pemberian AB, 3). Optimalisasi

farmokinetik dan farmakodinamik, 4). Meminimalisasi resistensi akibat pemberian antibiotik yang kurang tepat.

Pemilihan atau penentuan terapi inisial hampir selalu empirik. Hal ini dikarenakan belum tersedia data tentang kepastian patogen penyebab. Pemilihan

antibiotik yang tidak tepat dapat berdampak merugikan bahkan bisa fatal (gambar 7), sedangkan yang didefinisikan sebagai terapi antimikrobal yang tepat adalah

keadaan-keadaan sebagai berikut, seperti ditunjukkan oleh gambar 6 di bawah ini :

| Inappropriate Antimicrobial Treatment | |
|--|--|
| Definitions | |
| - | Inactive against target organism |
| - | Organism not susceptible to chosen agent |
| - | Refimen changed unnecessarily |
| - | Delayed initiation of therapy |
| Outcomes | |
| - | ↑ Hospital and infection-related mortality |
| - | ↑ Length of hospital stay |
| - | ↑ Days of antimicrobial therapy |
| - | ↑ Cost of hospitalization |

| Adequate vs Inadequate Antimicrobial Therapy in the ICU | | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| | Inadequate Tx ² (n=169) | Adequate Tx ² (n=488) | P |
| Organ system fail | 2.5 ± 1.5 | 1.9 ± 1.4 ¹ | <.001 |
| Hospital length of stay | 22.8 ± 25.7 | 20.0 ± 25.8 | .221 |
| ICU length of stay | 10.2 ± 10.2 | 7.1 ± 8.2 ¹ | <.001 |
| Duration of mechanical ventilation | 11.1 ± 10.6 | 7.6 ± 9.2 ¹ | <.001 |
| Mortality rate, infection related | 42.0% | 17.7% | <.001 |

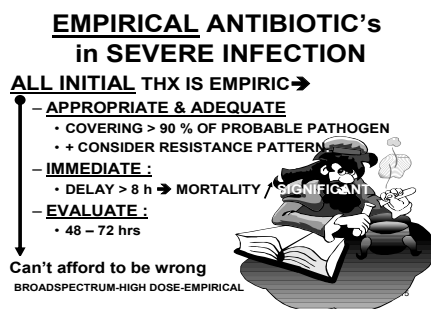
*value are given as mean ± 50 days tp <.05

Gambar 6 : Kriteria Pilihan AB Yang Inadequate

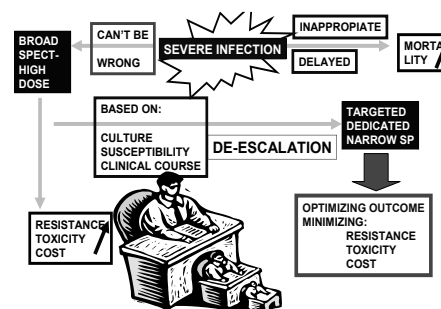
Gambar 7 : Dampak AB Yang Inadequate

Berdasarkan gambaran di atas, amat dianjurkan strategi de-eskalasi, yaitu mulai secara empirik dengan antibiotik yang spektrumnya lebih dari 90% patogen yang diduga terlibat, kemudian, bila respons klinik dalam 48-72 jam dinilai memadai dan hasil tes pembiakan dan sensitivitas telah tersedia, maka bisa dilakukan penggantian antibiotik yang lebih terfokus, dengan tujuan mengurangi resistensi, toksisitas dan biaya.

Seyogyanya tidak melakukan hal yang sebaliknya, misal demi penghematan, memulai dengan pilihan antibiotik yang kurang efektif kemudian mengubah ke pilihan yang lebih efektif apabila respons mengecewakan. Dianjurkan tidak menunda pilihan penggunaan antibiotik yang tepat sehingga terjadi kematian. Metode pemilihan antibiotik dan de-eskalasi ditunjukkan pada gambar 8 dan gambar 9 di bawah ini :



Gambar 8 : Pilihan Empiric AB



Gambar 9 : De-Eskalasi Bukan Eskalasi

Oleh Cunha (2003), pemilihan terapi antibiotik untuk infeksi nosokomial dalam aplikasi klinik disederhanakan menjadi berikut ini : (gambar 10).

| CLINICAL PRACTICE | |
|--|--|
| MONO THERAPY | |
| CEFEPIME <i>OR</i> MERONEM <i>OR</i> PIPERACILLIN | PROBABLE Ps.AERUG |
| COMBINATION THX | PROVEN Ps.AERUG |
| CEFEPIME <i>PLUS</i> LEVOFLOX OR AZTREONAM / AMIKACIN / PIPERACILLIN | ANTI PS.ACTIVITY OF LEVO = CIPRO IN COMBINATION REG. WITH LESS RESIST.POTENTIAL |
| MERONEM <i>PLUS</i> LEVOFLOX OR AZTREONAM / AMIKACIN / PIPERACILLIN | USE OF AMINOGLYCOSIDE ? → 1.PULM TISSUE CONC 10-40% SERUM 2. 8 x REDUCTION OF ACTIVITY IN ACIDIC ENVIRONMENT ASSOCIATED WITH NP 3. NEPHROTOXIC |

Gambar 10 : Praktek Klinik (Cunha, 2003)

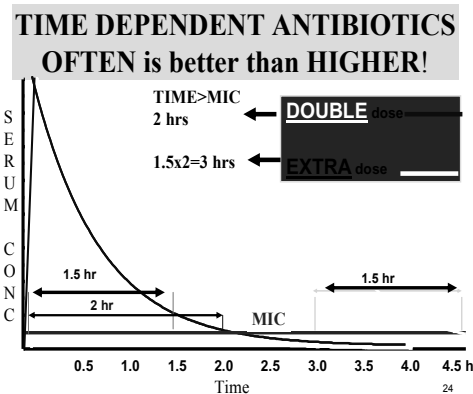
Berdasarkan gambar di atas, maka terlihat bahwa Cefepime dapat digunakan sebagai pilihan mono terapi dan juga terapi kombinasi. Dari sifat farmakokinetik dan farmakodinamik Cefepime (golongan β - lactam) merupakan “*time dependent killing effect antibiotic*“, dengan arti semakin lama terpapar pada mikroba penyebab infeksi, daya bunuhnya semakin besar. Dengan pengertian tersebut maka efektifitas Cefepime dapat maksimal bila diberikan secara infus kontinyu, sehingga kadar tunak dapat dipertahankan sesuai kepentingan. Dalam hal tersebut,

efektifitas antibiotik ditentukan oleh jangka waktu konsentrasi obat di atas MIC (≥ 40 -50%) dari interval dosis.

Efektifitas klinik untuk eliminasi patogen (*Maximum Kill*) dibutuhkan $T > MIC$ untuk kuman gram negatif adalah 70% dari dosis interval, sedang untuk kuman gram positif adalah 40% dari dosis interval, seperti ditunjukkan pada gambar berikut ini : (gambar 11, 12 dan 13).

| PK – PD & CLINICAL OUTCOME | |
|---|---|
| ACTION | CLINICALLY EFFECTIVE |
| TIME DEPENDENT AB e.g.: B-LACTAMS (pen- ceph-carbapenems) MACROLIDES, TETRA, CLINDA, GLYCOPEPTIDES | TIME > MIC → 40 % DOSING INTERVAL -for MAXIMUM KILL : GR (-) : T>MIC → 70 % GR (+) : T>MIC → 40 % |
| CONCENTRATION DEPENDENT AB e.g. AMINOGLYCOSIDE QUINOLONE | AUIC (=AUC / MIC) GR (-) ve ≥ 125 GR (+) ve ≥ 30 |

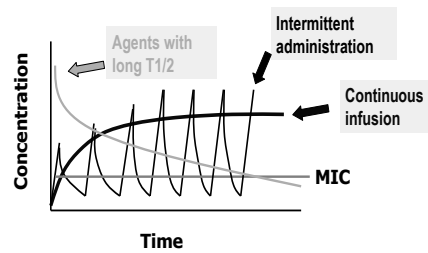
Gambar 11 : PK-PD β lactam



Gambar 12 : Hubungan Dosis Dan Kekerapan

OPTIMIZING THE ADMINISTRATION OF TIME-DEPENDENT ANTIBIOTICS

Blood concentration of betalactams



Gambar 13 : Konsentrasi Obat Pada CI

Cara menyiapkan *infus kontinyu* antibiotik Cefepime dapat dijelaskan

melalui gambar di bawah ini : (Gambar 14).

CONTINUOUS INFUSION: PREPARATION



3 – 4 g OF CEFEPIME
DILUTED with;:
1 L of 5% DEXTROSE
CONSTANT FLOW RATE :
over 24 hrs

Gambar 14 : Cara Menyiapkan CI Cefepime

Pada pasien dengan sepsis atau infeksi berat tidak jarang terjadi penurunan fungsi ginjal, sehingga diharuskan penyesuaian dosis obat, tidak terkecuali Cefepime. Panduan

penyesuaian dosis antibiotik Cefepime tertera pada gambar berikut ini : (Gambar 15).

| Cefepime Dosing in Patients With Renal Dysfunction | | | | |
|---|--|-------------|-------------|----------|
| Creatinine Clearance (mumin) | Recommended Maintenance Schedule | | | |
| | >80 normal recommeded dosing schedule | 500 mg q12h | 1 g q12h | 2 g q12h |
| 30-60 | 500 mg q24h | 1 g q24h | 2 g q24h | 2 g q12h |
| 11-29 | 500 mg q24h | 500 mg q24h | 1 g q24h | 2 g q24h |
| <11 | 250 mg q24h | 250 mg q24h | 500 mg q24h | 1 g q24h |
| CAPD | 500 mg q48h | 1 g q48h | 1 g q48h | 2 g q48h |
| Hemodiatyis* | 1 g on day 1, then 500 mg q24h theresfer | | | |

Gambar 15 : Penyesuaian Dosis Cefepime Pada Gagal Ginjal

Resistensi kuman merupakan problem global dan CDC telah menyiapkan panduan yang seyogyanya kita taati, seperti ditunjukkan oleh gambar di bawah ini : (Gambar 16) .

| CDC Recommendations to Prevent Antimicrobial Resistance in Hospitalized Patients | | |
|---|---|------------------------|
| | 12. Break the chain | |
| | 11. Isolate the pathogen | Prevent Transmission |
| | 10. Stop tx | |
| | 9. Know when to say no to Vanco | |
| 12 Step | 8. Tx infection – not colonization | Use Antibiotics Wisely |
| | 7. Tx infection – not contamination | |
| | 6. Use local data | |
| | 5. Practice antimicrobial control | |
| | 4. Access the experts | Dx & Tx Effectively |
| | 3. Target the pathogen | |
| | 2. Get the catheters out | |
| | 1. Vaccinate | Prevent Infections |
| | CDC. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance | |

Gambar 16 : CDC Rekomendasi

FARMAKO EKONOMI

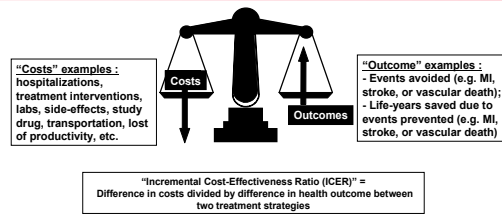
Dalam konteks farmako ekonomi (gambar 17), maka strategi optimalisasi penggunaan antibiotik adalah dengan cara pemilihan antibiotik yang sesuai, menerapkan de-eskalasi, serta memaksimalkan *killing effect* antibiotik dengan memperhatikan sifat

farmakokinetik dan farmakodinamik obat antara lain yaitu infus kontinyu, diharapkan mampu menurunkan biaya pengobatan baik yang langsung maupun tidak langsung, seperti ditunjukkan pada gambar di bawah ini : (Gambar 17 dan 18).

Types of Costs Used in Analysis

- Direct medical costs
 - hospital bill
 - pharmaceuticals
 - physician visits
 - non medical (transport)
- Indirect medical costs
 - loss of employment
 - loss of leisure time
- Intangible costs related to health care
 - quality of life
 - utility
 - treatment preference

Cost-Effectiveness Analysis Relates Costs to Health Outcomes

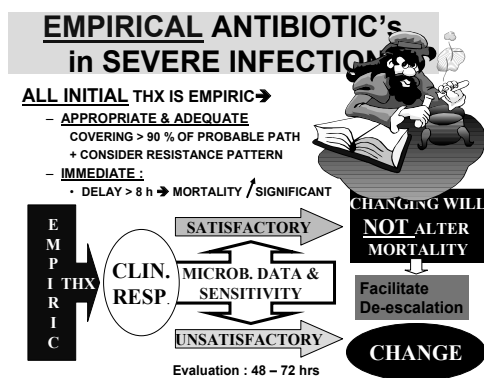


Gambar 17 : Pharmaco-economics

Gambar 18 : Analisa Biaya-Efektivetet

KESIMPULAN

Teranglum dalam gambar berikut ini : (Gambar 19 dan 20).



Gambar 19 : Panduan Empirik

CONCLUSION

1. **THE ANTIMICROBIAL REGIMEN :**
early-appropriate-adequate-empirical thx → reduce mortality by 50%
re-assess after 48 - 72 h based on microbiological & clinical data
2. **CONTINUOUS INFUSION**
→ effective strategy to obtain css (steady state serum conc) $\geq 4 \times \text{mic}$ → optimal conc. for b-lactams, higher conc. does not provide greater rate or extent of kill.
effective in resistant pathogen ($\text{mic} \leq 2 \text{ ug/ml}$)
3. **ONCE A CAUSATIVE PATHOGEN is identified:** →
MONOTHERAPY : NO evidence that combination therapy is more effective
4. **DE-ESCALATION THERAPY**
to prevent the development of resistance, to reduce toxicity & costs.
5. **DURATION OF THERAPY :**
7 to 10 days and guided by clinical response.



Gambar 20 : Kesimpulan

KEPUSTAKAAN

- Cunha, B. A. 2001. Nosocomial pneumonia: Diagnostic and Therapeutic Considerations. *Med.Clin.N.A.* 85, pp. 79-114.
- Fiel, S. 2001. Guidelines and Critical Pathways for Severe Hospital-Acquired Pneumonia. *Chest.* 119, pp. 412S-418S.
- Hernandez, G., Rico, P., Diaz, E., Rello J. 2004): Nosocomial lung infections in adult intensive care units. *Microbes and infection.* 6, pp.1004-1014.
- Lynch III.J.P (2001): Hospital-acquired Pneumonia: Risk factors, Microbiology and Treatment. *Chest.* 119, pp. 373S-384S.