

Strategii de antibioticoterapie si masuri in postexpunere in managementul infectiilor asociate ingrijirilor medicale

Conf. univ. dr. Catalina Luca
UMF "Grigore T. Popa" Iasi

Infecția cu *Clostridium difficile*: diagnostic, terapie și prevenție



Infecția cu *Clostridium difficile*

- ▶ Infecția determinată de *Clostridium difficile* (ICD) se manifestă de regulă prin sindrom diareic.
- ▶ Există cazuri în care evoluția este severă, cu dilatarea colonului și afectarea întregului organism de către substanțele eliberate de la acest nivel (megacolon toxic) – rata de deces = 50–60%
- reprezintă 20%–30% din cazurile de diaree asociată cu antibiotice ;
- ▶ este cauza cea mai mare frecventă cunoscută a diareei intraspitalicești.
- ▶ Acest fenomen este consecința distrugerii florei intestinale în urma administrării de antibiotice
- ▶ – utilizarea excesivă de antibiotice crește frecvența apariției acestor cazuri

- ▶ Pentru ca o persoană să dezvolte ICD sunt necesare două condiții:

1. Colonizarea intestinul respectivei persoane (majoritatea) se produce în mediu spitalicesc, de la bolnavi cu această infecție sau de la alți purtători ai germenului, inclusiv personal medical (infecție preponderent nosocomială)
2. Multiplicarea semnificativă a *Clostridium difficile*, care produce cantități mari de toxină determinind boala.

Epidemiologia

Infecția cu *C. difficile* s-a schimbat în ultimii ani:

- ▶ **incidența bolii a crescut**
- ▶ **afecțiunea este mai severă** (rate mai mari de șoc septic, perforație și colectomie – până la 20%),
- ▶ ICD este mai **refractară la terapia standard** (eșec clinic cu metronidazol de 35% în 2014 față de 18% în 2004) și
- ▶ **rate de recurență care s-au dublat** la persoanele peste 65 ani,
- ▶ **emergența și răspândirea unor noi clone** (ribotipul 027 și 078 producătoare de toxină binară).
- ▶ Toxinotipul PCR 078 = exemplu de tip emergent de *C. difficile* cu transmitere de la animale la oameni și cu o virulență crescută la om
- ▶ În 2015 până la 30 oct.–după implementarea la nivel național a supravegherii infecțiilor cu *C. difficile* în spitale, se remarcă o creștere a infecțiilor nosocomiale digestive (maxim de 4958 cazuri – 28,4 % din totalul raportărilor).

- ▶ - 2002, întâi în America de Nord, apoi și în alte zone ale lumii s-a constatat creșterea contagiozității, a incidenței și a severității infecțiilor produse de *Clostridium difficile*, consecință a emergenței unei variante a acestei bacterii – (ribotipul 027), care produce o cantitate de toxină de 15–20 de ori mai mare față de variantele "clasice", sintetizează o toxină suplimentară și are și o capacitate marită de a forma spori.
 - afectează grupe de vârstă mai tinere (gravidele)
 - apariția tot mai frecventă de cazuri comunitare
- ▶ – crește incidența ICD în România, corelată cu cea mai ridicată pondere înregistrată în statele Uniunii Europene (pentru cazurile determinate de ribotipul 027, aproximativ 70% din totalul cazurilor)

Patogenie

- ▶ Colonizarea cu clostridii apare după ingestia de spori acido-rezistenți. Când contaminarea este prevalentă apar epidemii de diaree intraspitalicească.
- ▶ Colita indusă de *C.difficile* rezultă ca urmare a unui dezechilibru a florei bacteriene a colonului, colonizării cu *C.difficile* și producerii de toxine.
- ▶ Tratatamentul antibiotic duce la alterarea florei intestinale.
- ▶ Studiile indica că dintre prescrierile de antibiotice o proporție de cel puțin 30–50% nu se justifică.
- ▶ Reducerea numărului de prescripții inutile de antibiotice este principala modalitate prin care se poate realiza scăderea incidenței ICD (atât a primelor episoade cât și a recidivelor).

Recurențele ICD

- ▶ survin cel mai adesea la 7–14 zile după întreruperea terapiei .
- ▶ Recăderea se înregistrează la:
 - ▶ 15–35% din pacienții cu 1 episod anterior
 - ▶ 33–65% din cei cu ≥ 2 episoade

Originea infecțiilor cu *C difficile*

- ▶ 79,9% = asociate îngrijirilor medicale,
- ▶ 12,4% = comunitare și
- ▶ 7,7% = origine nedeterminată.

ICD rămâne o boală care afectează cu prioritate vârstnicii, mediana vârstei fiind 67 de ani, dar aproximativ 1/3 dintre pacienți aparțin grupelor de vârstă sub 60 de ani

Factori de risc

- **Utilizarea antibioticelor:**

- 81,5% cazuri au primit tratament cu antibiotic în perioada imediat anterioară debutului bolii,

- 22,7% pacienți au avut mai multe cure de tratament antibiotic,

- 20,2% pacienți au primit asocieri de antibiotice

- imunosupresia,
 - vârstă > 64 ani,
 - durata spitalizării,
 - chimioterapie,
 - chirurgia gastro-intestinală,
 - antiacide,
 - antidepresive.
- 

Antibioticele ce pot genera colita

- ciprofloxacina 74%
- cefalosporine G3 51,2%,
- fluoroquinolone 32,4%).
- clindamicina,
- ampicilina, amoxicilina,
- ▶ Asocierile de antibiotice si tratamentul prelungit = risc crescut de colita
- ▶ Alti factori de risc :
 - ▶ 57,3 % contact anterior cu un caz de ICD,
 - ▶ 35,1% tratament antisecretor,
 - ▶ 7,6% intervenții chirurgicale sfera gastro-intestinală .

Asociații rare ale ICD

- consumul de agenți antineoplazici(methotrexat),
- sindrom hemolitic-uremic,
- neoplaziile,
- ischemia intestinală,
- insuficiență renală,
- enterocolita necrozantă,
- boala Hirschprung,
- boala inflamatorie intestinală,
- procedurile intestinale nonchirurgicale,incluzând tubajul naso-gastric.

Manifestari clinice

- ▶ **diaree** în cursul sau imediat după inițierea tratamentului antibiotic (85%).
 - ▶ 25–40% din pacienți nu devin simptomatici mai devreme de 10 săptămâni de la încheierea antibioterapiei fulminantă.
 - ▶ Se caracterizează prin: diaree (rar sanguinolentă);
 - ▶ dureri abdominale colicative,
 - ▶ anorexie
 - ▶ febră(30–50%).
- 

C. difficile– Portaj asimptomatic

- ▶ Este necesar **screeningul** pentru identificarea purtătorilor care au risc mare de a dezvolta o infecție nosocomială cu CD?

Dar:

- ▶ Excretorii asimptomatici de *C. difficile* au **risc scăzut** pentru ICD (0 vs 3,1% la cei la care culturile prealabile au fost negative).
- ▶ Tratatamentul purtătorilor asimptomatici este **ineficient** în eradicarea colonizării cu *C. difficile*.

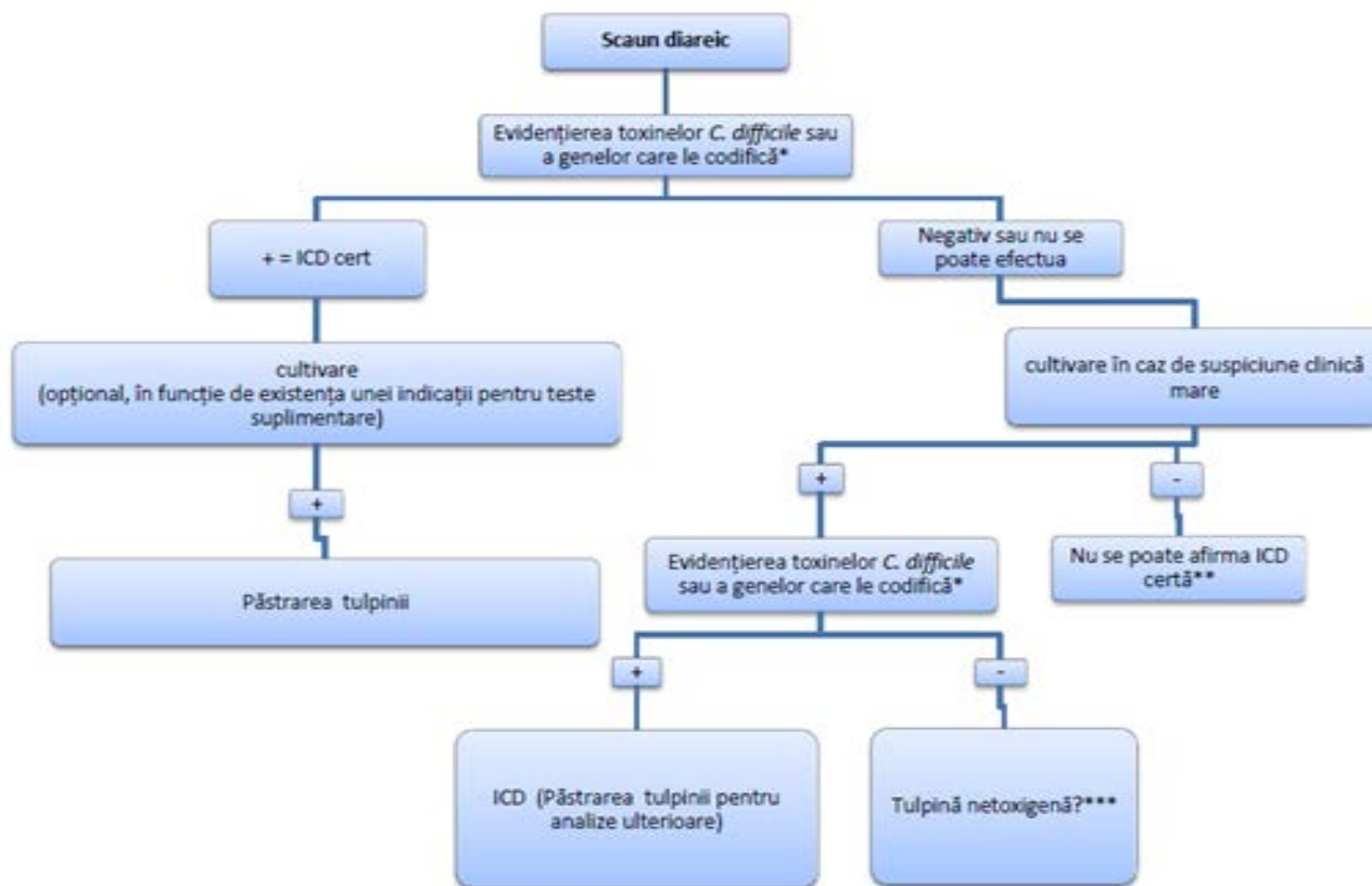
Diagnostic clinic

- ▶ Diagnosticul de colită indusă de *C. difficile* trebuie suspectat la orice pacient cu diaree care a primit tratament antibiotic în ultimele 2 luni și/sau diareea a debutat după minim 72 ore de spitalizare.

Dg. de laborator

- ▶ **Diagnostic etiologic: 2–3 etape, :**
- ▶ **1. Test de detecție rapidă a prezenței toxinelor/genelor care codifică toxinele**
(cand este pozitiv–diagnosticul este confirmat); cand este negativ se trece la a doua etapă:
- ▶ **2. Cultivarea probei de scaun pentru izolarea de anaerobi:** (negativitatea culturilor face improbabil diagnosticul ICD); în cazul izolării de colonii identificate drept *C. difficile* se trece la treia etapă:
- ▶ **3. Test de detecție a toxinelor/genelor care codifică toxinele din cultura bacteriană:**
 - dacă este pozitiv se confirmă ICD
 - dacă este negativ este probabil colonizare cu *C. difficile* și boala are o altă etiologie.





* detecție de gene prin PCR (de preferat) sau teste imunoenzimatic

** cu excepția cazurilor confirmate colonoscopic sau histopatologic

*** atitudinea terapeutică este stabilită pe baza datelor clinico-epidemiologice

Tratament

I.Principii generale:

- eliminarea factorului favorizant (stop ab.)
- inițierea terapiei etiologice +măsuri de limitare a transmiterii interumane,cât mai rapid după suspiciunea diagnostica.

II. Tratament etiologic –antibiotice orale

III. Tratament patogenic (rehidratare și reechilibrare electrolitică).

Tratament etiologic

În primul episod – (rezervat formelor de severitate redusă sau medie):

- ▶ **Metronidazol** – agent de prima linie, rată de răspuns de 86–92%.

Doza : 500 mg la fiecare 8 ore, oral; 10–14 zile; dar nu mai mult de 3–4 zile după remiterea simptomelor (risc de neurotoxicitate.)

- ▶ **Vancomicina** – este cel mai eficient în formele de boală cu severitate mare, rata de răspuns de 90–100%.

Doza de: 125 mg la fiecare 6 ore, oral, 10–14 zile; apoi 125 mg la fiecare 12 ore, 7 zile; apoi 125 mg zilnic, 7 zile, apoi 125 mg la fiecare 2–3 zile, 14–56 de zile.

Megacolon toxic /ileus : vancomicină: 500 mg la fiecare 6 ore, oral + vancomicină 500 mg la fiecare 6–12 ore prin clismă terapeutică + metronidazol 500 mg iv la fiecare 8 ore .

Tratament etiologic

In recidive: aceleași opțiuni ca pentru primul episod

În recurență multiplă: o cura prelungită de antibiotice 4–6 săptămâni, urmată de Vancomicina –3 săptămâni

Fidaxomicina – nou antibiotic cu structură macrociclică, primul compus din clasa sa în trat. ICD

- avantaj: distrugerea selectivă a bacteriei cu minimă afectare a celorlalte specii bacteriene din stomac.
- mecanismul de acțiune nou al *fidaxomicinei* reduce șansele ca acțiunea sa să fie contracarată de rezistența bacteriei la alte antibiotice.

Cadazolid –nou antibiotic experimental din clasa oxazolidinone

Tratament etiologic

Regula de bază este **monoterapia**, iar asocierile de antibiotice se justifică în condiții de megacolon sau ileus (Metronidazol iv + vancomicină po/rectal). Antibioticul ales trebuie adaptat severității bolii:

NU se administrează metronidazol în forme severe și vancomicina în formele ușoare de boală.

Se contraindică administrarea concomitentă a oricărui alt antibiotic pe cale sistemică, deoarece crește durata până la remiterea simptomatologiei și riscul de evoluție nefavorabilă (recidive, deces).

Terapia sistemică este indicată doar în asocieri cu alte infecții (cel mai adesea cu germeni enterali); sau terapie de salvare cu tigeciclină (cu atenție la compromiterea activității sale ca antibiotic de rezervă pentru infecțiile determinate de Acinetobacter, Klebsiella, MRSA)

- ▶ **Probioticele** Utilizate pentru limitarea riscului de recidivă la pacienții în remisie după episodul acut.
- ▶ **Inhibitorii peristaltismului intestinal:** trebuie evitată administrarea lor deoarece pot atenua simptomatologia independent de evoluția procesului inflamator colonic (falsă evoluție favorabilă) și crește riscul apariției a megacolonului toxic.
- ▶ **Rifaximina** este o rifamicină cu absorbție slabă aprobată pentru tratarea diareei călătorilor (utilă în asociere cu vancomicina).
- ▶ **Bacitracina** este terapie alternativă simptomatică. Este mai puțin eficientă decât vancomicina

Tolevamer este o substanță care leagă la schimb toxinele și formează cu acestea legături covalente.

Noi strategii terapeutice

Doi anticorpi monoclonali neutralizanți cu acțiune împotriva toxinei A și B administrați concomitent cu antibioterapia standard.

(o ↓ semnificativă a ratei recurențelor (Lowy).

Imunoglobulinele i.v. → răspuns clinic favorabil la pacienți cu numeroase recurențe.

(doza = 300 mg/kg sau aceeași doză în 5 perfuzii zilnice)

Transplantul de materii fecale: administrarea materii fecale de la persoane sănătoase, prin colonoscopie, la nivelul tuturor segmentelor colonului(util in recaderi)

Tratament

Tratament chirurgical (colectomia subtotală cu ileostomie)– indicat în complicații:

- ▶ – perforație de colon
- ▶ – megacolon toxic sau ileus sever cu apariția șocului ,
- ▶ – ICD în perioada de recuperare după o intervenție colonică.

Statusul de purtător nu necesită tratament.

Tratament suportiv –reechilibrare hidroelectrolitică și corectarea hipoproteinemiei;



Prevenție

- ▶ **Prevenirea recurențelor** –recolonizarea colonului cu floră saprofită cu: probiotice sau transplant de floră enterală de la donator sănătos.
- ▶ **Restabilirea florei bacteriene normale:** administrare orală de fungi (*Saccharomyces boulardii*) = opțiune recăderi.

Preventie

- ▶ **a.** Izolarea pacienților cu ICD probabil/cert și personal dedicat; saloane special dedicate la nivel de spital, cu grupuri sanitare proprii și marcate corespunzător,

personal auxiliar și mediu alocat DOAR îngrijirii bolnavilor cu ICD -
utilizare materiale /echipamente de unică folosință

- ▶ **b.** Măsuri de protecție pt. persoanele care intră în saloanele cu pacienți cu ICD (mănuși, halate de unică folosință, săpun lichid și prosoape de hârtie colectarea corectă a materialelor folosite în salon (inclusiv a lenjeriei pacienților);

dosarele medicale ale pacienților nu se introduc în salon; spălarea pe mâini cu APĂ ȘI SĂPUN LICHID a personalului medical, a pacienților și a vizitatorilor

- ▶ **c.** Curățenia și dezinfecția
- ▶ **d.** Educația pacienților/familiilor lor

Evolutia

Formele ușoare –vindecare spontana în 2–3 zile de la întreruperea tratamentului antibiotic.

Datorită potențialului letal al colitei, terapia ab. necesită inițiere imediată. Reducerea riscului de deces de 2–3 ori, de la 35%–80% la 12–35%, dacă intervenția are loc precoce, înainte de afectarea foarte severă a colonului

Recidive: 25% din pacienții care supraviețuiesc au o recidivă a ICD în următoarele 10–12 săptămâni (adesea în prima lună după remiterea simptomatologiei episodului inițial)

Prognostic

- Majoritatea pacienților infectați rămân purtători asimptomatici, nu vor dezvolta colită aproape niciodată.
 - 20% dintre pacienții tratați vor prezenta recăderi infecțioase, prin germinarea sporilor sau reinfecție.
 - Răspunsul la tratamentul cu vancomicină este de obicei favorabil
- 

Concluzii

- ▶ Nivelurile rezistenței bacteriene la antibiotice și numărul ridicat al ICD sunt consecințe majore ale consumului excesiv de antibiotice, alături de care contribuie și ineficiența măsurilor de limitare a transmiterii interumane de bacterii (multi)rezistente.
- ▶ Reducerea numărului de prescripții inutile de antibiotice este principala modalitate prin care se poate realiza scăderea incidenței ICD
- ▶ Aplicarea unor programe de utilizare rațională a antibioticelor și de control al infecțiilor nosocomiale eficiente și unitare la nivel național reprezintă una dintre modalitățile de limitare a fenomenului.

Infectii cu *S. aureus*

- ▶ Tulpinile de *S. aureus* sensibil la meticilină –**MSSA** se trateaza cu: oxacilină/alte peniciline antistafilococice (dicloxacilină, nafcilină).
- ▶ Tulpinile *S. aureus* rezistente –**MRSA** se trateaza doar cu antibiotice sensibile:
- ▶ –**teicoplanina** este de preferat vancomicinei la pacienții cu funcție renală alterată (10 mg/kg / 12 ore pentru primele 2–3 zile de tratament, apoi 10 mg/kg/zi pentru endocardite și infecții osteoarticulare, respectiv 6 mg/kg/zi pentru infecțiile de părți moi
- ▶ – **vancomicina** este singurul glicopeptid utilizat în infecțiile meningiene (20 mg/kg la fiecare 12 ore; în infecții extrem de severe–doza inițială de 25mg/kg.

Infecții asociate îngrijirilor medicale cu stafilococ MRSA

- ▶ Stafilococ auriu meticilinorezistent – 93%
- ▶ **Tratament** cu:
 - vancomicina,
 - Linezolid,
 - Quino–pristin/dalfopristin,
 - Daptomicina,
 - Clindamicina– *inf. comunitare*
 - Trimetoprim–sulfametoxazol–*inf.comunit.*

Pentru terapia adaptată rezultatelor testelor bacteriologice ("antibiogramei"), în infecțiile determinate de MRSA, se folosesc TMP/SMX, doxiciclină, clindamicină, fluorochinolone.

Infecții cu stafilococ MRSA

Rifampicina –în infecțiile cu MRSA sensibile la aceasta, care se utilizează doar în asocieri de antibiotice, dacă există un corp străin contaminat care nu poate fi extras

- ▶ s-a evidențiat (f.rar) MRSA rezistent la glicopeptide;

–există diferențe notabile de efecte adverse și de farmacocinetica între antistafilococicele "de salvare", ceea ce influențează indicațiile lor:

- ▶ – **linezolidul** –în infecții pulmonare și de părți moi și nu este recomandat în endocardite;

– are risc de toxicitate hematologică și neurologică

- ▶ – **tigeciclina** –în infecții de părți moi și infecții intraabdominale

- ▶ –**daptomicina** –în infecții sistemice /endocardite și nu este recomandată în pneumonii
- ▶ –**ceftarolina** –în infecții de părți moi și pneumonii

Tratamentul infecțiilor osteoarticulare

- ▶ –glicopeptid + rifampicină; după diminuarea sindromului inflamator se poate trece la terapie orală în funcție de sensibilitatea tulpinii izolate: rifampicină + clindamicină sau TMP/SMX ± rifampicină,
- ▶ –asocierea rifampicinei crește eficiența vancomicinei și clindamicinei
- ▶ – excizia colecțiilor/zonelor de necroză contribuie la reducerea riscului de recidive în osteomielita cronică

Infectii cu Enterococi rezistenti la Vancomicina (VRE)

- ▶ enterococii au grad scazut de patogenitate
- ▶ inf. nosocomiala apare doar in imundepresie
- ▶ **Tratament:**– Linezolid,
 - Quinopristin/ dalfopristin,
 - Tigeciclina,
 - Daptomicina
- ▶ Profilaxia colonizarii cu VRE: Ceftriaxona, Cefotetan

Infectii cu *Acinetobacter baumannii*

- ▶ – apar in sectile de neonatologie, arsi, neurochirurgie.
- ▶ – **Tratament cu:**
- ▶
 - Colistin,
 - Polimixina B
 - Imipenem,
 - Tigeciclina

Infectii cu *Klebsiella pneumoniae* excretoare de ESBL

Tratament:

- Carbapeneme,
- Tigeciclina

pentru tulpinile rezistente la carbapeneme:

- Colistin,
- Polimixina B

Infectii cu *Pseudomonas aeruginosa*

- ▶ **Tratament:** se asociaza betalactamine anti pseudomonas + aminoglicozide, urmate de dezesescaladare si administrarea unui singur antibiotic (cf.antibiogramei):
 - Piperacilina–tazobactam,
 - Aminoglicozide (Amika,Tobramicina)
 - Cefalosporine (Cefepim, Ceftazidim),
 - Fluorochinolone (Ciprofloxacina),
 - Colistin,
 - Ticarcilina–clavulanat

Infectii cu *E. coli*

▶ Tratatament:

- Fluorochinolone,
- Ampicilina–sulbactam,
- Colistin,
- Carbapeneme,
- Trimetoprim–sulfametoxazol (in ultimul timp se descriu multe tulpini sensibile)

Infectii cu *Proteus mirabilis*

▶ Tratament:

- Cefalosporine G3 (Ceftriaxona),
 - Carbapeneme (Imipenem+cilastatin),
 - Aminoglicozide (Gentamicina),
 - Trimetoprim-sulfametoxazol,
 - Ticarcilina,
 - Piperacilina-tazobactam,
 - Fluorochinolone (Levofloxacina)
- 

Infectii cu *Enterobacteriaceae*

- ▶ ***Enterobacteriaceae***: *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*;
- ▶ – determina infectii urinare, pneumonii, septicemii.
- ▶ **Carbapenemele** = antibiotice folosite impotriva bacteriilor agresive-BGN multirezistenți la antibiotice, enterobacterii producătoare de ESBL sau bacili non-fermentativi (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*)
- ▶ **Carbapenemazele** = enzime produse de bacterii ce distrug carbapenemele, bacteriile respective devenind rezistente la acțiunea acestor antibiotice.

- ▶ Utilizarea carbapenemelor a determinat apariția de CPE-*Enterobacteriaceae* rezistente la carbapeneme- (determina infecții sistemice cu mortalitate de 50%).
- ▶ **Rezistența *Enterobacteriaceae*elor** la carbapeneme poate fi:
 - **intrinsecă** (cum este cazul *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, și *Morganella spp.* față de imipenem) sau
 - **dobândită** prin:
 - a) Producerea unei beta-lactamaze de tipul ESBL sau AmpC asociată cu scăderea pătrunderii antibioticului în celula bacteriană
 - b) Producția de carbapenemaze este de regulă asociată cu multirezistență la antibiotice

- ▶ Dintre speciile de *Enterobacteriaceae* o atenție sporită trebuie acordată *Klebsiella pneumoniae* și *E. coli* :
- ▶ – la aceste specii s-a descris cel mai adesea producerea de carbapenemaze
- ▶ – au cea mai ridicată incidență ca și agenți etiologici ai infecțiilor umane
- ▶ Utilizarea excesivă a carbapenemelor în România este demonstrată de nivelurile extrem de mari ale rezistenței la carbapeneme (în 2014:
 - P. Aeruginosa* 58%–60% (locul I în Europa),
 - A. baumannii* (locul II în Europa)
 - K. pneumoniae* 14%–21% (locul III în Europa)

- ▶ **Factori de risc pentru colonizarea/infecția cu CPE**
- ▶ Riscul este maxim pentru pacienții care
 - ▶ • au fost anterior purtători de CPE (ultimele 12 luni)
 - ▶ • au fost îngrijiți în ultimele 12 luni fie în aceleași saloane cu pacienți infectați/colonizați cu CPE,
 - ▶ • internare în spitale cu prevalență importantă a CPE, mai ales dacă a fost o internare prelungită sau dacă pacientului i s-au efectuat multiple proceduri invazive (montare de catetere venoase, tuburi de dren, sonde urinare)
 - ▶ • tratamentul antibiotic recent, mai ales carbapeneme, dar și alte antibiotice (corelație descrisă pentru cefalosporine, chinolone, piperacilină, metronidazol)

- ▶ **Pacientul colonizat cu CPE**
- ▶ • Izolare pe durata internării
- ▶ • Nu necesită tratament antibiotic sistemic în colonizare
- ▶ – Decolonizarea nu este recomandată, nici cutanată, nici intestinală (administrarea de antibiotice de rutină la pacienții colonizați CPE, determina selectare de noi mecanisme de rezistență, reducând mai mult numărul alternativelor terapeutice)
- ▶ • Decontaminarea perioperatorie
(intervenție pe tub digestiv /tract urinar la pacienți colonizați CPE; utilizare de antibiotice active)



Tratamentul infecțiilor determinate de CPE

- ▶ **B-Lactamine:** desi există rezistență față de toate Blactaminele, ceftazidima, cefotaxima, aztreonamul – active pe enterobacterii care produc OXA-48, activitatea lor poate fi compromisă de sinteza concomitentă de AmpC sau de ESBL
- ▶ **Carbapenemele** pot conserva eficiența clinică în cazul infecțiilor determinate de CPE care au un nivel redus de rezistență față de acestea
- ▶ **Aminoglicozide:** de regulă CPE sunt rezistente la întreaga clasă; cu excepția unor tulpini de *K pneumoniae* cu ST258 producătoare de KPC – sensibile la gentamicină
- ▶ **Polimixinele, tigeciclina și fosfomicina** – antibioticele cel mai adesea active in vitro, fiecare dintre acestea are limite în utilizarea clinică

- ▶ **Fosfomicină** (oral și i.v.) activă împotriva tulpinilor CPE, inclusiv a celor producătoare de nou descrisa NDM-1. Forma orală este utilizabilă doar în infecții urinare;
- ▶ **Colistin** (i.v.) este încă activ împotriva majorității tulpinilor CPE
- ▶ **Tigeciclină** (i.v.) – activă *in vitro* împotriva majorității *E coli* CPE (recomandată în infecții de părți moi și intraabdominale a fost utilizată și în alte localizări ale infecțiilor determinate de CPE. Datorită nivelurilor serice reduse, ar trebui utilizată în afara indicațiilor, doar ca terapie de salvare

- ▶ *in vitro* exista asocieri de antibiotice potențial utile împotriva CPE; cele mai multe date favorabile au fost pentru: colistin–rifampicină/colistin–tigeciclină
- ▶ *in vivo* datele clinice sunt mult mai limitate și nu au permis până în prezent identificarea anumitor asocieri de antibiotice cu eficiență superioară monoterapiei cu antibiotice active *in vitro*

Vă mulțumesc