

# Krótsza terapia antybiotykowa nie zawsze jest mniej skuteczna

Monika Wanke-Rytt

Warszawski Uniwersytet Medyczny

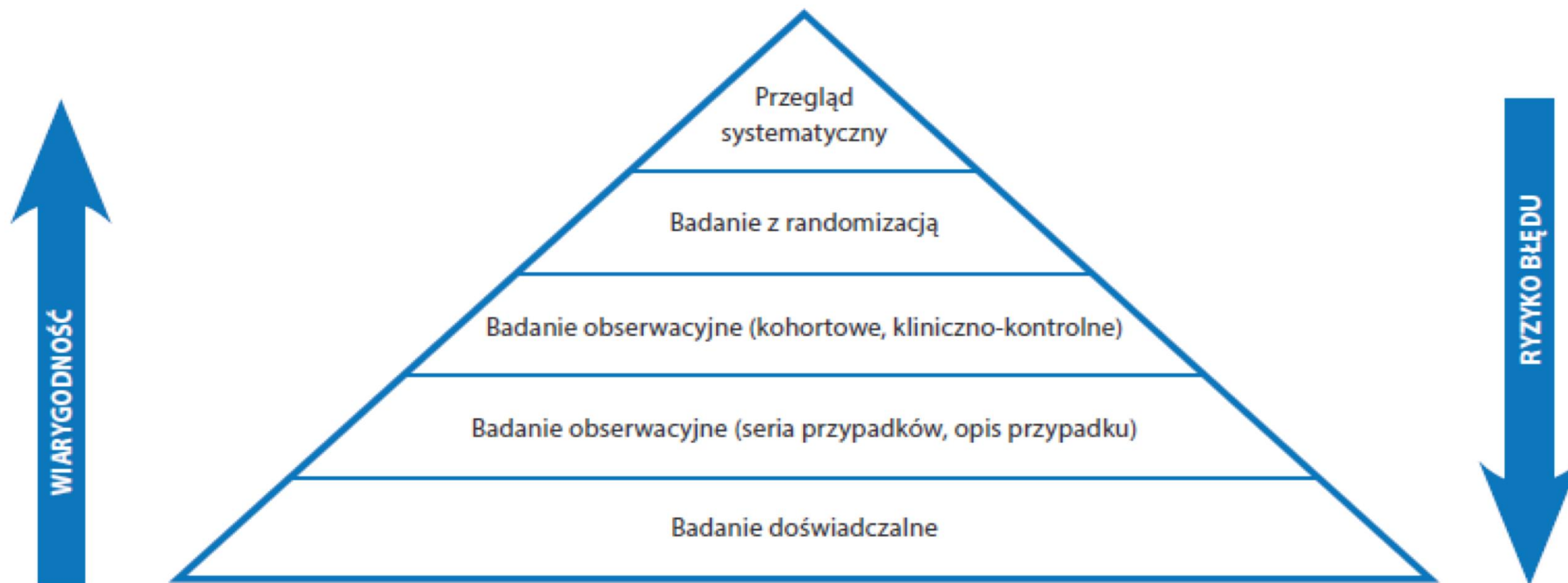


# „Shorter Is Better”

15 lat temu pierwszy raz użyto tego sformułowania

6 lat temu obrandowano i stało się to znakiem firmowym

# „Shorter Is Better” – główne założenia



# „Shorter Is Better” – główne założenia

Leczenie antybiotykiem przez krótszy czas pomaga zarówno pacjentom, którzy potrzebują antybiotyków, jak i tym, którzy ich nie potrzebują, ale otrzymują je przez długi czas

# „Shorter Is Better” – główne założenia

Tradycyjny czas trwania antybiotykoterapii najczęściej nie jest oparty na badaniach z randomizacją. To właśnie badania RCT są odpowiednie, aby zaprzeczyć historycznym dogmatom, ustanawiając nowy standard opieki w zakresie czasu trwania terapii przeciwdrobnoustrojowej.

# „Shorter Is Better” – główne założenia

Pomysł, że przedłużenie terapii zapobiega oporności poprzez wyeliminowanie każdej bakterii, która mogłaby spowodować nawrót choroby w przyszłości, teraz spowodowany przez odporne szczepy, nie jest ani oparty na dowodach, ani racjonalny. Pomysł ten opiera się na miejskiej legendzie.

# „Shorter Is Better” – główne założenia

Leczenie antybiotykiem przez krótszy czas pomaga zarówno pacjentom, którzy potrzebują antybiotyków, jak i tym, którzy ich nie potrzebują, ale otrzymują je przez długi czas



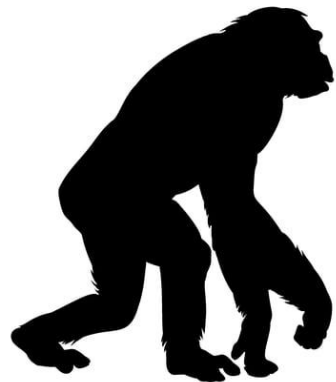
A close-up photograph of a marble bust of Emperor Constantine the Great. The bust shows the emperor's face with a serious expression, wearing a laurel wreath. The eyes are particularly prominent, with a circular detail in the right eye. The background is a plain, light-colored wall.

321 r. n.e

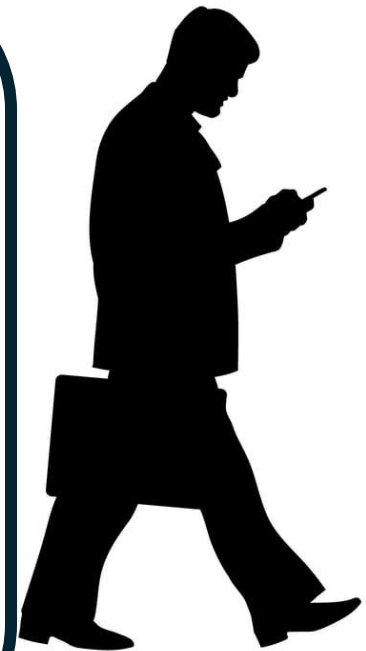
Ustanowienie niedzieli dniem  
wolnym od pracy  
**7 dni tygodnia**

Tzw Jednostki Konstantyna





“Gdybyśmy ewoluowali jako trójpalczaste leniwce lub gdyby Konstantyn zarządził 4-dniowy tydzień, lekarze leczyliby infekcje przez 6 lub 8 dni zamiast 10 lub 14 dni.”





Zapalenie płuc do wczesnych lat 2000 leczono 7-14 dni  
Dzięki EBM aktualne rekomendacje obejmują nawet 3-5 dni  
terapii

# Wracając do początków antybiotykoterapii..

Keefe i wsp w 1943 r, odnosząc się do pacjentów z pneumokokowym zapaleniem płuc, stwierdził: „Ze zgłoszonych przypadków jasno wynika, że wielu pacjentów wyzdrowiało po podaniu mniej niż 100 000 jednostek w okresie od dwóch do trzech dni”.

# Wracając do początków antybiotykoterapii..

Meads  
z zap  
klinik  
godzin.

Dodatkowe dni wynikały z chęci uniknięcia nawrotu  
jednak analiza przypadków nasuwa podejrzenie, że były to  
nowe infekcje, nowym patogenem a nie nawrót

ntom  
rawa  
ez 12  
ni

# Wieloletni paradygmat

Wydłużona antybiotykoterapia zmniejsza ryzyko narastania  
antybiotykooporności



# Czas antybiotykoterapii a wzrost oporności

- Pacjenci przebywający w OIT
- Ocena kolonizacji opornymi na karbapenemy pałkami gram (-)
- Wzrost ryzyka nabycia oporności u nosicieli 5.9 x gdy antybiotyk był podawany przez 1- 3 dni
- Wrost 7.8 x gdy antybiotyk > 3 dni.

Randomized Controlled Trial > *BMJ*. 2006 Jun 10;332(7554):1355.

doi: 10.1136/bmj.332.7554.1355.

## Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

Rachida el Moussaoui <sup>1</sup>, Corianne A J M de Borgie, Peterhans van den Broek, Willem N Hustinx, Paul Bresser, Guido E L van den Berk, Jan-Werner Poley, Bob van den Berg, Frans H Krouwels, Marc J M Bonten, Carla Weenink, Patrick M M Bossuyt, Peter Speelman, Brent C Opmeer, Jan M Prins

Randomized Controlled Trial > *JAMA Intern Med*. 2016 Sep 1;176(9):1257-65.

doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3633.

## Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial

Ane Uranga <sup>1</sup>, Pedro P España <sup>1</sup>, Amaia Bilbao <sup>2</sup>, Jose María Quintana <sup>3</sup>, Ignacio Arriaga <sup>4</sup>, Mainer Intxausti <sup>4</sup>, Jose Luis Lobo <sup>5</sup>, Laura Tomás <sup>5</sup>, Jesus Camino <sup>6</sup>, Juan Nuñez <sup>6</sup>, Alberto Capelastegui <sup>1</sup>

Clinical Trial > *Clin Infect Dis*. 2003 Sep 15;37(6):752-60. doi: 10.1086/377539.

Epub 2003 Aug 28.

## High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm

Lala M Dunbar <sup>1</sup>, Richard G Wunderink, Michael P Habib, Leon G Smith, Alan M Tennenberg, Mohammed M Khashab, Barbara A Wiesinger, Jim X Xiang, Neringa Zadeikis, James B Kahn

# Czas leczenia zapalenia płuc u dzieci

	12-month Review			24-month Review		
	Extended-course N = 163	Standard-course N = 161	Relative Risk (95%CI)	Extended-course N = 163	Standard-course N = 161	Relative Risk (95%CI)
<b>Anthropometrics</b>						
Weight (kg), median (IQR)	11.9 (10.6–14.1)	11.6 (10.5–14.0)	-	13.6 (12.5–16.0)	14.0 (12.5–16.4)	-
Weight-for-age z-score, mean (SD)	-0.4 (1.3)	-0.4 (1.4)	-	-0.5 (1.3)	-0.4 (1.3)	-
<b>Cough</b>						
Composite chronic cough outcome (12- & 24-months) <sup>†</sup>	-	-	-	34/163 (21)	46/161 (29)	0.73 (0.50–1.07)
Caregiver-reported chronic cough	40/163 (25)	46/161 (29)	0.86 (0.60–1.24)	43/163 (26)	53/161 (33)	0.76 (0.54–1.06)
Clinician-reported current chronic cough	34/163 (21)	38/161 (24)	0.88 (0.59–1.33)	39/163 (24)	50/161 (31)	0.77 (0.54–1.10)
Observed spontaneous wet cough	48/163 (29)	52/161 (32)	0.91 (0.66–1.26)	47/163 (29)	57/161 (35)	0.81 (0.59–1.12)
Wet cough (upon request)	47/163 (29)	52/161 (32)	0.89 (0.64–1.24)	50/163 (31)	57/161 (35)	0.87 (0.63–1.18)
<b>Radiology (chest radiograph) at 12-months</b>						
Persistent and/or new radiographic signs in the CXR	70/163 (43)	75/161 (47)	0.92 (0.72–1.17)	-	-	-
<b>Medical chart review (from hospital discharge to 24-months)</b>						
≥1 subsequent hospitalized ALRI episode	-	-	-	28/163 (17)	21/161 (13)	1.32 (0.78–2.22)
≥1 subsequent community-treated ALRI episode	-	-	-	32/163 (20)	29/161 (18)	1.09 (0.69–1.71)

1-3 dni i.v + 3 dni  
CoAmo p.o  
8 dni placebo lub  
8 dni CoAmo

# Krótsza vs dłuższa antybiotykoterapia u pacjentów hospitalizowanych – metaanaliza

Author	Year	Country	Number of Patients <sup>a</sup>	Patient Location	Infection Type	Short Course Antibiotic	Short Course Duration (days)	Long Course Antibiotic	Long Course Duration (days)	Primary Outcome	Study Design
Bohte et al. <sup>29</sup>	1995	Netherlands	104	Ward	CAP	Azithromycin	5	Erythromycin or benzylpenicillin	10 or 5 days past last fever	Clinical cure by day 21	Superiority
Capellier et al. <sup>30</sup>	2012	France	225	ICU	VAP	Beta-lactam, aminoglycoside	8	Beta-lactam, aminoglycoside	15	Clinical cure at day 21	Non-inferiority
Chastre et al. <sup>31</sup>	2003	France	401	ICU	VAP	Beta-lactam, aminoglycoside or fluoroquinolone	8	Beta-lactam, aminoglycoside or fluoroquinolone	15	All-cause mortality at day 28, documented recurrence, antibiotic free days	Non-inferiority
Chaudhry et al. <sup>32</sup>	2000	Pakistan	50	Ward	SBP	Cefoperazone	5	Cefoperazone	10	Infection-related and hospitalization mortality <sup>b</sup>	Pilot
Darouiche et al. <sup>33</sup>	2014	USA	55	Ward	CA-UTI	Physician discretion <sup>c</sup>	5	Physician discretion <sup>c</sup>	10	Clinical cure at end of therapy (day 5 or 10)	Non-inferiority
deGier et al. <sup>34</sup>	1995	Netherlands	34	Ward	c-UTI	Fleroxacin	7	Fleroxacin	14	Microbiologic cure 4 to 6 weeks post therapy <sup>b</sup>	Pilot
Dunbar et al. <sup>35</sup>	2003	USA	162	Ward, outpatient	CAP	Levofloxacin	5	Levofloxacin	10	Clinical success at posttherapy (7–14 days after last antibiotics)	Non-inferiority

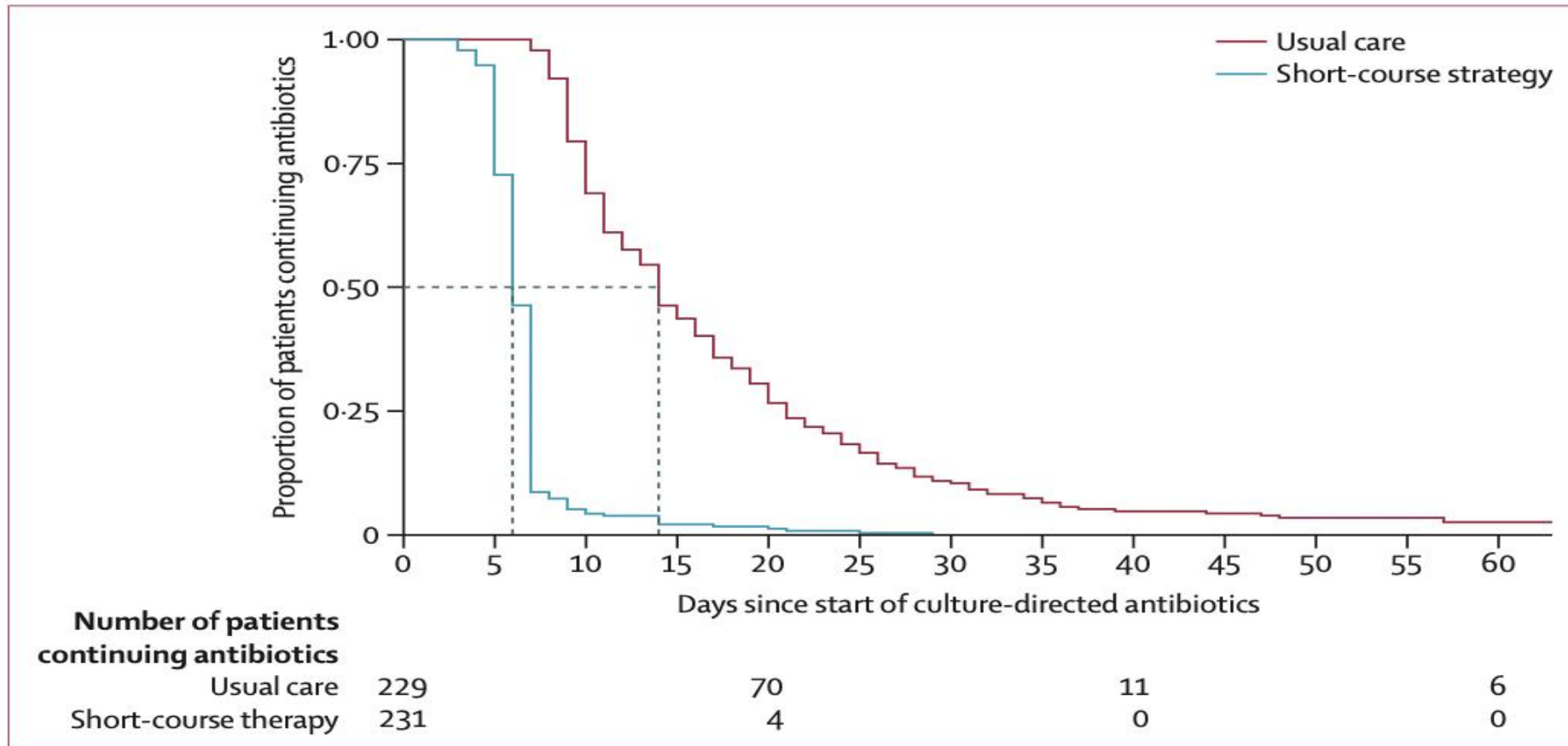
# Krótsza vs dłuższa antybiotykoterapia u pacjentów hospitalizowanych – metaanaliza

Author	Year	Country	Number of Patients <sup>a</sup>	Patient Location	Infection Type	Short Course Antibiotic	Short Course Duration (days)	Long Course Antibiotic	Long Course Duration (days)	Primary Outcome	Study Design
Gasem et al. <sup>36</sup>	2003	Indonesia	55	Ward	Enteric fever	Ciprofloxacin	7	Chloramphenicol	14	Clinical cure at day 7	Pilot
Kollef et al. <sup>37</sup>	2012	International	167	ICU	VAP	Doripenem	7	Imipenem-cilastatin	10	Clinical cure at end of therapy (day 10)	Non-inferiority
Kuzman et al. <sup>38</sup>	2005	International	171	Ward	CAP	Azithromycin	4–7	Cefuroxime	8–11	Clinical efficacy at posttreatment (day 10–14)	Pilot
Leophonte et al. <sup>39</sup>	2002	France	244	Ward	CAP	Ceftriaxone	5	Ceftriaxone	10	Apyrexia and no further antibiotics at day 10	Non-inferiority
Rizzato et al. <sup>40</sup>	1995	Italy	40	Ward	CAP	Azithromycin	3	Clarithromycin	8+	Clinical cure at day 10 <sup>b</sup>	Pilot
Runyon et al. <sup>41</sup>	1991	USA	90	Ward	SBP	Cefotaxime	5	Cefotaxime	10	Hospitalization and all-cause mortality <sup>b</sup>	Non-inferiority
Sawyer et al. <sup>42</sup>	2015	USA-Canada	517	Ward	Complicated intra-abdominal infection	Physician discretion <sup>d</sup>	4	Physician discretion <sup>d</sup>	2 days after resolution of SIRS, maximum 10 days	Composite mortality, surgical-site infection, recurrent intra-abdominal infection	Non-inferiority
Scawn et al. <sup>43</sup>	2012	UK	46	ICU	Hospital-acquired infection of unknown origin	Meropenem, teicoplanin	2	Meropenem, teicoplanin	7	Composite mortality and need for further antibiotics	Pilot
Schonwald et al. <sup>44</sup>	1994	Croatia	142	Ward	CAP	Azithromycin	3	Roxithromycin	10	Clinical cure at day 14	Pilot



Event	No./Total (%)		Between-Group Risk Difference (90% CI), %
	8-Day Regimen (n = 197)	15-Day Regimen (n = 204)	
Death from all causes*			
All patients	37/197 (18.8)	35/204 (17.2)	1.6 (−3.7 to 6.9)
Nonfermenting GNB†	15/64 (23.4)	19/63 (30.2)	−6.7 (−17.5 to 4.1)
MRSA	6/21 (28.6)	5/21 (23.8)	4.8 (−13.9 to 23.4)
Other bacteria	16/112 (14.3)	11/120 (9.2)	5.1 (−0.7 to 10.9)
Pulmonary infection recurrence*			
All patients	57/197 (28.9)	53/204 (26.0)	2.9 (−3.2 to 9.1)
Superinfection‡	39/197 (19.8)	38/204 (18.6)	1.2 (−4.3 to 6.6)
Relapse‡	33/197 (16.8)	23/204 (11.3)	5.5 (0.7 to 10.3)
Nonfermenting GNB†	26/64 (40.6)	16/63 (25.4)	15.2 (3.9 to 26.6)
Superinfection‡	13/64 (20.3)	8/63 (12.7)	7.6 (1.1 to 14.2)
Relapse‡	21/64 (32.8)	12/63 (19.0)	13.8 (7.8 to 19.7)
MRSA	7/21 (33.3)	9/21 (42.9)	−9.5 (−30.1 to 11.1)
Superinfection‡	6/21 (28.6)	5/21 (23.8)	4.8 (−8.8 to 18.3)
Relapse‡	3/21 (14.3)	4/21 (19.0)	−4.8 (−9.9 to 0.4)
Other bacteria	24/112 (21.4)	28/120 (23.3)	−1.9 (−9.5 to 5.6)
Superinfection‡	20/112 (17.9)	25/120 (20.8)	−3.0 (−8.2 to 2.2)
Relapse‡	9/112 (8.0)	7/120 (5.8)	2.2 (−1.3 to 5.7)

# Krótko vs długo w VAP (REGARD – VAP)



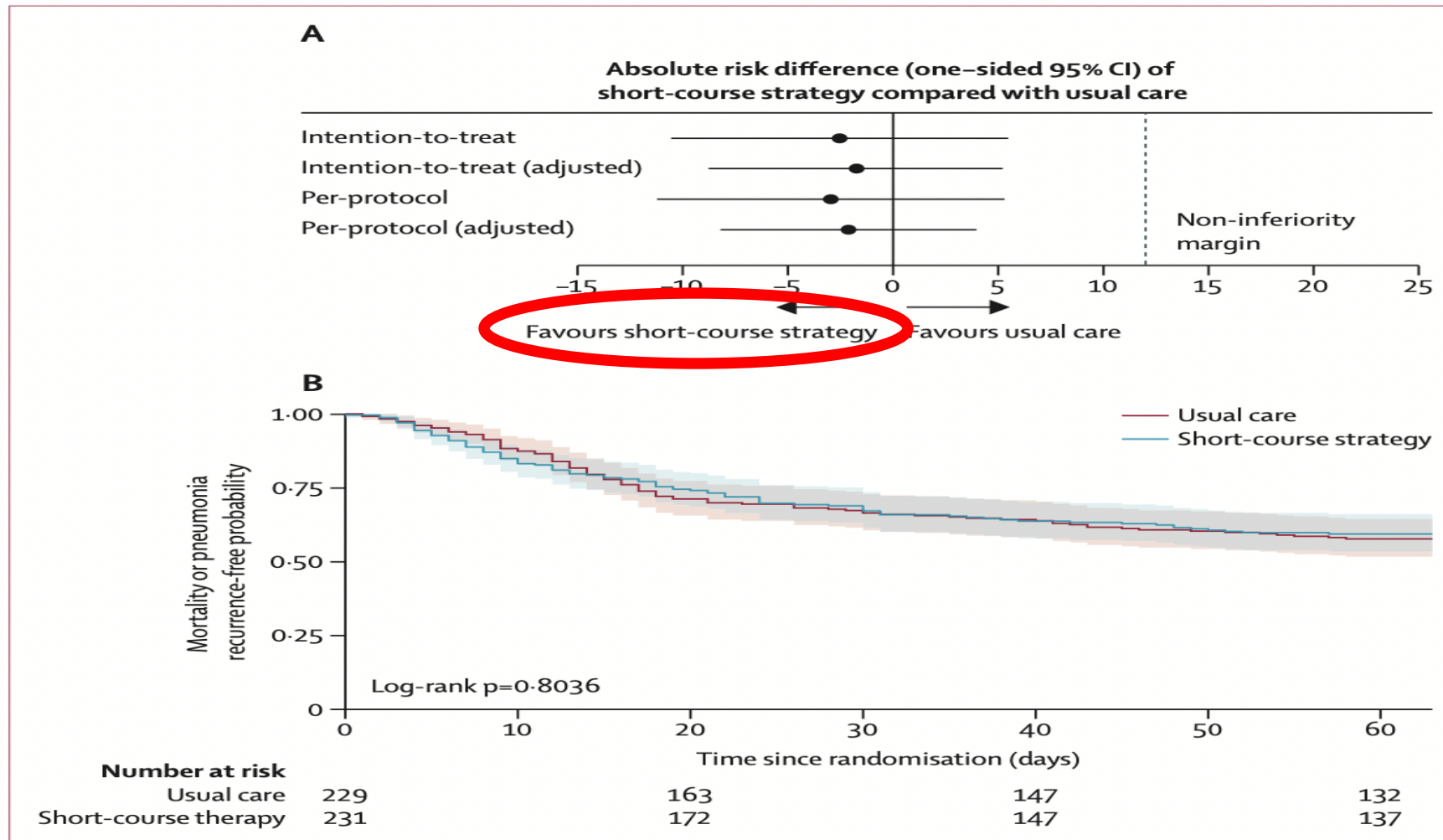
# Krótko vs długo w VAP (REGARD – VAP)

	Mortality (%)	Recurrence of pneumonia (%)	Primary outcome (%)	Unadjusted absolute risk difference (one-sided 95% CI)	Adjusted absolute risk difference (one-sided 95% CI)
Intention-to-treat (n=460)	..	..	..	-3%(-∞ to 5%)	-2%(-∞ to 5%)
Short-course group (n=231)	81 (35%)	33 (14%)	95 (41%)	..	..
Usual care group (n=229)	88 (38%)	30 (13%)	100 (44%)	..	..
Per-protocol (n=435)	..	..	..	-3%(-∞ to 5%)	-2%(-∞ to 4%)
Short-course group (n=211)	76 (36%)	29 (14%)	87 (41%)	..	..
Usual care group (n=224)	87 (39%)	30 (13%)	99 (44%)	..	..

Data are n (%) unless otherwise stated.

**Table 2: Primary outcome: the composite endpoint of death or pneumonia recurrence within 60 days of enrolment**

# Krótko vs długo w VAP (REGARD – VAP)





# Short- versus long-course antibiotic therapy for sepsis: a post hoc analysis of the nationwide cohort study

Nozomi Takahashi, Taro Imaeda, Taka-aki Nakada [✉](#), Takehiko Oami, Toshikazu Abe, Yasuo Yamao, Satoshi Nakagawa, Hiroshi Ogura, Nobuaki Shime, Asako Matsushima & Kiyohide Fushimi

*Journal of Intensive Care* **10**, Article number: 49 (2022) | [Cite this article](#)

Outcomes	Propensity score-matched cohort		P value
	Short-course group (n = 448,146)	Long-course group (n = 448,146)	
Re-initiated antibiotics in 3 days, n (%)	19,453 (4.3)	11,299 (2.5)	<0.001
Re-initiated antibiotics in 7 days, n (%)	67,284 (15.0)	43,978 (9.8)	<0.001
Re-initiated antibiotics in hospitalization, n (%)	148,412 (33.1)	115,138 (25.7)	<0.001
Antibiotic-free days	21 (17, 23)	17 (14, 19)	<0.001
Hospital length of stay, days	24 (12, 50)	31 (18, 55)	<0.001
Medical cost, dollars	8,970 [4412, 19,176]	9,766 [5630, 18,261]	<0.001




Flowchart of study population





# Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial

Adrien Bouglé<sup>1\*</sup> , Sophie Tuffet<sup>2</sup>, Laura Federici<sup>3</sup>, Marc Leone<sup>4</sup>, Antoine Monsel<sup>5</sup>, Thomas Dessalle<sup>1</sup>,

Outcome or event	15-day group (N = 98)	8-day group (N = 88)	Difference (90% CI)
Death or PA-VAP recurrence rate at day 90 during hospitalization in the ICU in ITT population—no. (%)	25/98 (25.5)	31/88 (35.2)	9.7% (− 1.9–21.2%)
Death or PA-VAP recurrence rate at day 90 during hospitalization in the ICU in PP population—no. (%)	22/80 (27.5)	29/72 (40.3)	12.8% (− 0.4–25.6%)
PA-VAP recurrence rate during hospitalization in the ICU in ITT population—no. (%)	9/98 (9.2)	15/88 (17)	7.9% (− 0.5–16.8%)

PA-VAP, pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia; ICU, Intensive Care Unit; PP, per protocol; ITT, intention-to-treat

# Narzędzia pomocne w decyzji dotyczącej czasu antybiotykoterapii w CAP: PCT

Sugerujemy stosowanie PCT w celu skrócenia czasu trwania antybiotykoterapii u pacjentów z sCAP.  
**Zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów.**

Uwagi: Zalecenie stosowania PCT należy rozważyć wraz z oceną kliniczną w celu skrócenia czasu trwania antybiotykoterapii. PCT może nie być przydatna, gdy osiągnięto stabilność kliniczną, a czas trwania antybiotykoterapii wynosi od 5 do 7 dni.

## GUIDELINES

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia  
2023

Ignacio Martin-Loeches<sup>1,2,3,4\*</sup>, Antoni Torres<sup>3,4</sup>, Blin Nagavci<sup>5</sup>, Stefano Aliberti<sup>6,7</sup>, Massimo Antonelli<sup>8</sup>,

# PCT w sCAP

## Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)
Age (years)	65 (54–75)	65 (57–75)
Men	464 (61%)	470 (60%)
Severity of illness		
APACHE IV score <sup>27</sup>	72.0 (52.0–92.0)	71.0 (55.0–95.0)
Sepsis or severe sepsis	625 (82%)	634 (81%)
Septic shock	136 (18%)	151 (19%)
SOFA score*	6.0 (3.0–9.0)	6.0 (4.0–9.0)
Respiratory	3 (2–3)	3 (2–3)
Cardiovascular	3 (0–4)	3 (0–4)
Renal	0 (0–1)	0 (0–1)
Hepatic	0 (0–0)	0 (0–0)
Neurological	0 (0–2)	0 (0–1)
Coagulation	0 (0–0)	0 (0–1)
Acquisition of infection		
Community acquired	392 (52%)	400 (51%)
Hospital acquired	189 (25%)	186 (24%)
ICU acquired	180 (24%)	199 (25%)
Presumed infection site		
Pulmonary	491 (65%)	503 (64%)
CNS	29 (4%)	30 (4%)
Skin and soft tissue	13 (2%)	23 (3%)
Catheter-related infection	8 (1%)	11 (1%)
Intra-abdominal infection	108 (14%)	129 (16%)
Urinary tract infection	27 (4%)	24 (3%)
ENT	7 (1%)	7 (1%)
Bloodstream infection	4 (1%)	4 (1%)
Unknown focus	74 (10%)	54 (7%)
Infection and inflammation		
Procalcitonin (µg/L)	1.9 (0.40–14.1)	NA
C-reactive protein (mg/L)	202.0 (99.0–306.3)	204.0 (105.5–307.5)
Leucocytes (10 <sup>9</sup> cells per L)	14.7 (10.6–21.3)	14.9 (10.4–21.0)
Temperature (°C)	38.0 (37.4–38.8)	38.0 (37.4–38.7)
Treatment in first 24 h		
Mechanical ventilation	617 (81%)	628 (80%)
Renal replacement in first 24 h	72 (9%)	86 (11%)
Inotropic or vasopressor support	729 (96%)	751 (96%)
Selective decontamination of the digestive tract	399 (52%)	421 (54%)
Corticosteroids	412 (54%)	420 (54%)

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)
Age (years)	65 (54-75)	65 (57-75)
Men	464 (61%)	470 (60%)
Severity of illness		
APACHE IV score <sup>27</sup>	72.0 (52.0-92.0)	71.0 (55.0-95.0)
Sepsis or severe sepsis	625 (82%)	634 (81%)

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Between-group absolute difference in means (95% CI)	p value
Antibiotic consumption (days)				
Daily defined doses in first 28 days	7.5 (4.0 to 12.8)	9.3 (5.0 to 16.5)	2.69 (1.26 to 4.12)	<0.0001
Duration of treatment	5.0 (3.0 to 9.0)	7.0 (4.0 to 11.0)	1.22 (0.65 to 1.78)	<0.0001
Antibiotic-free days in first 28 days	7.0 (0.0 to 14.5)	5.0 (0 to 13.0)	1.31 (0.52 to 2.09)	0.0016
Mortality (%)				
28-day mortality	149 (19.6%)	196 (25.0%)	5.4% (1.2 to 9.5)	0.0122
1-year mortality	265 (34.8%)	321 (40.9%)	6.1% (1.2 to 10.9)	0.0158
Adverse events				
Reinfection	38 (5.0)	23 (2.9)	-2.1% (-4.1 to -0.1)	0.0492
Repeated course of antibiotics	175 (23.0)	173 (22.0)	-1.0% (-5.1 to 3.2)	0.67
Time (days) between stop and reinstatement of antibiotics	4.0 (2.0 to 8.0)	4.0 (2.0 to 8.0)	-0.22 (-1.31 to 0.88)	0.96
Costs				
Total cumulative costs of antibiotics	€150 082	€181 263	NA	NA
Median cumulative costs antibiotics per patient	€107 (51 to 229)	€129 (66 to 273)	€33.6 (2.5 to 64.8)	0.0006
Length of stay (days)				
On the intensive care unit	8.5 (5.0 to 17.0)	9.0 (4.0 to 17.0)	-0.21 (-0.92 to 1.60)	0.56
In hospital	22.0 (13.0 to 39.3)	22.0 (12.0 to 40.0)	0.39 (-2.69 to 3.46)	0.77

151 (19%)
6.0 (4.0-9.0)
3 (2-3)
3 (0-4)
0 (0-1)
0 (0-0)
0 (0-1)
0 (0-1)
400 (51%)
186 (24%)
199 (25%)
503 (64%)
30 (4%)
23 (3%)
11 (1%)
129 (16%)
24 (3%)
7 (1%)
4 (1%)
54 (7%)
NA
204.0 (105.5-307.5)
14.9 (10.4-21.0)
38.0 (37.4-38.7)
628 (80%)
86 (11%)
729 (96%)
421 (54%)
420 (54%)

Mechanical ventilation	617 (81%)	628 (80%)
Renal replacement in first 24 h	72 (9%)	86 (11%)
Inotropic or vasopressor support	729 (96%)	751 (96%)
Selective decontamination of the digestive tract	399 (52%)	421 (54%)
Corticosteroids	412 (54%)	420 (54%)

# Racjonalna antybiotykoterapia


DAWKA

CZAS

SPEKTRUM

Stężenie w miejscu  
docelowym





Za każdym razem,  
kiedy  
niefrasobliwie,  
nieodpowiedzialnie,  
niepotrzebnie  
zlecamy antybiotyki  
powinniśmy mieć świadomość,  
że z powodu naszej  
niefrasobliwej,  
nieodpowiedzialnej,  
niepotrzebnej  
decyzji  
**może umrzeć jakiś człowiek...**