

SOUČASNÉ TRENDY ANTIBIOTICKÉ TERAPIE V LÉČBĚ TĚŽKÉ SEPSE

Roman Kula, Peter Sklienka, Václav Chýlek, Pavel Szturz

ARK FN Ostrava

Těžká seps je nejčastější příčinou úmrtí na jednotkách intenzivní péče. I přes pokroky v diagnostice a léčbě zůstává mortalita na těžkou sepsi nepřijatelně vysoká (28–50 %). Základem úspěšné terapie jsou antibiotická léčba a kontrola zdroje infekce. Neadekvátní antibiotická terapie je důležitým faktorem ovlivňujícím mortalitu na těžkou sepsi a septický šok. Optimalizace antibiotické léčby zahrnuje včasné zahájení, správnou volbu antibiotika, adekvátní dávku a dobu aplikace farmaka.

Klíčová slova: těžká seps, septický šok, antibiotická terapie, farmakokinetika, imunomodulace, endotoxin.

ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS – CONTEMPORARY TRENDS

Severe sepsis is the most common cause of death in ICU. Despite advances in diagnostics and treatment, mortality of severe sepsis remains unacceptably high (28–50 %). Antibiotic therapy and control of the source of infection are the cornerstones of appropriate management of infection and sepsis. Inadequate antibiotic treatment appears to be an important determinant of mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Optimization of the antibiotic treatment includes an early initiation, right antibiotic choice, adequate dosing, and appropriate duration of application.

Key words: severe sepsis, septic shock, antibiotic therapy, pharmacokinetic, immunomodulation, endotoxin.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(2): 74–78

Seps je v současné době jedním z největších problémů intenzivní medicíny v státech s rozvinutým zdravotním systémem. Stárnutí populace, vyšší počet imunokompromitovaných pacientů a rozvoj nových léčebných postupů umožňujících přežití kritických stavů jsou hlavními faktory vedoucími k neustále stoupajícímu počtu případů těžké seps. Současné údaje hovoří o meziročním nárůstu incidence seps o 1,5–8 %. Zatímco v roce 1979 bylo v USA popisováno 73,6 případů seps na 100 000 obyvatel, v roce 2000 již bylo zachyceno 175,9 případů seps na 100 000 obyvatel. V USA tak denně onemocní na sepsi přibližně 2000 lidí, což ročně znamená 750 000 nových případů. Nicméně více než stoupající incidence seps a těžké seps je alarmující skutečnost, že přes veškeré pokroky ve výzkumu patofyziologie seps a slibné výsledky mnoha experimentálních i preklinických studií nových farmak, zůstává mortalita na těžkou sepsi nepřijatelně vysoká – 28–50 %. V USA na těžkou sepsi zemře ročně přibližně 215 000 pacientů, což ji řadí na 10. místo v pořadí všech příčin úmrtí, a to je vyšší než např. na akutní infarkt myokardu. Těžká seps je ve vyspělých státech také nejčastější příčinou mortality na jednotkách intenzivní péče (ICU) (1, 2). V roce 2006 byly publikovány výsledky multicentrické observační studie probíhající na 198 jednotkách intenzivní péče v evropských zemích (SOAP study). Studie prokázala, že 37,4 % pacientů na ICU mělo v průběhu hospitalizace známky seps a pacienti se sepsí měli v porovnání s nonseptickými statisticky signifikantně vyšší celkovou mortalitu, vyšší mortalitu na ICU, delší dobu celkové hospitalizace i hospitalizace na ICU (3).

V jednodenní studii provedené v roce 2003 na 53 JIP/ARO v České republice byla seps diagnostikována u 34,2 % nemocných a 16,8 % nemocných splnilo kritéria těžké seps (4).

Z hlediska patofyziologie je seps dysregulovanou odpovědí hostitelského organismu na agens infekčního původu. Včasná diagnostika infekce a eradikace zdroje infekce zůstávají základním kamenem léčby seps. Aplikace antibiotik je tedy v léčbě seps kauzálním postupem. Podání neadekvátní antibiotické terapie je spojeno s nepříznivým klinickým vývojem a zvýšenou mortalitou.

Význam adekvátní antibiotické léčby

Neadekvátní antibiotická terapie je na ICU popisována s incidencí mezi 25,8–45,4 % a byla identifikována jako nezávislý prediktivní faktor mortality (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) (obrázek 1)!

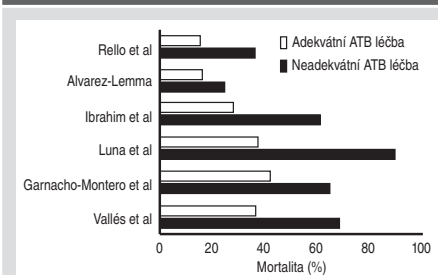
Význam adekvátní antibiotické terapie stoupá se závažností klinického stavu: správná antibiotická léčba redukuje u septických pacientů mortalitu o 19,8 %, v těžké sepsi o 23,1 % a v septickém šoku je její benefit až 49 % (12).

Za neadekvátní antibiotickou léčbu lze považovat situace kdy:

- původce infekce je necitlivý k podávané ATB terapii
- původce infekce je citlivý na podávané ATB, ale podání bylo opožděno
- původce infekce je citlivý na podávané ATB, ale terapie je nesprávně dávkovaná
- podání ATB terapie při absenci známek infekce a/nebo seps

Dle výsledků studie SOAP byl jen u 60,3 % pacientů se sepsí prokázán patogen – tyto závěry jsou ve shodě s výsledky předchozích studií. Seps nebo infekce byla v SOAP studii diagnostikována u 37,4 % pacientů, avšak antibiotika byla podávána u 64 % pacientů. Současný trend je tedy antibiotika nadužívat, což zvyšuje riziko vzniku rezistentních kmenů. Následkem je pak stoupající počet nosokomiálních nákaz, které se rozvíjejí u 20–30 % pacientů na ICU (13, 14) Vzestup bakteriální rezistence vůči jednotlivým antibiotikům je v korelaci se spotřebou daného antibiotika (15). Nejčastější příčinou vzniku rezistentních bakteriálních kmenů je neadekvátní antimikrobiální terapie a naopak neadekvátní ATB terapii frekventně nacházíme právě u multirezistentních kmenů (16).

Obrázek 1. Vliv neadekvátní ATB terapie na mortalitu



Volně zpracováno podle:

Rello et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 196–200.

Alvarez-Lerma. Intensive Care Med 1996; 22: 387–394.

Ibrahim et al. Chest 2000; 118: 146–155.

Luna et al. Chest 1997; 111: 676–685.

Garnacho-Montero et al. Crit Care Med 2003; 31: 2742–2751.

Vallés et al. Chest 2003; 123: 1615–1624.

Cílená ATB terapie

Ideálem antimikrobiální terapie je podávání antibiotika při znalosti vyvolávajícího mikroorganismu a jeho citlivosti. Imperativ včasného zahájení antibiotické léčby vede k tomu, že většina antibiotik je ordinována **empiricky** – tedy v době, kdy vyvolávající patogen není znám. Přibližně u 30–40% pacientů se sepsí nebo infekcí se původce nemoci nepodaří prokázat vůbec. Na rozdíl od minulosti, kdy bylo při empirickém podávání preferováno podávání monoterapie s úzkým spektrem účinku proti předpokládanému původci a širokospektrá antibiotika se používala až jako „rezervní“ pro případy progredující, na léčbu nereagující infekce, v současnosti má v léčbě sepse přednost deeskalační léčba. Jejím principem je iniciální širokospektrá terapie (převážně kombinací 2 nebo i více antibiotik) pokrývající celé spektrum předpokládaných patogenů. Po případné identifikaci konkrétního mikrobiálního kmene a jeho citlivosti je léčba upravena nebo redukována. Nezbytný je odběr biologických materiálů na bakteriologické vyšetření před prvním podáním antibiotika. Preferována je co nejkratší nutná doba aplikace antibiotika s časným vysazením po vymizení klinických a laboratorních známek infekce. Volba iniciální empirické terapie je vedena podle **předpokládaného patogenu a ložiska infekce** (průnik ATB do tkáně), **časových souvislostí vzniku příznaků těžké sepse** (komunitní vs. nosokomiální infekce mívají různé původce) a **epidemiologické situace v lokalitě vzniku infekce**. Každé zdravotnické zařízení by mělo mít závazná doporučení pro empirickou antibiotickou léčbu, opírající se o výše uvedená kritéria a úzkou spolupráci kliniků, mikrobiologů a farmakologů. Alternativou je **rotační empirická ATB terapie**, jejímž principem je rovnoměrné a pravidelné střídání antibiotik určených k úvodní empirické léčbě především pneumonií spojených s umělou plicní ventilací (VAP). Tento přístup vedl k snížení incidence VAP vyvolaných rezistentními kmeny (17).

Význam včasného zahájení antibiotické léčby

V případě rozvoje těžké sepse je nutné zahájit antibiotickou léčbu co nejdříve od rozvoje klinických a laboratorních příznaků. Opožděné podání antibiotika bylo identifikováno jako nezávislý prediktor mortality pacientů s bakteriemií a sepsí. Incidence pozdního podání antibiotika (po více než 24 hodinách od stanovení diagnózy sepse) je udávána 30% (8, 9) (obrázek 2).

Smyslem neodkladného zahájení adekvátní ATB terapie je odstranit zdroj infekce a zasáhnout tak do patofyziologie rozvoje sepse dříve, než dojde ke změnám vedoucím k poškození jednotlivých

orgánů, tkání a buněk mechanismy vyvolanými dysregulací imunitní odpovědi organismu.

Význam včasné antibiotické léčby nabývá na významu především v následujících souvislostech:

1. Včasné usmrcení bakterií

V experimentu na mikrobiálních kulturách *in vitro* s přidáním séra bylo prokázáno, že expozice antibiotikům prudce zvyšuje hladiny endotoxinu a snižuje počet přežívajících bakterií (měřených v CFU). V kulturách, do kterých antibiotikum nebylo přidáno, dochází již po 4 hodinách k více než 3násobnému vzestupu CFU a hladina endotoxinu (který je ze živých bakterií uvolňován kontinuálně v malých množstvích) byla vyšší, než v kulturách s aplikací antibiotika (18).

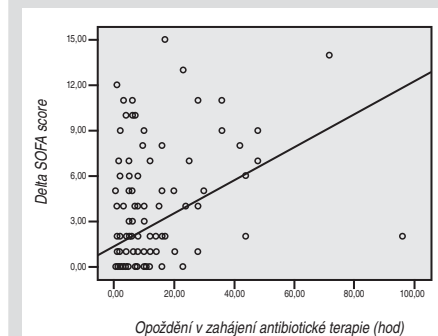
2. Farmakokinetické aspekty

Mechanismy systémové odpovědi na infekci vedou k rozvoji patologických změn nejen systémové hemodynamiky, ale i na úrovni mikrocirkulace. Z anatomického hlediska je mikrocirkulace charakterizována jako oblast terminálních arteriol, kapilár a postkapilárních venul, z fyziologického hlediska jako ta část cévního řečiště, na které se odehrává látková výměna mezi krevním kompartmentem a intersticiem. V těžké sepsi se na úrovni mikrocirkulace rozvíjejí mikrotrombotizace, je zvýšená permeabilita cévní stěny, která vede k extravazaci tekutin a kompresi kapilár intersticiálním edémem. Rozvíjí se vazoparalýza – stav, kdy mikrocirkulace není schopna reagovat na změněné metabolické nároky tkání zajištěním adekvátního lokálního krevního průtoku. Regionální krevní průtok je redukován, je vyznačena značná interorgánová heterogenita, i heterogenita mezi tkáněmi v rámci jednotlivých orgánů (19). Průnik farmaka z krve do tkáně je zhoršen i následkem prodloužení difúzní dráhy při intersticiálním edému. Opožděné nasazení antibiotické léčby tak snižuje biologickou dostupnost léku v tkáních s rozvinutou dysfunkcí mikrocirkulace i při normálních plazmatických hladinách.

Význam adekvátního dávkování

Pro vyvolání účinku antimikrobiálních léků mají zásadní význam koncentrace a doba působení v místě účinku. Sepsí indukované změny hemodynamiky, metabolismu, i dalších orgánových funkcí ovlivňují farmakokinetiku všech léků. U pacientů v těžké sepsi při podávání lékopisných dávek může docházet k nedostatečnému dávkování léku, nebo naopak příznakům toxicity, protože doporučené lékopisné dávky antibiotik vycházejí ze studií prováděných na zdravých dobrovolnících a na skupinách pacientů, kteří neměli známky těžké sepse (20). Protože antibiotika jsou v těžké sepsi aplikována de facto výhradně v intravenózní formě, týkají

Obrázek 2. Význam opožděné ATB terapie na progresi orgánových dysfunkcí



Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis, Crit Care 2006; 10: R111.

se změny farmakokinetiky především distribuce a clearance farmaka.

Distribuce

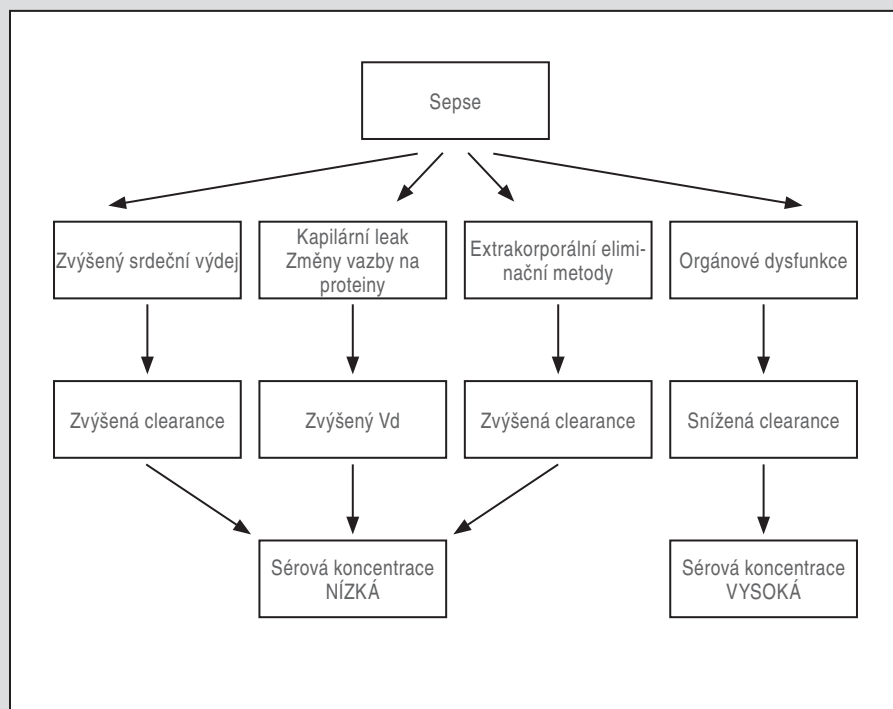
Těžká sepsa je charakterizována změnami v hemodynamice. Úvodní fáze septického šoku a těžké sepse je charakterizována relativní nebo absolutní hypovolemií, hypotenzí a hypoperfuzními abnormalitami. Při adekvátně vedené tekutinové a vasoaktivní léčbě typicky nacházíme známky hyperkinetické cirkulace se zvýšeným srdečním výdejem, zvýšeným intravaskulárním objemem a zvýšeným objemem intersticiální tekutiny. Tyto změny způsobují zvýšení distribučního objemu. Tekutinová resuscitace a únik bílkovin však vede i k poklesu hladin plazmatických proteinů s následným zvýšením volné plazmatické frakce léčiva. Naopak, pokud má pacient zvýšenou syntézu proteinů akutní fáze, může být zvýšená vazba některých antibiotik právě na tyto proteiny. V těžké sepsi tedy může být distribuční objem farmaka změněn v obou směrech.

Clearance

Hyperkinetická fáze těžké sepse a septického šoku je charakterizována zvýšeným renálním i hepatálním průtokem a tím i zvýšenou clearance. V průběhu sepse však často dochází k rozvoji orgánových dysfunkcí, včetně dysfunkcí renální a hepatální. V takové situaci jsou metabolismus a eliminace farmaka naopak sníženy. Ještě více složitou se situace stává při podpoře selhávajících orgánů eliminačními metodami, kdy se clearance zvyšuje v závislosti na typu a parametrech použité eliminační metody a vlastnostech farmaka.

Změny ve farmakokinetice jsou tedy jen obtížně predikovatelné, nezbytné je pravidelné monitorování hladin antibiotika a úzká spolupráce klinika s klinickým farmakologem (20) (obrázek 3).

Obrázek 3. Změny farmakokinetiky v těžké sepsi



Upraveno podle: Roberts JA, Lipman J, Antibacterial Dosing in Intensive Care. Clin Pharmacokinet 2006; 45: 755–773.

Dávkovací schémata konkrétního antibiotika vycházejí z jeho „kill characteristic“, popisující farmakokinetický parametr reprezentující maximální baktericidní aktivitu.

1. Concentration-dependent (aminoglykosidy, metronidazol)

Baktericidní účinek je závislý na maximální dosažené koncentraci (C_{max}). Cílem dávkování těchto antibiotik je dosažení poměru $C_{max}/MIC > 10$, při kterém je nejvyšší baktericidní i postantibiotický efekt. Podávají se proto ve vysokých dávkách v dlouhých časových intervalech. Podávání v častějších intervalech a v nižších dávkách je spojeno s vyšší toxicitou a nižší účinností. U dialyzovaných pacientů je možno optimalizovat terapeutický index aminoglykosidů správným načasováním hemodialýzy cca 4 hodiny po podání antibiotika – lze tak dosáhnout maximální koncentrace, a poté ještě minimalizovat toxicitu odstraněním antibiotika eliminací.

2. Time-dependent (β-laktamy, karbapenemy, linezolid, erytromycin, clarithromycin, klindamycin)

Baktericidní účinek je závislý na době, po kterou je tkáňová a sérová koncentrace vyšší než MIC. Při poklesu koncentrace pod MIC dochází rychle k množení přeživších bakterií. Maximální baktericidní efekt je dosažen při hodnotě 4–5 MIC, další zvyšování dávky nevede k vyššímu počtu usmrcených bakterií, může se však měnit množství uvolňovaných

komponent bakteriální stěny. Dávkovací schéma musí zajistit hladinu 4–5 MIC po celou dobu mezi jednotlivými dávkami. Proto je u této skupiny preferováno podávání s vysokou frekvencí, nebo nejlépe v prolongované či kontinuální intravenózní infuzi. Při kontinuálním podávání je nutno zajistit takové dávkovací schéma, aby byla zachována stabilita farmaka v nosném roztoku.

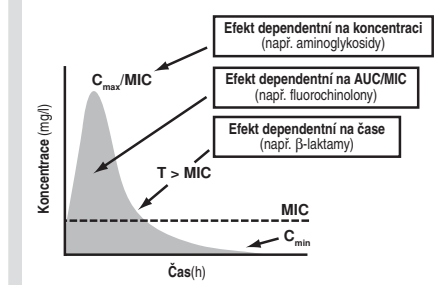
3. AUC₂₄/MIC dependentní (fluorochinolony, tetracyklin, glykopeptidy, azitromycin)

Baktericidní účinek závisí na ploše pod křivkou sérové koncentrace ve vztahu k MIC za 24 hodin. Optimální dávkovací schéma závisí na konkrétním léku a fyziologických parametrech pacienta vztahujících se ke změnám distribučního prostoru a clearance (obrázek 4).

Farmakoekonomické aspekty

Neadekvátní antibiotická léčba má negativní důsledky pro pacienta, kterému je aplikována, ale i nepříznivý dopad na rozvoj rezistentních kmenů. Náklady na léčbu pacienta s těžkou sepsí jsou v zemích s rozvinutým zdravotním systémem udávány cca 1200 Euro/den, celkové náklady na léčbu pacienta s těžkou sepsí jsou udávány v rozmezí 23 000–34 000 Euro. Nepřímé náklady tvoří 70–80 % (40–60 % personální náklady) celkových nákladů na léčbu těžké sepsy na ICU, a proto je celková délka terapie na ICU (ICU LOS) hlavní deter-

Obrázek 4. „Kill characteristic“ antibiotik



Upraveno podle: Roberts JA, Lipman J, Antibacterial Dosing in Intensive Care. Clin Pharmacokinet 2006; 45: 755–773.

minantou celkové ceny léčby (21). Náklady na léčbu nepřezívacích pacientů mohou být paradoxně vyšší než náklady na léčbu přeživších (22). Nesprávná antibiotická léčba vede ke zhoršeným medicínským výsledkům léčby a vyšším nákladům u konkrétního pacienta, a současně zvýšením rizika vzniku rezistentních kmenů roste pravděpodobnost neadekvátní terapie u dalších pacientů.

Imunomodulační účinky ATB

Sepsis je nemoc způsobená dysregulovanou imunitní odpovědí hostitelského organismu na infekci. Typ a intenzita imunitní odpovědi jsou podmíněny interakcemi mezi faktory hostitele (genetická predispozice, přidružená onemocnění, aktuální zdravotní stav v době vzniku infekce), patogenu (množství živých mikroorganismů, invazivita, virulence, místo infekce) a v neposlední řadě léčebnými intervencemi. Hlavní efekty odpovědi na infekci jsou buňky nespecifické imunity a spouštěcím mechanismem je jejich aktivace živými mikroorganismy, nebo komponenty mikrobiální buněčné stěny – endotoxinem (LPS – lipopolysacharid), kyselinou teichoovou/lipoteichoovou (TA – teichoic acid resp. LTA – lipoteichoic acid), peptidoglykanem, anebo i DNA a proteiny. Prudké zhoršení klinického stavu a rozvoj příznaků septického šoku 1–2 hodiny po podání první dávky antibiotika bylo popsáno již na přelomu 19. a 20. století Jarischem resp. Herxheimerem a bylo pozorováno po aplikaci různých antibiotik jak u Gram-pozitivních, tak i Gram-negativních mikroorganismů. Dominantní význam v rozvoji „Herxheimer-Jarisch like“ reakce je připisován složkám bakteriální stěny, především endotoxinu, kyselině teichoové a lipoteichoové a peptidoglykanu. Endotoxin je lipopolysacharid obsažen ve stěně Gram-negativních bakterií, TA/LTA a peptidoglykan jsou složky stěny Gram-pozitivních bakterií. Všechny jmenované látky se vyznačují silnou schopností indukovat tvorbu proinflammatorních cytokinů v buňkách vrozené imunitní odpovědi a množí se důkazy, že mechanismy jejich působení jsou založeny na podobných signálních procesech (23). Podání antibiotik vede ke vzestupu

hladin endotoxinu (o jehož účincích je nejvíce dostupných dat) v řádech deseti- až stonásobků. Množství endotoxinu (resp. TA/LTA a peptidoglykanu) uvolněného z bakterií po jejich usmrcení je **nepřímým imunomodulačním efektem** podání antibiotik a může hrát důležitou roli v ovlivnění intenzity a typu imunitní odpovědi organismu. I přes místy kontroverzní data lze konstatovat následující skutečnosti:

- množství uvolněného endotoxinu je závislé na **mechanismu působení** antibiotika. ATB působící na stěnu bakterií uvolňují větší množství endotoxinu než farmaka působící např. na syntézu proteinů (24).
- množství uvolněného endotoxinu je závislé na **dávce** antibiotika. Dávky antibiotika přesahující padesátkrát MIC způsobují menší uvolnění endotoxinu než dávky antibiotika na úrovni cca dvakrát MIC (25).
- množství uvolněného endotoxinu je závislé na **tvaru usmrcených bakterií**. Sférocyty produkují výrazně menší množství endotoxinu než filamentózní formy při porovnatelném množství usmrcených mikroorganismů. Tvar usmrcené bakterie závisí na mechanismu působení antibiotika, nejvýraznější je tento faktor u β -laktamových ATB – působení na PBP-1A a PBP-1B receptor způsobuje rychlou bakteriální lýzu a nízké uvolňování endotoxinu, inhibice PBP-2 působí vznik sférocytyckých forem usmrcených bakterií s minimální hladinou uvolněného endotoxinu, a inhibice PBP-3 vyvolává smrt mikroorganismů ve filamentózní formě s vysokou hladinou uvolnění LPS. I toto působení je ale závislé na dosažené „kill characteristic“ farmaka – antibiotika, která působí v nízkých dávkách specificky inhibici PBP-1 nebo PBP-3 receptorů, vykazují ve vysokých hladinách efekt podobný jako inhibice PBP-2 receptoru. Mechanismus působení konkrétního antibiotika se také může lišit u různých bakteriálních kmenů (26).
- množství uvolněného endotoxinu je závislé na **rychlosti působení** antibiotika. Rychlá bakteriolýza způsobuje i přes velké množství usmrcených mikroorganismů nižší uvolňování endotoxinu než pomalé usmrcování (27).

Antibiotika také vykazují četné **přímé imunomodulační** účinky cestou ovlivnění produkce cytokinů monocyty a lymfocyty. Klinická relevance těchto účinků je předmětem intenzivního výzkumu.

Antibiotika a mitochondriální distress

Těžká sepsa a septický šok mohou vyústit do obrazu multiorgánové dysfunkce až multiorgánového selhání (MODS resp. MOF). Korelátům MODS/MOF na celulární úrovni je porucha mitochondriálních funkcí (mitochondriální distress). Po podání četných antibiotik byl pozorován signifikantní pokles aktivity mitochondriálních respiračních enzymů a následní inhibice proteosyntézy (28). Mitochondriální oxidativní fosforylace je snížena také v závislosti na množství uvolněného endotoxinu (23).

Závěr

Současný přístup k antibiotické terapii u septických pacientů je zhrnut v tzv. Tarragonské strategii (29). Přestože byla původně určena pro léčbu VAP, lze její platnost zobecnit pro všechny případy těžké sepsy:

- „**hit early and hard**“ – podání vysoké dávky širokospektré antibiotické léčby bezprostředně (do 1 hodiny) po stanovení diagnózy sepsy
- „**get to the point**“ – přihlédnutí ke změnám farmakokinetiky a farmakodynamiky
- „**focus, focus, focus**“ – změna anebo přerušení terapie podle mikrobiologických výsledků

- „listen to your hospital“ – důsledné sledování mikrobiologické situace v nemocnici
- „look at your patient“ – přihlídnutí ke komorbiditám, předchozí ATB terapii a aktuálnímu stavu pacienta

Cílem této strategie je optimalizace antibiotické léčby u konkrétního pacienta a minimalizace rizika vzniku rezistentních kmenů. Spolupráce klinika, mikrobiologa a farmakologa je nezbytnou součástí úspěšné antibiotické léčby. Pravidelné měření plasmatických hladin s následním stanovením

dávkovacího schematu je nezbytné k prevenci neadekvátního dávkování antibiotika. **Poddávkování antibiotika** vede k nedostatečnému baktericidnímu efektu, zvýšenému uvolňování endotoxinu a k selekci rezistentních kmenů.

Společné úsilí klinika, mikrobiologa a farmakologa by se mělo řídit heslem „**rychle a efektivně zabít bakterie se nemůže množit ani mutovat**“!

Použité zkratky:

ATB – antibiotikum, ICU – Intensive Care Unit- jednotka intenzivní péče, ICU LOS – délka hospitalizace

na ICU, MODS – syndrom multiorgánové dysfunkce, MOF – syndrom multiorgánového selhání, MIC – minimální inhibiční koncentrace, VAP – ventilátorová pneumonie

MUDr. Peter Sklienka

ARK FN Ostrava

17. listopadu 1790, 708 52, Ostrava

e-mail: peter.sklienka@fnspo.cz

Literatura

1. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Crit Care Med 2001; 29: S109–16.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. I. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003; 348 (16): 1546–54.
3. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. Crit Care Med 2006; 34: 344–353.
4. Černý V, Novák I, Šrámek V. Prevalence těžké sepse v České republice- prospektivní multicentrická jednodenní studie. Anesteziologie a intenzivní medicína 2003; 14 (5): 218–222.
5. Kollef MH, Sherman G, Ward S et al. Inadequate Antimicrobial Treatment of Sepsis. Chest 1999; 115: 462–474.
6. Kollef MH, Ward S, Sherman G et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. Crit Care Med 2000; 28: 3456–3464.
7. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S et al. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patients Outcome in the ICU setting. Chest 2000; 118: 146–155.
8. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L et al. Outcome Analysis of delayed Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin Inf Disease 2003; 36: 1418–23.
9. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. Crit Care 2006; 10: R111.
10. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted on ICU with sepsis. Crit Care Med 2003; 31: 2742–2751.
11. Dupont H, Mentec H, Sollet JP et al. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 2001; 27: 355–362.
12. Vidaur L, Rodríguez A, Rello J. Antibiotic Therapy for Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock: The „Tarragona“ Strategy. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2004; 229–241.
13. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. 1995 JAMA 274: 639–644.
14. Vincent JL. Nosocomial infection in adult intensive-care units. Lancet 2003; 361: 2068–2077.
15. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. JAMA 2003; 289: 885–888.
16. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic Resistance in the Intensive Care Unit, Ann Intern Med., 2001; 134: 298–314.
17. Gruson D, Hilbert G, Vargas F et al. Rotation and Restricted Use of Antibiotics in a Medical Intensive Care Unit, Am J Resp Crit care Med. 2000; 162: 837–843.
18. Prins JM, Speelman P, Kuijper ER et al. No increase in endotoxin release during antibiotic killing of meningococci. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1997; 39: 13–18.
19. Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis, Critical Care 2005, 9 (Suppl 4): S9–S12.
20. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial Dosing in Intensive Care. Clin Pharmacokinetics 2006; 45: 755–773.
21. Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis“ a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. Pharmacoeconomics 2004; 22: 793–813.
22. Schmid A, Pugin J, Chevrolet JC et al. Burden of illness imposed by severe sepsis in Switzerland. Swiss Med Wkly 2004; 134: 97–102.
23. Lepper FM, Held TK, Schneider EM. Clinical implications of antibiotic-induced endotoxin release in septic shock. Intensive Care Med 2002; 28: 824–833.
24. Nau R, Eiffert H. Modulation of Release of Proinflammatory Bacterial Compounds by Antibacterials: Potential Impact on Course of Inflammation and Outcome in Sepsis and Meningitis. Clin Microbiol Rev. 2002; 15: 95–110.
25. Trautmann M, Zick T, Rukavina T et al. Antibiotic-induced release of endotoxin: in-vitro comparison of meropenem and other antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1998; 41: 163–169.
26. Trautmann M, Heinemann M, Zick T et al. Antibacterial activity of meropenem against Pseudomonas aeruginosa, including antibiotic-induced morphological changes and endotoxin-liberating effects. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998; 17: 754–760.
27. Holzheimer RG. Antibiotic induced endotoxin release and clinical sepsis: a review. J Chemother. 2001; 13 Spec No 1: 159–172.
28. Singer M, Glynn P. Treating critical illness: the importance of first doing no harm. PLoS Med. 2005; 2: e167.
29. Bodi M, Ardanui C, Olona M et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. Clin Microbiol Infect. 2001; 7: 32–33.