



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

JAK SNÍŽIT SPOTŘEBU ATB V NEMOCNICI

Jan Závora

Klinická mikrobiologie a ATB centrum
Ústav lékařské biochemie a laboratorní
diagnostiky



TABELARIUM ANTIMIKROBNÍHO STEWARDSHIPU VE VFN PRAHA

Antibiotický stewardship je ucelený, popř. sjednocený soubor postupů, které vedou k užívání antibiotik takovým způsobem, že léčba je udržitelná a účinná pro každého kdo ji potřebuje.





Pořádná diagnostika

- rychlost
- hodiny/dny?, kultivace/PCR/sekvenace?
- spolehlivost
- jasný a přehledný výsledek, bezproblémová interpretace
- všechny informace najednou
- přítomnost mikroba, identifikace, antimikrobiální citlivost

- cena



Rizikový pacient	Vstupní screening	Opakovaný screening 1x za týden	
		Lůžka intenzivní péče	Standardní lůžka
Překlad pacienta z jiného zdravotnického zařízení / zařízení následné a sociální péče	<ul style="list-style-type: none"> výtěr z nosu sekret z trachey u ventilovaných pacientů výtěr z rekta (2 dny za sebou) 	<ul style="list-style-type: none"> sekret z trachey u ventilovaných pacientů 	
Překlad pacienta z jiného pracoviště VFN s vyšším rizikem výskytu rezistentních bakterií, kde byl hospitalizován déle než 48 hodin			
Překlad mezi JIP v rámci VFN			
Dlouhodobá nebo opakovaná hospitalizace v posledních 90 dnech			
Opakované invazivní výkony, včetně operačních výkonů v posledních 90 dnech			
Opakovaná a dlouhodobá anti			
Pacient v imunosupresi, včetně biologické léčbě	<p>Screening – výtěr nos, rektum (cca 400 – 800,- Kč)</p> <p>Terapie MDR (cca 15000,-/den)</p>		
Pacient s umělou plicní ventilací, s invazemi			
Nezralí novorozenci			
Hemodialyzovaní pacienti			
Hospitalizace v zahraničí v posledních 12 měsících			
Pacient se známou kolonizací MDR, XDR, PDR mikroorganismy v anamnéze	<ul style="list-style-type: none"> výtěr z nosu sekret z trachey u ventilovaných pacientů výtěr z rekta (2 dny za sebou) stěr z ran a defektů moč u cévkovaných pacientů 	<ul style="list-style-type: none"> sekret z trachey u ventilovaných pacientů výtěr z rekta (po dobu 8 týdnů) 	<ul style="list-style-type: none"> výtěr z nosu výtěr z rekta (po dobu 8 týdnů)
Pacient v kontaktu s MDR			
Pacienti před plánovaným chirurgickým výkonem v oborech kardiochirurgie, cévní chirurgie a ortopedie	<ul style="list-style-type: none"> výtěr z nosu (součást předoperačního vyšetření) 		

Wenli Y
Longlon
*Departme
*Intensive
*State Key
Yunnan L
*Departme
*Departme
Bin Ling an

led
nia
(%),
Of
in
ays
eu-
jed
are
ub-
fol-

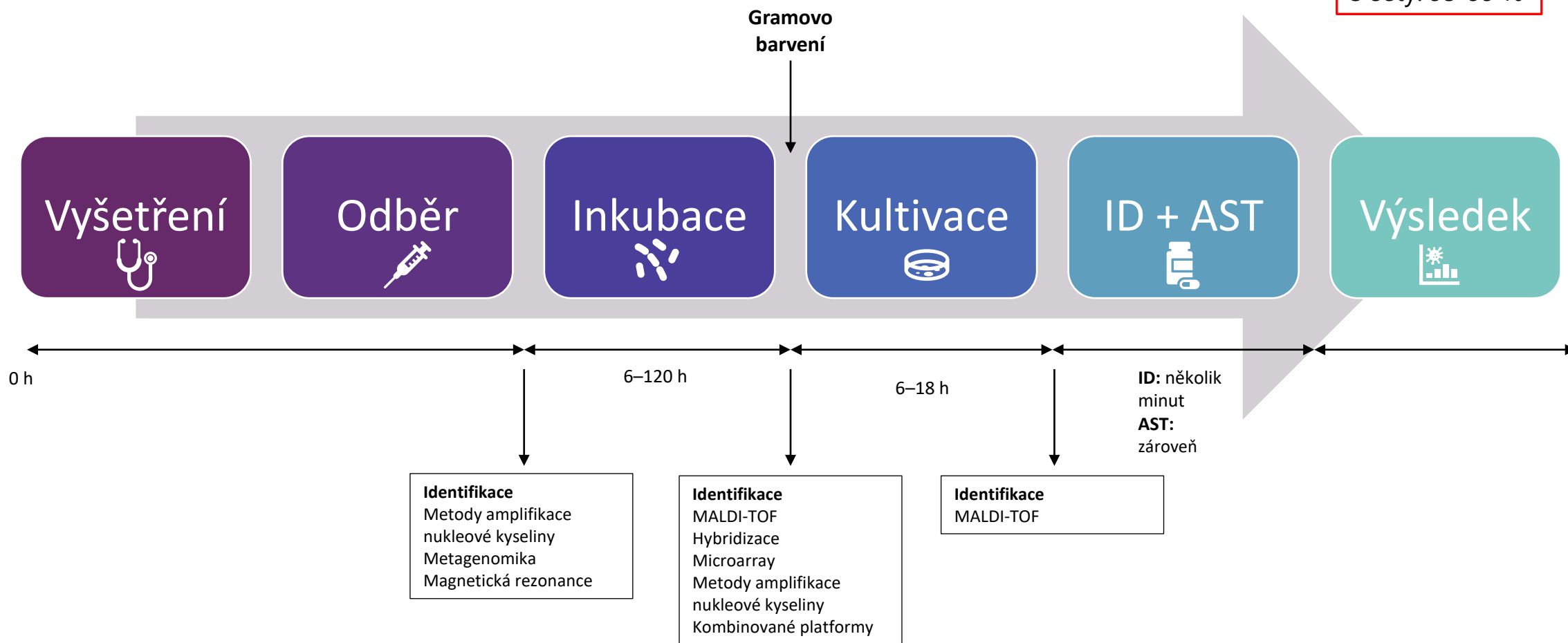
Základní principy AMR = AMRrounds

Krok 1

- Spolupráce s laboratoří klinické mikrobiologie – identifikace původce a stanovení citlivosti na ATB

Mikrobiologická diagnostika sepse

Senzitivita HK:
1 set: 65-73 %
2 sety: 80-90 %
3 sety: 95-99 %





Základní

Krok 1

• Společná citlivost

Krok 2

• Znamení mikrobiologického

Table 2. Bacterial intrinsic resistance mechanisms and antimicrobial susceptibility

Organism	Mechanism of intrinsic resistance (enzyme or gene)	Antimicrobial agent
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{48,49}	Efflux pump (NorA) β-Lactamase (<i>bla_z</i>) Target site (<i>mecA</i>)	Fluoroquinolones Penicillin Methicillin, oxacillin
<i>Enterococcus</i> spp. ⁴⁵	Target site (PBP5) Target site ^a (<i>vanA</i> , <i>vanB</i> , <i>vanC</i>)	Cephalosporins Vancomycin
<i>E. coli</i> ⁵⁰	Impermeability Efflux pump (AcrAB-TolC) Target site	Glycopeptides, clindamycin Oxazolidinones Daptomycin
<i>Proteus</i> spp. ^{42,51-53}	Impermeability Efflux pump (<i>tet</i>) Target activity (<i>nfsA</i> , <i>nfsB</i>) Target site (<i>arnBCADTEF</i> , <i>eptB</i>)	Glycopeptides, clindamycin Tetracyclines Nitrofurantoin Colistin, polymyxin B
<i>K. pneumoniae</i> ^{45,54}	Impermeability β-Lactamase (<i>bla_{SHV-1}</i>) Enzymatic inactivation (<i>fosA</i>)	Glycopeptides, clindamycin Ampicillin Fosfomycin
<i>Providencia</i> spp. ^{53,55}	Target site (<i>arnBCADTEF</i> , <i>eptB</i>) Efflux pump (AcrAB)	Colistin, polymyxin B Tigecycline
<i>E. cloacae</i> ⁵⁶	β-Lactamase (AmpC)	Ampicillin ± sulbactam, amoxicillin ± clavulanate, first-generation cephalosporins, cephamycins
<i>P. aeruginosa</i> ^{57,58}	Impermeability (OprF) Efflux pump (MexAB-OprM, MexXY-OprM) β-Lactamase (AmpC)	Widespread low antimicrobial permeability β-Lactams, quinolones, tetracyclines, macrolides Ampicillin ± sulbactam, amoxicillin ± clavulanate, first-generation cephalosporins, cephamycins
<i>S. maltophilia</i> ^{46,47,59}	β-Lactamase (<i>bla_{L1}</i>) β-Lactamase (<i>bla_{L2}</i>) AME [AAC(6′)-Iz, AAC(6′)-Iak, Aph(3′)-IIc]	Penicillins, cephalosporins, carbapenems Penicillins, cephalosporins, aztreonam Aminoglycosides
<i>Acinetobacter</i> spp. ⁶⁰⁻⁶²	Impermeability (OmpA _{ab}) Efflux pump (AdeABC) β-Lactamase (<i>bla_{TEM-1}</i> , <i>bla_{SHV-1}</i>) β-Lactamase (AmpC) β-Lactamase (OXA-69, OXA-51)	Widespread low antimicrobial permeability β-Lactams, aminoglycosides, tetracyclines, trimethoprim/ sulfamethoxazole, quinolones Penicillins, first-generation cephalosporins Ampicillin ± sulbactam, amoxicillin ± clavulanate, cephalosporins Oxacillin, carbapenems (low level)

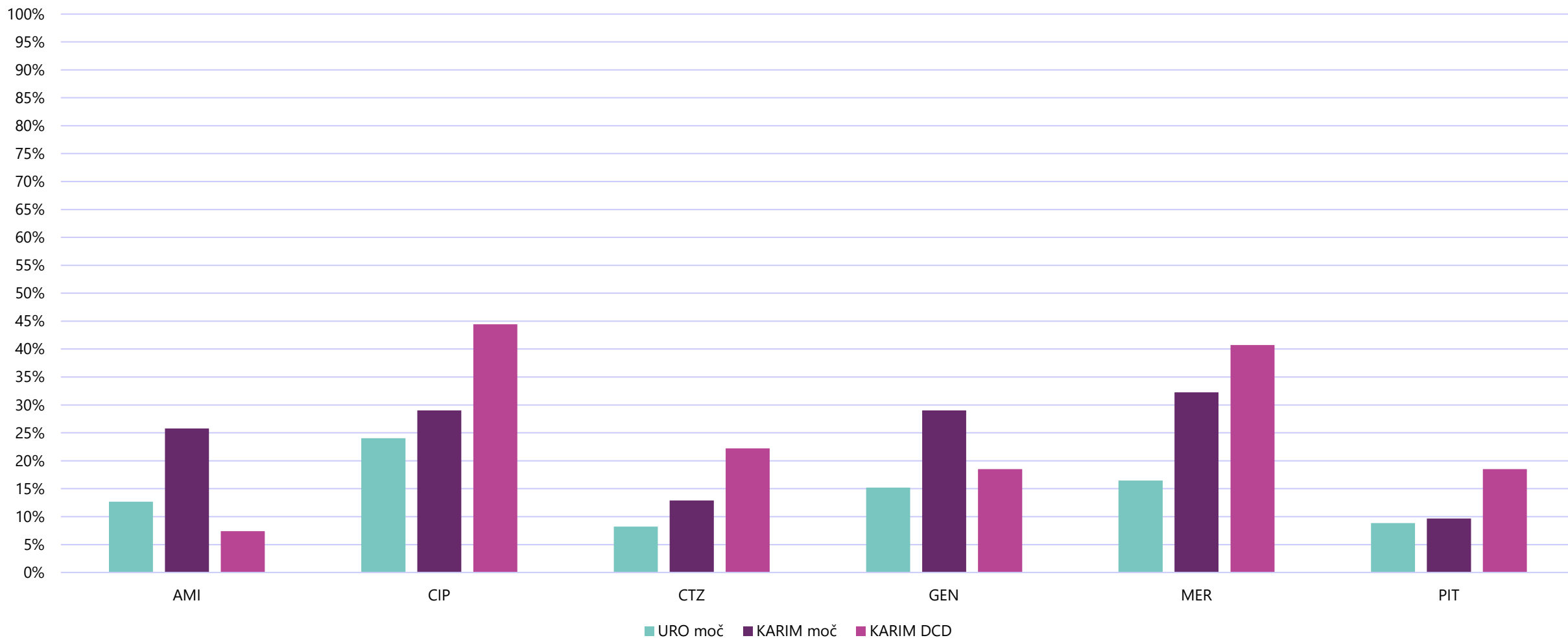
AME, aminoglycoside-modifying enzyme.

^aIntrinsic resistance specific to *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus flavescens* and *Enterococcus gallinarum* species.

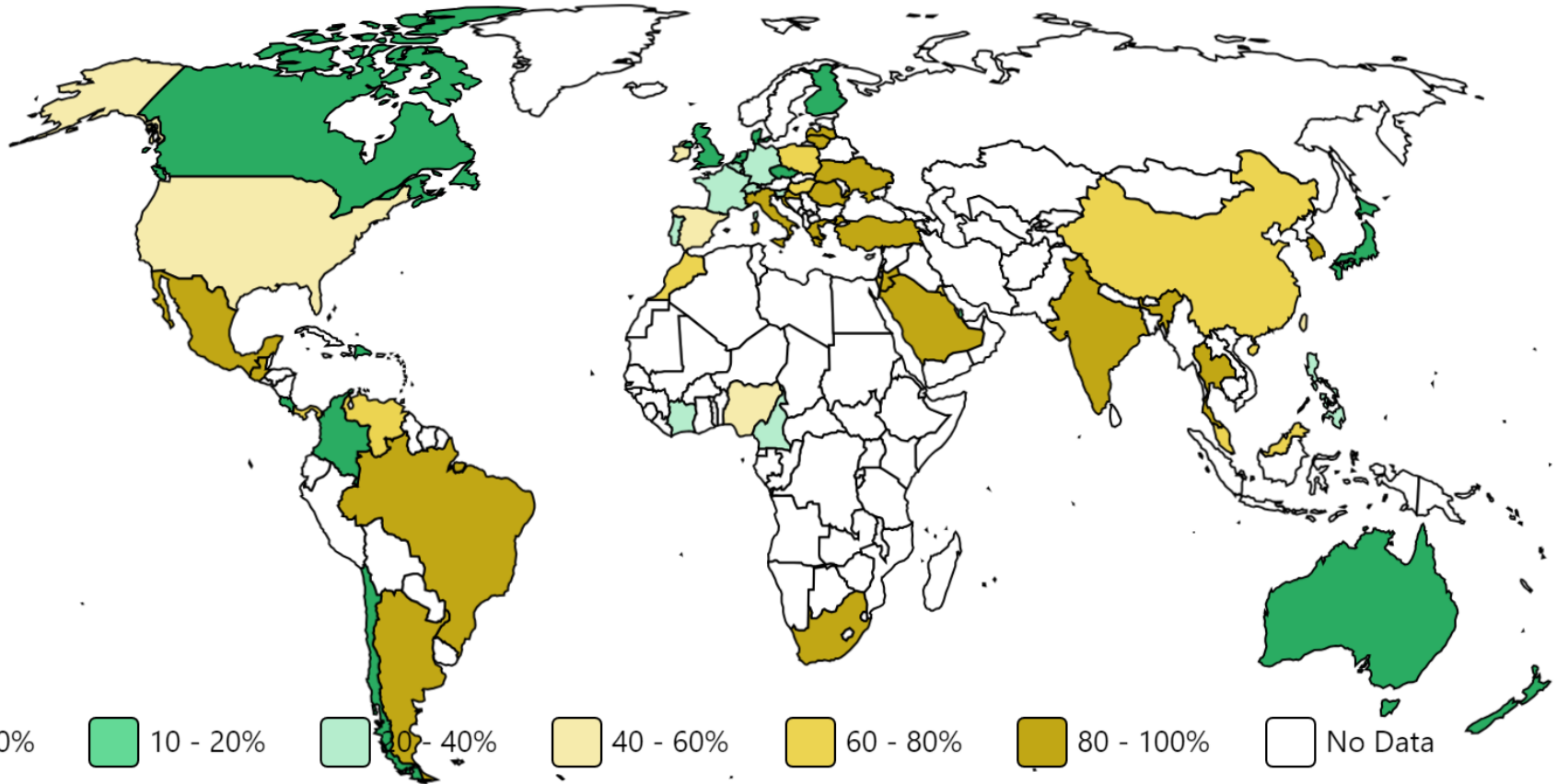
vení

no

Pseudomonas aeruginosa Urologická klinika a KARIM, VFN 2019



Zkratky: AMI – amikacin; CIP – ciprofloxacin; CTZ – ceftazidim; GEN – gentamicin; MER – meropenem; PIT – piperacilin/tazobaktam; URO – urologická klinika, KARIM – klinika anesteziologie a resuscitace; DCD dolní dýchací cesty



Report Date: October 2nd 2023, 09:54:57

The clinical significance of in vitro activity is unknown.

<https://atlas-surveillance.com/#/heatmap/resistance>

k.aspx

Manage cookies

Základní principy AMR = AMRrounds

Krok 1

- Spolupráce s laboratoří klinické mikrobiologie – identifikace původce a stanovení citlivosti na ATB

Krok 2

- Znalost mechanismů přirozené antimikrobiální rezistence specifické pro daného mikroba

Krok 3

- Přehled lokální, regionální a mezinárodní epidemiologie antimikrobiální rezistence

Krok 4

- Pochopení mechanismů získané antimikrobiální rezistence a interpretativní čtení antibiogramu



Antimicrobial	MIC (µg/mL)		Interpretation
Amikacin	>16	Rib. modifikace?	R
Ampicillin/sulbactam	>32/8		R
Aztreonam	>16	OXA-48, ESBL?	R
Cefazolin	>16		R
Cefepime	>16		R
Ceftazidime/avibactam	>16/4	NDM?	R
Ceftriaxone	>4		R
Colistin			I
Ciprofloxacin	>2		R
Ertapenem	>2		R
Gentamicin	>8		R
Meropenem	>8		R
Meropenem/vaborbactam	>16/8	NDM?	R
Piperacillin/tazobactam	>64/4		R
Tobramycin	>8		R

CARBA-5 – NDM, OXA-48
pozitivní

HL AMG – ribosomální modifikace;
často přítomná na NDM plasmidech

All interpretations are consistent with the CLSI M100 as of April 2023.
I, intermediate; R, resistant; S, susceptible.

Základní principy AMR = AMRrounds

Krok 1

- Spolupráce s laboratoří klinické mikrobiologie – identifikace původce a stanovení citlivosti na ATB

Krok 2

- Znalost mechanismů přirozené antimikrobiální rezistence specifické pro daného mikroba

Krok 3

- Přehled lokální, regionální a mezinárodní epidemiologie antimikrobiální rezistence

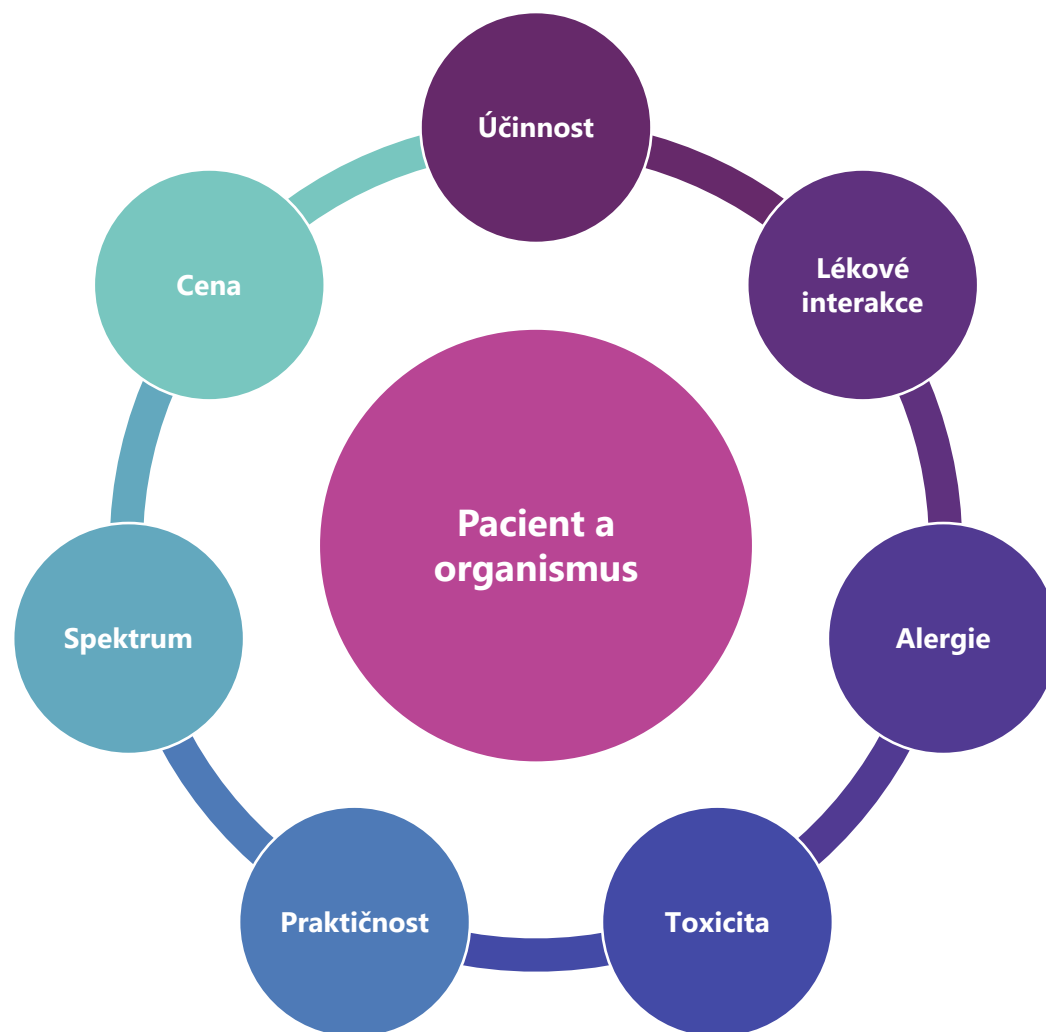
Krok 4

- Pochopení mechanismů získané antimikrobiální rezistence a interpretativní čtení antibiogramu

Krok 5

- Spojení výše zmíněného k adekvátní léčbě klinicky relevantní infekce

Rozhodovací proces při terapii antibiotiky



Antimicrobial	MIC (µg/mL)	Interpretation
Amikacin	>16 Rib. modifikace?	R
Ampicillin/sulbactam	> 22/8	R

Pacient má bakterémii vyvolanou CRE NDM a OXA-48 pozitivní

Volba ATB?

Dle DP – teoreticky vykazují tyto kmeny *in vitro* účinnost k aztreonam/avibaktamu, cefiderokolu, polymyxinům a tetracyklinovým derivátům

Nejsou zde přítomné žádné specifické faktory na straně pacienta pro výběr jednoho z nich, takže pouze institucionální faktory (dostupnost, možnost lab. průkazu citlivosti, cena) nebo preference lékaře vstupují do rozhodovacího procesu volby ATB

All interpretations are consistent with the CLSI M100 as of April 2023.
I, intermediate; R, resistant; S, susceptible.

Můžeme zkrátit antibiotický režim?

Table 2 Studies showing that short-course antibiotic regimens are non-inferior to long-course antibiotic regimens

Infection site	Short-course regimen (days)	Long-course regimen (days)	References
Uncomplicated Gram-negative bloodstream infection	7	14	[157] 2019
Acute exacerbation of COPD	= < 5	> = 7	[187] 2008
Community-acquired pneumonia	3–5	7–10	[188–191] 2000–2021 (4)
HAP and VAP	7–8	14–15	[146, 147] 2003, 2012
Intra-abdominal infections and post-operative peritonitis	4–8	10–15	[192, 193] 2015, 2018
Severe community-acquired UTI	5–7	10–14	[194–198] 1988–2012 (5)
Cellulitis	5–6	10	[199–201] 2004–2014 (3)
Neutropenia	3 days of apyrexia and clinical recovery	3 days of apyrexia and clinical recovery and neutrophil count > 0,5 × 10 ⁹ cells/L	[202] 2017
Osteomyelitis	42	84	[203] 2015

COPD chronic obstructive pulmonary disease, *HAP* healthcare-associated pneumonia, *UTI* urinary tract infection, *VAP* ventilator-associated pneumonia

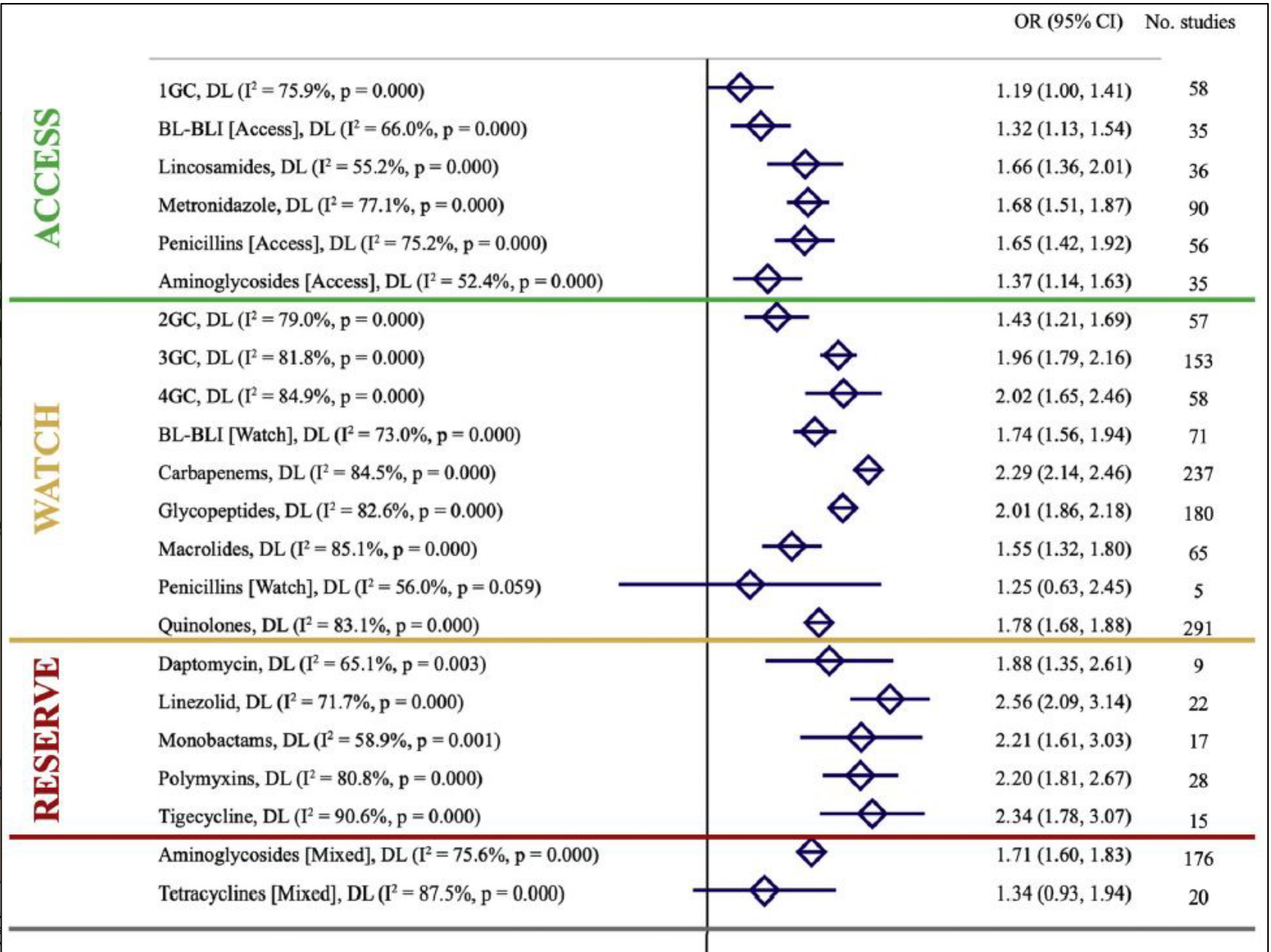


WHO AwaRe k

Access	
• Amikacin	• Cloxacillin
• Amoxicillin	• Doxycycline
• Ampicillin	• Gentamicin
• Amoxicillin-clavulanic acid	• Metronidazole
• Benzathine benzylpenicillin	• Nitrofurantoin
• Benzylpenicillin	• Phenoxymethylpenicillin
• Cefazolin	• Procaine penicillin
• Chloramphenicol	• Spectinomycin
• Clindamycin	• Sulfamethoxazole

Watch	
• Azithromycin	• Vancomycin (intravenous)
• Cefixime	• Ciprofloxacin
• Ceftriaxone	• Clarithromycin
• Cefotaxime	• Meropenem*
• Ceftazidime*	• Piperacillin-tazobactam
• Cefuroxime	

Reserve*	
• Fosfomycin (intravenous)	• Ceftazidime-avopivoxil
• Linezolid	• Meropenem-va
• Colistin	• Plazomicin
• Polymyxin B	



Associations between exposure to different antibiotic classes and colonization or infection with a Gram-negative critical priority pathogen

Antibiotic	Colonization or infection with a critical priority pathogen											
	CRAB			CRE			CRPA			ESBL-EB		
	N	Or (95% CI)	I ²	N	Or (95% CI)	I ²	N	Or (95% CI)	I ²	N	Or (95% CI)	I ²
Access-group												
First generation cephalosporins	7	0.5 (0.3–1.0)	76.4	4	Not estimated	NA	2	Not estimated	NA	25	1.3 (1.1–1.5)	45.4
Aminoglycosides	6	1.1 (0.6–1.7)	40.8	3	Not estimated	NA	4	Not estimated	NA	7	2.0 (1.0–3.9)	73.3
BL-BLI [Access]	8	1.1 (0.8–1.5)	53.6	7	1.7 (1.1–2.7)	21.1	2	Not estimated	NA	15	1.4 (1.0–1.9)	76.7
Lincosamides	2	Not estimated	NA	5	2.4 (1.2–4.6)	17.7	1	Not estimated	NA	9	1.8 (1.3–2.6)	44.3
Metronidazole	5	1.2 (1.1–1.4)	0.0	26	1.4 (1.1–1.7)	78.9	3	Not estimated	NA	21	2.1 (1.8–2.5)	66.0
Penicillins [Access]	5	2.1 (0.8–5.7)	82.4	4	Not estimated	NA	2	Not estimated	NA	23	1.6 (1.3–2.1)	82.7
TMP-SMX	2	Not estimated	NA	7	1.6 (1.0–2.7)	45.0	3	Not estimated	NA	43	1.5 (1.4–1.8)	71.0
Watch-group												
Second-generation cephalosporins	8	1.0 (0.6–1.6)	79.6	10	0.9 (0.7–1.2)	8.4	1	Not estimated	NA	26	1.8 (1.4–2.3)	78.9
Third-generation cephalosporins	18	1.3 (1.1–1.5)	71.5	24	1.4 (1.0–2.0)	78.5	6	1.2 (0.8–1.6)	77.5	63	2.5 (2.2–2.9)	75.9
Fourth-generation cephalosporins	9	2.0 (1.1–3.5)	89.6	11	1.9 (1.0–3.4)	79.6	6	1.7 (1.5–2.0)	0.0	17	2.4 (1.6–3.8)	90.1
BL-BLI [Watch]	11	1.3 (1.1–1.5)	39.6	18	1.5 (1.3–1.8)	23.9	6	1.4 (1.1–1.8)	43.8	16	1.9 (1.4–2.5)	85.8
Carbapenems	34	2.2 (1.8–2.6)	89.6	74	2.5 (2.2–2.7)	73.7	19	3.2 (2.5–4.2)	91.8	65	1.8 (1.6–2.1)	73.5
Glycopeptides	19	1.5 (1.2–1.9)	84.7	44	1.9 (1.7–2.2)	74.9	7	1.7 (1.2–2.4)	78.0	37	1.9 (1.7–2.2)	75.8
Macrolides	2	Not estimated	NA	12	1.6 (1.3–2.0)	59.9	0	NA	NA	24	1.5 (1.3–1.8)	53.3
Quinolones	27	1.4 (1.2–1.6)	81.7	67	1.5 (1.4–1.7)	73.9	17	1.9 (1.6–2.3)	71.1	109	1.9 (1.7–2.0)	75.4
Reserve-group												
Daptomycin	0	NA	NA	5	1.8 (1.2–2.9)	75.1	0	NA	NA	4	Not estimated	NA
Linezolid	1	Not estimated	NA	11	2.1 (1.8–2.4)	19.9	1	Not estimated	NA	3	Not estimated	NA
Monobactams	0	NA	NA	4	Not estimated	NA	0	NA	NA	8	2.9 (1.7–5.0)	75.4
Polymyxins	4	Not estimated	NA	14	2.4 (2.0–2.9)	60.1	2	Not estimated	NA	4	Not estimated	NA
Tigecycline	2	Not estimated	NA	8	2.4 (1.8–3.3)	81.7	2	Not estimated	NA	0	NA	NA
Mix of Access and Watch (with Access-group agents largely predominant)												
Aminoglycosides (not differentiated)	23	1.3 (1.1–1.4)	51.6	45	1.6 (1.4–1.9)	76.5	8	1.7 (1.3–2.2)	40.1	66	2.0 (1.8–2.2)	72.7
Tetracyclines (not differentiated)	1	Not estimated	NA	5	1.3 (0.9–1.7)	0.0	0	NA	NA	9	1.7 (0.9–3.0)	92.9

Geneva: World Health Organization. Antimicrobial Stewardship Programmes in Health-Care Facilities in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Practical Toolkit. World Health Organization; 2019. licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 Sharland M, Gandra S, Huttner B, et al. Encouraging AWaRe-ness and discouraging inappropriate antibiotic use-the new 2019 Essential Medicines List becomes a global antibiotic stewardship tool. Lancet Infect Dis. 2019;19(12):1278-1280. doi:10.1016/S1473-3099(19)30532-8
 Zanichelli V, Sharland M, Cappello B, et al. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance [Livre sur les antibiotiques AWaRe (Access, Watch, Reserve) de l'OMS et prévention de la résistance aux antimicrobiens]. Bull World Health Organ. 2023;101(4):290-296. doi:10.2471/BLT.22.288614
 Sulis G, Sayood S, Katukoori S, Bollam N, George I, Yaeger LH, Chavez MA, Tetteh E, Yarrabelli S, Pulcini C, Harbarth S, Mertz D, Sharland M, Moja L, Huttner B, Gandra S. Exposure to World Health Organization's AWaRe antibiotics and isolation of multidrug resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2022 Sep;28(9):1193-1202.



Association between exposure to different antibiotic classes and colonization or infection with either methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or vancomycin-resistant *Enterococcus* spp

Antibiotic	Colonization or infection with a high priority pathogen					
	MRSA			VRE		
	N	Or (95% CI)	I ²	N	Or (95% CI)	I ²
Access-group						
First generation cephalosporins	10	1.2 (0.9–1.5)	63.0	10	1.7 (0.6–4.5)	92.1
Aminoglycosides	5	1.4 (1.1–1.7)	0.0	10	1.5 (1.1–2.1)	33.4
BL-BLI [Access]	5	1.2 (0.8–1.7)	25.7	6	1.4 (0.8–2.2)	66.9
Lincosamides	7	1.6 (0.9–2.7)	77.8	12	1.8 (1.2–2.5)	42.9
Metronidazole	7	1.4 (1.0–1.9)	73.2	28	2.0 (1.5–2.7)	75.5
Penicillins [Access]	10	1.9 (1.6–2.2)	11.0	12	1.5 (1.1–2.2)	61.5
TMP-SMX	8	1.3 (0.8–2.0)	81.7	9	1.0 (0.8–1.3)	0.0
Watch-group						
Second generation cephalosporins	5	1.9 (1.7–2.2)	0.0	7	1.1 (0.4–3.1)	88.2
Third generation cephalosporins	11	2.1 (1.8–2.5)	44.7	31	2.2 (1.8–2.8)	73.5
Fourth generation cephalosporins	6	1.9 (1.5–2.3)	0.0	9	1.9 (1.3–2.7)	50.9
BL-BLI [Watch]	4	Not estimated	NA	16	2.4 (1.8–3.3)	56.4
Carbapenems	13	2.1 (1.5–2.8)	85.3	32	2.6 (2.1–3.3)	70.8
Glycopeptides	16	1.7 (1.4–2.2)	84.2	57	2.7 (2.2–3.2)	79.7
Macrolides	17	1.8 (1.2–2.6)	94.7	10	1.6 (1.1–2.4)	60.3
Quinolones	28	2.2 (1.8–2.7)	92.2	43	2.0 (1.7–2.4)	81.4
Reserve-group						
Linezolid	0	NA	NA	6	3.5 (2.0–6.1)	11.2
Monobactams	0	NA	NA	5	1.2 (0.7–2.3)	0.0
Mix of Access and Watch (with Access-group agents largely predominant)						
Aminoglycosides (not differentiated)	12	1.6 (1.2–2.0)	84.8	22	2.0 (1.6–2.5)	75.6



Perly z IDSA guidelines

- Jaká je role kombinální ATB terapie (BL s AMG/FQ/COL u infekcí způsobených karbapenem-rezistentními Enterobacterales?)
 - kombinace **není doporučena**
 - v případě, že je prokázána *in vitro* citlivost BL, nepřináší kombinace s dalším ATB benefit, zvyšuje se však pravděpodobnost nežádoucích účinků
- observační studie: 165 pacientů CZA a 412 pacientů CZA + druhé ATB
→ srovnatelná 30denní mortalita (zhruba 25 %)

Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):187-212. doi:10.1093/cid/ciac268

Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:450–70.

Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, et al. Ceftazidime-avibactam use for KPC-Kp infections: a retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis* 2021; 73:1664–76.



Perly z IDSA guidelines

- Jaká je role kombinační ATB terapie (BL s AMG u infekcí způsobených difficult-to-treat kmeny *Pseudomonas aeruginosa*?
 - kombinace **není doporučena**
 - v případě, že je prokázána *in vitro* citlivost BL, nepřináší kombinace s dalším ATB benefit, zvyšuje se však pravděpodobnost nežádoucích účinků
 - pokud citlivost BL není prokázána, lze kombinovat BL s nejnižší MIC s např. AMG
 - ovšem není dostatek dat → pouze jako last resort

Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):187-212. doi:10.1093/cid/ciac268

Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2020; 70:1799–808.

Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, et al. Ceftolozane/tazobactam vs polymyxin or aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2020; 71:304–10.

Perly z IDSA guidelines

- Jaká je role polymyxinů v terapii infekcí způsobených karbapenem-rezistentními Enterobacterales?
 - polymyxinu B a kolistinu bychom se měli **vyvarovat**
 - u polymyxinů vyšší mortalita a míra nefrotoxicity než komparátory
 - kolistin může být použit jako alternativa při nekomplikovaných uroinfekcích způsobených CRE
 - pro systémové podání vhodnější polymyxin B, ale nedostupný
- + CLSI – všechny izoláty necitlivé ke kolistinu; EUCAST – nedoporučuje využívat breakpointy ke klinické interpretaci + problémy s testováním citlivosti

Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):187-212. doi:10.1093/cid/ciac268

van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018; 66:163–71

Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2020; 70:1799–808.

Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 33rd edition. www.clsi.org [Accessed 7. 3. 2023]

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Colistin Breakpoints Guidance document 2022. <http://www.eucast.org>. [Accessed 2. 10. 2023]



Perly z IDSA guidelines 2022

- Jaká je role ATB podávaných nebulizačně v terapii infekcí způsobených difficult-to-treat kmeny *Pseudomonas aeruginosa*?
 - rutinní podávání ATB nebulizačně **není doporučeno**
 - nevykazuje lepší klinický outcome, riziko bronchospasmů
 - 3 RCT nebulizovaná ATB vs placebo (ATB celkově na zvažení kliniků)
 - 100 pts VAP (34 % PSAE; 65 % ACBA) COL vs placebo
 - 142 pts (22 % PSAE; 20 % ACBA) AMI/FOS vs placebo
 - 508 pts VAP (32 % PSAE; 29 % ACBA) AMI vs placebo
 - ani jedna neprokázala klinické zlepšení nebo vyšší přežití
- PK/PD studie na kolistinu: vysoká koncentrace aktivní látky (kolistin methansulfát i kolistin) v epithelial lining fluid **X** nedostatečná penetrace a distribuce v plicní tkáni

Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). Clin Infect Dis. 2022;75(2):187-212. doi:10.1093/cid/ciac268

Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2010; 65(12): 2645-9.

Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. Chest 2017; 151(6): 1239-46.

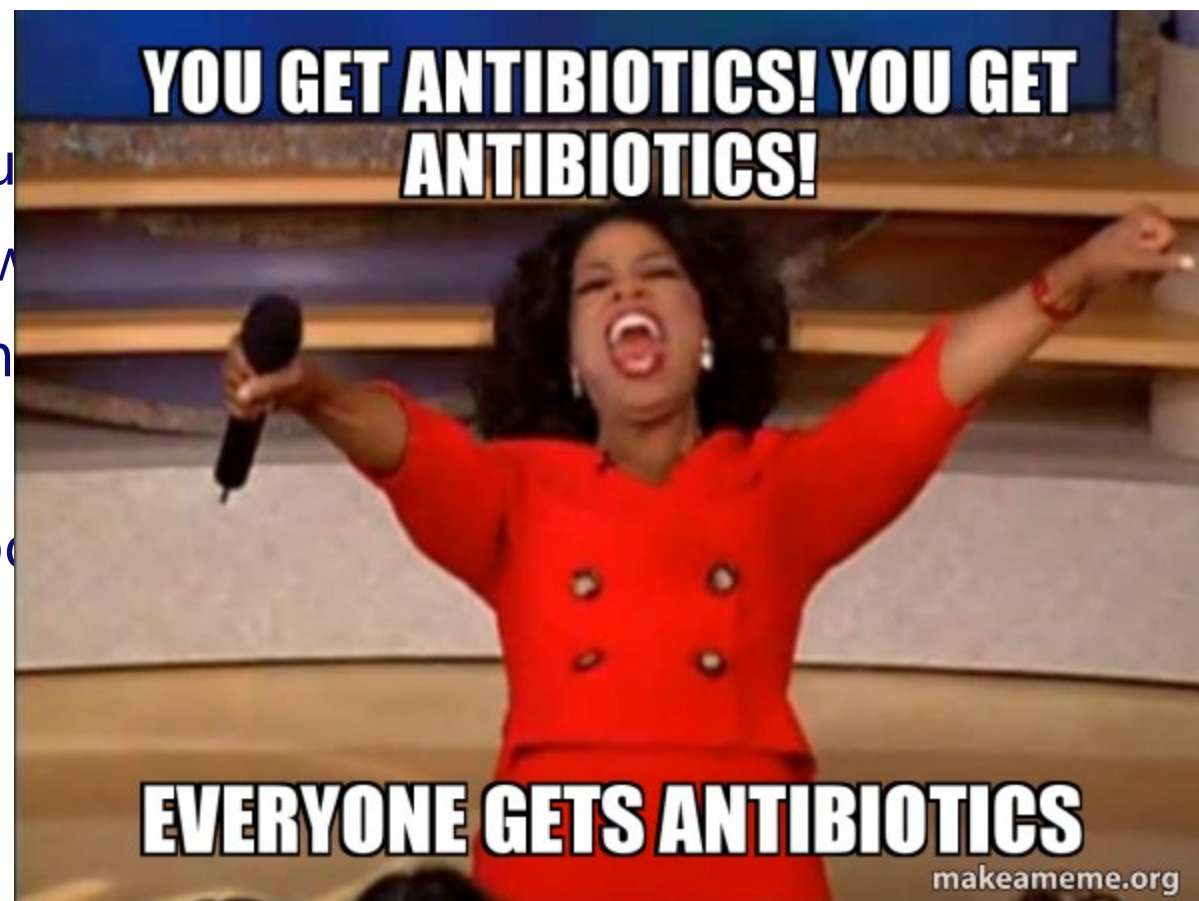
Niederman MS, Alder J, Bassetti M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. Lancet Infect Dis 2020; 20(3): 330-40.

Boisson M, Jacobs M, Gregoire N, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(12): 7331-9.



Take home messages

- Správná a důkladná diagnostika
- Komunikace s mikrobiologií
- Znalost lokální epidemiologické situace
- Pokud není zdroj infekce a lze to – v
- Deeskalace! Definitivní terapie by m
- Vyvarovat se polymyxinů
- Zvážit význam nebulizačních ATB (p
- Krátké režimy





VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE



1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



Děkuji za pozornost