

Doporučení

Antibiotická léčba infekcí vyvolaných multirezistentními gramnegativními bakteriemi

Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP

Společnost pro lékařskou mikrobiologii (SLM) ČLS JEP

Česká odborná společnost klinické farmacie (ČOSKF) ČLS JEP

Pavel Dlouhý¹ a Helena Žemličková^{2, 3}, Marek Štefan⁴, Václava Adámková⁵, Milan Kolář⁶,
Jana Gregorová⁷, Irena Murínová⁸

¹Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s.

²Ústav mikrobiologie 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³NRL pro antibiotika, SZÚ, Praha

⁴Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁵Klinická mikrobiologie a ATB centrum, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

⁶Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci

⁷Oddělení klinické farmacie FN Bulovka, Praha

⁸Oddělení klinické farmacie ÚVN, Praha

Platnost: od 1.5.2025. Plánovaná revize: 1.5.2030

Abstrakt

Doporučení je zaměřeno na léčbu infekcí způsobených multirezistentními gramnegativními bakteriemi, konkrétně jde o enterobakterie produkující širokospektré betalaktamázy ESBL, enterobakterie produkující AmpC betalaktamázy, karbapenem rezistentní enterobakterie (CRE), karbapenem rezistentní *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) a karbapenem rezistentní *Acinetobacter baumannii* (CRAB). Doporučení formuluje přístup k antibiotické léčbě s ohledem na aktuální epidemiologickou situaci v oblasti antibiotické rezistence, odborná doporučení, klinické zkušenosti a dostupnost antibiotik v České republice. Přináší přehled preferovaných a alternativních léčebných možností pro situace, kdy je mikrobiologickým vyšetřením zjištěno etiologické agens a stanovena in vitro citlivost vůči antibiotikům. Součástí doporučení je i stručné zdůvodnění volby antibiotik. Kromě konvenčních antibiotik je pozornost zaměřena na nové betalaktamy (BL) a nové kombinace betalaktamů s inhibitory betalaktamáz (BL/BLI), které mají aktivitu vůči karbapenem rezistentním gramnegativním bakteriím (aztreonam/avibaktam, cefiderokol, ceftazidim/avibaktam, ceftolozan/tazobaktam, imipenem/relebaktam, meropenem/vaborbaktam). U všech doporučených režimů je kladen důraz na uplatnění principu antibiotického stewardshipu: omezení paušálního podávání karbapenemů a indikace nových BL a BL/BLI pouze pro léčbu těžkých infekcí.

Abstract

The recommendation focuses on the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria, specifically enterobacteria producing extended-spectrum beta-lactamases ESBL, enterobacteria producing AmpC beta-lactamases, carbapenem-resistant enterobacteria (CRE), carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA), and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB). The recommendation formulates an approach to antibiotic treatment considering the current epidemiological situation regarding antibiotic resistance, expert recommendations, clinical experience, and the availability of antibiotics in the Czech Republic. It provides an overview of preferred and alternative treatment

options for cases where microbiological examination has identified the etiological agent and determined in vitro susceptibility to antibiotics. A brief justification for the choice of antibiotics is also included in the recommendation. In addition to conventional antibiotics, attention is given to new beta-lactams (BL) and new combinations of beta-lactams with beta-lactamase inhibitors (BL/BLI) that are active against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (aztreonam/avibactam, cefiderocol, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam). For all recommended regimens, emphasis is placed on applying the principles of antibiotic stewardship: limiting the indiscriminate use of carbapenems and restricting the indication of new BL and BL/BLI exclusively for the treatment of severe infections.

Obsah

Úvod	2
I. Definice a zkratky	3
II. Všeobecná doporučení	5
III. Enterobacterales produkující ESBL	7
IV. Enterobacterales produkující AmpC	8
V. Enterobacterales rezistentní ke karbapenemům (CRE)	9
VI. CRPA (carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), resp. DTR-CRPA (difficult to treat carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	12
VII. Karbapenem rezistentní <i>Acinetobacter baumannii</i> (CRAB)	13
SUPLEMENTUM: Antibiotika k léčbě infekcí způsobených MDR gramnegativními bakteriemi	15
Literatura	39

Úvod

Rezistence vůči antibiotikům představuje závažný zdravotnický problém. V roce 2015 bylo v České republice zaznamenáno 10,5 tisíce případů sepse vyvolané rezistentní bakterií a téměř 500 pacientů na tuto infekci zemřelo (ECDC, 2023). V roce 2023 byla v České republice u původců sepse zjištěna rezistence k cefalosporinům 3. generace u poloviny izolátů *Klebsiella pneumoniae* a šestiny izolátů *Escherichia coli*. V této situaci stoupá používání karbapenemů, což vede k nárůstu rezistence i k těmto antibiotikům. Ačkoliv je její podíl stále velmi nízký (1,5 % u *K. pneumoniae*), incidence se každoročně se zvyšuje (WHO, 2024). K léčbě infekcí vyvolaných multirezistentními až extenzivně rezistentními izoláty je k dispozici omezený počet účinných látek. Od roku 2017 do června 2024 bylo registrováno Food and Drug Administration (FDA) a/nebo European Medicines Agency (EMA) celkem 14 nových antibiotik. Řada těchto látek cílí na gramnegativní bakterie s produkcí enzymů hydrolyzujících betalaktamová antibiotika, včetně karbapenemů. Schválenou indikací jsou většinou komplikované infekce močových cest (cUTI), komplikované intraabdominální infekce (cIAI) a nemocniční bakteriální pneumonie (HAP). EMA pak uvádí v indikacích vybraných antibiotik (např. aztreonam/avibaktam, cefiderokol, ceftazidim/avibaktam, imipenem/relebaktam a meropenem/vaborbaktam) léčbu infekcí způsobených aerobními a fakultativně anaerobními gramnegativními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými možnostmi léčby (WHO, 2024).

Narůstající podíl infekcí vyvolaných bakteriemi rezistentními k antibiotikům a dostupnost řady nových léčivých přípravků, které tuto rezistenci pomáhají překonat, vedl výše uvedené odborné společnosti k formulování tohoto doporučení. Přináší přehled preferovaných a alternativních léčebných možností u mnohdy obtížně léčitelných infekcí, a to včetně doporučeného dávkování a základních farmakologických informací. Doporučení zahrnuje antibiotickou léčbu infekcí vyvolaných enterobakteriemi produkujícími širokospektré betalaktamázy ESBL, enterobakteriemi produkujícími AmpC betalaktamázy, karbapenem rezistentními enterobakteriemi (CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales), karbapenem rezistentními *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA, carbapenem-resistant *P. aeruginosa*) a karbapenem rezistentními *Acinetobacter baumannii* (CRAB, carbapenem-resistant *A. baumannii*).

I. Definice a zkratky

Fenotypová kritéria pro definici termínů ve vztahu k rezistenci na antibiotika použitá v tomto doporučení (Magiorakos AP, 2012, Kadri SS, 2018, Cosentino F, 2023):

- **MDR** (multidrug-resistant) je získaná rezistence alespoň na jedno antibiotikum ve ≥ 3 skupinách antibiotik
- **XDR** (extensively drug-resistant) je omezení citlivosti na ≤ 2 skupiny antibiotik
- **PDR** (pan-drug resistance) je získaná rezistence na všechna dostupná antibiotika ve všech skupinách antibiotik
- **DTR** (difficult-to-treat resistance) představuje novější pojem definovaný jako rezistence ke všem antibiotikům první volby, které vykazují vysokou účinnost a nízkou toxicitu (tedy ke všem betalaktamům včetně karbapenemů a kombinací betalaktamu s inhibitorem betalaktamázy a k fluorochinolonům). Důsledkem je nutnost použít alternativní léčiva, často s nižší účinností a vyšší toxicitou. Pojem je v doporučení použit u druhu *P. aeruginosa*: DTR-CRPA je rezistentní k piperacilin/tazobaktamu, ceftazidimu, cefepimu, aztreonamu, meropenemu, imipenemu, ciprofloxacinu a levofloxacinu.

Nejdůležitější enzymatické mechanismy rezistence vůči betalaktamovým antibiotikům:

- **Betalaktamázy** jsou enzymy bakteriálního původu, které umožňují degradaci betalaktamových antibiotik. Klasifikace betalaktamáz je založena na jejich substrátové specifitě (Bush K, Jacoby GA, 2010) nebo molekulární struktuře (Ambler RP, 1980). Betalaktamázy třídy A, C a D používají pro inaktivaci betalaktamů katalyticky aktivní serin. Molekulární skupina B má odlišný mechanismus fungování, zahrnuje metaloenzymy vyžadující pro svou katalytickou aktivitu zinek.
- **Karbapenemázy** jsou pak betalaktamázy hydrolyzující obvykle všechna betalaktamová antibiotika, včetně karbapenemů. Řadíme sem enzymy třídy A, B a D. Pro karbapenemázy třídy B se používá označení metalobetalaktamázy (MBL), pro třídu D pak oxacilinázy (OXA), karbapenemázy třídy A nemají specifický souhrnný název.

V textu je dále v popisu jednotlivých typů enzymů použito rozdělení betalaktamáz do tříd A, B, C a D dle Amblera.

- **ESBL** (extended spectrum betalactamase) jsou plazmidově přenášené serinové betalaktamázy třídy A hydrolyzující peniciliny, cefalosporiny všech generací a monobaktamy (aztreonam). Nehydrolyzují karbapenemy a obvykle ani cefamyciny (např.

cefexitin). Jsou inhibovány inhibitory betalaktamáz (klavulanovou kyselinou, sulbaktamem, tazobaktamem a novějšími inhibitory, jako je relebaktam, vaborbaktam, avibaktam, enmetazobaktam). Zástupci ESBL enzymů jsou CTX-M, TEM a SHV. ESBL jsou typické například pro *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis*

- **AmpC** (ampicillin C betalactamase) jsou obvykle chromozomálně kódované cefalosporinázy třídy C. Z funkčního hlediska hydrolyzují peniciliny, cefamyciny, většinu cefalosporinů a monobaktamy, nehydrolyzují karbapenemy. Na rozdíl od ESBL nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, sulbaktamem a tazobaktamem. Typickými zástupci AmpC enzymů jsou CMY a DHA. Řada enterobakterií je přirozeným producentem AmpC. Ta je uvolňována ve stopovém množství konstitutivně (*E. coli*, *Shigella* sp.) či inducibilně po expozici antibiotiku (*Enterobacter* sp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Serratia* sp., *Pseudomonas aeruginosa*). Dereprese nebo hyperprodukce AmpC na základě mutačních změn vede k vysoké rezistenci k cefalosporinům (včetně vyšších generací) a piperacilin/tazobaktamu. Získané AmpC přenášené na plazmidu jsou rovněž produkovány konstitutivně. Stupeň rezistence se odvíjí od množství produkovaného enzymu a případných dalších mechanismů rezistence. Získané AmpC jsou typické pro druhy *E. coli*, *K. pneumoniae* a *P. mirabilis*
- **OXA** (oxacillinase) – oxacilinázy tvoří skupinu velmi heterogenních betalaktamáz třídy D. Hydrolyzují oxacilin a nejsou (popř. jen velmi slabě) inhibovány inhibitory betalaktamáz. Substrátová specifita OXA enzymů je značně různorodá – od penicilinů až po karbapenemy. Vyskytují se přirozeně u rodů *Pseudomonas* nebo *Acinetobacter* (chromozomální OXA). Plazmidově přenášené oxacilinázy s karbapenemázovou aktivitou jsou rozšířené u enterobakterií (OXA-48-like) a *A. baumannii* (OXA-23, OXA-58)
- **KPC** (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase) – nejrozšířenější karbapenemáza třídy A. Tato získaná karbapenemáza velmi silně hydrolyzuje všechny peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy a aztreonam. KPC enzymy byly kromě *K. pneumoniae* popsány i u dalších enterobakterií, např. *Citrobacter freundii* nebo *Klebsiella oxytoca*
- **MBL** (metallo-betalactamase) – metallobetalaktamázy třídy B hydrolyzují všechna betalaktamová antibiotika včetně karbapenemů s výjimkou aztreonamu a cefiderokolu, nejsou inhibovány inhibitory betalaktamáz. Jsou typické pro rody *Pseudomonas* a *Acinetobacter*, v současné době narůstá jejich šíření u enterobakterií. Ke klinicky nejvýznamějším transferabilním MBL patří enzymy **IMP** (imipenemase) a **VIM** (Verona integron-encoded metallobetalactamase) u *P. aeruginosa* a **NDM** (New-Delhi metallobetalactamase) u enterobakterií (zejména druhů *K. pneumoniae* a *E. coli*).

Enterobacterales – řád gramnegativních bakterií zahrnuje v současnosti 7 čeledí. Klinicky významné druhy bakterií patří do čeledi *Enterobacteriaceae* (zástupce *Escherichia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*), *Morganellaceae* (zástupce *Morganella*, *Providencia* a *Proteus*) a *Yersiniaceae* (zástupce *Yersinia* a *Serratia*). Termín enterobakterie se dále v textu používá *sensu lato* pro označení všech zástupců řádu Enterobacterales.

Zkratky používané pro typ infekce:

- **cUTI** = komplikované infekce močových cest
- **cIAI** = komplikované intraabdominální infekce

- **HAP/VAP** = v nemocnici získané / ventilátorové pneumonie
- **BSI** = infekce krevního řečiště.

V dalším textu se rozlišují **infekce močových cest (UTI)** na nekomplikované cystitidy, pyelonefritidy a komplikované infekce močových cest. Definice termínů UTI použitých pro účely tohoto doporučení:

- **nekomplikovaná cystitida** – akutní sporadické nebo recidivující zánětlivé onemocnění postihující sliznici močového měchýře u jinak zdravých žen, které nejsou těhotné a nemají relevantní anatomické či funkční abnormality močových cest či jiné významné komorbidity
- **komplikovaná infekce močových cest (cUTI)** - infekce močového traktu se strukturálními nebo funkčními abnormitami urogenitálního traktu (včetně infekcí asociovaných s močovým katétrem) a všechny UTI u dospívajících a dospělých mužů
- **pyelonefritida** – akutní pyogenní zánětlivé onemocnění postihující ledvinnou pánvičku a ledvinný parenchym u jinak zdravých žen v premenopauzálním věku, které nejsou těhotné a nemají strukturální či funkční abnormality močových cest nebo významné komorbidity.

U cUTI, u kterých byl odstraněn zdroj infekce (např. močový katétr) a nepředpokládá se obstrukce či stáza moči, lze volit stejnou léčbu, jako u nekomplikované cystitidy. V ostatních případech se k léčbě cUTI přistupuje jako u pyelonefritid.

II. Všeobecná doporučení

Doporučení se nezabývá empirickou či iniciální terapií. Níže uvedená doporučení jsou určena pro situace, kdy je mikrobiologickým vyšetřením **zjištěno etiologické agens a stanovena in vitro citlivost**, respektive rezistence vůči antibiotikům. Klinické breakpointy EUCAST pro kategorizaci výsledku testování citlivosti jsou nastaveny tak, aby odhalily všechny klinicky důležité fenotypy/mechanismy rezistence. Přítomnost mechanismu rezistence (ESBL, AmpC, karbapenemázy) sama o sobě neovlivňuje kategorizaci citlivosti betalaktamových antibiotik (www.eucast.org). Rozhodnutí o použití antibiotika, ke kterému nebyla in vitro prokázána rezistence, ale u izolátu byla potvrzena produkce betalaktamázy nebo karbapenemázy, je nutno vždy posuzovat individuálně s ohledem na stav pacienta a charakter onemocnění.

Ačkoliv doporučení uvádí antibiotickou léčbu ve vztahu k mechanismu rezistence, je třeba brát v potaz, že bakterie mohou **mechanismy rezistence kombinovat**. Například izolát se současnou produkcí ESBL a AmpC bude rezistentní i ke kys. klavulanové, sulbaktamu a tazobaktamu. Vyskytnout se mohou i kmeny enterobakterií kombinující dvě různé karbapenemázy (například OXA-48-like a NDM). Některé izoláty, které produkují betalaktamázy (včetně ESBL a plasmidem zprostředkovaného AmpC), mohou být citlivé k cefalosporinům 3. nebo 4. generace, případně k piperacilin/tazobaktamu. Obdobně některé izoláty produkující karbapenemázy jsou dle klinických breakpointů klasifikovány jako citlivé ke karbapenemům. Doporučení pracuje s principem, že izoláty vykazují typický fenotypový profil rezistence v souladu s genotypem.

Důvodem pro **zjišťování a charakterizaci mechanismů rezistence** je prevence a kontrola infekcí vyvolaných enterobakteriemi s epidemiologicky významnou rezistencí vůči antibiotikům a surveillance antibiotické rezistence (EUCAST, 2017). Molekulárně genetická detekce producentů karbapenemáz u závažných infekcí může poskytnout klinikům rychlou informaci a během několika hodin určit typ mechanismu rezistence. Včasná detekce infekcí CRE a typu karbapenemázy pomáhá

zúžit výběr vhodného antibiotika. Například v případě průkazu genu pro produkci metalobetalaktamázy se nezvolí antibiotikum, které není vůči takovému enzymu odolné. Metoda ukazující na přítomnost genu rezistence musí být následně doplněna výsledky testování citlivosti a léčebný postup modifikován.

Podle působení na bakteriálního původce infekce lze antibiotika rozdělit na antibiotika první volby pro léčbu dané infekce a na antibiotika alternativní. **Antibiotikum první volby** charakterizuje nejvyšší účinnost na původce, minimální vliv na selekci antibiotické rezistence a schopnost léčit bezpečně a ekonomicky. **Alternativním antibiotikem** se pro účely tohoto doporučení rozumí antibiotikum, které se uplatní při infekci způsobené původcem rezistentním k antibiotiku volby. V případě citlivosti na více antibiotik se volba řídí vhodností přípravku pro daný typ infekce (včetně farmakokinetiky a farmakodynamiky, PK/PD), bezpečností antibiotika (toxicita a nežádoucí účinky), ekologickou bezpečností (riziko selekce rezistence), dostupností antibiotika a cenou.

Jednotlivé dále uváděné léčivé přípravky se liší spektrem účinnosti, mechanismy rezistence, zkříženou rezistencí a schopností selekce rezistentních bakteriálních kmenů. Většina antibiotik uvedených v doporučení patří mezi **záložní přípravky – skupina Reserve** v klasifikaci AWaRe (WHO, 2023). Jejich použití by mělo být rezervováno pro prokázané nebo vysoce suspektní případy závažně probíhající infekce způsobené MDR patogeny. Jsou proto předmětem kontrolované preskripce v rámci programu antibiotického stewardshipu nemocnice: měla by být dostupná, ale vyhrazená pro specifické situace či pacienty, kdy jiná antibiotika nelze použít z důvodu rezistence nebo jejich nevhodnosti (CDC, 2023).

Hodnocení účinnosti jednotlivých antibiotik vychází z klinických studií. V řadě případů jsou k dispozici pouze observační studie, některé studie zahrnují malý počet účastníků, infekce vyvolané dobře citlivými původci nebo jen nízký podíl MDR kmenů, používají v kontrolním rameni nevhodné antibiotikum, případně nízké dávkování. Chybí také „head to head“ srovnání nově dostupných přípravků. U řady doporučení pro antibiotickou terapii infekcí způsobených MDR kmeny gramnegativních bakterií existují pouze expertní stanoviska a názory se dynamicky vyvíjejí dle aktuálních dat.

Délka léčby infekce vyvolané MDR bakterií se v zásadě neliší od běžných zvyklostí (Soto CL, 2023). Spíše se zohledňují jiné faktory – stav imunity pacienta, jak byl vyřešen či odstraněn primární zdroj infekce (včetně abscesu nebo cizího tělesa), jaká je odpověď na léčbu (klinická i laboratorní). V případě neúčinné iniciační antibiotické léčby a změně léčby dle výsledku kultivace se délka podávání počítá až ode dne zahájení účinné (cílené) terapie. Jakmile je to možné (byl sanován zdroj infekce a pacient je oběhově stabilní), přechází se na perorální léčbu; podmínkou je dostupnost účinného orálního přípravku bez narušení jeho absorpce v gastrointestinálním traktu (Heil EL, 2021).

Antibiotická léčba infekcí vyvolaných MDR či XDR bakteriálními patogeny nebo obtížně léčitelných infekcí by měla být vždy **konzultována** s antibiotickým střediskem (obvykle klinickým mikrobiologem a/nebo infektologem). U vybraných pacientů je vhodné zapojení klinického farmaceuta k posouzení lékových interakcí a farmakokinetiky.

III. Enterobacterales produkující ESBL

ESBL jsou rozšířené zejména u druhů *K. pneumoniae* a *E. coli*, ale mohou být produkovány prakticky všemi enterobakteriemi. Produkce ESBL je suspektní u izolátů s hodnotami MIC (minimální inhibiční koncentrace) cefotaximu nebo ceftriaxonu a ceftazidimu přesahujícími epidemiologické předěly (ECOFF) těchto antibiotik, tj. MIC >1 mg/l (EUCAST, 2017).

K léčbě lehkých infekcí se preferují non-karbapenemová antibiotika (**karbapenem-šetřící režimy**, *carbapenem-sparing regimens*), závažné infekce se léčí karbapenemem. K léčbě infekcí vyvolaných kmeny s produkcí ESBL se nedoporučují cefamyciny (cefoxitin), cefepim a tigecyklin. Nová betalaktamová antibiotika (aztreonam/avibaktam, ceftazidim/avibaktam, cefiderokol, ceftolozan/tazobaktam, cefepim/enmetazobaktam, imipinem/relebaktam, meropenem/vaborbaktam) nemají standardně místo v léčbě infekcí způsobených enterobakteriemi s produkcí ESBL (Paul M, 2022; Tamma PD, 2024; Pintado V, 2023).

a) nekomplikované cystitidy

Lékem volby jsou nitrofurantoin, pivmecilinam nebo kotrimoxazol. Alternativou je jednorázové i.v. podání aminoglykosidů nebo orálního fosfomycinu (u kmenů *E. coli*). Jednorázové podání orálního fosfomycinu je méně účinné než 5denní kúra nitrofurantoinu (Huttner A, 2018).

Není vhodné používat fluorochinolony ani karbapenemy, pokud je zachována citlivost k nitrofurantoinu, pivmecilinamu nebo kotrimoxazolu. Fluorochinolony jsou nevhodné pro narůstající rezistenci a potenciální toxicitu (prodloužení QTc intervalu, tendinitida, ruptura šlachy, disekce aorty, snížení křečového prahu, periferní neuropatie, častější *Clostridioides difficile* infekce – CDI, interakce s warfarinem a dalšími léky). Karbapenemy by měly být rezervované pro závažnější systémové infekce. Doxycyklin je primárně eliminován gastrointestinálním traktem a pro léčbu infekce močových cest se nehodí.

b) komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy

Lékem volby jsou kotrimoxazol, karbapenemy (ertapenem, meropenem, imipenem/cilastatin) nebo ciprofloxacin. Pokud je akceptovatelné riziko nefrotoxicity, lze použít monoterapii aminoglykosidy v dávkování jednou denně. Monoterapie aminoglykosidy u cUTI a pyelonefritid však patří mezi alternativní postupy a je podmíněna možností úpravy dávek na základě TDM (therapeutic drug monitoring). V případě prokázané citlivosti původce jsou gentamicin a amikacin rovnocenné.

Možnou alternativu karbapenemů představuje **cefepim/enmetazobaktam**. Obsahuje nový inhibitor enmetazobaktam stabilní vůči ESBL (třída A), v kombinaci s cefepimem má potenciál vůči Enterobacterales se současnou produkcí AmpC a ESBL. Cefepim/enmetazobaktam měl vyšší účinnost ve srovnání s piperacilinem/tazobaktamem u komplikovaných UTI, nicméně piperacilin/tazobaktam není pro léčbu cUTI vyvolanou producenty ESBL doporučován. V současné době zatím chybí klinická data, která by srovnávala jeho účinnost v porovnání s karbapenemy či nebetalaktamovými antibiotiky (Darlow C, 2024).

Koncentrace nitrofurantoinu, orálního fosfomycinu a pivmecilinamu v parenchymu ledvin je nízká, proto se tato antibiotika nehodí k léčbě pyelonefritidy. Pro léčbu méně závažných infekcí je možno zvážit použití piperacilin/tazobaktamu. Fosfomycin orálně lze použít jako alternativu

k léčbě bakteriální prostatitidy vyvolané *E. coli* s produkcí ESBL (3 g denně první týden, dále 3 g každých 48 hodin po dobu 6-12 týdnů) (Karaikos I, 2019).

c) infekce mimo močový trakt

U sepse a jiných závažných infekcí (např. u pneumonie, nitrobršních infekcí nebo komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání) jsou lékem volby karbapenemy (imipenem/cilastatin, meropenem nebo ertapenem). U pacientů v kritickém stavu je preferován meropenem nebo imipenem/cilastatin (u čeledi *Morganellaceae* je aktivita imipenemu přirozeně nízká). Ertapenem není vhodný u pacientů v septickém šoku a u pacientů s hypoalbuminemií, kdy dochází k jeho zvýšené clearance a poklesu sérové hladiny.

Je prokázáno, že použití karbapenemů vyvolává v nemocnicích významný selekční tlak s následnou kolonizací či nozokomiálními infekcemi vyvolanými CRAB, CRE a VRE (vankomycin rezistentní enterokoky) (Sulis G, 2022). Je proto logickou snahou využívat karbapenem šetřící režimy. Po stabilizaci pacienta s infekcí krevního řečiště způsobenou Enterobacterales je správná deeskalace karbapenemů, a to i u kmenů s produkcí ESBL. Je možný přechod na cílenou terapii piperacilin/tazobaktamem, kotrimoxazolem, fluorochinolony nebo jiným antibiotikem dle citlivostního profilu.

IV. Enterobacterales produkující AmpC

Získané AmpC enzymy se vyskytují zejména u druhů *E. coli*, *K. pneumoniae* a *P. mirabilis*. Širokospektrá AmpC betalaktamáza je produkována konstitutivně a je suspektní u izolátů rezistentních k cefotaximu a/nebo k ceftazidimu a hodnotou MIC cefoxitinu > 8 mg/l. Produkce AmpC je potvrzena inhibicí enzymu kloxacilinem nebo kys. boritou (EUCAST, 2017). Kmeny se získanou AmpC jsou obvykle citlivé k cefepimu a karbapenemům. Výhodou karbapenemů je jejich stabilita i v případě současné produkce ESBL. EUCAST breakpoint pro cefepim je nízký (MIC ≤ 1 mg) a je dobrým markerem pro klinický efekt antibiotika. U kmenů s MIC cefepimu 2–4 mg/l nelze vyloučit přítomnost dalších mechanismů rezistence. V tom případě je nutné vyšší dávkování antibiotika (2 g každých 8 hodin, event. kontinuální infuze v dávce 6 g během 24 hodin) nebo použití karbapenemů, které představují bezpečnější volbu (Tebano G, 2024; EUCAST, 2024).

K léčbě lehkých infekcí s konstitutivní produkcí AmpC se preferují nebetalaktamová antibiotika (kotrimoxazol, fluorochinolony, u infekcí dolních močových cest také nitrofurantoin nebo orální fosfomycin). Nová betalaktamová antibiotika (aztreonam/avibaktam, cefepim/enmetazobaktam, cefiderokol, ceftazidim/avibaktam, ceftolozan/tazobaktam, imipenem/relebaktam, meropenem/vaborbaktam) nemají standardně místo v léčbě infekcí způsobených enterobakteriemi s produkcí AmpC.

Větší terapeutický problém představuje **inducibilní exprese AmpC**, která vzniká po expozici betalaktamovému antibiotiku v průběhu terapie. Dochází k derepresi AmpC s následnou hyperprodukcí betalaktamázy, důsledkem je vznik rezistence i na cefalosporiny 3. generace. Induktory exprese AmpC jsou aminopeniciliny (bez i v kombinaci s kys. klavulanovou), cefalosporiny 3. generace (ceftriaxon, cefotaxim) a karbapenemy. Mezi bakterie v tomto ohledu zvláště rizikové se řadí *Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter*

freundii a *Hafnia alvei*. U těchto druhů se u závažných infekcí nedoporučuje podávat cefalosporiny 3. generace a piperacilin/tazobaktam ani v případě citlivosti *in vitro* pro možné klinické selhání v důsledku indukce AmpC během terapie (Tamma PD, 2023; EUCAST, 2024). Cefotaxim, ceftriaxon a piperacilin/tazobaktam zůstávají možnou volbou u druhů *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* a *Providencia* sp., kde je riziko dereprese AmpC nízké a s výjimkou těžkých infekcí je možno volit antibiotikum dle zjištěné citlivosti (tabulka č. 1).

Tabulka č. 1: Přístup k léčbě infekcí enterobakteriemi s produkcí AmpC (dle Tamma PD, et al, 2023), EUCAST Expert Rules v3.3

Riziko indukce AmpC	Příklady bakterií	Klinický přístup
Cca 20 %	<i>E. cloacae</i> complex <i>K. aerogenes</i> <i>C. freundii</i> <i>H. alvei</i>	• léčba cefepimem nebo karbapenemy • kotrimoxazol nebo fluorochinolony pro nekomplikované UTI nebo deeskalaci karbapenemů
Cca 5 %	<i>S. marcescens</i> <i>M. morganii</i> <i>Providencia</i> sp.	• léčba dle zjištěné citlivosti (např. piperacilin/tazobaktam, cefotaxim, ceftriaxon, kotrimoxazol nebo fluorochinolony) • cefepim nebo karbapenemy zvážit v případě těžkých či komplikovaných infekcí, u neutropenických pacientů, při MIC cefepimu 2–4 mg/l, kdy hrozí riziko selhání terapie

Piperacilin/tazobaktam je nízkým induktorem AmpC enzymů, riziko klinického selhání v důsledku indukce AmpC je teoreticky velmi malé. Pilotní multicentrická randomizovaná studie MERINO II porovnávala piperacilin/tazobaktam versus meropenem pro léčbu BSI infekcí vyvolanou *Enterobacter* sp., *C. freundii*, *S. marcescens*, *M. morganii* a *Providencia* sp. citlivých k cefalosporinům 3. generace (Stewart AG, 2021). Celková mortalita u 72 pacientů byla velmi nízká (2 pacienti ve skupině léčených meropenemem) a rozdíl v klinickém selhání nebyl statisticky signifikantní (8/38, 21 % skupina piperacilin/tazobaktam vs 4/34, 12 % skupina meropenemem). Mikrobiologické selhání bylo vyšší u pacientů léčených piperacilinem/tazobaktamem (13 %) versus meropenemem (0 %), ale nevedlo k mikrobiologickým relapsům, které se vyskytly pouze u pacientů léčených meropenemem (9 %). Ani výsledky dalších observačních studií nepřinesly jednoznačné závěry. Piperacilin/tazobaktam tak zůstává spíše další možnou volbou, a to v případě méně závažných infekcí nebo při deeskalaci karbapenemů.

V. Enterobacterales rezistentní ke karbapenemům (CRE)

Heterogenní skupinu CRE (Carbapenem-resistant Enterobacterales) lze rozdělit na producenty karbapenemáz (CPE, Carbapenemase-producing Enterobacterales) a na bakterie disponující jinými mechanismy rezistence (CRE, non-CPE). Rezistence ke karbapenemům u CRE, non-CPE je obvykle podmíněna produkcí betalaktamáz (ESBL, AmpC) a současnou mutací porinů buněčné stěny. Z epidemiologického hlediska je hlavní a závažnější příčinou rezistence Enterobacterales ke karbapenemům **produkce karbapenemáz**. Jedná se o heterogenní skupinu enzymů hydrolyzujících karbapenemy, aktivita vůči cefalosporinům a aztreonamu se pak u jednotlivých typů enzymů liší. Úroveň exprese, typ karbapenemázy a časté spojení s dalšími

mechanismy rezistence (jiné betalaktamázy, eflux a/nebo změněná permeabilita) mají za následek širokou škálu rezistentních fenotypů pozorovaných mezi izoláty produkujícími karbapenemázu. Geny kódující karbapenemázy jsou přenášeny na plasmidech, kde jsou sdružené s dalšími mechanismy rezistence. CPE jsou proto obvykle multirezistentní, častá je současná rezistence k fluorochinolonom, aminoglykosidům a kotrimoxazolu.

Karbapenemázy jsou typické zejména pro *K. pneumoniae* a *E. coli*, ale mohou se vyskytnout i u dalších Enterobacterales. Zdravotnická zařízení by měla mít přístup k mikrobiologickým laboratorům s kapacitou pro detekci CRE v klinických i screeningových vzorcích, laboratoře by měly být kompetentní pro fenotypovou identifikaci CPE. Za suspektní je považován každý izolát bakterie řádu Enterobacterales s MIC meropenemu >0,125 mg/l (www.eucast.org). U suspektních izolátů je proveden průkaz karbapenemázové aktivity pomocí kolorimetrického testu, imunoeseje nebo detekcí genů rezistence molekulárně-biologickými technikami (EUCAST, 2017).

Rezistence ke karbapenemům (imipenem, meropenem) je v České republice v případě *K. pneumoniae* a *E. coli* u infekcí krevního řečiště stále velmi nízká (1,5 %, respektive 0,2 %, rok 2023), ale nárůst rezistence u *K. pneumoniae* je statisticky významný: z 0,6 % v roce 2019 na 1,5 % v roce 2023 (ECDC, 2024). Vzestup počtu CPE je provázen i změnou zastoupení jednotlivých typů karbapenemáz. Charakterizace cca 1 200 kmenů CPE izolovaných v roce 2023 prokázala majoritní podíl NDM metalobetalaktamázy (66 %), následovanou OXA-48-like (19 %) a KPC (13 %) (nepublikovaná data, NRL pro ATB).

Pro léčbu CPE jsou k dispozici nové betalaktamy nebo inhibitory betalaktamáz (BL/BLI), které mají různou aktivitu. **Avibaktam** je nebetalaktamový inhibitor betalaktamázy, který inaktivuje betalaktamázy/karbapenemázy tříd A, C a D (Ehman DE, 2012). V roce 2016 byl registrován v kombinaci s ceftazidimem, novější kombinace avibaktamu s aztreonamem (monobaktamem citlivým vůči řadě betalaktamáz, ale s unikátní aktivitou vůči MBL) rozšiřuje účinnost na kompletní spektrum betalaktamáz/karbapenemáz tříd A, B, C a D. Mechanismus účinku **relebaktamu** s rozšířenou aktivitou vůči serinovým betalaktamázám tříd A a C je shodný jako u strukturálně obdobného avibaktamu (Ehman DE, 2012). Na rozdíl od některých jiných inhibitorů betalaktamáz je relebaktam schopen se po uvolnění z aktivního místa znovu vázat na cílové enzymy. Relebaktam není účinný vůči karbapenemázám třídy B (MBL), oxacilinázám typu OXA-48 (třída D) ani karbapenemázám typu GES-5, které patří do skupiny A serinových karbapenemáz. **Vaborbaktam** inhibuje karbapenemázy/betalaktamázy třídy A a betalaktamázy třídy C, nevykazuje však žádné inhibiční účinky na karbapenemázy třídy D (OXA) nebo třídy B (MBL) (Zhanel GG, 2018). **Cefiderokol** je cefalosporinové antibiotikum stabilní vůči ESBL a AmpC, serinovým karbapenemázám tříd A (KPC) i D (oxacilinázy typu OXA-48, OXA-23, OXA-24/40, OXA-51, OXA-58) a karbapenemázám třídy B (MBL) (Parcels KA, 2021). Rozdíly ve spektru účinnosti jsou přehledně shrnuty v tabulce č. 2.

K léčbě méně závažných infekcí vyvolaných CRE se v rámci antibiotického stewardshipu preferuje monoterapie klasickými antibiotiky volenými individuálně na základě *in vitro* citlivosti a klinické indikace. Závažné CRE infekce se léčí přednostně monoterapií novými betalaktamy nebo novými betalaktamy/inhibitory betalaktamáz (BL/BLI) (Paul M, 2022; Pintado V, 2023), které jsou účinnější a méně toxické než kolistin.

Tabulka č. 2: *In vitro* aktivita nových BL-BLI na vybrané karbapenemázy dle Amblera (dle Dequin PF, 2023)

Antibiotikum	CP* třídy A (např. KPC)	CP třídy B (např. NDM)	CP třídy D (např. OXA-48)
Ceftazidim/avibaktam	+	-	+
Meropenem/vaborbaktam	+	-	-
Imipenem/relebaktam	+	-	-
Cefiderokol	+	+	+
Aztreonam/avibaktam	+	+	+

a) nekomplikované cystitidy

Nitrofurantoin, kotrimoxazol, fluorochinolony (ciprofloxacin nebo levofloxacin) jsou v případě *in vitro* citlivosti v tomto pořadí léky volby. Možnou alternativu představuje jednodávkové podání aminoglykosidů nebo perorálního fosfomycinu (pouze infekce vyvolané *E. coli*). Pokud žádné z těchto antibiotik použít nelze, pak se volí dle citlivosti kolistin, ceftazidim/avibaktam, meropenem/vaborbaktam, aztreonam/avibaktam nebo cefiderokol.

b) léčba pyelonefritidy a cUTI

Kotrimoxazol nebo fluorochinolony (ciprofloxacin nebo levofloxacin) jsou léky volby v případě prokázané citlivosti původce. Pokud je přijatelné riziko nefrotoxicity, lze použít monoterapii aminoglykosidy. Pokud žádné z těchto antibiotik použít nelze, pak se volí dle citlivosti ceftazidim/avibaktam, meropenem/vaborbaktam, aztreonam/avibaktam nebo cefiderokol. Kolistin je doporučen pouze pro nekomplikovanou cystitidu. Pro doporučení monoterapie intravenózně podávaným fosfomycinem nebo imipenem/relebaktamem není dostatek dat.

c) léčba infekcí mimo močový trakt

Postupuje se individuálně dle zjištěné citlivosti daného kmene a identifikace karbapenemázy, pokud je produkována. V případě méně závažných infekcí je správnou klinickou praxí monoterapie klasickými antibiotiky volenými individuálně na základě *in vitro* citlivosti a klinické indikace.

U závažnějších infekcí se postupuje takto:

- u producentů OXA-48-like je volbou ceftazidim/avibaktam nebo cefiderokol
- v případě prokázané produkce KPC lze použít meropenem/vaborbaktam, imipenem/relebaktam nebo ceftazidim/avibaktam
- v případě produkce MBL monoterapie aztreonamem/avibaktamem nebo cefiderokolem.

Z výsledků většinou retrospektivních observačních studií **porovnávajících efektivitu použití nových BL/BLI s léčbou klasickými antibiotiky** lze usuzovat na lepší klinický efekt a menší výskyt nežádoucích účinků při terapii novými BL/BLI. Relativně nejvíce dat je v tomto kontextu k dispozici pro ceftazidim/avibaktam, dále pro meropenem/vaborbaktam a cefiderokol. Kvalita dostupných dat je nízká až střední (van Duin D, 2018; Shields RK, 2017; Caston JJ, 2017; Tumbarello M, 2019; Alraddadi BM, 2019; Wunderink RG, 2018; Motsch J, 2020, Bassetti M, 2021).

Při nedostupnosti nových BL/BLI u závažných CRE infekcí s *in vitro* citlivostí pouze ke kolistinu, aminoglykosidům, tigecyklinu nebo fosfomycinu je doporučena kombinovaná terapie (Paul M, 2022). Nelze vydat jednoznačné doporučení ohledně konkrétních kombinací. Kombinovaná terapie s použitím karbapenemu není u CRE infekcí vhodná, výjimku mohou představovat kmeny s MIC meropenemu ≤ 8 mg/l, podmínkou je pak použití vyššího dávkování meropenemu (2 g každých 8 hodin) v prodloužené infúzi. Alternativou betalaktamů je v případě jejich necitlivosti nebo intolerance tigecyklin v monoterapii, s výjimkou UTI, BSI a nemocniční pneumonie včetně VAP. Pokud je nezbytné tigecyklin pro léčbu pneumonie použít, je vhodné zvýšené dávkování.

VI. CRPA (carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*), resp. DTR-CRPA (difficult to treat carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*)

P. aeruginosa je i za běžných okolností přirozeně rezistentní na řadu antibiotik. Mezi antibiotika s protipseudomonádovým účinkem patří tradiční betalaktamy (piperacilin/tazobaktam, aztreonam, ceftazidim, cefepim), karbapenemy (kromě ertapenemu), některé fluorochinolony (ciprofloxacin a levofloxacin) a aminoglykosidy (amikacin, tobramycin). MDR *P. aeruginosa* je rezistentní alespoň k jednomu antibiotiku v minimálně 3 různých třídách výše uvedených protipseudomonádových antibiotik (Magiorakos AP, 2012). DTR-CRPA je definována jako *P. aeruginosa* rezistentní k piperacilinu/tazobaktamu, ceftazidimu, cefepimu, aztreonamu, meropenemu, imipenemu a fluorochinolonom (ciprofloxacinu a levofloxacinu) (Kadri SS, 2018).

Rezistence ke karbapenemům u CRPA je obvykle podmíněna kombinací různých mechanismů, sníženou expresí porinů, zvýšeným efluxem, mutací PBPs (penicillin-binding proteins), zvýšenou produkcí či mutací chromozomálních betalaktamáz typu PDC (*Pseudomonas*-derived cephalosporinase) a/nebo oxacilináz (OXA-50-like, OXA-2). Uplatňuje se i plasmidově přenášená produkce karbapenemáz, především typu MBL. V České republice je prevalence MBL produkujících *P. aeruginosa* u izolátů z krevního řečiště nízká (cca 3 %), u klinických izolátů z různých materiálů tvoří MBL pozitivní kmeny zhruba třetinu CRPA (ECDC, 2023), dominují zejména typy IMP-7 a VIM-2 (Papagiannitsis CC, 2017). Konkrétní typ MBL je zpravidla typický pro určitý prevalující genotyp *P. aeruginosa*, citlivost daného kmene je nepředvídatelná a může se měnit i během terapie (Tamma PD, 2023).

Z nových betalaktamů a nových kombinací s inhibitory betalaktamáz má účinek na CRPA ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam, imipenem/relebaktam a cefiderokol. Pro aztreonam/avibaktam chybí klinická data, vaborbaktam má jen omezenou aktivitu vůči betalaktamázám produkovaným *P. aeruginosa* (Zhanel GG, 2018). Avibaktam a relebaktam rozšiřují aktivitu betalaktamů díky inhibici PDC, žádný z těchto inhibitorů však nemá aktivitu vůči MBL. *In vitro* aktivita imipenem/relebaktamu je u CRPA srovnatelná s ceftolozanem/tazobaktamem a ceftazidimem/avibaktamem. Izoláty rezistentní k ceftolozanu/tazobaktamu a ceftazidimu/avibaktamu mohou být citlivé k imipenemu/relebaktamu a naopak. Testování citlivosti je tedy nezbytnou podmínkou pro predikci citlivostního profilu. U kmenů rezistentních k novým BL/BLI je dále doporučeno testování produkce MBL (Pintado V, 2023). DTR-CRPA s produkcí MBL jsou rezistentní i

k ceftolozanu/tazobaktamu, ceftazidimu/avibaktamu a imipenemu/relebaktamu, citlivost k cefiderokolu je obvykle zachována.

K léčbě pseudomonádových infekcí se v rámci antibiotického stewardshipu preferuje terapie klasickými protipseudomonádovými betalaktamovými antibiotiky (piperacilin/tazobaktam, ceftazidim, cefepim), karbapenemy, fluorochinolony, aminoglykosidy nebo kolistinem volenými individuálně na základě *in vitro* citlivosti a klinické indikace (Paul M, et al, 2022).

Pro léčbu těžkých infekcí způsobených DTR-CRPA je lékem volby ceftolozan/tazobaktam. Alternativně lze použít imipenem/relebaktam nebo ceftazidim/avibaktam. Při citlivosti obou je preferován imipenem/relebaktam s cílem omezit nadužívání ceftazidimu/avibaktamu a zachovat aktivitu avibaktamu vůči OXA-48-like, druhé nejrozšířenější karbapenemáze u Enterobacterales. Cefiderokol je preferován u DTR-CRPA s produkcí MBL, ceftazidim/avibaktam je indikován při produkci serinové karbapenemázy typu GES.

Nelze vydat jednoznačné doporučení pro kombinovanou léčbu či monoterapii při použití nových BL/BLI. Klinické studie srovnávající mortalitu při monoterapii a kombinaci obsahující ceftolozan/tazobaktam, cefiderokol, imipenem/relebaktam nebo ceftazidim/avibaktam nejsou k dispozici, observační studie neprokázaly lepší přežití u pacientů s kombinovanou terapií (Paul M, 2022). S ohledem na toxicitu aminoglykosidů a kolistinu nelze paušální podání kombinované terapie pro léčbu DTR-CRPA infekcí při prokázané citlivosti nových BL/BLI doporučit. Kombinovaná terapie může být vhodná u závažných infekcí při použití starších přípravků (kolistin, aminoglykosidy, fosfomycin).

a) nekomplikované cystitidy (DTR-CRPA)

Antibiotika volby jsou amikacin nebo tobramycin (jednorázově), možnou alternativou je dle citlivosti kolistin, ceftolozan/tazobaktam, cefiderokol, imipenem/relebaktam nebo ceftazidim/avibaktam.

b) komplikované IMC včetně pyelonefritidy (DTR-CRPA)

Antibiotika volby jsou ceftolozan/tazobaktam nebo cefiderokol, alternativně lze zvolit imipenem/relebaktam, ceftazidim/avibaktam, kolistin nebo aminoglykosid (amikacin nebo tobramycin).

c) infekce mimo močový trakt (DTR-CRPA)

Antibiotika volby jsou ceftolozan/tazobaktam nebo cefiderokol, alternativně lze zvolit imipenem/relebaktam nebo ceftazidim/avibaktam. Při rezistenci k novým BL/BLI je u invazivních infekcí indikován kolistin v kombinaci s dalšími antibiotiky dle citlivosti.

VII. Karbapenem rezistentní *Acinetobacter baumannii* (CRAB)

A. baumannii je přirozeně rezistentní k řadě antibiotik, včetně většiny penicilinů a cefalosporinů. Rezistence k betalaktamům je podmíněna řadou mechanismů a jejich kombinacemi: sníženou expresí porinů, zvýšeným efluxem, mutací PBPs, zvýšenou produkcí či mutací chromozomálních betalaktamáz typu ADC (*Acinetobacter*-derived-cephalosporinase) a/nebo oxacilináz. Častá je produkce transferabilních karbapenemáz typu OXA nebo MBL. V České republice jsou dominantně zastoupeny karbapenemázy typu OXA-23 a OXA-58 (Mlynarcik P, 2021). CRAB je kromě karbapenemů většinou rezistentní i na celou řadu dalších

antibiotik, včetně aminoglykosidů a fluorochinolonů (Tamma PD, 2023). EUCAST pro *A. baumannii* neuvádí klinické breakpointy pro ampicilin/sulbaktam, cefiderokol a tigecyklin. Kmeny s MIC cefiderokolu $\leq 0,5$ mg/l jsou dle EUCAST v. 15.0 považovány za citlivé, izoláty s MIC 1-2 mg/l mají získané mechanismy rezistence, což může ovlivnit klinický efekt tohoto antibiotika.

U infekcí vyvolaných CRAB je lékem volby sulbaktam (v kombinaci ampicilin/sulbaktam) v dostatečných dávkách (6-9 g sulbaktamu denně, ve formě ampicilinu/sulbaktamu tedy 4g/2g až 6g/3g každých 8 hodin i.v.) (Betrosian AP, 2007). U závažných infekcí, imunosuprimovaných a kriticky nemocných pacientů se sulbaktam ve vysokých dávkách kombinuje s dalším *in vitro* účinným antibiotikem (kolistin, tigecyklin ve vysokých dávkách, aminoglykosidy, cefiderokol). U kombinované léčby v porovnání s monoterapií nebyl pozorován superiority klinický efekt, ale lepší mikrobiologická eradikace. Kombinace s kolistinem je výhodná u pacientů s UTI, kombinace s tigecyklinem se pro jeho nízké plazmatické koncentrace nedoporučuje u pacientů s bakteriemií. U pacientů s bakteriemií nebo pneumonií s limitovanými možnostmi léčby lze zvážit použití kombinace s cefiderokolem (Pintado V, 2023; Paul M, 2022).

Studie porovnávající monoterapii kolistinem nebo kolistinem v kombinaci s meropenemem, fosfomycinem nebo rifampicinem neprokázaly žádné rozdíly v mortalitě u pacientů s CRAB (Pintado V, 2023). U CRAB s MIC meropenemu < 8 mg/l lze zvážit kombinaci kolistinu s vysokými dávkami meropenemu v prodloužené nebo kontinuální infuzi. Pro zvýšenou nefrotoxicitu se nedoporučuje kombinace kolistinu s aminoglykosidy. U PDR-ACBA (panrezistentní *A. baumannii*) se doporučuje kombinace cefiderokolu s kolistinem nebo trojkombinace kolistinu, sulbaktamu a meropenemu ve vysokých dávkách. Kombinace karbapenemů s inhibitory betalaktamázy (meropenem/vaborbaktam, imipenem/relebaktam) nemá žádný klinický benefit. Nové BLI nemají aktivitu vůči karbapenemázám produkovaným acinetobaktery.

Tabulka č. 3: Orientační aktivita vybraných antibiotik u nejčastějších mechanismů rezistence (dle Paul M et al, 2022)

Antibiotikum	ESBL	AmpC	CRE [§]	KPC	NDM	OXA-48	CRPA	CRAB	Steno*
Ceftolozan/tazobaktam	+/-	+/-	-	-	-	-	+	-	-
Ceftazidim/avibaktam	+	+	+/-	+	-	+	+	-	-
Cefiderokol	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Imipenem/relebaktam	+	+	+/-	+	-	-	+	-	-
Meropenem/vaborbaktam	+	+	+/-	+	-	-	-	-	-
Ampicilin/sulbaktam	+/-	+/-	-	-	-	-	-	+	-
Aztreonam/avibaktam	+	+	+	+	+	+	+/-	-	+
Kotrimoxazol	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	-	+
Aminoglykosidy **	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-
Fosfomycin i.v. #	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	-
Kolistin ***	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-

§ Enterobacterales rezistentní ke karbapenemům, ale neprodukující karbapenemázu (CRE, non-CPE);

* *Stenotrophomonas maltophilia*; # s výjimkou UTI infekcí vyvolaných *E. coli*, se fosfomycin i.v. používá pouze v kombinaci; ** s výjimkou UTI se aminoglykosidy používají pouze v kombinaci s další aktivní terapií;

*** s výjimkou UTI se kolistin se používá pouze v kombinaci s další aktivní terapií

SUPLEMENTUM

Antibiotika k léčbě infekcí způsobených MDR gramnegativními bakteriemi

I. Betalaktamová antibiotika	17
A. Aztreonam/avibaktam	18
B. Cefiderocol	19
C. Ceftazidim/avibaktam	21
D. Ceftolozan/tazobaktam	24
E. Imipenem/cilastatin/relebaktam	26
F. Meropenem/vaborbaktam	27
II. Nebetalaktamová antibiotika	28
G. Aminoglykosidy: gentamycin, amikacin, tobramycin, plazomicin	28
H. Fosfomycin	31
I. Kolistin	34
J. Tigecyklin	35
Přehled antibiotik, indikace a obvyklé dávkování u MDR gramnegativních infekcí u dospělých	38

V části o betalaktamových antibiotikách jsou nejprve uvedeny poznámky, které jsou platné pro všechna tato antibiotika, jednotlivé účinné látky jsou poté řazeny abecedně.

Text u konkrétního léčiva je vždy členěn na část zaměřenou na spektrum účinnosti a rezistence, dávkování u dospělých i dětí uvedené v Souhrnu údajů o přípravku (SPC, výjimečně je čerpáno i z jiného zdroje) a výběr významných klinických studií.

Dávkování by mělo být vždy přizpůsobeno konkrétnímu pacientovi a aktuální klinické situaci. V indikovaných případech je vhodná konzultace s klinickým farmaceutem k posouzení dávky antibiotik s ohledem na místo infekce, stav eliminačních orgánů pacienta, konstituci a věk pacienta a vhodnost managementu plazmatických koncentrací (TDM) antibiotik pro monitoring léčby a lékových interakcí.

U akutního renálního poškození (AKI) z důvodu sepse nebo jiné reverzibilní příčiny je rozumné ponechat v úvodních 48 hodinách neredukovanou dávku antibiotik (vyjma aminoglykosidů), zejména to platí u těžkého klinického stavu (sepse, septický šok). Pokud po 48 hodinách nedojde ke zlepšení nebo úpravě renálních funkcí, je namístě přehodnotit dávkování.

Pro případ použití eliminačních metod jsou v textu uvedené pouze velmi obecné údaje z SPC léčivých přípravků. Management těchto klinických situací je řešen individuálně na každém pracovišti dle typu používané metody a její dynamiky, průtoku dialyzačního roztoku, ultrafiltrace atd.

V případě augmentované renální clearance nemusí být použití standardizovaného dávkování dostatečné.

Východiskem pro úpravu dávkování léčiva může být tabulka č. 4, kde jsou uvedeny vybrané farmakokinetické údaje antibiotik. Schválené indikace jsou obsaženy v tabulce č. 5.

Tabulka č. 4 Základní farmakokinetické parametry antibiotik a inhibitorů β -laktamáz (SPC, Drugbank)

	MW (Da)	Pb (%)	Vd (l/kg)	T_{1/2} (hod)	CI TOT (ml/min)	FR REN nezměněno (%)	CI REN (ml/min)	CI NR (ml/min)
aztreonam	435	36-43	0,29	1,5-2-3	91	60-70	56	ND
cefiderokol	752	40-60	0,26	2-3	86	90	67	ND
ceftazidim	547	< 10	0,23	2	125	80-90	105	20
ceftolozan	667	16-20	0,20	2-3	~ 57-100	> 95	~ 57-100	ND
fosfomycin	138	0	0,30	5,7 (3-8)	145	80-90	110	ND
imipenem/cilastatin	299/358	10-20/35-40	0,30/0,24	1/1	220/236	70/70-80 (98)	175/187-220	ND
kolistimetasulfát	1748	55	0,09-0,34	3-4	140	80	100	50
kolistin	1155	60-70	0,09-0,34	5	50	0	0	50
meropenem	383	2	0,20-0,30	1	280	70	180-224	56-77
tigecyklin	586	70-90	7-9	27-43	220-400	22	ND	ND
avibaktam	265	8	0,31	1,6-2,7	ND	97 (83,8-100)	158	ND
relebaktam	348	22	0,27	1,2	130-140	90-100	~ 135	ND
tazobaktam	300	20-30	0,18-0,33	1	ND	> 80	ND	ND
vaborbaktam	297	33	0,26	1,5	148	75-95	100	34

MW: molekulová hmotnost, Pb: vazba na plazmatické bílkoviny, Vd: distribuční objem, T_{1/2}: biologický poločas, CI TOT: clearance celková, FR REN nezměněno: renální frakce vyloučeného léčiva v nezměněné formě, CI REN: clearance renální, CI NR: clearance non-renální, ND: nedostupné.

Farmakokinetické informace v tabulce jsou orientační, údaje se mohou lišit podle literárního zdroje.

Tabulka 5: Schválené indikace vybraných ATB (pro dospělé, pokud není uvedeno jinak)

Schválené indikace	registrace EMA	cUTI	cIAI	HAP/VAP	cSSTI	G- infekce s omez. léčebnými možnostmi
Aztreonam/avibaktam	ANO	ANO	ANO	ANO	NE	ANO
Cefiderokol	ANO	NE	NE	NE	NE	ANO**
Ceftazidim/avibaktam	ANO	ANO*	ANO*	ANO*	NE	ANO*
Ceftolozan/tazobaktam	ANO	ANO*	ANO*	ANO	NE	NE
Imipenem/ relebaktam	ANO	NE	NE	ANO	NE	ANO**
Meropenem/vaborbaktam	ANO	ANO	ANO	ANO	NE	ANO
Fosfomycin i.v. #	ANO	ANO*	ANO*	ANO*	ANO*	ANO
Tigecyklin	ANO	NE	ANO##	NE	ANO##	NE

cUTI = komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritid; cIAI = komplikované nitrobršní infekce; HAP/VAP = nozokomiální / ventilátorové pneumonie; cSSTI = komplikované infekce kůže a měkkých tkání; * také u pediatrických pacientů od narození; ** infekce s omezenými léčebnými možnostmi mohou zahrnovat také cUTI, cIAI a HAP/VAP; # navíc další indikace (endokarditida, meningitida, infekce kostí a kloubů); ## k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od osmi let.

I. BETALAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA

PK/PD index betalaktamových antibiotik je $ft > MIC$, což znamená, že jejich terapeutický efekt závisí na udržení koncentrace volné frakce antibiotika nad MIC v místě infekce.

Studie na zvířecích modelech, in vitro a některé klinické studie prokázaly, že efektu betalaktamů je dosaženo, pokud je $ft > MIC$ udržována po 40 % dávkovacího intervalu pro karbapenemy, 50 % pro peniciliny a monobaktamy a 50–70 % pro cefalosporiny (Mangalore, RP 2023).

PK/PD indexy uváděné pro cefiderokol jsou 75 % $ft > MIC$, pro ceftazidim/avibaktam 50 % $ft > MIC$, pro ceftolozan/tazobaktam 32 % $ft > MIC$, pro imipenem/cilastatin/relebaktam 69 % $ft > MIC$ (imipenem) a PK/PD index pro relebaktam je $AUC_{0-24}/MIC \geq 51,9$, pro meropenem/vaborbaktam 40 % $ft > MIC$ (Adembri C, 2020).

Cílové procento dávkovacího intervalu $> MIC$ závisí nejen na skupině betalaktamového antibiotika, ale také na vlastnostech mikroorganismu a klinické situaci (závažnosti infekce a stavu pacienta). U kriticky nemocných pacientů se závažnými infekcemi je nyní doporučováno dosažení vyššího PK/PD indexu 100 % $ft > MIC$ nebo 100 % $ft > 4 \times MIC$.

Tabulka č. 6 PK/PD index pro betalaktamová antibiotika (Stašek J, 2023)

$\geq 50-70 \% ft > MIC$	index, který je optimální pro většinu infekcí
100 % $ft > MIC$	index, kterým bylo dosaženo lepších výsledků u kriticky nemocných
100 % $ft > 4 \times MIC$	index, který by měl být preferován u kriticky nemocných z důvodů: • variabilita mikrobiologického testování • nekonzistentní průnik do infikovaných tkání • zabránění selekce rezistentních bakteriálních subpopulací

Nežádoucí účinky betalaktamových antibiotik nejsou s výjimkou hypersenzitivity závažné. Nejčastěji se jedná o gastrointestinální obtíže (průjem, zvracení, nauzea), flebitidy, vzácnější jsou hematologické nežádoucí účinky. Neurotoxicita s encefalopatií se může projevit zmateností, halucinacemi, myoklony, výjimečně křečemi až non-konvulzním status epilepticus.

Klinicky významné lékové interakce jsou popsány při současném podání kyseliny valproové s karbapenemy (meropenem, imipenem), tato kombinace snižuje významně plazmatické koncentrace kyseliny valproové a tím její účinek.

A. AZTREONAM/AVIBAKTAM

Jedná se o kombinaci tradičního monobaktamu aztreonamu (ATM) s novým inhibitorem betalaktamázy avibaktamem (AVI). Toto rezervní antibiotikum je indikováno k léčbě infekcí vyvolaných enterobakteriemi rezistentními ke karbapenemům, zejména v případě produkce metalobetalaktamázy.

1. Spektrum účinnosti, rezistence

Antibakteriální spektrum aztreonamu/avibaktamu zahrnuje aerobní gramnegativní bakterie (enterobakterie) produkující AmpC, ESBL a karbapenemázy včetně KPC, OXA-48 a metalobetalaktamázy (NDM). Přípravek je účinný na kmeny *Proteus* sp., *Serratia* sp., *Stenotrophomonas maltophilia* a *Pseudomonas aeruginosa*. Aztreonam vykazuje nízkou nebo žádnou účinnost proti *Acinetobacter* sp., grampozitivním mikroorganismům a anaerobům.

Aztreonam je obecně stabilní vůči hydrolýze enzymy třídy B, tedy vůči metalobetalaktamázám. Inhibiční spektrum avibaktamu zahrnuje řadu enzymů, které inaktivují aztreonam, včetně betalaktamázy třídy A, C a některých zástupců třídy D; rozšiřuje tedy účinek na producenty AmpC, ESBL, KPC, OXA-48. Avibaktam neinhibuje enzymy třídy B (metalobetalaktamázy) a není schopen inhibovat některé enzymy třídy D.

Mechanismy bakteriální rezistence, které by potenciálně mohly ovlivnit aztreonam/avibaktam, zahrnují betalaktamázy refrakterní k inhibici avibaktamem a schopné hydrolyzovat aztreonam, mutantní PBP, sníženou permeabilitu vnější membrány pro obě sloučeniny a aktivní eflux obou sloučenin.

2. Dávkování

Dávkování u dospělých

Při podávání je nutné začít první nasycovací dávkou 2 g / 0,67 g, dále se pokračuje udržovacími dávkami 1,5 g / 0,5 g každých 6 hodin, infuzí trvajících 3 hodiny. Dávkování v případě renální insuficience je uvedeno v tabulce č. 7.

(Ze studie REJUVENATE vyplynulo doporučení podat nasycovací dávku 500/167 mg během 30minutové infuze a bezprostředně navázat standardní dávkou 1500/500 mg v 3hodinové infuzi. V SPC přípravku se aplikace zjednodušuje na úvodní nasycovací dávku 2000/667 mg během 3 hodin. V obou případech navazuje podávání standardních dávek 1500/500 mg v intervalu 6 hodin a v infuzi trvajících 3 hodiny.)

Dávkování u dětí

Přípravek není schválen pro použití u dětí. Vhodnou dávku by bylo v nezbytných případech možné odvodit od schváleného dávkování aztreonamu (obvyklá dávka u dětí starších jednoho týdne je 30 mg/kg každých 6 či 8 hodin, u závažných infekcí u dětí starších 2 let 50 mg/kg každých 6 hodin; dávka by neměla přesáhnout maximální dávku pro dospělé).

Tabulka č. 7 Dávkování aztreonamu/avibaktamu u renální a jaterní insuficience, dospělí (SPC Emblaveo)

Clearance kreatininu	dávka aztreonamu / avibaktamu		dávkovací interval (hod)	délka infuze (hod)
	nasycovací	udržovací		
> 50 ml/min	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	6	3
31-50 ml/min	2 g / 0,67 g	0,75 g / 0,25 g	6	3
16-30 ml/min	1,35 g / 0,45 g	0,675 g / 0,225 g	8	3
≤ 15 ml/min, intermitentní hemodialýza*	1 g / 0,33 g	0,675 g / 0,225 g	12	3
Jaterní poškození	dávka se neupravuje			

*Aztreonam i avibaktam jsou eliminovány hemodialýzou; ve dnech hemodialýzy se má přípravek podávat po jejím absolvování. Pro použití u CVVHD nejsou data k dispozici.

3. Klinické studie

REJUVENATE byla prospektivní open-label multicentrická studie fáze 2a s jedním ramenem a 34 pacienty s komplikovanou nitrobřišní infekcí, kteří dostávali současně metronidazol, k vyléčení došlo v 58,8 % (Cornely OA, 2020).

REVISIT byla prospektivní, randomizovaná, multicentrická, open-label studie fáze 3 srovnávající aztreonam/avibaktam (s možností přidání metronidazolu) s meropenemem (s možností přidání kolistinu) v léčbě závažných gramnegativních infekcí nitrobřišních (n=312) nebo HAP/VAP (n=110), v rameni s ATM/AVI bylo léčeno 17 pacientů s infekcí vyvolanou karbapenem rezistentním původcem. Výsledky léčby byly v obou ramenech (ATM/AVI ± MTZ vs MER ± COL) shodné: vyléčilo se 68,4 % vs 65,7 % pacientů. K mikrobiologické odpovědi došlo v 75,7 % vs 73,9 %. Při použití ATM/AVI byla nižší 28denní mortalita ze všech příčin, než v případě MER ± COL: u HAP/VAP 10,8 % (8/74) vs 19,4 % (7/36), u cIAI 1,9 % (4/208) vs 2,9 % (3/104) (Carmeli Y, 2023).

ASSEMBLE byla prospektivní, randomizovaná, multicentrická, open-label studie fáze 3 srovnávající aztreonam/avibaktam s nejlepší dostupnou léčbou u pacientů se závažnou infekcí vyvolanou gramnegativními bakteriemi produkujícímu metalobetalaktamázu. Zařazeno bylo pouze 15 pacientů, ve skupině 12 nemocných na AZT/AVI se uzdravilo 5 osob, ve 3členné kontrolní skupině se neuzdravil nikdo (Daikos G, 2024).

Nežádoucí účinky nebyly v klinických studiích závažné. Nejčastěji se jednalo o anemii, průjem, nauzeu a zvracení, zvýšenou hladinu aminotransferáz (ALT, AST). U pacientů dostávajících aztreonam bylo hlášeno prodloužení protrombinového času; pokud jsou souběžně předepsána perorální antikoagulantia, je třeba provádět odpovídající monitorování. Předávkování může vést k encefalopatii, zmatenosti, epilepsii, poruše vědomí a poruchám hybnosti zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 44,6 mg sodíku. Přípravek nemá významné lékové interakce, současné podávání furosemidu může zvyšovat koncentraci aztreonamu.

B. CEFIDEROKOL

Jedná se o nový cefalosporin, který se chová jako siderofor – na postranní řetězec váže extracelulární železo (chelace) a s ním se poté dostává do buňky pasivní difúzí nebo aktivním transportem přes bakteriální zevní membránu do periplazmatického prostoru. Po vazbě na penicillin binding protein (zejména PBP3, méně PBP2 a PBP1a/1b) inhibuje syntézu buněčné stěny gramnegativních bakterií. Odolává nejrozličnějším mechanismům rezistence, například

ztrátě porinových kanálů, účinku efluxních pump nebo hydrolyze serinovými i metalobetalaktamázy. Chemická struktura je podobná ceftazidimu.

Jde o rezervní antibiotikum, které je indikováno zejména u infekcí způsobenými producenty metalobetalaktamázy, CRAB, CRPA nebo *S. maltophilia*. Použití je schváleno k léčbě infekcí způsobených aerobními gramnegativními organismy u dospělých pacientů s omezenými možnostmi léčby.

1. Spektrum účinnosti, rezistence

Cefiderokol působí na aerobní gramnegativní bakterie z řádu Enterobacterales (*E. coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Serratia* sp., *Proteus* sp. a další) a na nefermentující gramnegativní bakterie jako jsou *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Není účinný na grampozitivní bakterie, jeho aktivita vůči anaerobním bakteriím je variabilní a nespolehlivá.

Je stabilní vůči řadě karbapenemáz Amblerovy třídy A (KPC), třídy B (metalobetalaktamázy NDM, VIM, IMP) a třídy D (OXA-48).

Rezistence vzniká různými mechanismy, např. hyperprodukcí nebo mutacemi některých betalaktamázy, modifikací PBP a mutacemi, které ovlivní transportní mechanismy pro železo (TonB-dependentní transportní systém). Problémem může být i heterorezistentní populace daného bakteriálního kmene (např. *A. baumannii*) (Tamma PD, 2023).

2. Dávkování

Dávkování u dospělých

Dávkování pro dospělé pacienty je 2 g po 8 hodinách v infuzi trvající 3 hodiny. U zvýšené renální clearance se doporučuje dávku navýšit na 2 g po 6 hodinách.

Tabulka č. 8 Dávkování cefiderokolu u renální a jaterní insuficience, dospělí (SPC Fetcroja, Sanford Guide)

Clearance kreatininu	dávka
30-59 ml/min	1,5 g každých 8 hodin
15-29 ml/min	1 g každých 8 hodin
<15 ml/min	0,75 g každých 12 hodin
Intermitentní dialýza	0,75 g každých 12 hodin, v den dialýzy podat po dialýze
CRRT*	1,5 g každých 12 hodin až 2 g každých 8 hodin
Jaterní poškození	dávka se neupravuje

*Kontinuální náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy), dávkování závisí na průtoku dialyzačního roztoku a ultrafiltraci.

Dávkování u dětí

Přípravek není schválen pro použití u dětí, off-label byly použity dávky 60 mg/kg každých 8 hodin (Warner NC, 2021).

3. Klinické studie

Randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená studie fáze 3 s názvem APEKS-NP srovnávala cefiderokol v dávce 3x 2 g (n=148) s meropenemem v dávce 3x 2 g (n=152) v léčbě nozokomiální pneumonie. Infuze u obou antibiotik měly trvat vždy 3 hodiny, v obou ramenech

se přidával linezolid 2x 600 mg i.v. nejméně po dobu 5 dnů. Nejčastějšími původci byly v obou skupinách *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* a *A. baumannii*. Primárním endpointem byla mortalita z jakékoliv příčiny ve dni 14 a cefiderokol dosáhl noninferiority vůči meropenemu (12,4 % vs 11,6 %). Shodné bylo klinické vyléčení (65 vs 67 %) a mikrobiologická eradikace (41 vs 42 %). V souborech byla necelá třetina infekcí způsobená producenty ESBL, ale nebylo zahrnuto dostatečné množství CRE, CRPA a CRAB (Wunderink RG, 2021).

Randomizovaná open label studie fáze 2 s názvem APEKS-cUTI porovnávala 3x 2 g cefiderokolu (n=252) s 3x 1 g imipenemu/cilastatinu (n=119) v léčbě komplikované infekce močových cest a pyelonefritidy. Prokázala non-inferioritu v kompozitním klinickém a mikrobiologickém endpointu. Mikrobiologická eradikace byla 73 % vs 56 %, klinická účinnost 90 % vs 87 %. Ze studie byli ale vyloučeni pacienti s infekcí karbapenem-rezistentními kmeny (Portsmouth S, 2018).

Randomizovaná open label deskriptivní studie CREDIBLE-CR porovnávala účinnost cefiderocolu 3x 2 g (n=101) s nejlepší dostupnou terapií (n=49) v léčbě závažné infekce (HAP, cUTI, BSI) vyvolané gramnegativní baktérií rezistentní ke karbapenemům; nejčastěji se jednalo o *A. baumannii* (46 %), *K. pneumoniae* a *P. aeruginosa*. Klinická účinnost cefiderocolu byla 53 %, ve skupině s nejlepší dostupnou léčbou 50 %, mikrobiologická eradikace byla 31 % vs 24 %. Mortalita ze všech příčin byla na konci léčby vyšší ve skupině léčené cefiderocolem (34 % vs 18 %) pro vyšší počet úmrtí v podskupině infekcí vyvolaných *Acinetobacter* sp. (50 % vs 18 %). Důvodem byla vstupní nerovnováha – pacienti v ramenu s cefiderocolem měli při randomizaci horší renální funkce, vyšší četnost šoku a vyšší potřebu intenzivní péče (Bassetti M, 2021).

Dobrou účinnost cefiderocolu následně potvrdila metaanalýza 18 studií, ve kterých bylo léčeno 733 pacientů cefiderokolem a 473 nejlepší dostupnou léčbou. Nemocní s cefiderokolem měli signifikantně nižší mortalitu (RR: 0.74; 95% CI: 0.57–0.95, p = 0.02), monoterapie cefiderokolem ve srovnání s kombinovanými režimy vykazovala mortalitu ještě nižší (RR: 0.64; 95% CI: 0.43–0.94, p = 0.024) (Onorato L, 2023). Také další metaanalýza 6 studií léčby karbapenem rezistentní infekce *A. baumannii*, která zahrnula 247 pacientů léčených cefiderokolem a 314 jiným režimem, potvrdila nižší mortalitní riziko ve skupině léčené cefiderokolem (Gatti M, 2024)

C. CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM

Jedná se o kombinaci tradičního protipseudomonádového cefalosporinu 3. generace ceftazidimu s novým inhibitorem betalaktamázy avibaktamem. Toto rezervní antibiotikum je indikováno k léčbě infekcí vyvolaných MDR kmeny *Pseudomonas aeruginosa* a enterobakteriemi rezistentními ke karbapenemům (např. producenti KPC a OXA-48).

Použití je schváleno u dospělých a pediatrických pacientů od narození k léčbě:

- komplikované intraabdominální infekce (cIAI)
- komplikované infekce močových cest (cUTI) včetně pyelonefritidy
- nozokomiální pneumonie (HAP) včetně ventilátorové pneumonie (VAP)
- infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy s omezenými léčebnými možnostmi
- dospělých pacientů s bakteriemií, která se vyskytne v souvislosti s kteroukoli výše zmíněnou infekcí nebo u níž existuje podezření na tuto souvislost

1. Spektrum účinku, rezistence

Avibaktam je nebetalaktamový inhibitor betalaktamáz (diazabicyclooctan), který se liší od ostatních inhibitorů strukturou, větší stabilitou inhibiční vazby a širším inhibičním spektrem zahrnujícím betalaktamázy třídy A a C dle Amblera (tedy také ESBL, AmpC a KPC) a většinou i třídy D (tedy OXA-48). Neúčinkuje na metalobetalaktamázy.

Antibakteriální spektrum ceftazidimu/avibaktamu zahrnuje gramnegativní bakterie (enterobakterie) produkující ESBL, AmpC a některé karbapenemázy (včetně KPC a OXA-48) a extenzivně rezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*. Ceftazidim/avibaktam není účinný na *Acinetobacter baumannii*, protože avibaktam nedokáže inhibovat OXA-5, -23, -40 a -24-like enzymy, které jsou těmito kmeny produkovány.

Aktivita proti anaerobním bakteriím je nespolehlivá, proto se při léčbě intraabdominálních infekcí kombinuje s metronidazolem. Proti grampozitivním bakteriím v podstatě neúčinkuje.

Mechanismy rezistence k ceftazidimu/avibaktamu jsou rozmanité a zahrnují enzymatickou rezistenci (mutaci *bla_{KPC}*, nadprodukcí KPC, produkci MBL), mutaci porinů s neprostupností membrány nebo zvýšenou efluxní aktivitu. Riziko vzniku rezistence během léčby se odhaduje na 10-20 % (Tamma PD et al, 2023).

2. Dávkování

Dávkování u dospělých

Dávkování u dospělých je 2,5 g (ceftazidim 2 g + avibactam 0,5 g) i.v. každých 8 hodin, infuze má trvat 2 hodiny.

U akutního renálního poškození (AKI) z důvodu sepse nebo jiné reverzibilní příčiny je rozumné ponechat v úvodních 48 hodinách závažného klinického stavu neredukovanou dávku ceftazidimu/avibaktamu. Pokud po 48 hodinách nedojde ke zlepšení nebo úpravě renálních funkcí, je namísto redukce dávky dle informací v tabulce č. 9.

Tabulka č. 9 Dávkování ceftazidimu/avibaktamu u renální a jaterní insuficience, dospělí (SPC Zavicefta, Sanford Guide)

Clearance kreatininu	dávka
31-50 ml/min	1,25 g každých 8 hodin (1 g + 0,25 g)
15-30 ml/min	0,94 g každých 12 hodin (0,75 g + 0,1875 g)
<15 ml/min	0,94 g každých 24 hodin
Intermitentní dialýza	0,94 g každých 48 hodin v den HD se aplikuje po jejím skončení
CRRT*	1,25 g každých 8 hodin
Jaterní poškození	dávka se neupravuje

*Kontinuální náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy), dávkování závisí na průtoku dialyzačního roztoku a ultrafiltraci.

Dávkování u dětí

U dětí ve věku 3 měsíce až <6 měsíců se podává 40 mg/kg + 10 mg/kg každých 8 hodin, u dětí ve věku 6 měsíců až <18 let je to 50 mg/kg + 12,5 mg/kg (maximálně 2 g/0,5 g) každých 8 hodin.

3. Klinické studie

a) komplikované intraabdominální infekce

Ve dvou identických randomizovaných dvojité zaslepených studiích fáze 3 s názvem RECLAIM 1 a 2 (spojených do jedné analýzy) byl ceftazidim/avibaktam (3x 2,5 g) + metronidazol (3x 500 mg, n=413) srovnáván s meropenemem (3x1 g, n=410) v léčbě komplikovaných nitrobřišních infekcí vyžadujících chirurgickou intervenci či drenáž – nejčastěji se jednalo o appendikální perforaci/absces a v 58 % případů byla identifikována *E. coli*. V případě ceftazidim-rezistentních bakterií se jednalo dominantně o *E. coli* a *K. pneumoniae*. Z těchto kmenů produkovalo cca 80 % ESBL a 3 % metalobetalaktamázu. Byla prokázána non-inferiorita ceftazidimu/avibaktamu v kombinaci s metronidazolem ve srovnání s meropenemem v monoterapii (klinické vyléčení 81,6 % vs. 85,1 %). Vysoká míra účinnosti byla zachována také u agens rezistentních k ceftazidimu. Ve skupině pacientů léčených ceftazidimem/avibaktamem s metronidazolem bylo 2,5 % úmrtí a u pacientů léčených meropenemem 1,5 % úmrtí. V podskupině se vstupní hodnotou CrCl 30 až 50 ml/min byl u pacientů léčených ceftazidimem/avibaktamem a metronidazolem vyšší podíl úmrtí než u pacientů s meropenemem. Ve studii byla ovšem podávána nižší dávka ceftazidimu/avibaktamu ve srovnání s dávkou, která je nyní doporučena v této podskupině pacientů dle SPC (Mazuski JE, 2016).

Randomizovaná open label studie REPRIZE porovnávala ceftazidim/avibaktam v dávce 3x 2,5 g (n=165) s nejlepší dostupnou léčbou (n=168, většinou se jednalo o karbapenem) u pacientů s cUTI (v 86 % případů) a cIAI způsobených ceftazidim-rezistentními gramnegativními bakteriemi (Enterobacterales a *P. aeruginosa*), nebyly zahrnuty CRE. Klinická účinnost byla shodná (91 % vs 91 %) (Carmeli Y, 2016).

b) komplikované infekce močových cest

Ve dvou randomizovaných dvojité zaslepených studiích RECAPTURE s komplikovanými infekcemi močových cest bylo zařazeno 381/1091 (34,9 %) pacientů bez pyelonefritidy a 710 (65,1 %) pacientů s akutní pyelonefritidou. Ceftazidim/avibaktam v dávce 3x 2,5 g byl porovnáván s doripenemem 3x 500 mg. Studie prokázala noninferioritu v primárních endpointech – v symptomatické úpravě stavu 5. den léčby (70,2 % vs 66,2 %) a v kombinovaném endpointu symptomatické úpravy stavu a mikrobiologické eradikace 21.-25. den od randomizace (71,1 % vs 64,5 %). Nejčastějším agens byla *E. coli*, necelou pětinu vyvolavatelů tvořili producenti ESBL (Wagenlehner FM, 2016).

Účinnost ceftazidimu/avibaktamu u komplikovaných infekcí močových cest vyvolaných gramnegativními původci byla srovnávána s imipenemem/cilastatinem v prospektivní, randomizované studii fáze 2. Z etiologických agens se nejčastěji jednalo o *E. coli*. Mikrobiologické odpovědi bylo dosaženo u ceftazidimu/avibaktamu (n=27) v 70,4 % a u imipenemu/cilastatinu (n=35) v 71,4 %; limitací byl nízký počet zařazených pacientů. Dávka ceftazidimu/avibaktamu byla 500/125 mg každých 8 hodin a imipenemu 500 mg každých 6 hodin (Vazquez JA, 2012).

c) nozokomiální pneumonie

Randomizovaná dvojité zaslepená studie fáze 3 REPROVE porovnávala u 870 pacientů s HAP/VAP ceftazidim/avibaktam 3x 2,5 g a meropenem 3x 1 g a prokázala non-inferioritu (primárním endpointem byla mortalita ze všech příčin ve 28. den 9,6 % vs. 8,3 %) a podobnou klinickou účinnost (67,2 % vs. 69,1 %, v případě původce rezistentního k ceftazidimu 75,5 % vs. 71,2 %). Ze studie ale byly vyloučeny infekce způsobené karbapenem-rezistentními bakteriemi (Torres A, 2019).

d) kombinace s jinými antibiotiky

Velká retrospektivní studie infekcí vyvolaných *K. pneumoniae* s produkcí KPC, zahrnující 577 dospělých (z toho 391 s bakterémií) neprokázala rozdíl mezi monoterapií a kombinační léčbou (26,1 % vs 25,0 %, $P=0,79$) (Tumbarello M, 2021). Podobné výsledky naznačuje také řecká prospektivní studie (Kraiskos I, 2021). Kombinace s aztreonamem byla účinná v případě infekcí způsobených producenty metalobetalaktamáz v kazuistikách a malých sériích. Potvrdila to prospektivní studie s MBL bakterémií ($n=102$), kde léčba ceftazidimem/avibaktamem v kombinaci s aztreonamem vykazovala 30denní mortalitu 19,2 % ve srovnání s 44,0 % u jiných variant léčby (kolistin, tigecyklin, aminoglykosidy, karbapenemy) (Falcone M, 2021).

D. CEFTOLOZAN/TAZOKTAM

Jedná se o kombinaci nového protipseudomonádového cefalosporinu ceftolozanu se známým inhibítorem betalaktamáz tazobaktamem.

Ceftolozan/tazobaktam je rezervní antibiotikum. Použití je schváleno:

- k léčbě dospělých a dětí od narození s komplikovanými intraabdominálními infekcemi (v kombinaci s metronidazolem), akutní pyelonefritidou a komplikovanými infekcemi močových cest
- k léčbě dospělých pacientů s nozokomiální pneumonií (HAP) včetně ventilátorové (VAP).

Off-label je používán k léčbě infekcí způsobených pseudomonádami rezistentními k jiným antibiotikům.

1. Spektrum účinnosti, rezistence

- gramnegativní bakterie (např. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*) včetně producentů ESBL a AmpC; nižší účinnost lze očekávat u kmenů rezistentních k ceftazidimu (vzhledem k podobné chemické struktuře)
- ceftolozan samotný je vysoce účinný proti *Pseudomonas aeruginosa* včetně některých kmenů rezistentních ke karbapenemům a dalším záložním antibiotikům, což se vysvětluje větší odolností ceftolozanu k efluxu, sníženému vstupu a modifikaci PBP
- účinný bývá u *Serratia marcescens*, naopak rezistentní jsou *Acinetobacter* sp. a *Stenotrophomonas maltophilia*
- z anaerobních bakterií účinkuje proti gramnegativním, jako je *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* sp., *Prevotella* sp., účinek proti grampozitivním anaerobům je méně spolehlivý; u nitrobršních infekcí je doporučena kombinace s metronidazolem
- přidání tazobaktamu zvyšuje odolnost proti některým betalaktamázám (např. ESBL), ale dále nezvyšuje účinnost proti *P. aeruginosa*
- nepůsobí na producenty serinové karbapenemázy (jako KPC) a metalobetalaktamázy
- není účinný na grampozitivní bakterie, jako jsou *S. aureus* a *Enterococcus* sp., ale působí na některé druhy streptokoků (*Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. salivarius*, většinou i *S. pneumoniae*).

Rezistence k ceftolozanu/tazobaktamu může vznikat nadprodukcí AmpC a dalších betalaktamáz, modifikací PBP, upregulací efluxních pump nebo ztrátou porinů.

2. Dávkování

Dávkování u dospělých. Obvyklé dávkování je 1,5 g každých 8 hodin nitrožilní infuzí trvající nejméně 60 minut. Účinek lze zvýšit prodloužením délky infuze na 3 hodiny. Dávku je nutné zvýšit na dvojnásobek v případě pneumonie, obdobně lze *off-label* postupovat u jiných těžkých infekcí. V léčbě bršních infekcí se kombinuje s metronidazolem.

U akutního renálního poškození (AKI) z důvodu sepse nebo jiné reverzibilní příčiny je rozumné ponechat v úvodních 48 hodinách u závažného stavu neredukovanou dávku. Pokud po 48 hodinách nedojde ke zlepšení nebo úpravě renálních funkcí, je namístě redukce dávky dle tabulky č. 10.

Tab. č. 10 Dávkování ceftolozanu/tazobaktamu u renální a jaterní insuficience, dospělí (SPC Zerbaxa, Sanford Guide)

Clearance kreatininu	komplikované infekce močových cest, nitrobřišní infekce	nozokomiální pneumonie
> 50 ml/min	1,5 g po 8 hodinách	3 g po 8 hodinách
30-50 ml/min	750 mg po 8 hodinách	1,5 g po 8 hodinách
15-29 ml/min	375 mg po 8 hodinách	750 mg po 8 hodinách
Intermitentní dialýza	750 mg nasycovací dávka, dále 150 mg každých 8 hodin, dávka co nejdříve po skončení dialýzy	2,25 g nasycovací dávka, dále 450 mg každých 8 hodin, dávka co nejdříve po skončení dialýzy
CRRT*	3 g nasycovací dávka, dále 750 mg každých 8 hodin	
Jaterní poškození	dávka se neupravuje	

*Kontinuální náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy), dávkování závisí na průtoku dialyzačního roztoku a ultrafiltraci.

Dávkování u dětí. Dávkování u dětí je 20 mg/kg ceftolozanu a 10 mg/kg tazobaktamu na jednu dávku každých 8 hodin. Maximální jednotlivá dávka je 1,5 g.

3. Klinické studie

V randomizované dvojité zaslepené studii ASPECT-cIAI byl ceftolozan/tazobaktam (3x 1 g/500 mg) s metronidazolem (3x 500 mg, n=389) v léčbě komplikovaných intraabdominálních infekcí noninferiorní ve srovnání s meropenemem (3x 1 g, n=417): klinická účinnost 83,0 % vs 87,3 %, v případě producentů ESBL byl poměr 95,5 % vs 88,5 %, ale jejich podíl byl pouze 7,2 %, MDR pseudomonád bylo 5,7 %. V podskupině pacientů s renální insuficiencí byla klinická účinnost nižší než u meropenemu (69 % vs. 82,4 %) (Solomkin J, 2015).

Randomizovaná dvojité zaslepená studie fáze 3 ASPECT-UTI (Wagenlehner FM, 2015) prokázala superioritu ceftolozanu/tazobaktamu v dávce 3x 1,5 g (n=398) v léčbě komplikovaných infekcí močových cest ve srovnání s levofloxacinem (1x 750 mg, n=402): dosáhl vyšší mikrobiologické eradikace (80,4 vs. 72,1 %) i klinické účinnosti (92,0 vs. 88,6 %). U producentů ESBL byla eradikace + vyléčení 62,3 % vs. 35,1 %, a to díky vyššímu zastoupení kmenů rezistentních k levofloxacinu.

Randomizovaná dvojité zaslepená studie fáze 3 (Kollef MH, 2019) byla podkladem pro registraci indikace nozokomiální pneumonie: ceftolozan/tazobaktam se podával ve zvýšené dávce 3x 3 g (n=362), komparátorem byl meropenem v dávkování 3x 1 g (n=364). Současně podávaný linezolid bylo možné vysadit, když kultivace materiálu z dýchacích cest nezachytila *S. aureus*. V centrech s rezistencí pseudomonád k meropenemu vyšší než 15 % se empiricky přidával na prvních 72 hodin amikacin. Mortalita ze všech příčin ve 28. den byla 24 % vs. 25,3 %, klinické vyléčení 54,4 % vs 53,3 %, shodná klinická účinnost byla u enterobakterií produkujících ESBL (57,1 % vs. 61,6 %) i u MDR kmenů *P. aeruginosa* (54,2 % vs. 54,5 %).

E. IMPENEM/CILASTATIN/RELEBAKTAM

Jedná se o kombinaci karbapenemu imipenem s novým inhibitorem betalaktamáz relebaktamem. Cilastatin je inhibitor renální dehydropeptidázy-1 zpomalující renální metabolismus imipenemu (nejedná se tedy o antibiotikum ani o inhibitor betalaktamáz).

Imipenem/relebaktam je schválen k léčbě dospělých v těchto případech:

- nozokomiální pneumonie (HAP), včetně ventilátorové pneumonie (VAP)
- bakteriémie, která se vyskytuje ve spojení s HAP nebo VAP nebo existuje podezření na souvislost s ní
- infekce vyvolané aerobními gramnegativními mikroorganismy s omezenými terapeutickými možnostmi.

1. Spektrum účinnosti, rezistence

Imipenem je účinný proti širokému spektru grampozitivních, gramnegativních a anaerobních agens. Relebaktam je diazabicyklooctan (podobně jako avibaktam), jedná se o malou molekulu schopnou inhibovat betalaktamázy třídy A (včetně KPC) a C (včetně těch, které jsou zodpovědné za rezistenci většiny pseudomonád rezistentních k imipenemu). Neinhibuje betalaktamázy třídy B (metalobetalaktamázy) ani D (např. OXA-48). Imipenem/relebaktam nemá aktivitu na CRAB.

Pozn.: rezistence pseudomonád k imipenemu je způsobena chromozomálně kódovanou produkcí AmpC (= enzym třídy C, který mají nyní již prakticky všechny pseudomonády) nebo ztrátou vstupního porinu OprD pro imipenem.

2. Dávkování

Dávkování u dospělých

Dávkování pro dospělé je 0,5/0,5/0,25 g i.v. každých 6 hodin, infuze má trvat 30 minut.

Tabulka č. 11 Dávkování imipenemu/cilastatinu/relebaktamu u renální a jaterní insuficience, dospělí (SPC Recarbrio, Sanford Guide)

Clearance kreatininu	dávka
60-89 ml/min	0,4/0,4/0,2 g každých 6 hodin
30-59 ml/min	0,3/0,3/0,15 g každých 6 hodin
15-29 ml/min	0,2/0,2/0,1 g každých 6 hodin
<15 ml/min	nejsou data
Intermitentní dialýza	0,2/0,2/0,1 g každých 6 hodin
CRRT*	nejsou data
Jaterní poškození	dávka se neupravuje

*Kontinuální náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy), dávkování závisí na průtoku dialyzačního roztoku a ultrafiltraci.

Dávkování u dětí

Přípravek není schválen pro použití u dětí, v jedné studii fáze 1 byla použita jednorázová dávka 15 mg/kg imipenemu, 15mg/kg cilastatinu a 7,5 mg/kg relebaktamu (Bradley JS et al, 2023).

3. Klinické studie

Studie PN003 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená fáze 2 porovnávající imipenem/relebaktam s imipenem samotným v léčbě komplikovaných infekcí močových cest. K imipenemu dostávali pacienti 250 mg relebaktamu (n=67) nebo 125 mg relebaktamu (n=71) nebo placebo (n=75). Mikrobiologické eradikace bylo dosaženo v jednotlivých ramenech v 95,5 % vs 98,6 % vs 98,7 %, klinický efekt byl zaznamenán v 97,1 % vs 98,7 % vs 98,8 % (Sims M, 2017).

PN004 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie léčby komplikované nitrobršní infekce (zejména se jednalo o komplikované apendicitidy v 53 % a komplikované cholecystitidy v 17 %) s rameny: imipenem + relebaktam 250 mg (n=81) nebo + relebaktam 125 mg (n=86) nebo + placebo (n=83). Ve všech větvích bylo dosaženo shodného klinického efektu 96,3 % vs 98,8 % vs 95,2 % (Lucasti C, 2016).

Studie RESTORE-IMI 2 byla randomizovaná a dvojitě zaslepená studie fáze 3 porovnávající imipenem/cilastatin/relebaktam (v dávce 500/500/250 mg, n=264) s piperacilin/tazobaktamem (4 g/500 mg, n=267) podávaných každých 6 hodin v léčbě nozokomiálních pneumonií (HAP/VAP), vždy v kombinaci s linezolidem. Prokázala noninferioritu IMI/REL k piperacilin/tazobaktamu: 28denní mortalita ze všech příčin byla 15,9 % vs 21,3 %; u Enterobacterales 11,8 % vs 19,7 %, u pseudomonád naopak 33,3 % vs 12,0 % (Titov I, 2021).

Nevelká randomizovaná dvojitě zaslepená deskriptivní studie fáze 3 RESTORE-IMI 1 (Motsche J, 2020) zahrnovala 47 pacientů se závažnými karbapenem rezistentními infekcemi (HAP/VAP, cUTI nebo cIAI vyvolané kmeny rezistentními k imipenemu, ale citlivými vůči imipenem/relebaktamu a kolistinu), u kterých selhala předchozí léčba. V kontrolní větvi, ve které byla podávána kombinace imipenemu s kolistinem, byla výsledkem horší klinická odpověď (71,4 % vs 40,0 %), vyšší 28denní mortalita ze všech příčin (9,5 % vs 30,0 %) a vyšší nefrotoxicita (10,3 % vs 56,3 %).

F. MEROPENEM/VABORBAKTAM

Vaborbaktam je boronová kyselina, která inhibuje betalaktamázy třídy A a chrání tak meropenem před degradací některými serinovými enzymy, např. KPC (včetně těch, které jsou rezistentní k ceftazidimu/avibactamu). Vaborbaktam inhibuje také betalaktamázy třídy C, ale proti těm je meropenem stabilní sám o sobě. Nechrání proti karbapenemázám ze třídy D (OXA-48) ani metalobetalaktamázám. Nezlepšuje také účinnost proti rezistentním pseudomonádám.

Schválenou indikací jsou komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy, komplikované intraabdominální infekce a nozokomiální pneumonie včetně ventilátorových (HAP, VAP) u dospělých pacientů (včetně bakterémie provázející tyto infekce). Další indikací je léčba infekcí způsobených aerobními gramnegativními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými terapeutickými možnostmi. Jde tedy také o záložní antibiotikum.

1. Spektrum účinnosti, rezistence

Účinnost meropenemu s vaborbaktamem zahrnuje producenty AmpC, ESBL a karbapenemáz třídy A (KPC). Účinek proti nefermentujícím tyčkám (*Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp.) je stejný, jako u samotného meropenemu. Rezistence vzniká kombinací různých mechanismů

2. Dávkování

Dávka pro dospělé je 4 g (2 g meropenemu a 2 g vaborbaktamu) každých 8 hodin, délka infuze by měla být 3 hodiny. Redukci dávky u renální insuficience uvádí tabulka č. 12.

Tabulka č. 12 Dávkování meropenemu/vaborbaktamu u renální a jaterní insuficience, dospělí
(SPC Vaborem, Sanford Guide)

Clearance kreatininu	dávka
20-39 ml/min	1 g + 1 g každých 8 hodin
10-19 ml/min	1 g + 1 g každých 12 hodin
<10 ml/min	0,5 g + 0,5 g každých 12 hodin; v případě HD dávka po jejím skončení
Intermitentní dialýza	nejsou data
CRRT*	nejsou data
Jaterní poškození	není nutná úprava dávky

*Kontinuální náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy), dávkování závisí na průtoku dialyzačního roztoku a ultrafiltraci.

Dávkování u dětí

Přípravek není schválen pro použití u dětí, v některých zdrojích je navrženo dávkování 40 mg/kg meropenemu a 40 mg/kg vaborbaktamu každých 8 hodin (Chiotos K, 2020).

3. Klinické studie

V randomizované dvojité zaslepené studii fáze 3 s názvem Tango I bylo 550 pacientů s komplikovanou infekcí močových cest včetně pyelonefritidy randomizováno k léčbě meropenem 2 g + vaborbaktam 2 g nebo piperacilin 4 g + tazobaktam 0,5 g podávaných každých 8 hodin. Nejčastějšími původci byla *E. coli* a *K. pneumoniae*. K mikrobiologické eradikaci došlo u léčených meropenemem/vaborbaktamem častěji (66,7 % vs 57,7 %). Při hodnocení kombinovaného kritéria klinického efektu a mikrobiologické eradikace byla prokázána noninferiorita meropenemu/vaborbaktamu 98,4 % vs 94,0 % (Kaye KS, 2018).

Tango 2 byla randomizovaná multicentrická open-label studie fáze 3 u pacientů s infekcí vyvolanou karbapenem rezistentními enterobakteriemi. Jednalo se o komplikované infekce močových cest, nozokomiální / ventilátorové pneumonie, bakterémie, komplikované nitrobršíšní infekce. Rezistence ke karbapenemům byla definována jako MIC >1 mg/l k meropenemu. Meropenem/vaborbaktam se podával v dávce 2 g + 2 g po 8 hodinách, komparátory byly (samostatně či v kombinaci) kolistin, karbapenemy, aminoglykosidy, tigecyklin nebo ceftazidim/avibactam. Meropenem/vaborbaktam byl klinicky účinnější (64,3 % vs 33,3 %), mortalita ve 28. den byla nižší (17,9 % vs 33,3 %), mikrobiologická eradikace byla častější (64,3 % vs 40,0 %) (Wunderink RG, 2018).

II. NEBETALAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA

G. AMINOGLYKOSIDY: GENTAMICIN, AMIKACIN, TOBRAMYCIN, PLAZOMICIN

Aminoglykosidy jsou baktericidní antibiotika s účinkem na gramnegativní bakterie. V ČR je dostupný gentamicin, amikacin a tobramycin. Jsou schváleny k léčbě závažných infekcí vyvolaných citlivými bakteriemi, pokud jsou méně toxická antimikrobiální agens neúčinná. Indikace zahrnují nozokomiální infekce dolních cest dýchacích včetně pneumonie, intraabdominální infekce včetně peritonitidy, komplikované a rekurentní infekce močových cest, infekce kůže a měkkých tkání včetně infekcí špatně se hojících ran, bakteriální endokarditidy a bakteriemie souvisejícími s předchozími diagnózami.

Většinou se podávají v kombinaci s jinými účinnými antibiotiky (typicky s betalaktamy). V monoterapii je možné použít aminoglykosidy k léčbě infekcí močových cest.

Plazomicin (semisyntetický aminoglykosidový derivát sisomicinu) je stabilní v přítomnosti aminoglykosid-modifikujících enzymů (AME) a má vyšší účinnost ve srovnání s gentamicinem a amikacinem u gramnegativních bakterií včetně acinetobakterů (García-Salguero C, 2015). V USA je od roku 2018 schválen k léčbě dospělých pacientů s komplikovanými infekcemi močových cest. V ČR zatím registrován není.

1. Spektrum účinku, rezistence

Aminoglykosidy se primárně vážou na 30S podjednotku ribozomu, kde inhibují proteosyntézu. Mechanismů antibakteriálního účinku je ale zřejmě více (např. působení na buněčnou membránu, generace kyslíkových radikálů atd).

Aminoglykosidy působí na většinu aerobních gramnegativních bakterií, včetně některých problematických multirezistentních kmenů (producentů ESBL, AmpC či karbapenemáz, DTR-PA, CRAB). Amikacin má obecně širší spektrum účinku. Gentamicin není vhodný u pseudomonádových infekcí, kde by měl být užíván amikacin nebo tobramicin. Přirozeně rezistentní jsou *B. cepacia* a *S. maltophilia*.

K rezistenci dochází enzymovou modifikací, efluxem, sníženou expresí porinů a modifikací cílového místa (16S rRNA).

Plazomicin má vůči MDR *P. aeruginosa* aktivitu srovnatelnou s dalšími aminoglykosidy, ale vykazuje signifikantně vyšší aktivitu vůči *Acinetobacter* sp. s produkcí oxacilináz (serinové betalaktamázy třídy D). Některé oxacilinázy mají karbapenemázovou aktivitu a, s výjimkou OXA-48, jsou typické právě pro acinetobaktery (zejména *A. baumannii*). Plazomicin tedy představuje další antibiotikum s možným použitím u CRAB (Bassetti M, 2018).

2. PK/PD, nežádoucí účinky a lékové interakce

Jedná se o baktericidní antibiotika s účinkem závislým na koncentraci (C_{max}/MIC). Dávkování aminoglykosidů uvedená v SPC se u závažných infekcí považují za nedostatečná. Novější doporučení EUCAST uvádí pro gentamicin dávku 6-7 mg/kg i.v. jednou denně, amikacin je 4x méně účinný oproti gentamicinu a dle PK/PD modelování by denní dávka měla být 25-30 mg/kg (EUCAST, 2020).

Nežádoucí účinky spočívají zejména v nefrotoxicitě a ototoxicitě. Prevencí těchto nežádoucích účinků (zejména nefrotoxicity) je podání aminoglykosidů v jedné denní dávce a individualizace dávky dle monitorace plazmatických koncentrací před podáním (údolní koncentrace, *trough concentration*, u gentamicinu <2 mg/l, u amikacinu <10 mg/l). Podání jednou denně je již standardem, jelikož má i vyšší klinickou účinnost.

Lékové interakce jsou s dalšími potenciálně nefrotoxickými léky. Při současném podání s léky inhibující neuromuskulární přenos může dojít ke klinicky významné nervosvalové bloádě s rizikem respirační paralýzy. Chemická inkompatibilita je popsána s betalaktamy.

Nežádoucí účinky a lékové interakce plazomicinu se neliší od jiných aminoglykosidů.

3. Dávkování

Dávkování u dospělých

- gentamicin: 6-7 mg/kg i.v. jednou denně; u cystitidy 3 mg/kg i.v. jednorázově; intratékálně off-label 4-8 mg jednou denně

- amikacin: 25-30 mg/kg i.v. jednou denně; u cystitidy 15 mg/kg i.v. jednorázově; intratékálně off-label 30 mg jednou denně
- tobramycin: 6-7 mg/kg i.v. jednou denně; u cystitidy 3 mg/kg i.v. jednorázově; intratékálně off-label 4-8 mg jednou denně
- plazomicin: 15 mg/kg i.v. v jedné denní dávce

Dávkování u dětí

- gentamicin: novorozenci 4-7 mg/kg tělesné hmotnosti i.v. jednou denně, kojenci a batolata 4,5-7,5 mg/kg i.v. jednou denně, od dovršených 2 let věku dávkování jako u dospělých (podrobnosti viz SPC)
- amikacin: 15-20 mg/kg tělesné hmotnosti/den (podrobnosti viz SPC)
- tobramycin: děti starší než 1 týden, 6-7,5 mg/kg i.v. jednou denně (podrobnosti viz SPC)
- plazomicin: není schválen, nejsou data

Délka infuze: 30 min.

Dávkování při renální insuficienci je individuální, dle monitorace plazmatických koncentrací a konzultace klinického farmaceuta. Orientační doporučení jsou uvedena v tabulce č. 13. U jaterní insuficience není nutná úprava dávky.

Tabulka č. 13: Dávkování aminoglykosidů u renální insuficience (Sanford Guide)

Clearance kreatininu	gentamicin	amikacin
60-80 ml/min	4 mg/kg á 24 hodin	12 mg/kg á 24 hodin
40-60 ml/min	3,5 mg/kg á 24 hodin	7,5 mg/kg á 24 hodin
30-40 ml/min	2,5 mg/kg á 24 hodin	4 mg/kg á 24 hodin
20-30 ml/min	4 mg/kg á 48 hodin	7,5 mg/kg á 48 hodin
10-20 ml/min	3 mg/kg á 48 hodin	4 mg/kg á 48 hodin
<10 ml/min	2 mg/kg á 72 hodin	3 mg/kg á 72 hodin
Intermitentní dialýza	viz řádek výše + po dialýze	viz řádek výše + po dialýze
CRRT*	nejsou data	nejsou data

*Kontinuální náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy).

4. Klinické studie

Randomizovaná dvojité zaslepená studie prokázala non-inferiotu plazomicinu (15 mg/kg 1x denně) v porovnání s meropenemem 1 g á 8 hod. v léčbě dospělých pacientů s cUTI (Wagenlehner FME, 2019). Ve studii amerických autorů byly kmeny produkující beta-laktamázy až na výjimky citlivé na plazomicin, a to včetně kmenů rezistentních na konvenční aminoglykosidy (Zhang Y, 2017).

H. FOSFOMYCIN

Jedná se o derivát kyseliny fosfonové, který inhibuje stavbu buněčné stěny. Aktivním transportem (dvěma transportními systémy) se dostává do buňky a zde ireverzibilně blokuje enzym enolpyruvyl transferázu, která katalyzuje první krok syntézy peptidoglykanu (N-acetylmuramové kyseliny). Parenterální forma je fosfomycinum dinatricum, orální forma je fosfomycinum trometamolum.

Parenterální fosfomycin je indikován pro všechny věkové skupiny, pro závažné infekce, kde není jiná antibiotická léčba vhodná, dle SPC pro následující infekce:

- komplikované infekce močových cest
- infekční endokarditida
- infekce kostí a kloubů
- nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání
- bakteriální meningitida
- komplikované intraabdominální infekce
- bakteriemie, která se vyskytne ve spojení s některou z výše uvedených infekcí nebo u níž existuje podezření, že by s ní mohla být spojena

SPC přípravku uvádí, že vzhledem k nedostatku odpovídajících randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení jsou v případě některých z uvedených indikací dostupné pouze omezené klinické údaje podporující intravenózní podávání fosfomycinu. Navíc byly podávány různé dávkovací režimy a údaje z klinických hodnocení žádný z režimů s intravenózním podáváním dostatečně nepodporují. Doporučuje se volit fosfomycin k léčbě uvedených indikací pouze pokud je podávání antibakteriálních přípravků, které se běžně doporučují pro počáteční léčbu takových infekcí, považováno za nevhodné.

Riziko selekce rezistence a potřeba kombinované léčby. In vitro bylo zjištěno, že u fosfomycinu dochází k rychlé selekci rezistentních mutací. Se selekcí rezistence bylo v klinických studiích spojováno i intravenózní podávání samotného fosfomycinu. Pokud je to tedy možné, doporučuje se podávat fosfomycin jako součást kombinovaného antibakteriálního léčebného režimu, aby se snížilo riziko selekce rezistence.

Perorální fosfomycin je schválen

- k léčbě akutní nekomplikované cystitidy u dospělých a dospívajících žen ve věku >12 let
- jako perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty u dospělých mužů.

Off label se používá perorální fosfomycin k léčbě infekcí močových cest způsobených různými multirezistentními bakteriemi, včetně některých producentů ESBL a karbapenemáz (Neuner EA, 2012). Off label je také použití u dětí <12 let.

1. Spektrum účinnosti, rezistence

Široké spektrum fosfomycinu zahrnuje grampozitivní i gramnegativní bakterie: stafylokoky, včetně MRSA a koaguláza negativních (mimo *S. saprophyticus*); enterokoky (*E. faecalis* a *E. faecium*) včetně VRE (méně spolehlivě); enterobakterie včetně některých producentů ESBL a karbapenemáz: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providentia rettgeri*; *Pseudomonas aeruginosa* včetně MDR kmenů (je třeba počítat s vyššími MIC); anaerobní grampozitivní infekce: *Fusobacterium* sp., *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., u clostridií je nutné stanovení citlivosti. Gramnegativní anaerobní bakterie (*Bacteroides* sp.) jsou rezistentní. Přirozeně rezistentní jsou *S. saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Morganella morganii*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* sp., *Mycoplasma* sp.

Mechanismy rezistence jsou četné, za nejvýznamnější se považují:

- chromozomální, postihuje oba transportní mechanismy a snižuje koncentraci léku v buňkách; je klinicky nejvýznamnější

- plasmidy nebo chromozom nesou gen rezistence fosA, vyskytuje se u gramnegativních bakterií a kóduje glutathion-S-transferázu, která připojí k fosfomycinu glutathion a tím jej inaktivuje (Ito R, 2017).

2. PK/PD, nežádoucí účinky a lékové interakce

Po orálním podání se rychle vstřebává s biologickou dostupností okolo 30-40 % v závislosti na příjmu potravy. Vrcholné hladiny dosáhne za 2-4 hodiny po užití a detekovatelná je 48 hodin. Fosfomycin vykazuje lineární farmakokinetiku v závislosti na dávce. Prakticky se neváže na plazmatické bílkoviny (0-2 %). Je hydrofilní, distribuční objem je asi 0,3 l/kg a zahrnuje tak všechnu extracelulární tekutinu. U obézních jsou koncentrace v plazmě sníženy jen málo, ale koncentrace ve tkáních klesají až na polovinu. Fosfomycin významně proniká do tkání a obtížně dostupných kompartmentů (např. do kostí, CNS), jelikož se jedná o malou molekulu. Působí také intracelulárně v leukocytech. Baktericidní účinek si zachovává v kyselém i v anaerobním prostředí (např. v abscesu), eradikuje patogeny v biofilmu. Není metabolizován a nezměněný je vylučován v aktivní formě převážně glomerulární filtrací.

Účinek fosfomycinu je závislý na čase nad MIC a koncentrace léku by měla být nad MIC po 40-50 % dávkovacího intervalu. Vzhledem k riziku rozvoje rezistence v průběhu terapie se používá vždy (s výjimkou infekcí močových cest) v kombinaci s jiným antibiotikem. Aditivní či synergický účinek fosfomycinu je doložen pro penicilinová a cefalosporinová antibiotika, glykopeptidy, daptomycin, linezolid, aminoglykosidy, ciprofloxacin, karbapenemy, rifampicin, tigecyklin, kolistin. U MDR *P. aeruginosa* zvyšuje kombinace s ceftazidim/avibaktamem nebo s meropenemem baktericidní účinek.

Nežádoucí účinky zahrnují minerálové poruchy (hypernatrémie, hypokalémie) pro vysoký obsah sodíku v přípravku (14,5 mmol natria v 1 g fosfomycinu), poruchy chuti (dysgeusia), nauzeu, průjem, bolesti hlavy, vyrážku; obvykle nejsou důvodem k přerušení léčby. Přípravek není nefrotoxický. Pro přípravu infuze se používá 5% roztok glukózy, nikoliv fyziologický roztok, aby se ještě více nezvyšoval obsah sodíku v infuzi. Nejsou známy klinicky významné lékové interakce. Alergické reakce nejsou časté a zkřížené alergie se nevyskytují.

3. Dávkování

Tabulka č. 14: Dávkování fosfomycinu (SPC Fomicyt, SPC Urifos, Sanford Guide, Johns Hopkins Guide)

Infekce	Dospělí, clearance kreatininu		Děti 1–12 let	Děti do 1 roku
	>50 ml/min	<50ml/min*		
Nekomplikovaná cystitida	3 g p.o. jednorázově		2 g p.o.** jednorázově	1 g p.o.** jednorázově
Komplikovaná cystitida	3 g p.o. každých 48 hodin	3 g p.o. každých 72 hodin, u HD po skončení	2 g p.o.** každých 48 hodin	1 g p.o.** každých 48 hodin
Systémové infekce	4 g i.v. každých 8 hodin	viz tabulka č. 15	viz SPC	
Systémové infekce závažné	8 g i.v. každých 8 hod			

*Při renální insuficienci se snižuje vylučování do moče a není proto spolehlivě zajištěno dosažení adekvátní terapeutické koncentrace. **Použití p.o. je u dětí <12 let je off label.

Orální fosfomycin se podává v léčbě nekomplikované cystitidy jednorázově v dávce 3 g. V případě nitrožilní aplikace u systémových infekcí dospělých a dětí starších 12 let s hmotností nad 40 kg se aplikuje 12-24 g denně rozdělených do 2-3 dávek, infuze má trvat 4 hodiny. Denní dávka 12 g je určena pro méně závažné infekce, s vyřešeným zdrojem, dobrou citlivostí. U závažnějších infekcí je vhodná nasycovací dávka 24 g první den a následně 12 g denně. Vysoké dávkování 24 g denně se volí u těžké život ohrožující infekce včetně sepse a septického šoku, pro obtížně dostupná místa (CNS, absces, biofilm), bakteriální kmen MDR/XDR, s vyšší MIC.

Tabulka č. 15 Redukce dávek fosfomycinu u renální insuficience (SPC Fomicyt)

Clearance kreatininu	Doporučená denní dávka (% obvyklé dávky)
30–40 ml/min	70 % ve 2-3 dávkách
20–30 ml/min	60 % ve 2-3 dávkách
10-20 ml/min	40 % ve 2-3 dávkách
<10 ml/min	20 % v 1-2 dávkách
Intermitentní dialýza	2 g na konci dialýzy
CRRT*	100 %

*Kontinuální náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy), dávkování závisí na průtoku dialyzačního roztoku a ultrafiltraci.

4. Klinické studie

V léčbě nekomplikované cystitidy byl účinek fosfomycinu nižší ve srovnání s 5denní léčbou nitrofurantoinem (Huttner A, et al, 2018), v jiné studii byl účinek srovnatelný se 7denní léčbou nitrofurantoinem (Stein GE, 1999). Meta-analýzy dostupných studií nenašly rozdíl mezi fosfomycinem a jinými antibiotiky v léčbě cystitidy (Cai T, 2020; Falagas ME, 2010).

Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze 2/3 s názvem ZEUS porovnávala fosfomycin (6 g) s piperacilinem/tazobaktamem (4,5 g) podávané intravenózně každých 8 hodin v léčbě komplikovaných infekcí močových cest (včetně pyelonefritidy) po dobu 7 dnů. U 465 randomizovaných pacientů prokázala non-inferioritu fosfomycinu: kompozitního ukazatele klinického vyléčení a mikrobiologické eradikace bylo dosaženo v 64,7 % vs 54,5 %, klinická účinnost byla 90,8 % vs 91,6 % (Kaye KS, 2019).

Přehledové články španělských autorů shrnují dostupné informace o použití parenterálního fosfomycinu u infekcích způsobených multirezistentními gramnegativními bakteriemi (Ramos JR, 2019; Diez-Aguilar M, 2019).

I. KOLISTIN

Kolistin je polymyxinové antibiotikum (polymyxin E) se širokým spektrem účinku na gramnegativní bakterie včetně většiny multirezistentních a extenzivně rezistentních kmenů.

Kolistin podaný intravenózně je schválen u dospělých a dětí včetně novorozenců k léčbě závažných infekcí způsobených vybranými aerobními gramnegativními patogeny u pacientů s omezenými možnostmi léčby. Kolistin podaný inhalačně je také schválen k léčbě chronických plicních infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* u dospělých a pediatrických pacientů s cystickou fibrózou.

1. Spektrum účinnosti, rezistence

Kolistin odebírá horčík a kalcium lipidům zevní membrány gramnegativních bakterií. Tím je destabilizuje a detergentním účinkem vede k porušení struktury a funkce membrány s únikem buněčného obsahu a lýzou bakteriální buňky. Kolistin má zřejmě i další mechanismy účinku. Konečným důsledkem je smrt bakteriální buňky.

Kolistin je účinný proti Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* sp. Přirozeně rezistentní jsou *Burkholderia cepacia*, *Proteus* sp., *Providencia* sp., *Serratia* sp., *Morganella morganii* a *Hafnia alvei*. Neúčinkuje na grampozitivní a anaerobní bakterie.

Rezistence vzniká zejména modifikací lipopolysacharidů, dále se uplatňuje ztráta exprese polysacharidu, stabilizace zevní buněčné membrány a eflux. Geny rezistence jsou většinou lokalizovány na chromozomu, gen *mcr* je umístěn na plasmidech.

2. PK/PD, nežádoucí účinky a lékové interakce

Kolistin má baktericidní účinek. Hlavní PK/PD parametr je AUC/MIC. Optimální plazmatická koncentrace kolistinu v ustáleném stavu je 2 mg/l.

Nežádoucí účinky mohou být závažné:

- nefrotoxicita (u cca 15 % pacientů) s (většinou) reverzibilní akutní tubulární nekrózou závisí na dávce a délce podávání, riziko je vyšší při podávání dalších nefrotoxických léčiv
- neurotoxicita (u cca 3 % pacientů) se může objevit již v prvních dnech léčby, závisí na dávce a rychlosti infuze, zahrnuje závratě, bolesti hlavy, zmatenost, ataxii, poruchy vidění, parestézie, svalovou slabost (neuromuskulární blokádu) a exacerbaci myasthenia gravis.

Lékové interakce jsou popsány u nefrotoxických léčiv (vankomycin, aminoglykosidy, amfotericin B, kontrastní látka). Riziko nervosvalové blokády je vyšší při současném podání aminoglykosidů, makrolidů, fluorochinolonů či myorelaxancií.

3. Dávkování

Kolistin se podává v neaktivní formě jako prodrug colistin methanesulphonate (CMS), musí dojít ke konverzi na účinný kolistin. V Evropě se vyjadřuje dávkování kolistinu v mezinárodních jednotkách (IU) CMS, v USA jako mg CBA (colistin base activity). 1 mg CBA odpovídá 30 000 IU CMS, 34 mg CBA je 1 MIU CMS.

Dávkování u dospělých

Dávkování kolistinu je dnes výrazně vyšší než v minulosti, obvykle se doporučuje nasycovací dávka 9 MIU následovaná 3 MIU každých 8 hodin. Infuze se podává po dobu 30-60 minut. Doporučené dávkování u renální insuficience je v tabulce č. 16.

Dávkování u dětí

U dětí je doporučena denní dávka 75 000-150 000 IU/kg, rozdělená do 3 dávek. U dětí nejsou dostupné informace o výši nasycovací dávky.

Kolistin lze podat i lokálně:

- intratekálně/intraventrikulárně 150 000 IU/den v jedné dávce u dospělých pacientů
- inhalačně 1 MIU každých 8 hodin u dospělých a 0,5-1 MIU každých 12 hodin u dětí

Doporučení pro optimální dávkování kolistinu se vyvíjejí, navíc existují různá doporučení pro USA (FDA) a pro Evropu (EMA). V roce 2019 bylo publikováno konsenzuální mezinárodní doporučení pro dávkování polymyxinů (Tsuji BT, et al, 2019), které je podrobnější a v detailech

se liší od informací uvedených v SPC. Pro nastavení optimálního dávkování kolistinu u konkrétního pacienta je vhodná konzultace klinického farmaceuta.

Tabulka 16: Dávkování kolistinu u renální insuficience, dospělí (SPC Colomycin)

Clearence kreatininu	Denní dávka (nasyčovací dávka se podává vždy, bez ohledu na renální insuficienci)
> 50 ml/min	9,0 MIU/den ve 3 dávkách
50-31 ml/min	5,5-7,5 MIU/den ve 2 dávkách
30-10 ml/min	4,5-5,5 MIU/den ve 2 dávkách
<10 ml/min	3,5 MIU/den ve 2 dávkách
Intermitentní dialýza	dny mimo dialýzu: 2,25 MIU/den ve 2 dávkách, dny s dialýzou: 3 MIU/den, ve 2 dávkách, podává se po provedení dialýzy
CRRT*	Stejně jako u pacientů s normální funkcí ledvin. Doporučuje se dávkování třikrát denně.

*Kontinuální náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy), dávkování závisí na průtoku dialyzačního roztoku a ultrafiltraci, většinou jsou potřeba vyšší dávky než u pacientů s normální funkcí ledvin (doporučení mimo SPC).

4. Klinické studie

Z dostupných studií lze usuzovat na nižší účinnost a vyšší toxicitu polymyxinů ve srovnání s novými betalaktamy v léčbě infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi s produkcí karbapenemáz (Tamm PD, 2023). Pro kombinační léčbu s dalšími antibiotiky nejsou jednoznačná data. V randomizované klinické studii nebyla prokázána vyšší účinnost kombinace kolistinu s meropenemem v porovnání s monoterapií kolistinem v léčbě karbapenem rezistentních gramnegativních infekcí (Paul M, 2018).

J. TIGECYKLIN

Jedná se o bakteriostatické širokospektré glycyklinové antibiotikum pro parenterální podání.

Je schválen jako alternativní antibiotikum (v situacích, kdy nejsou jiná antibiotika vhodná) k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od osmi let s následujícími infekcemi:

- komplikované infekce kůže a měkkých tkání s vyloučením infekcí diabetické nohy
- komplikované intraabdominální infekce

Off-label se používá k léčbě infekcí způsobených různými multirezistentními grampozitivními (např. VRE, MRSA), gramnegativními (např. CRAB, CRE) či anaerobními bakteriemi (např. *C. difficile*), u závažných infekcí většinou v kombinaci s jinými antibiotiky. V monoterapii nelze použít k léčbě sepse či endokarditidy pro nízké sérové koncentrace a vyšší riziko selhání a úmrtí ve srovnání s komparátory. Nevhodný je také u nozokomiálních pneumonií (HAP/VAP).

1. Spektrum účinnosti, rezistence

Tigecyklin je účinný proti grampozitivním baktériím (včetně MRSA a VRE) a gramnegativním baktériím (včetně řady producentů ESBL, karbapenem rezistentních enterobaktérií, *Acinetobacter* sp. a *Stenotrophomonas* sp.). Není účinný proti *P. aeruginosa*, *M. morganii*, *Proteus* sp., *Providencia* sp., *S. marcescens*. Je aktivní proti řadě anaerobů včetně *C. difficile*.

Tigecyklin je odolný proti některým mechanismům rezistence typickým pro doxycyklin (ribozomální ochrana a eflux). Rezistence na tigecyklin vzniká zejména nadměrnou expresí efluxních pump.

2. PK/PD, nežádoucí účinky a lékové interakce

Vzhledem k významnému průniku do tkání a velkému distribučnímu objemu dosahuje jen nízkých sérových koncentrací. Účinek je bakteriostatický. PK/PD parametr charakterizující účinek tigecyklinu je AUC/MIC.

Nejvýznamnější nežádoucí účinky tigecyklinu jsou nauzea a zvracení, zejména při vyšším dávkování. Mezi další nežádoucí účinky patří alergické reakce, fototoxicita, pankreatitida, hepatotoxicita, hyperbilirubinémie, koagulopatie a elevace urey. Lékové interakce nejsou časté, může dojít ke snížení účinku perorálních kontraceptiv či digoxinu a zvýšení účinku warfarinu či takrolimu, methotrexátu, lithia.

Kontraindikací je použití v těhotenství pro negativní vliv na růst kostí a u dětí do 8 let věku pro hyperpigmentaci tkání, hypoplázii enamelu zubů, pokud benefit nepřevyšuje potenciální rizika.

3. Dávkování

Dávkování u dospělých

Dávkování dle SPC (100 mg úvodní dávka, následovaná 50 mg každých 12 hodin) se u závažnějších infekcí považuje za nedostatečné, v dávce 100 mg se proto pokračuje každých 12 hodin po celou dobu léčby. Na úvod lze podat i zvýšenou nasycovací dávku 200 mg. V případě renální insuficience zůstávají dávky stejné. Opatrnosti je třeba u závažného jaterního postižení, kdy u jaterní cirhózy Child Pugh C se v nezbytných případech po úvodní dávce 100mg pokračuje dávkami 25mg. Infuze má trvat 30-60 minut, dávka 200 mg po dobu 2 hodin.

Dávkování u dětí

Děti ve věku 8 až <12 let: 1,2 mg/kg tigecyklinu každých 12 hodin intravenózně (max. 50 mg každých 12 hodin). Dospívající ve věku 12 až <18 let: 50 mg tigecyklinu každých 12 hodin.

4. Klinické studie

FDA formulovala v roce 2010 varování, že analýza studií ukázala zvýšené riziko mortality u tigecyklinu ve srovnání s komparátory v léčbě nemocniční a ventilátorové pneumonie, komplikovaných nitrobršních infekcí a infekcí diabetické nohy, a to 4 % (150/3788) vs 3 % (110/3646). Dodatečné studie byly analyzovány v roce 2013 a ukázaly opět vyšší mortalitu u tigecyklinu: 2,5 % (66/2640) vs 1,8 % (48/2628). Příčina zvýšeného podílu úmrtí není známá, ale byla většinou spojena se zhoršením infekce či vznikem komplikací základní infekce. Tigecyklin by proto neměl být používán jako monoterapie první volby u závažných infekcí, resp. měl by být použit jen tehdy, pokud není k dispozici jiná alternativa.

Metaanalýza klinických studií (Cai Y, 2011) ukázala non-inferioritu ke komparátorům. Studie zkoumající monoterapii tigecyklinem u nozokomiální pneumonie vyvolané enterobakteriemi produkujícími ESBL u kriticky nemocných pacientů (Yu WL, 2020) ukázala suboptimální účinnost, a to zvláště u infekcí *K. pneumoniae*.

5. Poznámky k dalším tetracyklinovým a glycylycyklinovým antibiotikům

Minocyklin ve vysokých dávkách a kombinaci s dalším antibiotikem má srovnatelnou účinnost vůči CRAB s tigecyklinem (ve vysokých dávkách v kombinaci s dalším antibiotikem). Obdobně jako tigecyklin způsobuje nauzeu (20–50 %) a má i řadu dalších závažných nežádoucích účinků.

Omadacyklin působí vůči CRAB a ESBL kmenům, výhodou je možnost podání per os. Dávkování u dospělých: i.v. úvodní dávka 200 mg, následovaná dávkou 100 mg každých 24 hodin; p.o. 450mg jednou denně první a druhý den, v další dny 300 mg každých 24 hodin. V současnosti není v ČR dostupný.

Eravacyklin působí také vůči CRAB a ESBL kmenům; byl stejně účinný jako karbapenemy u komplikovaných nitrobršních infekcí (Solomkin J, 2019). Je strukturálně odvozený od tigecyclinu s cílem dosáhnout vyšší účinnosti a nižšího výskytu nežádoucích účinků. Dávkování u dospělých: 1mg/kg každých 12 hodin. V současnosti není v ČR dostupný.

Pre-klinická data ukazují nižší účinnost omadacyklinu a eravacyklinu ve srovnání s tigecyklinem a minocyklinem vůči CRAB, PK/PD profil omadacyklinu naznačuje velmi omezenou vůči CRAB.

Porovnání klinického spektra tetracyklinů a glycylycyklinů je uveden v tabulce č. 17.

Tabulka č. 17: Spektrum účinku tetracyklinů a glycylycyklinů

Bakterie	Doxy- cyklin	Mino- cyklin	Tige- cyklin	Omada- cyklin	Erava- cyklin
Stafylokoky vč. MRSA, streptokoky, enterokoky	+	+	+	+	+
VRE	+/-	+/-	+	+	+
AmpC	+/-	+/-	+	+	+
ESBL	+/-	+/-	+	+	+
CRE	+/-	+/-	+/-	+/-	+
NDM	+/-	+/-	+	+/-	+
Acinetobacter vč. CRAB	+/-	+	+	+/-	+/-
Stenotrophomonas sp.	+	+	+	+	+
Pseudomonas aeruginosa	-	-	-	-	-

Tabulka č. 18: Přehled antibiotik, indikace a obvyklé dávkování u MDR gramnegativních infekcí u dospělých

Antibiotikum	Indikace: typ rezistence / enzymatické produkce	Obvyklá dávka u dospělého s MDR gramnegativní infekcí	Dávkovací interval (hodin)	Délka infuze (v hodinách)
Penicilinová antibiotika				
Ampicilin/sulbaktam	CRAB	4 g/2 g až 6 g/3 g (lehčí infekce 2 g/1 g)	8 (6)	4 (event. kontinuálně)
Cefalosporiny				
Cefepim	AmpC	2 g (cystitida: 1 g)	8 (12)	3
Cefepim/enmetazobaktam	AmpC, ESBL	2 g/0,5 g	8	2
Cefiderokol (1 g)	CRE, DTR-PSAE CRAB, Stenotrophomonas	2 g	8	3

Ceftazidim/avibaktam	CPE (KPC, OXA-48), DTR-PSAE	2 g/ 0,5 g	8	2
Ceftolozan/tazobaktam	DTR-PSAE	1 g/0,5 g až 2 g/1 g	8	1 (-3)
Aztreonam/avibaktam	CPE (KPC, OXA-48, NDM), DTR-PSAE	1,5 g/0,5 g*	6	3
Karbapenemy				
Ertapenem	AmpC, ESBL	1 g	(12-) 24	0,5
Imipenem/cilastatin	AmpC, ESBL	0,5 g/0,5 g	6	0,5 - 3
Imipenem/cilastatin/relebaktam (500 mg / 500 mg / 250 mg)	CPE (KPC), DTR-PSAE	1,25 g (0,5/0,5/0,25 g)	6	0,5
Meropenem	ESBL, AmpC	1 g NEBO 2 g	6 NEBO 8	0,5 - 3
Meropenem/vaborbaktam	CPE (KPC)	2 g /2 g	8	3
Polymyxin E				
Kolistin (1 MIU)	CPE, DTR-PSAE, CRAB	3-4 MIU***	8	1
Fluorochinolony				
Ciprofloxacin	AmpC, ESBL, CPE, DTR-PSAE	400 mg i.v. NEBO 500–750 mg p.o.	8-12 NEBO 12	1
Levofloxacin	AmpC, ESBL, CPE, <i>Stenotrophomonas</i>	500-750 mg i.v. nebo p.o.	12	
Aminoglykosidy				
Amikacin	AmpC, ESBL, CPE, DTR-PSAE	25-30 mg/kg úvodní dávka, dále dle TDM (cystitida: 15 mg/kg v jediné dávce)	24	0,5
Gentamicin	AmpC, ESBL, CPE	6-7 mg/kg úvodní dávka, dále dle TDM (cystitida: 3 mg/kg v jediné dávce)	24	0,5
Tobramycin	AmpC, ESBL, CPE, DTR-PSAE	6-7 mg/kg úvodní dávka, dále dle TDM (cystitida: 3 mg/kg v jediné dávce)	24	0,5
Nitrofurantoin	AmpC, ESBL, CPE	100 mg p.o.	6	--
Fosfomycin (40 mg/ml)	AmpC, ESBL, CPE (v kombinaci)	4-8 g	8	0,5-1
Tigecyklin (50 mg)	CPE, CRAB <i>Stenotrophomonas</i>	100 mg**	12	1
Trimethoprim/ sulfamethoxazol	AmpC, ESBL, CPE, <i>Stenotrophomonas</i>	960 mg p.o./i.v. (cystitida, pyelonefritida) AŽ 1440 mg i.v. (denní dávka 8-12 mg/kg)	12 AŽ 8	

AmpC = producent betalaktamázy AmpC; CP = producent karbapenemázy; ESBL = producent širokospektré betalaktamázy; p.o. = orální podání; i.v. = nitrožilní podání

* první nasycovací dávka 2,67 g; ** první nasycovací dávka 200mg; *** první nasycovací dávka 9 MIU

Dávkování u rezistentních a obtížně léčitelných infekcí se může lišit od údajů uvedených v SPC a pak se jedná o použití přípravku off label.

Předkládané Doporučení shrnuje základní poznatky o léčbě infekcí způsobených multirezistentními gramnegativními bakteriemi. Vychází ze stavu vědeckého poznání a informací dostupných k 31.3.2025. Jedná se o živý dokument, který bude dle potřeby upravován dle nových poznatků.

Údaje uvedené v Doporučení nezbavují lékaře zodpovědnosti za individuální posouzení okolností ani nepředstavují jediný možný způsob řešení, od kterého by nebylo možné se v odůvodněných případech odchýlit. Při léčbě těchto infekcí je vhodné konzultovat specialisty na léčbu antibiotiky (klinické mikrobiology, infektology, klinické farmaceuty).

Literatura

Adembri C, Cappellini I, Novelli A. The role of PK/PD-based strategies to preserve new molecules against multi-drug resistant gram-negative strains. *Journal of Chemotherapy* 2020;32(5):219–225

Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis* 2019;19:772.

Ambler RP. The Structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289:321–331.

Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy or the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:226-240.

Bassetti M, Righi E, Russo A, Canelutti A. New antibiotics for pneumonia. *Clin Chest Med* 2018; 39(4):853-869.

Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:38-43.

Bradley JS, Makieieva N, Tøndel C, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of imipenem/cilastatin/relebactam in children with confirmed or suspected gram-negative bacterial infections: a phase 1b, open-label, single-dose clinical trial. *J Clin Pharmacol*. 2023;63:1387-1397.

Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:969–976.

Cai T, Tamanini I, Tascini C, et al. Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020;203:570-578.

Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidim-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidim-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:661-673.

Carmeli Y, Cisneros JM, Paul M, et al. 2893 A. Efficacy and safety of aztreonam-avibactam for the treatment of serious infections due to gram-negative bacteria, including metallo- β -lactamase-producing pathogens: phase 3 REVISIT study. *Open Forum Infect Dis* 2023;10(Suppl 2):ofad500.2476

Cosentino F, Viale P, Giannella M. MDR/XDR/PDR or DTR? Which definition best fits the resistance profile of *Pseudomonas aeruginosa*? *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36:564-571.

Caston JJ, Lacort-Peralta I, Martin-Davila P, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis* 2017;59:118e23.

CDC. Core Elements of Antibiotic Stewardship for Health Departments. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/hcp/core-elements/healthdepartments.html>.

Cornely OA, Cisneros JM, Torre-Cisneros J, et al; COMBACTE-CARE consortium/REJUVENATE Study Group. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:618-627.

Daikos G, Cisneros J, Carmeli Y, et al. Efficacy and safety of aztreonam-avibactam for the treatment of serious infections caused by metallo- β lactamase (MBL) producing multidrug-resistant Gram-negative bacteria: Phase 3 ASSEMBLE trial. Abstract E0846, 34th ECCMID, 27–30 April, 2024, Barcelona.

Darlow CA, Hope W, Dubey V. Cefepime/Enmetazobactam: a microbiological, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical evaluation. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2024;21(2):115–123

Dequin PF, Aubron C, Faure H, et al. The place of new antibiotics for Gram-negative bacterial infections in intensive care: report of a consensus conference. *Ann Intensive Care* 2023;13:59.

Diez-Aguilar M, Canton R. New microbiological aspects of fosfomycin. *Rev Esp Quimioter* 2019;32:Suppl 1:8-18.

Drusano GL. An overview of the pharmacology of imipenem/cilastatin. *J Antimicrob Chemother* 1986;18:Suppl E:79-92.

Ehmann DE, Jahic H, Ross PL, et al. Avibactam is a covalent, reversible, non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(29):11663-8.

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2023. Stockholm: ECDC; 2024.

EUCAST. EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or public health importance v 2.0 (2017-07-11). Dostupné na: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf

EUCAST. Guidance document on implementation nad use of the revised aminoglycoside breakpoints. April 2020. Dostupné na: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Aminoglycoside_guidance_document_20200424.pdf

EUCAST Expert rules v.3.3 on Enterobacterales. June 2024. Dostupné na: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2024/ExpertRules_V3.3_20240630_Enterobacterales.pdf

Falagas ME, Rafailidis PE, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:194-199.

Falagas ME, Vouloumanou EK, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1862-1877.

Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1871-1878.

García-Salguero C, Rodríguez-Avial I, Picazo JJ, et al. Can plazomicin alone or in combination be a therapeutic option against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*? *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(10):5959–66.

- Gatti M, Cosentino F, Giannella M, et al. Clinical efficacy of cefiderocol-based regimens in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review with meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2024;63:107047.
- Heil EL, Bork JT, Abbo LM, et al. Optimizing the management of uncomplicated gram-negative bloodstream infections: consensus guidance using a modified delphi process. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab434.
- Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1781-1789.
- Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, et al. Treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:56–66.
- Ito R, Mustapha MM, Tomich AD, et al. Widespread fosfomycin resistance in gram-negative bacteria attributable to the chromosomal *fosA* gene. *mBio* 2017;8:e00749-17.
- Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, et al. Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis* 2018;67:1803-1814.
- Karaiskos I, Galani L, Sakka V, et al. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1430-1437.
- Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:775-783.
- Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:788-799.
- Kaye KS, Rice LB, Dane AL, et al. Fosfomycin for injection (ZTI-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection Including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis* 2019;69:2045-2056.
- Kollef MH, Nováček M, Kivistik U, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1299-1311.
- Lucasti C, Vasile L, Sandesc C, et al. Phase 2, Dose-Ranging Study of Relebactam with Imipenem-Cilastatin in Subjects with Complicated Intra-abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:6234-6243.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey AB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
- Mangalore RP, Peel TN, Udy AA, et al. The clinical application of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring in the critical care setting. *J Antimicrob Chemother* 2023;78:2395–2405.
- Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus Metronidazol versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis* 2016;6:1380-1389.
- Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e732-9.
- Mlynarcik P, Dolejska M, Vagnerova I, et al. Insights into the Resistome and Phylogenomics of a ST195 Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolate from the Czech Republic. *Life* 2021;11:1079.

Motsch J, de Oliveira CUM, 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;70:1799-1808.

Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, et al. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5744–5748.

Onorato L, deLuca I, Monar C, et al. Cefiderocol either in monotherapy or combination versus best available therapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 2024;88:106113

Papagiannitsis CC, Medvecky M, Chudejova K, et al. Molecular characterization of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* of Czech origin and evidence for clonal spread of extensively resistant sequence type 357 expressing IMP-7 metallo- β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01811-17.

Parsels KA, Mastro KA, Steele JM, Thomas SJ, Kufel WD. Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:1379-1391.

Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:391-400.

Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European society of clinical mikrobiology and infectious diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infec* 2022;28:521-547.

Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Aquilera-Alonso D, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2023;41:360–370.

Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1319-1328.

Ramos JR, Lleti MS. Fosfomycin in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Rev Esp Quimioter*. 2019 May;32(Suppl 1):45–54.

Sader HS, Carvalhaes CG, Kimbrough JH, et al. Activity of aztreonam-avibactam against Enterobacterales resistant to recently approved beta-lactamase inhibitor combinations collected in Europe, Latin America, and the Asia-Pacific region (2020-2022). *Int J Antimicrob Agent* 2024;12:107113.

Saisho Y, Katsube T, White S, Fukase H, Shimada J. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin for Gram-Negative Bacteria, in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(3):e02163-17.

Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care* 2020;28:8-13.

Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e00883e917.

Siedner MJ, Galar A, Guzman-Suarez BB, et al. Cefepime vs other antibacterial agents for the treatment of *Enterobacter* species bacteremia. *Clin Infect Dis* 2014;58:1554-1563.

Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, et al. Prospective, randomized, double-blind, phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with

imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2016-2026.

Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis* 2015;60:1462-1471.

Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2017;152:224-232.

Soto CL, Hsu AJ, Lee JH, et al. Identifying effective durations of antibiotic therapy for the treatment of carbapenem-resistant enterobacterales bloodstream infections: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2023;78:27-30.

Stašek J, Keller F, Kočí V, et al. Update on therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in critically ill patients — a narrative review. *Antibiotics* 2023;12:568.

Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999;21:1864-1872.

Stewart AG, Paterson DL, Young B, et al. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections caused by AmpC β -lactamase-producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: a pilot multicenter randomized controlled trial (MERINO-2). *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab387.

Sulis G, Sayood S, Bollam N, et al. Exposure to World Health Organization's AWaRe antibiotics and isolation of multidrug resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:1193-1202.

Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2024;ciae403.

Tan SH, Ng TM, Chew KL, et al. Outcomes of treating AmpC-producing Enterobacterales bacteraemia with carbapenems vs. Non-carbapenems. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105860.

Tebano G, Zaghi I, Cricca M, Christini F. Antibiotic treatment of infections caused by AmpC-producing Enterobacterales. *Pharmacy* 2024;12:142.

Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 study). *Clin Infect Dis* 2021;73:e4539-e4548.

Torres A, Rank D, Melnick D, et al. Randomized trial of ceftazidime-avibactam vs meropenem for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (REPROVE): analyses per US FDA-specified end points. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz149.

Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 2019;39:10-39.

Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019;68:355e64.

Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, et al. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: A retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1664-1676.

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;66:163e71.

Vazquez JA, Gonzalvez Patzan LD, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: result of a prospective, investigator blinded, randomized study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1921-193.

Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015;385:1949-1956.

Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 2016;63:754-762.

Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*. 2019;380:729-740.

Warner NC, Bartelt LA, Lachiewicz AM, et al. Cefiderocol for the treatment of adult and pediatric patients with cystic fibrosis and *Achromobacter xylosoxidans* infections. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e1754–e1757.

Web Annex C. WHO AWaRe (access, watch, reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. In: The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.

Wenzler E, Ellis-Grosse EJ, Rodvold KA. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single-Dose Intravenous (ZTI-01) and Oral Fosfomycin in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(9):e00775-17.

WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.

WHO 2023 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2024.

Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:213-225.

Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2018;7:439-455.

Yu WL, Lee NY, Wang JT, et al. Tigecycline therapy for infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in critically ill patients. *Antibiotics (Basel)* 2020;9:231.

Zhang Y, Kashika A, Bush K. In vitro activity of plazomicin against β -lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2792-2795.

Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, et al. Imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam: Two novel carbapenem-beta-lactamase inhibitor combinations. *Drugs* 2018;78:65-98.