

a tedy vlivu na řadu sledovaných proměnných a následným zásadním chybám v interpretaci.

Délka antimikrobiální léčby

Dalším kontroverzním tématem je délka antimikrobiální léčby. Obecně jsou hluboce zakořeněny arbitrární násobky 7 spolu s názorem, že ATB terapie má být dostatečně dlouhá ke kompletní eradikaci patogenu (zejména u kriticky nemocných) a k prevenci rozvoje ATB rezistence. Nicméně se zdá, že opak může být pravdou: významná řada RCT a velkých metaanalýz prokazuje obdobnou účinnost zkrácených režimů antimikrobiální terapie se snížením výskytu rezistentních patogenů, mykotických kolonizací a infekcí *Clostridioides difficile*, a naopak nežádoucí vliv protrahované ATB léčby na přirozenou diverzitu mikrobioty s imunoalterujícími konsekvencemi [21–24].

Letos publikovaná REGARD-VAP, pragmatická multicentrická RCT neprokázala inferioritu individualizovaně zkrácené délky ATB léčby (S; n = 231; medián 6 dní; IQR 5–7) ve srovnání s prodlouženou expozicí ATB (L; n = 229; medián 14 dní; IQR 10–21) při léčbě ventilátorové pneumonie kriticky nemocných [25]. Randomizace probíhala individualizovaně na základě klinického stavu a vývoje (rezoluce horečky a hemodynamická stabilizace). Kohorty se nelišily ve sledované 60denní mortalitě (35 % vs. 38 %) ani rekurenci VAP (14 % vs. 13 %). Kolonizace, mortalita a rekurence VAP asociované s multirezistentními/karbapenemrezistentními gram-negativními bakteriemi byla nižší při kratší expozici ATB. S krátkou antimikrobiální léčbou (logicky)

korespondoval i významně nižší výskyt nežádoucích účinků (8 % vs. 38 %; p < 0,0001). Bias plynoucí z nerovnoměrného náboru pacientů jednotlivými centry, non-adherence k protokolární délce ATB léčby (S: 14 pacientů; L: 4 pacienti) a nekompletní či chybějící mikrobiologická data jsou limitacemi studie. Nicméně ani separátní plánovaná „per-protocol“ analýza neprokázala odlišné závěry. Jistou opatrnost v interpretaci výsledků a jejich přenositelnosti zasluhuje také socio-ekonomické prostředí, ve kterém byla studie provedena, skladba zařazených nemocných (cca 70 % chirurgických pacientů) a relativně nižší SOFA skóre (medián 6; IQR 4–8).

Závěr

I přes určitou perzistující nejistotu a na základě dostupných dat lze dle autorů tohoto souhrnu prolongované podání β-laktamových ATB u kriticky nemocných v sepsi či septickém šoku doporučit. Přičemž prolongovaným podáním je myšlena extendovaná aplikace trvající minimálně 3–4 hod., která se z mnoha důvodů jeví jako praktičtější pro rutinní použití než aplikace kontinuální. Piperacilin-tazobaktam můžeme zcela jistě i nadále (a stále) považovat za antibiotikum, jehož bezpečnost a efektivita jsou testovány a ověřeny již celé dekady a jehož nefrotoxický potenciál je zcela zanedbatelný (pseudonefrotoxicita daná tranzitorní poruchou sekrece kreatininu, nikoliv alterací funkce ledvin). Individuálně adjustovaná/zkrácená délka ATB léčby s ohledem na klinický stav nemocných a jeho trajektorii je jistě dobře obhajitelnou a bezpečnou strategií.

LITERATURA

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.
- Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020 Aug;46(8):1552–1562. doi: 10.1007/s00134-020-06151-x. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572531; PMCID: PMC7381468.
- De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β-lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014 Sep;40(9):1340–51. doi: 10.1007/s00134-014-3403-8. Epub 2014 Jul 23. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2015 May;41(5):969. doi: 10.1007/s00134-015-3772-7. Dosage error in article text. PMID: 25053248.
- Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005 Aug;43(8):360–9. doi: 10.5414/cpp43360. PMID: 16119511.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep 15;194(6):681–91. doi: 10.1164/rccm.201601-0024OC. PMID: 26974879.
- Vardakas KZ, Voulgaris GL, Malinos A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan;18(1):108–120. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30615-1. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29102324.
- Monti G, Bradic N, Marzaroli M, Konkayev A, Fominskiy E, Kotani Y, et al; MERCY Investigators. Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis: The MERCY Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jul 11;330(2):141–151. doi: 10.1001/jama.2023.10598. PMID: 37326473; PMCID: PMC10276329.
- Santacruz CA, Pereira AJ, Celis E, Vincent JL. Which Multicenter Randomized Controlled Trials in Critical Care Medicine Have Shown Reduced Mortality? A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2019 Dec;47(12):1680–1691. doi: 10.1097/CCM.0000000000004000. PMID: 31567349.
- Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL-H. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β-lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(5):403–411. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014. 01. 027.
- Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, et al; BLING III Study Investigators. Continuous vs Intermittent β-Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):629–637. doi: 10.1001/jama.2024.9779. PMID: 38864155; PMCID: PMC1170452.
- Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, et al. Prolonged vs Intermittent Infusions of β-Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):638–648. doi: 10.1001/jama.2024.9803. PMID: 38864162; PMCID: PMC1170459.
- Li X, Long Y, Wu G, Li R, Zhou M, He A, et al. Prolonged vs intermittent intravenous infusion of β-lactam antibiotics for patients with sepsis: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2023 Dec 5;13(1):121. doi: 10.1186/s13613-023-01222-w. PMID: 38051467; PMCID: PMC10697919.
- Lokhandwala A, Patel P, Isaak AK, Faizan Yousaf R, Maslamani ANJ, Khalil SK, et al. Comparison of the Effectiveness of Prolonged Infusion and Intermittent Infusion of Meropenem in Patients With Sepsis: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Oct 13;15(10):e46990. doi: 10.7759/cureus.46990. PMID: 38022273; PMCID: PMC10640903.
- Zhao Y, Zang B, Wang Q. Prolonged versus intermittent β-lactam infusion in sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):30. doi:10.1186/s13613-024-01263-9.
- Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, Perrea DN. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal β-lactams and vancomycin: a network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect, Dis*. 2020;26(6):696–705. doi:10.1016/j.cmi.2020. 03. 019.
- Blevins AM, Lashinsky JN, McCommon C, Kollef M, Micek S, Juang P. Incidence of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients Receiving Vancomycin with Concomitant Piperacillin-Tazobactam, Cefepime, or Meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(5). doi:10.1128/AAC.02658-18.
- O'Callaghan K, Hay K, Lavana J, McNamara JF. Acute kidney injury with combination vancomycin and piperacillin-tazobactam therapy in the ICU: A retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106010. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106010.
- Qian ET, Casey JD, Wright A, Wang L, Shotwell MS, Siemann JK, et al; Vanderbilt Center for Learning Healthcare and the Pragmatic Critical Care Research Group. Cefepime vs Piperacillin-Tazobactam in Adults Hospitalized With Acute Infection: The ACORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Oct 24;330(16):1557–1567. doi: 10.1001/jama.2023.20583. PMID: 37837651; PMCID: PMC10576861.