



# Antibiotska terapija bolničke pneumonije izazvane multirezistentnim uzročnicima.

**Prof. Dr Slobodan Janković**

XIV Nedelja bolničke kliničke farmakologije

Sekcija za kliničku farmakologiju "dr Srdjan Djani Marković"  
Srpsko lekarsko društvo 24-25 dec 2022

# Multirezistentni, sojevi sa proširenom rezistencijom i panrezistentni sojevi bakterija

1. Šta se podrazumeva pod multirezistentnim sojem neke bakterijske vrste?

- a. Soj rezistentan na najmanje 3 antibiotika
- b. Soj rezistentan na najmanje 5 antibiotika
- c. Soj rezistentan na najmanje 3 grupe antibiotika
- d. Soj rezistentan na najmanje 3 antibiotika, svaki iz različite grupe
- e. Nema opšteprihvaćene definicije

- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod “d”. Dugo nije postojala jasna definicija multirezistentnog bakterijskog soja, pa je tek 2012 Evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti posle više sastanaka ekspertskih grupa utvrdio i objavio definiciju tog pojma. Multirezistentan soj (MDR) je stekao rezistenciju prema bar jednom antibiotiku iz tri ili više grupa antibiotika. Bakterijski sojevi su ekstenzivno rezistentni (XDR) ako su stekli otpornost na bar jedan antibiotik iz svih sem dve ili manje grupa antibiotika, a pod panrezistentnim sojevima se podrazumevaju oni koji su stekli otpornost na sve antibiotike u svim grupama antibiotika.
- **Referenca:** Kumar VA, Khan S. Defining multidrug resistance in Gram-negative bacilli. The Indian journal of medical research. 2015; 141(4): 491-2.

# Gram negativni uzročnici se češće javljaju kod rano nastale bolničke pneumonije

Uzročnici bolničke pneumonije nastale od drugog do petog dana hospitalizacije se donekle razlikuju od uzročnika bolničke pneumonije koja je nastala kasnije. Koji je najčešći uzročnik bolničke pneumonije nastale u periodu kraćem od 5 dana od momenta prijema u bolnicu?

- a. *Serratia marcescens*
  - b. *Pseudomonas aeruginosa*
  - c. *Staphylococcus aureus*
  - d. *Klebsiella species*
  - e. *Acinetobacter species*
- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod „d“. *Klebsiella* je uzročnik bolničke pneumonije nastale za kraći period od pet dana od hospitalizacije kod čak 22% pacijenata, dok je sledi *S. Aureus*, uzročnik kod 17% pacijenata. *Pseudomonas aeruginosa* je na trećem mestu sa oko 15%.
  - **Referenca:** Walter J, Haller S, Quinten C, Kärki T, Zacher B, Eckmanns T, Sin MA, Plachouras D, Kinross P, Suetens C, Ecdc Pps Study Group. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Eurosurveillance*. 2018 Aug 9;23(32)., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092912/>

# Multirezistentne bakterije su češći uzročnici kasno nastale bolničke pneumonije

Uzročnici bolničke pneumonije nastale posle petog dana hospitalizacije se donekle razlikuju od uzročnika bolničke pneumonije koja je nastala ranije. Koji je najčešći uzročnik bolničke pneumonije nastale posle perioda dužeg od 5 dana od momenta prijema u bolnicu?

- a. *Serratia marcescens*
  - b. *Pseudomonas aeruginosa*
  - c. *Staphylococcus aureus*
  - d. *Klebsiella species*
  - e. *Acinetobacter species*
- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod „c“. *S. aureus* je uzročnik bolničke pneumonije nastale posle perioda dužeg od pet dana od hospitalizacije kod 13% pacijenata, dok ga sledi *P. aeruginosa*, uzročnik kod 12% pacijenata. *Klebsiella* deli treće mesto sa *Pseudomonas*-om, na oko 12%.
  - **Referenca:** Walter J, Haller S, Quinten C, Kärki T, Zacher B, Eckmanns T, Sin MA, Plachouras D, Kinross P, Suetens C, Ecdc Pps Study Group. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Eurosurveillance*. 2018 Aug 9;23(32)., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092912/>

# Faktori rizika za multirezistentne uzročnike

1. Šta od navedenog je faktor rizika za nastanak bolničke pneumonije uzrokovane multirezistentnim sojevima bakterija?
    - a. Primena antibiotika i.v. u poslednjih 90 dana
    - b. Septički šok
    - c. Boravak u intenzivnoj nezi
    - d. Posle više od 5 dana od prijema je nastala pneumonija
    - e. Nedavno uvedena hemodijaliza
- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod „a“. Više studija je potvrdilo da je primena antibiotika i.v. u poslednja 3 meseca najvažniji faktor koji dovodi do selekcije multirezistentnih sojeva na koži i sluzokožama pacijenta. Kada takod pacijent bude hospitalizovan, njegove odbrambene snage opadnu, i tada multirezistentni kolonizati počinju sa invazijom respiratornog trakta.
  - **Referenca:** Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical Infectious Diseases. 2016 Sep 1;63(5):e61-111., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981759/>

# Propisivanje dva antipseudomonasna antibiotika kod bolničke pneumonije tipa VAP

Kada je indikovano propisati dva antipseudomonasna antibiotika pacijentu na veštačkoj ventilaciji koji je dobio pneumoniju?

- a. ako je više od 10% G- izolata iz intenzivne nege u kojoj je pacijent rezistentno na lek koji se planira u monoterapiji
  - b. ako je više od 20% G- izolata iz intenzivne nege u kojoj je pacijent rezistentno na lek koji se planira u monoterapiji
  - c. ako je više od 30% G- izolata iz intenzivne nege u kojoj je pacijent rezistentno na lek koji se planira u monoterapiji
  - d. ako pacijent ima više od dva komorbiditeta
  - e. ako pacijent ima više od tri komorbiditeta
- **Objašnjenje:** tačan odgovor je pod „a“. Prema studijama uključenim u Vodič za lečenje VAP-a veći procenat rezistencije *P. Aeruginosa* od 10% predstavlja faktor koji jako povećava verovatnoću da neće doći do adekvatnog terapijskog odgovora na antipseudomonasni antibiotik koji je u pitanju. Zato primenom dva antipseudomonasna antibiotika smanjujemo verovatnoću neadekvatnog odgovora.
  - **Referenca:** Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Sep 1;63(5):e61-111., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981759/>

# Antistafilokokni antibiotici kod bolničke pneumonije vezane za veštačku ventilaciju

Kod kojih pacijenata treba u empirijskoj terapiji VAP-a uključiti pored antipseudomonasnog antibiotika i lek efikasan protiv meticilin-rezistentnog stafilokoka (MRSA-a) –npr. vankomicin ili linezolid?

- a. kod pacijenata sa dijabetesom
  - b. ako nije poznato u kom procentu se izoluje MRSA-a u bolnici u kojoj se pacijent leči
  - c. ako nije poznato u kom procentu je *S. Aureus* uzročnik pneumonije u bolnici u kojoj se pacijent leči
  - d. kod pacijenata kod kojih je VAP nastao posle 5 dana od endotrahealne intubacije
  - e. kod svih pacijenata sa VAP-om
- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod „b“. Ako je više od 10%–20% izolata *S. aureus*-a rezistentno na meticilin kod pacijenata sa VAP-om u nekoj intenzivnoj nezi, postoje klinički dokazi da je rizik od nastanka VAP-a izazvanog sa MRSA-om toliko veliki da je neophodno primeniti vankomicin ili linezolid kako bi se obezbedilo izlečenje. Ukoliko nije poznat procenat izolata koji su meticilin-rezistentni, Vodič za lečenje VAP-a sugeriše ipak primenu vankomicina ili linezolida.
  - **Referenca:** Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Sep 1;63(5):e61-111., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981759/>

# Propisivanje dva antipseudomonasna antibiotika kod bolničke pneumonije u pacijenta koji nije na veštačkoj ventilaciji

Kada je indikovano propisati dva antipseudomonasna antibiotika pacijentu sa bolničkom pneumonijom?

- a. ako je više od 10% G- izolata iz intenzivne nege u kojoj je pacijent rezistentno na lek koji se planira u monoterapiji
  - b. ako je više od 20% G- izolata iz intenzivne nege u kojoj je pacijent rezistentno na lek koji se planira u monoterapiji
  - c. ako je pacijent primao antibiotike i.v. u poslednjih 90 dana
  - d. ako pacijent ima više od dva komorbiditeta
  - e. ako pacijent ima više od tri komorbiditeta
- **Objašnjenje:** tačan odgovor je pod „c“. Prema studijama uključenim u Vodič za lečenje VAP-a veći procenat rezistencije *P. Aeruginosa* se javlja kod pacijenata koji su u prethodnih 90 dana primali antibiotike intravenski, što jako povećava verovatnoću da neće doći do adekvatnog terapijskog odgovora na antipseudomonasni antibiotik koji je u pitanju. Zato primenom dva antipseudomonasna antibiotika smanjujemo verovatnoću neadekvatnog odgovora.
  - **Referenca:** Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Sep 1;63(5):e61-111., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981759/>



# Antistafilokokni antibiotik kod bolničke pneumonije koja nije vezana za veštačku ventilaciju

Kod kojih pacijenata treba u empirijskoj terapiji HAP-a uključiti pored antipseudomonasnog antibiotika i lek efikasan protiv meticilin-rezistentnog stafilokoka (MRSA-a) –npr. vankomicin ili linezolid?

- a. kod pacijenata sa dijabetesom
  - b. ako nije poznato u kom procentu se izoluje MRSA-a u bolnici u kojoj se pacijent leči
  - c. ako nije poznato u kom procentu je *S. Aureus* uzročnik pneumonije u bolnici u kojoj se pacijent leči
  - d. kod pacijenata kod kojih je HAP nastao posle 5 dana od endotrahealne intubacije
  - e. kod svih pacijenata sa HAP-om
- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod „b“. Ako je više od 20% izolata *S. aureus*-a rezistentno na meticilin kod pacijenata sa HAP-om u nekoj intenzivnoj nezi, postoje klinički dokazi da je rizik od nastanka HAP-a izazvanog sa MRSA-om toliko veliki da je neophodno primeniti vankomicin ili linezolid kako bi se obezbedilo izlečenje. Ukoliko nije poznat procenat izolata koji su meticilin-rezistentni, Vodič za lečenje HAP-a sugeriše ipak primenu vankomicina ili linezolida.
  - **Referenca:** Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Sep 1;63(5):e61-111., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981759/>

# Acinetobacter i bolnička pneumonija

Ako je HAP uzrokovan Acinetobacter-om koji je osjetljiv na tigeciklin, da li se taj antibiotik može propisati u terapiji?

- a. Naravno, rezultati antibiograma su najmerodavniji
  - b. Može, jer ima odobrenu indikaciju u Sažetku karakteristika leka
  - c. Može, jer se preporučuje u savremenim vodičima za lečenje HAP-a
  - d. Ne može, jer nema odobrenu indikaciju i jer je u kliničkim studijama smrtnost bila veća u grupi sa tigeciklinom
  - e. Ne može, jer nema odobrenu indikaciju, iako je u kliničkim studijama smrtnost bila manja u grupi sa tigeciklinom nego kad su korišćeni drugi antibiotici
- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod “d”. Više kliničkih studija i meta analiza je potvrdilo da je primena tigeciklina u lečenju bolničkih pneumonija, ali i drugih infekcija, povezana sa većom smrtnošću i manjom efikasnošću od ostalih antibiotika. Čak je i Američka agencija za hranu i lekove poslala upozorenje o toj činjenici lekarima odgovarajućih specijalnosti.
  - **Referenca:** Shen F, Han Q, Xie D, Fang M, Zeng H, Deng Y. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of severe infectious diseases: an updated meta-analysis of RCTs. Int J Infect Dis. 2015;39:25-33. doi:10.1016/j.ijid.2015.08.009

# Panrezistentni sojevi bakterija

Koja od Gram-negativnih enterobakterija u bolničkoj sredini u Srbiji ima najveći procenat panrezistentnih izolata?

- a. *Pseudomonas aeruginosa*
- b. *Klebsiella* spp.
- c. *Proteus* spp.
- d. *Escherichia coli*
- e. *Acinetobacter* spp.

- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod “c”. Iako mnogo manje zastupljen među uzročnicima bolničkih infekcija, *Proteus* se češće od ostalih enterobakterija nalazi u obliku panrezistentnih sojeva (sojevi rezistentni na sve ispitivane antibiotike). Podaci iz Kliničkog centra Kragujevac ukazuju da se panrezistentni *Proteus* spp. sreće u čak 8.3% slučajeva.
- **Referenca:** Podaci o zastupljenosti multirezistentnih, prošireno rezistentnih i panresistentnih bakterija u KC-u Kragujevac u poslednjih 6 meseci 2019. Godine. Neobjavljeni podaci, dostupni u Službi kliničke farmakologije, KC Kragujevac.

# Penetracija antibiotika u alveolarnu tečnost

1. Koji od navedenih antibiotika aktivnih protiv Gram-negativnih bakterija u najvećoj meri prodire u tečnost što pokriva pneumocite u alveolama?

- a. Ceftazidim
- b. Cefepim
- c. Piperacilin sa tazobaktamom
- d. Meropenem
- e. Imipenem

- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod “b”. Kada je upoređena penetracija antibiotika koji deluju na Gram-negativne bakterije u tečnost koja prekriva pneumocite pronađeno je da je odnos koncentracije leka u toj tečnosti i plazmi najveća kod cefepima (1.04), zatim da je 0.21 kod ceftazidima, kod piperacilina i ampicilina je oko 0.5, ceftolozana 0.48, ceftarolina 0.23, meropenema 0.25, ertapenema 0.3 i imipenema 0.44.
- **Reference:** Onufrak, N. J., Forrest, A., & Gonzalez, D. (2016). Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clinical Therapeutics*, 38(9), 1930-1947. Droege, M. E., Van Fleet, S. L., & Mueller, E. W. (2016). Application of Antibiotic Pharmacodynamics and Dosing Principles in Patients With Sepsis. *Critical care nurse*, 36(2), 22-32.

# Ceftolozan/tazobaktam

1. Kakva je uloga tazobaktama u kombinaciji sa ceftolozanom?

- a. Inhibira peptidil-dipeptidazu u bubrežima
- b. Inhibira molekulsku klasu A beta-laktamaza
- c. Inhibira molekulsku klasu B beta-laktamaza
- d. Inhibira molekulsku klasu C beta-laktamaza
- e. Inhibira molekulsku klasu D beta-laktamaza

- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod “b”. Postoje 4 molekulske klase beta-laktamaza: A, B, C i D. A beta-laktamaze razgrađuju peniciline, cefalosporine proširenog spektra dejstva, karbenicilin i samo neke karbapeneme. B tip razgrađuje karbapeneme, C tip cefalosporine, i D tip kloksacilin, cefalosporine proširenog spektra dejstva i karbapeneme. Tazobaktam je snažan inhibitor klase A beta-laktamaza, što objašnjava zašto je ceftolozan/tazobaktam efikasna kombinacija protiv Pseudomonasa koji stvara ESBL, a ne stvara karbapenemaze.

- **Referenca:** Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010; 54(3): 969-76.

# Ceftazidim/avibaktam

1. U čemu je prednost kombinacije ceftazidim/avibaktam nad samim ceftazidimom?
  - a. Nema značajne prednosti
  - b. Veća je koncentracija ceftazidima u alveolama
  - c. Veća je koncentracija ceftazidima u plućnim kapilarima
  - d. Manje je nefrotoksična kombinacija nego sam ceftazidim
  - e. Povećana je osetljivost *Pseudomonas aeruginosa* na kombinaciju
- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod “e”. Avibaktam je inhibitor beta-laktamaza, i to više vrsta nego ostali inhibitori: Ambler klasa A (ESBL i KPC), AmpC, i neke klase D serin beta-laktamaza [npr. oksacilinaza]. Zbog širokog spektra inhibicije beta laktamaza, kombinacija ceftazidim/avinaktam se pokazala veoma efikasnom u lečenju infekcija izazvanih *Pseudomonas aeruginosa* koji je rezistentan na ceftazidim.
- **Referenca:** Bassetti M, Vena A, Castaldo N, Righi E, Peghin M. New antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Current opinion in infectious diseases*. 2018 Apr 1;31(2):177-86.

# Trajanje terapije antibioticima kod bolničke pneumonije

1. Koliko treba da minimalno traje lečenje antibioticima bolničke pneumonije ili pneumonije kod pacijenta na veštačkoj ventilaciji ukoliko postoji povoljan klinički odgovor?
    - a. 4 dana
    - b. 7 dana
    - c. 10 dana
    - d. 15 dana
    - e. 21 dan
- **Objašnjenje:** Tačan odgovor je pod “b”. Ranije se smatralo da trajanje lečenja bolničke pneumonije treba da bude najmanje 14 dana, da bi brojne studije u međuvremenu pokazale da je 7 dana sasvim dovoljno, ukoliko postoji dobar klinički odgovor.
  - **Referenca:** Jersey CM, Shreya Patel. Antimicrobial Therapy for Hospital-Acquired Pneumonia. US Pharm. 2016;41;(7):HS11-HS15. [Internet]. [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/antimicrobial-therapy-for-hospitalacquired-pneumonia>