

Ceftazidim/avibaktam u liječenju intrahospitalnih pneumonija kod mehanički ventiliranih bolesnika s infekcijom COVID-19

Ceftazidime/Avibactam for Treatment of Intrahospital Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients

Anja Mandarić^{1*}, Ivan Šitum¹, Marko Siroglavić², Daniel Lovrić³, Dora Karmelić¹, Ante Erceg¹, Mirabel Mažar¹, Slobodan Mihaljević¹

Sažetak. U razdoblju pandemije koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19) mnogi bolesnici kojima je bila potrebna invazivna mehanička ventilacija, primljeni su u jedinice intenzivnog liječenja (JIL) zbog teškog respiratornog zatajenja povezanog s bolešću COVID-19. Prijam u JIL i invazivna mehanička ventilacija neovisni su rizici za pneumoniju povezanu s ventilatorom (engl. *ventilator associated pneumonia*; VAP), kod koje je zabilježena visoka stopa smrtnosti i dulji boravak u JIL-u te je produljeno bolničko liječenje. Ako govorimo o uzročnicima VAP-a, *Pseudomonas aeruginosa* bio je jedan od glavnih gram-negativnih nefermentirajućih uzročnika ove patologije, zajedno s *Burkholderia cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia* u manjoj mjeri. Protiv gram-negativnih mikroorganizama otpornih na karbapeneme, ceftazidim/avibaktam (CZA) jedan je od najčešće korištenih antimikrobnih lijekova. Cilj ovog preglednog članka bio je opisati korištenje CZA u liječenju bolesnika s infekcijom COVID-19 koji su razvili VAP uzrokovan *P. aeruginosa*, *B. cepacia* i *S. maltophilia*, usporediti to s podacima objavljenim u literaturi te skrenuti pozornost na kontinuiranu primjenu lijeka kao drugačijeg modaliteta u odnosu na standardni način primjene u bolusu. Unatoč visokoj smrtnosti kritično oboljelih bolesnika s COVID-om, CZA predstavlja valjanu opciju liječenja VAP-a uzrokovanog nefermentirajućim gram-negativnim mikroorganizmima.

Ključne riječi: ceftazidim; COVID-19; pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom

Abstract. In the period of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, many patients requiring invasive mechanical ventilation were admitted to the intensive care unit (ICU) due to severe respiratory failure associated with COVID-19 infection. In fact, ICU admission and invasive ventilation increased the risk of ventilator-associated pneumonia (VAP), which is associated with a high mortality rate and longer ICU and hospital stays. *Pseudomonas aeruginosa* was the first causative agent of this pathology (VAP), but rare non-fermenting Gram-negative microorganisms such as *Burkholderia cepacea* and *Stenotrophomonas maltophilia* have also emerged as potential etiological agents. One of the most frequently used antibiotics against carbapenem-resistant Gram-negative microorganisms is ceftazidime/avibactam (CZA). The aim of this review article was to describe the use of CZA in a series of cases of patients with COVID-19 infection who developed difficult-to-treat VAP due to *P. aeruginosa*, *B. cepacea* and *S. maltophilia* and to compare it with data published in the literature, as well as to draw attention to the continuous administration of the drug as a different modality compared to the standard method of bolus administration. Despite the high mortality of critically ill patients with COVID-19, CZA, especially in combination therapy, could represent a valid treatment option for VAP caused by non-fermenting Gram-negative microorganisms.

Keywords: Ceftazidime; COVID-19; Pneumonia, Ventilator-Associated

¹KBC Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivnu medicinu i terapiju boli, Zagreb, Hrvatska

²KBC Zagreb, Klinički zavod za kliničku mikrobiologiju, prevenciju i kontrolu infekcija, Zagreb, Hrvatska

³KBC Zagreb, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Zagreb, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Anja Mandarić, dr. med.
KBC Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivnu medicinu i terapiju boli
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska
E-mail: anja.mandarić2@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Tijekom pandemije koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19) mnogi oboljeli razvili su teško respiratorno zatajenje koje je zahtijevalo liječenje invazivnom mehaničkom ventilacijom^{1, 2}. Incidencija pneumonije povezane s ventilatorom (engl. *ventilator associated pneumonia*; VAP) visoka je kod bolesnika pozitivnih na virus SARS-CoV-2. Ovisno o istraživanju, incidencija se kreće od 36 do 85 %, a praćena je stopom smrtnosti od 29 do 43 %²⁻⁴.

S obzirom na visoku stopu smrtnosti oboljelih od bolesti COVID-19 koji su trebali invazivnu mehaničku ventilaciju, ovaj članak pruža korisne informacije vezane za antibiotsko liječenje u složenim kliničkim situacijama kao što je pneumonija povezana s ventilatorom kod tih bolesnika. Pregledom literature utvrđena je visoka stopa smrtnosti među kritičnim COVID bolesnicima pogođenim VAP-om zbog nefermentirajućih gram-negativnih mikroorganizama.

Štoviše, VAP kod bolesti COVID-19 povezan je s povećanom 28-dnevnom smrtnošću⁵. Glavni čimbenici povezani sa smrtnošću tijekom VAP-a jesu septički šok i sindrom teškog akutnog respiratornog distresa (engl. *Acute respiratory distress syndrome*; ARDS). Međutim, značajke i specifični čimbenici rizika VAP-a kod bolesnika s COVID-om još nisu utvrđeni⁶. Općenito govoreći, kod svih kritično oboljelih postoji opasnost od smrtnog ishoda ne samo zbog njihove primarne bolesti već i od sekundarnih procesa kao što su nozokomijalne infekcije. Nakon infekcija urinarnog trakta, pneumonija predstavlja sljedeću najčešću nozokomijalnu infekciju i javlja se u 27 % kritično oboljelih bolesnika. 86 % bolničkih pneumonija povezano je s mehaničkom ventilacijom i naziva se VAP⁷. Američko društvo za infektivne bolesti (engl. *The Infectious Diseases Society of America*; IDSA) navodi da je VAP upala plućnog parenhima koja se javlja kod bolesnika koji su mehanički ventilirani dulje od 48 sati, a prezentira se kliničkim znakovima koji uključuju gnojni iscjedak iz dušnika, vrućicu i respiratorni distres u prisutnosti mikroorganizama⁸. Postoji nekoliko strategija koje se koriste za prevenciju i kontrolu VAP-a, kao što

su preventivni modaliteti i lijekovi uključujući klorheksidin, β-laktamske antibiotike i probiotike. Govoreći o uzročnicima navedenih pneumonija, u usporedbi s gram-pozitivnim mikroorganizmima, gram-negativni odgovorni su za većinu VAP-a (19,5 % naspram 83,6 %), od toga najčešće identificirani uzročnici – *Pseudomonas aeruginosa* zauzima 22,3 %, *Enterobacter* spp. 18,8 %, i *Klebsiella* spp. 11,5 %⁹. Govoreći o VAP-u kod kritično oboljelih bolesnika s COVID-om, nekoliko je studija izvijestilo o neobično visokoj učestalosti *Burkholderia cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia* među gram-negativnim patogenima³. Prevalencija VAP-a uzrokovanog organizmima otpornim na više antimikrobnih lijekova varira od 23 do 35 % s velikim razlikama među zemljama⁹. Smjernice Američkog društva za infektivne bolesti (engl. *The Infectious Diseases Society of America*; IDSA) iz 2016. empirijsko liječenje VAP-a preporučuju započeti s najmanje dva antibiotika aktivna protiv gram-negativnih mikroorganizama, uključujući *P. aeruginosa*. Pojava kombinacije β-laktama (cefprozidim) s inhibitorom β-laktamaze (avibaktam) proširila je mogućnosti liječenja bolesnika sa sumnjom na infekciju uzrokovanu organizmima otpornim na više lijekova (engl. *Multi drug resistant*; MDR)¹⁰.

Iako su novi terapijski modaliteti smanjili njegovu učestalost, VAP ostaje jedna od najčešćih nozokomijalnih infekcija i uzroka smrti kritično oboljelih bolesnika. Cilj ovoga preglednog rada je opisati upotrebu cefprozidim/avibaktama (engl. *cefprozidime/avibactam*; CZA) u zadanim vremenskim intervalima tijekom dana te potrebu kontinuirane infuzije u liječenju kritičnih bolesnika s COVID-om hospitaliziranih u JIL-u koji su razvili VAP.

KRITERIJI ZA DIJAGNOZU VAP-a

VAP se definira kao infekcija plućnog parenhima nastala nakon najmanje 48 sati mehaničke ventilacije⁸. Sumnja na VAP postavlja se kada oboljeli razvije novi ili progresivni infiltrat na radiogramu pluća, leukocitozu i gnojni traheobronhalni sekret. Nažalost, za razliku od izvanbolničke pneumonije, prihvaćeni klinički kriteriji za pneumoniju ograničene su dijagnostičke vrijednosti u krajnjem utvrđivanju prisutnosti VAP-a. Postmortalna analiza histoloških preparata i mikrobioloških

Kriteriji za dijagnozu intrahospitalnih pneumonija povezanih s mehaničkom ventilacijom

Radiološki	Laboratorijski	Klinički
<ol style="list-style-type: none"> Ako postoji podliježuća plućna ili srčana bolest, potrebno je učiniti dvije uzastopne rendgenske snimke na kojima je vidljivo jedno od sljedećeg: <ul style="list-style-type: none"> • novi infiltrat ili progresija postojećeg • konsolidat • kavitacija Ako ne postoji podliježuća plućna ili srčana bolest, jedna rendgenska snimka je dovoljna 	<ol style="list-style-type: none"> Broj leukocita manji od 4 ili više od 12×10^3 stanica/mm³ 	<ol style="list-style-type: none"> Temperatura > 36 °C ili > 30 °C Novi purulentni aspirat ili povećanje postojećeg „Wheezing“ fenomen kod auskultacije pluća Apneja, tahipneja ili širenje nosnica s korištenjem pomoćne dišne muskulature Pogoršanje nalaza plinske analize krvi

Slika 1. Kriteriji za dijagnozu VAP-a (Preuzeto: Xie X et al. Drug Prevention and Control of Ventilator-Associated Pneumonia. Front Pharmacol, 2019.)

uzoraka pluća, dobivenih neposredno nakon smrti bolesnika, pokazala je da novi i perzistentni (> 48 h) plućni infiltrat (dokazan radiogramom prsnog koša) u kombinaciji s dvama ili više od sljedećih kriterija: (a) vrućica s tjelesnom temperaturom višom od 38,3 °C, (b) leukocitoza 12×10^9 stanica/L i/ili (c) gnojni traheobronhalni sekret, ima osjetljivost 69 % i specifičnost 75 % za postavljanje dijagnoze VAP-a (Slika 1.)¹¹. Niska osjetljivost i specifičnost kliničkih kriterija za dijagnozu VAP-a ne iznenađuje jer je gnojni traheobronhalni sekret prisutan u većine bolesnika koji su na produljenoj mehaničkoj ventilaciji, a rijetko je uzrokovan upalom pluća. Osim toga, sustavni znakovi upale pluća kao što su vrućica, tahikardija i leukocitoza nespecifični su te mogu biti uzrokovani bilo kojim stanjem koje oslobađa citokine (interleukin-1, interleukin-6, faktor nekroze tumora alfa i gama te interferon)^{12, 13}. Primjeri takvih stanja uključuju traumu, operaciju, fibroproliferativnu fazu ARDS-a, duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i infarkt pluća. Dakle, sumnja na VAP postavlja se u slučaju novog i postojanog (> 48 h) ili progresivnog plućnog infiltrata u kombinaciji s dvama od sljedećih kriterija: tjelesnom temperaturom > 38 °C ili < 36 °C, brojem leukocita u krvi > 10×10^9 stanica/L ili < 5×10^9 stanica/L, gnojnim trahealnim sekretom i pore-

mećajem izmjene plinova¹⁴. Slijedom navedenoga, u svakog bolesnika s ARDS-om potrebno je održati visoku razinu opreza kod sumnje na razvoj VAP-a. Prisutnost čak i jednog od kliničkih kriterija za VAP, neobjašnjiva hemodinamska nestabilnost ili neobjašnjivo pogoršanje plinova u arterijskoj krvi treba potaknuti razmatranje daljnje dijagnostičkog testiranja¹⁵.

Govoreći o slikovnoj dijagnostici, iako normalan radiogram prsnog koša čini VAP manje vjerojatnim, on ne isključuje dijagnozu u potpunosti. Naime, u jednom je istraživanju prikazano da 26 % opacifikacija otkrivenih kompjutoriziranom tomografijom (CT) nije bilo detektirano radiogramom prsnog koša¹⁶. Dodatno, asimetrične plućne infiltrate mogu uzrokovati brojni neinfektivni poremećaji, uključujući atelektazu, kemijski pneumonitis, asimetrični srčani plućni edem, plućnu emboliju, kriptogenu organiziranu pneumoniju, kontuziju pluća, plućno krvarenje, reakciju na lijekove i asimetrični ARDS. Ukupna radiografska specifičnost plućnih opacifikacija koja odgovara pneumoniji je samo 27 do 35 %¹⁷.

Bez obzira na to, uzevši u obzir visoku specifičnost, određeni radiografski nalazi mogu biti korisni u postavljanju dijagnoze upale pluća kada je prisutna. Na temelju nekoliko studija, uključujući onu koju su proveli Wunderink i sur., ovi korisni

nalazi uključuju kavitaciju plućnog parenhima u kratkom vremenskom roku, proces zračnog prostora koji naliježe na pukotinu (specifičnost 96 %) i zračni bronhogram, osobito ako je jedan (specifičnost 96 %). Nažalost, takve su radiografske abnormalnosti neuobičajene¹⁸. Uz radiogram prsnog koša, i ultrazvuk se tijekom COVID pandemije nametnuo kao korisna metoda za dijagnostiku plućnih bolesti. U današnje vrijeme se pod kontrolom ultrazvuka rutinski provode brojne dijagnostičko-terapijske metode kao što su pleuralna punkcija ili biopsija pleure. No, ultrazvuk pluća također služi za analizu torakalnih struktura, parijetalne i visceralne pleure, dijafragme, perifernih infiltrata plućnog parenhima i slično. Osim dijagnostičkog ultrazvuka pluća, danas se sve više koristi tzv. ciljani ultrazvuk pluća (engl. *Focused Lung Ultrasound*; FLUS), primarno namijenjen liječnicima u hitnoj službi i jedinicama intenzivnog liječenja, koji u vrlo kratkom roku daje određene kliničke informacije koje su korisne za daljnju dijagnostiku i liječenje. Upravo zbog ovih karakteristika postao je metoda izbora za bolesnike pozitivne na COVID-19¹⁹.

Osim slikovne, za dijagnosticiranje VAP-a bitna je i mikrobiološka dijagnostika. Mikrobiološko ispitivanje u VAP-u temelji se na bojenju uzoraka po Gramu, PCR (engl. *Polymerase Chain Reaction*; PCR) testovima i *multiplex* PCR testovima koji mogu dati rezultate unutar 1-2 sata²⁰. Najčešće tehnike uzorkovanja uključuju uzimanje endotrahealnog aspirata (ETA), što se smatra neinvazivnom metodom, te uzorkovanje zaštićenom četkicom za uzorke (engl. *protected specimen brush*; PSB) i bronhoalveolarnom lavižom (engl. *bronchoalveolar lavage*; BAL), što je invazivna metoda uzorkovanja. Potonji su osmišljeni kao pokušaj da se izbjegne kontaminacija uzorka florom gornjih dišnih putova. Još je uvijek kontroverzno koji je od navedenih dijagnostičkih pristupa najbolji. Glede ishoda bolesnika, nema jasnih dokaza koji ukazuju na prednost korištenja invazivnih nad neinvazivnim metodama. U pogledu cijene, međutim, ETA je jeftiniji u usporedbi s BAL-om ili PSB-om. S druge strane, invazivne metode mogle bi biti osobito korisne kod bolesnika koji ne reagiraju na početno empirijsko liječenje antibioticima. Čest razlog za korištenje kvantita-

tivnih metoda (metode koje omogućuju mjerenje ili kvantifikaciju osobina pojave) jest mogućnost razlikovanja kolonizacije od infekcije pluća u mehanički ventiliranih bolesnika. Naime, u ovoj je populaciji česta kolonizacija, što kod nejasne kliničke slike može otežati odluku o početku primjene antibiotske terapije²¹. Stoga podatak o broju jedinica koje stvaraju kolonije (engl. *colony forming units*; CFU) može biti od pomoći. Prag koji ukazuje na razvoj infekcije, tj. upale pluća, ovisi o načinu na koji je uzorak prikupljen te za ETA iznosi 10^5 – 10^6 CFU/ml, za PSB uzorci $\geq 10^3$ CFU/ml, a BAL $\geq 10^4$ CFU/ml²². Dijagnoza pneumonije kod mehanički ventiliranih bolesnika izazov je za kliničare jer je klasična klinička slika varijabilna i, kako je spomenuto, kod ovih bolesnika mogu se pojaviti drugi uzroci vrućice i plućnih infiltrata. Visoka stopa smrtnosti od VAP-a, koja prema nekim autorima prelazi 50 % i zahtijeva brzo započinjanje odgovarajućeg antibiotskog liječenja²³. Ključni indikator za to da je vrijeme za početak antibiotske terapije jest sveukupno pogoršanje kliničkih znakova povezanih s dišnim sustavom. Niti jedan klinički znak ili mikrobiološki rezultat nije pojedinačno dovoljan za donošenje odluke o liječenju. Budući da se rezultati nekih mikrobioloških testova čekaju i do 72 sata, početak i odabir vrste antibiotske terapije inicijalno se temelji na kliničkoj slici. U ovoj situaciji liječenje se započinje antibioticima širokog spektra. Empirijska se terapija odabire u skladu s protokolom ustanove u kojoj se bolesnik liječi, koji pak ovisi o lokalnim stopama rezistencije mikroorganizama, te ovisno o individualnim karakteristikama bolesnika. Ako su dostupni respiratorni mikrobiološki izolati, oni se koriste za usmjeravanje početnog liječenja, a ako se mikrobiološki nalaz dobije nakon uvođenja empirijskog liječenja, koristit će se za prilagođavanje antibiotika bolesniku prema uzročnom patogenu.

UZROČNICI PNEUMONIJA KOD MEHANIČKI VENTILIRANIH BOLESNIKA S INFEKCIJOM COVID-19

Vrste mikroorganizama odgovornih za razvoj VAP-a razlikuju se, što se može objasniti trajanjem invazivne mehaničke ventilacije, duljinom boravka u bolnici i JIL-u prije epizode VAP-a, lokalnom ekologijom i kumulativnom izloženošću i vremenom

Tablica 1. Najčešći uzročnici VAP-a⁵⁷⁻⁶³

Uzročnik VAP-a	Najčešći mehanizmi rezistencije	Najčešće korišteni antimikrobni lijekovi za infekcije rezistentnim uzročnicima
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>blaZ</i> , <i>mecA</i>	Vankomicin, linezolid
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	efluks-pumpe, β-laktamaze	Ceftozolan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam, cefiderokol, kolistin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	efluks-pumpe, β-laktamaze	Ampicilin/sulbaktam, kolistin, cefiderokol
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	β-laktamaze	Ceftazidim/avibaktam, meropenem/vebortaktam, imipenem/cilastatin/relebaktam/cefiderokol, kolistin
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	efluks-pumpe, β-laktamaze	Levofloksacin, trimetoprim/sulfometoksazol, ceftazidim/avibaktam, aztreonam

djelovanja antimikrobnih lijekova²⁴. Neka su istraživanja pokazala da su uzročnici VAP-a (Tablica 1.) kod bolesnika s COVID-om većinom gram-negativni mikroorganizmi (prvenstveno *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. te u manjem broju *Burkholderia cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia*), a zatim gram-pozitivni (uglavnom *Staphylococcus aureus*)²⁵. Nadalje, u bolesnika s COVID-om povećana je učestalost bakterijskih sojeva otpornih na više lijekova, a jedan od razloga može biti to što je većina slučajeva VAP-a povezanih s COVID-om dijagnosticirana nakon što je invazivna mehanička ventilacija trajala duže od sedam dana (kasni VAP)²³. Zabilježeno je da je kod bolesnika s infekcijom COVID-19 utvrđena višestruka otpornost na lijekove bakterija *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*²⁶. Osim toga, monocentrična retrospektivna studija koja je uključivala 172 bolesnika, sugerira da su u usporedbi s bolesnicima koji nisu oboljeli od COVID-a, oni s bolešću COVID-19 vjerojatnije razvijali VAP povezan s MDR-om²⁷. Govoreći o navedenim najčešćim uzročnicima te njihovoj uzročno-posljedičnoj vezi, primijećeno je da su obiteljski liječnici vrlo često pripisivali „preventivno” azitromicin prije faze hospitalizacije bolesnika, a također je upotreba kortikosteroida u liječenju COVID-a mogla pridonijeti širenju navedenih uzročnika VAP-a. Uz navedeno, COVID-19 može dovesti do ozbiljne disfunkcije organa i pojačane sklonosti za razvoj sekundarnih bakterijskih infekcija te povećati primjemljivost za pojavu zaraznih bolesti uzrokovanih rijetkim mikroorganizmima. Nedavni podatci koje je objavila Europska mreža za nadzor otpornosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Antimi-*

Ozbiljnost bolesti COVID-19 te otpornost koju izražavaju patogeni koji izazivaju VAP, ozbiljno ograničavaju terapijske mogućnosti, što dovodi do CZA kao ponajbolje terapijske opcije. Na temelju kliničkih studija sugerira se da bi optimizacija farmakokinetičkih i farmakodinamičkih karakteristika lijekova, ordiniranje viših doza te kontinuirana primjena lijekova infuzijom mogli biti ključni za uspjeh liječenja s ceftazidimom/avibaktamom kod COVID bolesnika s VAP infekcijama.

crobial Resistance Surveillance Network; EARS-net), pokazali su da je 31,8 % izolata *P. aeruginosa* bilo otporno na barem jednu antimikrobnu klasu s potencijalnim djelovanjem protiv bakterije *P. aeruginosa*, dok su MDR sojevi te sojevi intenzivno otporni na lijekove (engl. *Extensively drug-resistant*; XDR) fenotipovi otporni na dvije ili više antimikrobnih klasa pronađeni u 17,6 % izolata, odnosno 3,4 % izolata. U ovom scenariju, CZA predstavlja vrijedno oružje, što dokazuje nekoliko nadzornih^{28, 29} i kliničkih studija^{30, 31}.

Bitno je napomenuti da bakterije nisu jedini uzrok VAP-a. Sekundarni uzroci gljivične infekcije zabilježeni su nakon što su prvi put primijećeni u Kini, a potom i u Europi kod bolesnika s teškom bolesti COVID-19³². Nedavne su studije pokazale veću prevalenciju plućne aspergiloze u kritičnih bolesnika s COVID-om u usporedbi s drugim bolesnicima u JIL-u. Osim toga, bolesnici oboljeli od invazivne plućne aspergiloze povezane s COVID-om imaju visoku stopu smrtnosti³³. Štoviše, bolesnici s COVID-om također mogu razviti VAP povezan s

virusom. Aktivacija virusa herpes simpleks (HSV) također je bila brojčano češća među slučajevima COVID-a nego kod onih koji nisu oboljeli od infekcije COVID-19³⁴. Reaktivacija HSV-1 bila je povezana s povećanim rizicima od VAP-a i mortaliteta u kritičnih bolesnika s COVID-om³⁵.

LIJEČENJE PNEUMONIJA KOD MEHANIČKI VENTILIRANIH BOLESNIKA S BOLEŠĆU COVID-19

Intravenska antimikrobna terapija temelj je medicamentnog liječenja VAP-a. Bitno je naglasiti da odabir antimikrobnog lijeka, kao i trajanje njegove primjene, predstavljaju ključne odluke koje će odrediti uspjeh liječenja bolesnika, ali imati i dugoročan učinak na pojavnost otpornosti na antimikrobne lijekove. Bolesnici s COVID-om na mehaničkoj ventilaciji vrlo su često podvrgnuti multimodalnom antibiotskom liječenju. Tijekom hospitalizacije, većini bolesnika propisuje se nekoliko različitih klasa antibiotika širokog spektra. U jednoj američkoj studiji pokazano je da su tijekom pandemije COVID-19 vankomicin i cefepim, nakon kojih slijede ceftriakson i azitromicin, bili najčešće korišteni antibiotici, s prosječnim trajanjem liječenja od jednog tjedna³⁶. Međutim, empirijsko liječenje antibioticima dovodi do prekomjerne upotrebe antibiotika, a neodgovarajuća empirijska upotreba antibiotika može dovesti do pojave otpornijih bakterija³⁷. Višestruke studije pokazale su da se kod bolesnika s infekcijom COVID-19 i VAP-om često javlja otpornost čak i na više lijekova. Otpornost na ceftazidim i levofloksacin kod sojeva *P. aeruginosa* značajno je povećana, kao i kod sojeva *A. baumannii* od izbijanja globalne pandemije COVID-19³⁸.

Novi antimikrobni lijekovi prolaze brz razvoj, s ciljem da održe korak s razvojem bakterijske otpornosti na više lijekova³⁹. CZA se sastoji od ceftazidima, cefalosporina 3. generacije, i avibaktama, inhibitora β -laktamaze. Avibaktam inhibira određene β -laktamaze klase D po Ambleru te β -laktamaze klase A i C. Ceftazidim je β -laktam s djelovanjem protiv većine gram-negativnih mikroorganizama, uključujući i *P. aeruginosa*⁴⁰. CZA je po smjernicama Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i zarazne bolesti (engl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Di-*

seases; ESCMID) izbor monoterapije za teške infekcije uzrokovane karbapenem-rezistentnim enterobakterijama (engl. *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae*; CRE) zajedno s meropenom/vaborbaktamom. Ako CRE sadrži metalo- β -laktamazu, ESCMID-ove smjernice preporučuju primjenu cefiderokola. Ako karbapenem-rezistentne enterobakterije koje sadrže metalo- β -laktamazu budu rezistentne na cefiderokol, preporuka terapije je kombinacijska antimikrobna terapija s CZA i aztreonamom. Ceftolozan/tazobaktam je izbor terapije kod teških infekcija uzrokovanih karbapenem-rezistentnim *P. aeruginosa* (engl. *carbapenem resistant Pseudomonas aeruginosa*; CRPA) po ESCMID-ovim smjernicama, dok za CZA, imipenem/cilastatin/relebaktam i cefiderokol po ESCMID-ovim smjernicama nema trenutačno dovoljno dokaza za preporuku liječenja CRPA. ESCMID ne može preporučiti niti biti protiv upotrebe kombinacije antimikrobnih lijekova prilikom liječenja CRPA, pritom uzimajući u obzir ceftolozan/tazobaktam, CZA i cefiderokol. CZA je aktivan protiv karbapenemaza *K. pneumoniae* (engl. *Klebsiella pneumoniae carbapenemases*; KPC) i OXA-48 (enzim koji hidrolizira karbapeneme) CRE, sojeva koji proizvode β -laktamaze proširenog spektra (engl. *Extended-spectrum beta-lactamases*; ESBL) te protiv CRPA koji ne proizvodi metalo- β -laktamaze. Ceftolozan/tazobaktam ne djeluje protiv CRE, imipenem/cilastatin/relebaktam ne djeluje protiv OXA-48 CRE, meropenem/varbobaktam ne djeluje protiv CRPA, dok cefiderokol zadržava djelatnost protiv svih navedenih sojeva, kao i CZA⁴¹. IDSA smjernice preporučuju ceftolozan/tazobaktam, CZA i imipenem/cilastatin/relebaktam kao izbor terapije kod teških infekcija s multirezistentnim *P. aeruginosa*. CZA je po IDSA smjernicama preporučen u kombinaciji s aztreonamom za liječenje infekcija uzrokovanih *S. maltophilia*⁴². Prodiranje CZA u bronhalnu tekućinu epitelne ovojnice kreće se oko 30 %, nešto niže od ceftolozana/tazobaktama koji prodire oko 45 % u odnosu na cirkulirajuću koncentraciju u plazmi⁴³. Sader i sur. analizirali su osjetljivost gram-negativnih mikroorganizama na CZA, s usporedbom izolata dobivenih od kritično oboljelih te ostalih bolesnika na bolničkom liječenju. U ovoj studiji,

CZA je inhibirao 95,6 % i 97,3 % izolata *P. aeruginosa* kod bolesnika na intenzivnoj njezi s VAP-om, odnosno 80,7 % sojeva otpornih na ceftazidim. Nadalje, CZA je pokazao obećavajuću aktivnost protiv MDR i XDR izolata, inhibirajući 80,7 % i 74,5 % izolata pri minimalnoj inhibitornoj koncentraciji (engl. *minimum inhibitory concentration*; MIC) od ≤ 8 mg/L⁴⁴. Unatoč tome, izvješća o pojavi otpornosti na CZA progresivno se povećavaju nakon trenutne pojačane kliničke uporabe, a to naglašava potrebu za pažljivim praćenjem razvoja otpornosti. Što se tiče iskustava iz stvarnog života, iako su ograničena, prijavljeni su povoljni ishodi liječenja CZA-om kod nekih bolesnika s MDR i XDR infekcijama *P. aeruginosa*. Daikos i sur. napravili su ažurirani pregled liječenja CZA-om za infekcije *P. aeruginosa*, zaključivši da CZA može imati potencijalno važnu ulogu u liječenju ozbiljnih i kompliciranih infekcija bakterijom *P. aeruginosa*, uključujući one uzrokovane sojevima MDR i XDR⁴⁵. Međutim, zbog dizajna studija, većina retrospektivnih studija nije komparativna i temelji se na malim uzorcima tako da se o ulozi CZA u ovom okruženju još uvijek raspravlja. Kako je navedeno, smjernice IDSA preporučuju liječenje teško lječivih (engl. *difficult to treat*; DTT) infekcija uzrokovanih *P. aeruginosa* u monoterapiji ceftolozanom/tazobaktamom, imipenemom/cilastatinom/relebaktamom ili CZA⁴⁶. Međutim, u literaturi je kombinirana terapija bila povezana s nižom smrtnošću od monoterapije u bolesnika s visokim rizikom od smrtnosti, osobito onih sa septičkim šokom⁴⁷. Nedavna je studija pokazala da je kombinacija CZA i fosfomicina bila bolja od bilo kojeg pojedinačnog lijeka kod bolesnika zaraženih *P. aeruginosa* koji ne proizvodi metalo- β -laktamaze⁴⁸. Koliko je poznato, nema puno studija o učinkovitosti CZA za liječenje VAP-a uzrokovanih teško lječivim *P. aeruginosa* u bolesnika s koezistirajućim teškim oštećenjem respiratorne funkcije zbog infekcije virusom SARS-CoV-2. Istraživanjem publikacija, pronađena je 30-dnevna smrtnost od 61,1 % u podskupini bolesnika s infekcijom *P. aeruginosa*. Ova je stopa u skladu s nedavno objavljenom recenzijom Bassettija i sur., gdje je smrtnost dosegla 75 % za bolesnike s VAP-om zbog infekcije patogenima otpornim na više lijekova⁴⁹. Kod primjene β -laktamskih anti-

biotika zagovara se kontinuirana ili produžena primjena zbog maksimiziranja vremena u kojem koncentracija antimikrobnih lijekova ostaje iznad MIK-a i zbog optimiziranja farmakokinetičkih i farmakodinamskih ciljeva, što omogućuje veću kliničku stopu izlječenja i nižu smrtnost, osobito kod kritičnih bolesnika. CZA se primjenjuje prema uputi proizvođača kao intermitentna infuzija u dozi od 2,5 g (2 g ceftazidima + 0,5 g avibaktama) tijekom dva sata svakih osam sati, a kontinuirana infuzija još nije evalvirana u kliničkim studijama. Ipak, studija koju su Goncetta i suradnici proveli u Belgiji, istraživala je kontinuiranu primjenu CZA za infekcije uzrokovane MDR bakterijama (*Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*). Istraživanje je provedeno na 10 bolesnika, što je zbog malog broja ispitanika limitacija studije. Bakterijemija je bila prisutna u 30 % slučajeva, a sepsa ili septički šok u 20 % istraživanih slučajeva. Kliničko izlječenje i mikrobiološka eradikacija postignuti su u 80 %, odnosno 90 % slučajeva. Kod bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja, kontinuirana infuzija CZA omogućila je postizanje kliničkog i mikrobiološkog izlječenja, također i kada se koristi kao parenteralna antimikrobna terapija kod izvanbolničkih bolesnika. Trebalo bi provesti daljnja istraživanja koja bi potvrdila ove rezultate kako bi se utvrdile preporuke za kliničku upotrebu kontinuirane infuzije CZA⁵⁰.

Osim *Pseudomonas aeruginosa*, rijetki nefermentirajući gram-negativni mikroorganizmi kao što su *Burkholderia cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia* pojavili su se kao drugi potencijalni etiološki uzroci. Kako je već spomenuto, CZA je po IDSA smjericama preporučen u kombinaciji s aztreonamom za liječenje infekcija uzrokovanih *S. maltophilia*⁴⁶. Kod liječenja *S. maltophilia*, uporaba CZA smatra se prihvatljivom opcijom čak i kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, kao i u situacijama u kojima postoji nepodnošljivost ili otpornost prema drugim sredstvima koja isključuje njihovu upotrebu⁵¹.

Burkholderia cepacia je nefermentirajući gram-negativni mikroorganizam koji se često nalazi u tlu ili vodi i poznat je po tome što uzrokuje infekciju kod osoba oslabljenog imuniteta i bolesnika s cističnom fibrozom (CF)⁵². Budući da *B. cepacia* proizvodi širok raspon potencijalnih čimbenika vi-

rulencije i pokazuje urođenu otpornost na mnoge antibiotike, infekcija bi se mogla povezati s ubrzanim padom respiratorne funkcije i povezanim povećanim morbiditetom i mortalitetom. U literaturi je međudjelovanje između COVID-a i infekcije bakterijom *B. cepacia* još uvijek nejasno, ali se pretpostavlja da bi teški sistemski upalni odgovor koji se obično očituje u bolesnika s "cepacia-sindromom", mogao promicati lošiji klinički razvoj kod bolesnika s COVID-om, izazivajući pretjeranu upalnu reakciju i uzrokujući teški akutni respiratorni distres sindrom⁵³. Što se tiče učinkovitosti CZA u liječenju pneumonije izazvane bakterijom *B. cepacia*, najrelevantniji podatci dolaze iz studija koje opisuju klinička iskustva kod odraslih bolesnika s cističnom fibrozom. Trenutačno ne postoje standardne preporuke za liječenje intrinzičnog obrasca otpornosti na antibiotike povezane s ovim patogenom, ali ohrabrujući podatci dolaze iz literature, gdje su trimetoprim/sulfametoksazol (engl. *Trimethoprim/Sulfamethoxazole*; TMP-SMX) i CZA bili antibiotici s najvećom osjetljivošću in vitro u 64 izolata *B. cepacia* (83 %, odnosno 78 %)⁵⁴. Slično kliničko izlječenje postignuto je u slučaju perzistentne bakterijemije uzrokovane *B. cepacia* u pedijatrijskih bolesnika, nakon promjene antibiotikskog režima s meropenema na CZA u kontinuiranoj infuziji⁵⁵. Iz tih razloga neki autori predlažu razmatranje CZA kao standardne i prikladne opcije za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijom *B. cepacia*.

Dakle, vezano za karbapenem-rezistentne gram-negativne mikroorganizme, CZA se smatra izborom prve linije, čak i više u slučaju otpornosti na C/T ili nedostatka istih. Unatoč visokoj smrtnosti kritično bolesnih bolesnika s COVID-om, CZA bi, posebno u kombiniranoj terapiji, mogao predstavljati valjanu opciju liječenja VAP-a zbog teško lječivih nefermentirajućih gram-negativnih mikroorganizama, uključujući neuobičajene patogene kao što su *Burkholderia cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia*.

PREVENCIJA VAP-a

Budući da liječenje VAP-a može biti vrlo izazovno, važno je naglasak staviti na preventivne metode koliko god je moguće. Preporučuje se formiranje multidisciplinarnog tima za prevenciju VAP-a.

Klinički učinak može se postići na više načina: korištenjem neinvazivne ventilacijske potpore s pozitivnim tlakom (engl. *continuous positive airway pressure*; CPAP), osobito kod imunokompromitiranih bolesnika te izbjegavanjem invazivne mehaničke ventilacije ako je moguće, uvođenjem protokola za što brže odvajanje od ventilatora kod onih bolesnika kojima je potrebna mehanička ventilacija, provođenjem adekvatne svakodnevne oralne higijene i redovitim uklanjanjem subglotičnog sekreta. Uvođenje postupnika za prevenciju VAP-a u kliničku praksu povezano je sa značajnim smanjenjem stopa VAP-a⁵⁶.

ZAKLJUČAK

Ovaj članak pruža korisne informacije vezane za antibiotsko liječenje u složenim kliničkim situacijama kao što je VAP kod bolesnika s infekcijom COVID-19. Pregledom literature utvrđena je visoka stopa smrtnosti među kritičnim COVID bolesnicima pogođenim pneumonijom povezanom s ventilatorom zbog nefermentirajućih gram-negativnih mikroorganizama. Osim toga, ozbiljnost bolesti COVID-19 i neobičan obrazac otpornosti koju ti patogeni izražavaju, ozbiljno ograničavaju dostupne terapijske mogućnosti, što dovodi do CZA kao ponajbolje terapijske opcije. Na temelju pretraženih kliničkih studija te dostupnih rezultata, sugerira se da bi optimizacija farmakokinetičkih i farmakodinamičkih karakteristika lijekova, ordiniranje viših doza te uključivanje primjena lijekova kontinuiranom infuzijom mogli biti ključni elementi za uspjeh liječenja s ceftazidimom/avibaktamom kod kritičnih COVID bolesnika s VAP infekcijama uzrokovanim teško lječivim nefermentirajućim bakterijama. Sugestivno je da bi ovaj pregledni članak mogao otvoriti mnoga pitanja za buduća istraživanja koja će pomoći pozicionirati CZA kao opciju izbora za nefermentirajuće gram-negativne mikroorganizme bez ikakvih drugih dostupnih terapijskih opcija, posebno za one u nastajanju kao što su *Burkholderia cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia*, koje su trenutno nedovoljno istražene. Potrebne su studije s prospektivnim dizajnom i odgovarajućom statističkom snagom koje uključuju bolesnike s teško lječivim infekcijama bakterijom *P. aeruginosa* i koje imaju za cilj okarakterizirati optimalnu upotrebu CZA.

Konkretno, dilema između monoterapije i kombinirane terapije zahtijeva posvećena istraživanja, kao i definiciju optimalne doze potrebne za postizanje kliničkog izlječenja.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Lastinger LM, Alvarez CR, Kofman A, Konnor RY, Kuhar DT, Nkwata A et al. Continued Increases in HAI Incidence During the Second Year of the COVID-19 Pandemic. *Infect. Control Hosp Epidemiol* 2023;44:997–1001.
- Gamberini L, Tonetti T, Spadaro S, Zani G, Mazzoli CA, Capozzi C et al. Factors influencing liberation from mechanical ventilation in coronavirus disease 2019: Multicenter observational study in fifteen Italian ICUs. *J Intensive Care* 2020;8:80.
- Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19. *Crit Care* 2021;25:25.
- Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoja P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: A European multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47:188–198.
- Giacobbe DR, Battaglini D, Enrile EM, Dentone C, Vena A, Robba C et al. Incidence and Prognosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *J Clin Med* 2021;10:555.
- Nseir S, Martin-Loeches I, Povoja P, Metzeldard M, Du Cheyron D, Lambiotte F et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: A planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care* 2021;25:177.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999;27:887–892.
- Kohbodi GNA, Rajasurya V, Noor A. Ventilator-associated Pneumonia. *In: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [cited 2023 May 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507711/>.
- Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoja P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M et al. Correction to: Relationship between SARS-CoV-2 Infection and the Incidence of Ventilator-Associated Lower Respiratory Tract Infections: A European Multicenter Cohort Study. *Intensive Care Med* 2022;48:514–515.
- Giacobbe DR, Battaglini D, Enrile EM, Dentone C, Vena A, Robba C et al. Incidence and Prognosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *J Clin Med* 2021;10:555.
- Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R et al. Update of the Treatment of Nosocomial Pneumonia in the ICU. *Crit Care* 2020;24:383.
- Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Bauer T et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54: 867–873.
- Fàbregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramírez J, Hernández C, González J et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:760–771.
- Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1995; 16:61–93.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416.
- Markowicz PM, Wolff K, Djedaini Y, Cohen J, Chastre C, Delclaux J et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1942–1948.
- Butler KL, Sinclair KE, Henderson VJ, Butler KL, Sinclair VJ, Henderson G et al. The chest radiograph in critically ill surgical patients is inaccurate in predicting ventilator-associated pneumonia. *Am Surg* 1999;65:805–810.
- Lefcoe MS, Fox GA, Leasa DJ, Sparrow RK, McCormack DG. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest* 1994;105:885–887.
- Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day C, Ciemias MJ, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator associated pneumonia. *Chest* 1992; 101:458–463.
- Piskač Živković N, Zelenika Margeta M, Kovačević I, Ljubičić Đ, Šribar A, Peršec J et al. Ultrazvuk pluća kod bolesnika s COVID-19. *Medicus* 2020;29:155-159.
- Ferreira-Coimbra J, Ardanuy C, Diaz E, Leone M, De Pascale G, Póvoa P et al. Ventilator-associated pneumonia diagnosis: a prioritization exercise based on multi-criteria decision analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39:281–286.
- Ioanas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:791–801.
- Rello J, Quintana E, Ausina V. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991;100:439–444.
- Fumagalli J, Panigada M, Klompas M, Berra L. Ventilator-associated pneumonia among SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome patients. *Curr Opin Crit Care* 2022;28:74–82.
- Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: A narrative review. *Intens Care Med* 2020;46:888–906.
- Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest* 2021;160:454–465.
- Gregorova M, Morse D, Brignoli T, Steventon J, Hamilton F, Albur M et al. Post-acute COVID-19 associated with evidence of bystander T-cell activation and a recurring antibiotic-resistant bacterial pneumonia. *Elife* 2020;9: 63430.
- Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carteaux G, Decousser JW et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care* 2020;24:699.

29. Nichols WW, de Jonge BLM, Kazmierczak KM, Karlowsky JA, Sahn DF. In Vitro Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas Aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4743–4749.
30. Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Hackel M, Rabine S, de Jonge BLM, Bouchillon SK et al. Global Dissemination of BlaKPC into Bacterial Species beyond *Klebsiella Pneumoniae* and In Vitro Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam-Avibactam. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4490–4500.
31. Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, Malli E, Tsimpoukas F, Tsirogianni A et al. Ceftazidime-Avibactam to Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:02320–19.
32. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A et al. Ceftazidime-Avibactam or Best Available Therapy in Patients with Ceftazidime-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.
33. Marr KA, Platt A, Tornheim JA, Zhang SX, Datta K, Cardozo C et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg Infect Dis* 2021;27:18–25.
34. Lahmer T, Kriescher S, Herner A, Rothe K, Spinner CD, Schneider J et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: Results from the prospective AspCOVID-19 study. *PLoS One* 2021;16:0238825.
35. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2021;25:25.
36. Meyer A, Buetti N, Houhou-Fidouh N, Patrier J, Abdel-Nabey M, Jaquet P et al. HSV-1 reactivation is associated with an increased risk of mortality and pneumonia in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2021;25:417.
37. Risa E, Roach D, Budak JZ, Hebert C, Chan JD, Mani NS et al. Characterization of secondary bacterial infections and antibiotic use in mechanically ventilated patients with COVID-19 induced acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Med* 2021;36:1167–1175.
38. Pickens CO, Gao CA, Cuttica MJ, Smith SB, Pesce LL, Grant RA et al. Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:921–932.
39. Bahçe YG, Acer Ö, Özüdoğru O. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions. *Microb Pathog* 2022;164:105409.
40. Cusack R, Garduno A, Elkholy K, Martín-Loeches I. Novel investigational treatments for ventilator-associated pneumonia and critically ill patients in the intensive care unit. *Expert Opin Investig Drugs* 2022;31:173–192.
41. Matesanz M, Mensa J. Ceftazidime-avibactam. *Rev Esp Quimioter* 2021;34:38–40.
42. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA et al. European Society of Clinical Microbiology 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 Infect* 2022;28:521–547.
43. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America. Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis* 2023;18:428.
44. Drwiega EN, Rodvold KA. Penetration of Antibacterial Agents into Pulmonary Epithelial Lining Fluid: An Update. *Clin Pharmacokinet* 2022;61:17–46.
45. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime/Avibactam Tested against Gram-Negative Bacteria from Intensive Care Unit (ICU) and Non-ICU Patients, Including Those with Ventilator-Associated Pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:53–59.
46. Daikos GL, da Cunha CA, Rossolini GM, Stone GG, Baillon-Plot N, Tawadrous M et al. Review of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics* 2021;10:1126.
47. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. IGuidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas Aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *Aeruginosa*) *Clin Infect Dis* 2021;72:169–183.
48. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M et al. Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized with *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. Pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis* 2018;66:1204–1210.
49. Papp-Wallace KM, Zeiser ET, Becka SA, Park S, Wilson BM, Winkler ML et al. Ceftazidime-Avibactam in Combination with Fosfomycin: A Novel Therapeutic Strategy Against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 2019;220:666–676.
50. Nicolau DP, Siew L, Armstrong J, Li J, Edeki T, Learoyd M et al. Phase 1 Study Assessing the Steady-State Concentration of Ceftazidime and Avibactam in Plasma and Epithelial Lining Fluid Following Two Dosing Regimens. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2862–2869.
51. Goncette V, Layios N, Descay J, Fripiat F. Continuous infusion, therapeutic drug monitoring and outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftazidime/avibactam: a retrospective cohort study. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;26:15–19.
52. Lin Q, Zou H, Chen X, Wu M, Ma D, Yu H et al. Avibactam Potentiated the Activity of Both Ceftazidime and Aztreonam against *S. Maltophilia* Clinical Isolates in Vitro. *BMC Microbiol* 2021;21:60.
53. Courtney JM, Dunbar KEA, McDowell A, Moore JE, Warke TJ, Stevenson M et al. Clinical Outcome of *Burkholderia Cepacia* Complex Infection in Cystic Fibrosis Adults. *J Cyst Fibros* 2004;3:93–98.
54. Olcese C, Casciaro R, Pirlo D, Debbia C, Castagnola E, Cresta F et al. SARS-CoV-2 and *Burkholderia Cenocepacia* Infection in a Patient with Cystic Fibrosis: An Unfavourable Conjunction? *J Cyst Fibros* 2021;20:29–31.
55. Schaumburg F, Idelevich EA, Mellmann A, Kahl BC. Susceptibility of *Burkholderia Cepacia* Complex to Ceftazidime/Avibactam and Standard Drugs of Treatment for Cystic Fibrosis Patients. *Microb Drug Resist* 2022;28:545–550.

56. Tamma PD, Fan Y, Bergman Y, Sick-Samuels AC, Hsu AJ, Timp W et al. Successful Treatment of Persistent Burkholderia Cepacia Complex Bacteremia with Ceftazidime-Avibactam. *Antimicrob. Agents Chemother* 2018;62: 2213-17.
57. Keyt H, Faverio P, Restrepo MI. Prevention of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a review of the clinically relevant recent advancements. *Indian J Med Res* 2014;139:814–21.
58. Chi SY, Kim TO, Park CW, Yu JY, Lee B, Lee HS et al. Bacterial pathogens of ventilator associated pneumonia in a tertiary referral hospital. *Tuberc Respir Dis* 2012;73:32–7.
59. Evans CR, Sharpe JP, Swanson JM, Wood GC, Fabian TC, Croce MA et al. Keeping it simple: impact of a restrictive antibiotic policy for ventilator-associated pneumonia in trauma patients on incidence and sensitivities of causative pathogens. *Surg Infect* 2018;19:672–678.
60. Rhodes NJ, Cruce CE, O'Donnell JN, Wunderink RG, Hauser AR. Resistance trends and treatment options in gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2018;20:3.
61. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;111:1265–73.
62. El Zowalaty ME, Al Thani AA, Webster TJ, El Zowalaty AE, Schweizer HP, Nasrallah GK et al. *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. *Future Microbiol* 2015;10:1683–706.
63. Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M, Tsakris A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:335–41.
64. Sánchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol* 2015;6:658.