**Výsledky laboratorního testování přípravků s protipseudomonádovým účinkem u klinických izolátů *Pseudomonas aeruginosa* ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze.**

Adámková V.

Laboratoře Klinické mikrobiologie a ATB centra Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) vyšetřují biologický materiál od pacientů z VFN a z Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze. Testování citlivosti na antibiotika se provádí jak u izolátů z klinicky validních materiálů, tak ze skríningových vzorků, aby bylo možné včas reagovat na případné zvýšené výskyty multirezistentních bakterií, včetně kmenů splňujících kritéria tzv. Difficult-to-Treat Resistance (DTR). DTR kmeny jsou definovány jako kmeny gramnegativních bakterií rezistentních ke všem betalaktamům (včetně cefalosporinů), karbapenemům a fluorovaným chinolonům. (1) V praxi to znamená, že DTR kmeny jsou rezistentní vůči antibiotikům první volby, účinným a bezpečným.

Standardní sada antibiotik pro testování citlivosti *P. aeruginosa* diskovou difuzní metodou se sestává z disků: amikacin, meropenem, imipenem, ceftazidim, ciprofloxacin, piperacilin/tazobaktam a ceftolozan/tazobaktam. V posledním roce byl do sady přidán i ceftazidim/avibaktam.

Ceftolozan/tazobaktam je cefalosporin s protipseudomonádovým účinkem v kombinaci s inhibitorem betalaktamáz, který je schválen pro terapii komplikovaných nitrobřišních infekcí (CIA) a komplikovaných infekcí močového traktu (cUTI). Ceftolozan vykazuje baktericidní účinek díky inhibici syntézy buněčné stěny vazbou na penicillin-binding proteiny (PBP). Je silným inhibitorem PBP3 a má vyšší afinitu k PBP1b v porovnání s ostatními betalaktamovými antibiotiky. (2)

Ceftolozan/tazobaktam se liší od ostatních cefalosporinů vyšší účinností proti *Pseudomonas aeruginosa* a některým AmpC betalaktamázám. Přidaný tazobaktam zvyšuje aktivitu proti enterobakteriím produkujícím betalaktamáz širokého spektra (ESBL) a anaerobním mikroorganismům.

Stejně jako u ostatních cefalosporinů charakterizuje účinnost ceftolozanu farmakodynamický parametr T>MIC.

Ceftazidim/avibaktam je kombinací známého cefalosporinu třetí generace a prvního nebetalaktamového inhibitoru betalaktamáz – avibaktamu. Na základě registračních studií je schváleno podávání ceftazidim/avibaktamu u dospělých pacientů v terapii komplikovaných nitrobřišních infekcí, komplikovaných močových infekcí včetně pyelonefritidy, nozokomiálních pneumonií včetně ventilátorových, a k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními bakteriemi s omezenými léčebnými možnostmi. (3)

Laboratoř poskytuje jednotlivým pracovištím pravidelně kumulativní antibiogramy.

Kumulativní antibiogram může být definován jako přehled výskytu rezistence k testovaným antibiotikům u bakterií izolovaných z biologického materiálu pacienta. (4)

Užitečnost kumulativních antibiogramů závisí především na robustních vstupních datech (tj. standardizované testování citlivosti k bakterií k antibiotikům) stejně tak jako na transparentnosti a shodném vytváření antibiogramů napříč různými mikrobiologickými laboratořemi. (5,6)

Spolehlivé kumulativní antibiogramy mohou výrazně pomoci jak při zamezení nesprávné volby antibiotika, tak při snížení excesivního používání širokospektrých antibiotik v okamžiku, kdy u konkrétního pacienta výsledky mikrobiologického vyšetření a stanovení citlivosti na antibiotika ještě nejsou k dispozici.

V rámci Antimikrobní stewardshipu, kde kumulativní antibiogramy jsou jedním z jeho základních pilířů, je nutná stratifikace jednotlivých dat, tzn. je nutné provádět subanalýzy dat například u izolátů stejného druhu z různých klinických materiálů (Graf 1, 2), neboť tato se může lišit.

Graf 1: Kumulativní antibiogram *P. aeruginosa* izolovaných z hemokultur v letech 2019-2021 ve VFN.

Zkratky: AMI – amikacin; CIP – ciprofloxacin; CTZ – ceftazidim; GEN – gentamicin; MER – meropenem; PIT – piperacilin/tazobaktam; CTL – ceftolozan/tazobaktam

Graf 2: Kumulativní antibiogram *P. aeruginosa* izolovaných z ostatních klinicky validních materiálů v letech 2019-2021 ve VFN.

Zkratky: AMI – amikacin; CIP – ciprofloxacin; CTZ – ceftazidim; GEN – gentamicin; MER – meropenem; PIT – piperacilin/tazobaktam; CTL – ceftolozan/tazobaktam

Disková difuzní metoda poskytuje pouze kvalitativní výsledky (citlivý/rezistentní), ale nelze pozorovat trend případných změn v minimálních inhibičních koncentracích (MIC), které mohou včas upozornit na změnu v citlivosti kmenů vůči jednotlivým antibiotikům. Distribuce MIC v porovnání s breakpointem má informativní hodnotu pro hodnocení klinické účinnosti (Graf 3, 4). Čím nižší je hodnota MIC vůči breakpointu, tím je vyšší šance na dosažení účinných koncentrací v místě probíhající infekce při respektování PK/PD parametrů jednotlivých antibiotik.

Graf 3. Distribuce MIC ceftolozan/tazobaktamu u citlivých izolátů *P. aeruginosa* a u kmenů DTR.

Vysvětlivky: S-senzitivní; R-rezistentní; PSAEsusc. – *P. aeruginosa* dobře citlivá k ATB, DTR PSAE – *P. aeruginosa* splňující definici DTR; breakpoint (černá čára) – odděluje citlivou a rezistentní populaci, pro ceftolozan/tazobaktam je to 4 mg/l dle EUCAST

Graf 4. Distribuce MIC ceftazidim/avibaktamu u citlivých izolátů *P. aeruginosa* a u kmenů DTR.

Vysvětlivky: S-senzitivní; R-rezistentní; PSAEsusc. – *P. aeruginosa* dobře citlivá k ATB, DTR PSAE – *P. aeruginosa* splňující definici DTR; breakpoint (černá čára) – odděluje citlivou a rezistentní populaci, pro ceftazidim/avibaktam je to 8 mg/l dle EUCAST

V neposlední řadě je třeba si uvědomit, že *P. aeruginosa* má tendenci k rychlému rozvoji zkřížené rezistence, což je třeba zohlednit především při iniciální volbě antibiotika, kdy výsledky ještě nejsou k dispozici. Proto by analýza dat měla zahrnovat i informaci o společné citlivosti u různých fenotypů rezistence (Obr. 1).

V našem souboru bylo 31 % kmenů rezistentních k meropenemu, 17 % kmenů bylo rezistentních ke dvěma antibiotikům současně a 15 % izolátů bylo rezistentních zároveň k ceftazidimu, meropenemu a piperacilinu/tazobaktamu, avšak z nich byla většina (86 %) citlivá k ceftolozan/tazobaktamu, což implikuje jeho použití v iniciální terapii pro nízké riziko selhání.

Obr. 1: Cross-rezistence u izolátů *P. aeruginosa* z dolních dýchacích cest.



Zkratky: CAZ – ceftazidim; MEM – meropenem; P/T – piperacilin/tazobaktam; C/T – ceftolozan/tazobaktam; NS – necitlivý

Závěr

U kmenů *P. aeruginosa* izolovaných z různých klinických materiálů ve VFN je velmi dobrá citlivost jak ceftolozan/tazobaktamu, tak ceftazidim/avibaktamu. Avšak při bližší analýze, je jasně patrné, že u kmenů s jakýmkoliv fenotypem rezistence, a především u kmenů DTR, je jednoznačně lepší in vitro citlivost k ceftolozan/tazobaktamu.

Literatura

1. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, Palmore TN, Rhee C, Klompas M, Dekker JP, Powers JH 3rd, Suffredini AF, Hooper DC, Fridkin S, Danner RL; National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative (NIH–ARORI). 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 Nov 28;67(12):1803-1814

2. Hong M, Hsu DI, Bounthavong M. Ceftolozane/tazobactam: a novel antipseudomonal cephalosporin and β-lactamase-  inhibitor combination. Infect Drug Resist. 2013;6:215-223

3. Lagace-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidencebased review of its pharmacology and potential use in the treatment of gram-negative bacterial infections. Core Evid 2014; 9:13–25

4. NCCLS. 2002. Analysis and presentation of cumulative susceptibility testdata; approved guideline. NCCLS document M39-A. NCCLS, Wayne, Pa.

5. Moehring RW, Hazen KC, Hawkins MR, Drew RH, Sexton DJ, Anderson DJ. Challenges in Preparation of Cumulative Antibiogram Reports for Community Hospitals. J Clin Microbiol. 2015;53(9):2977-2982. doi:10.1128/JCM.01077-15

5. Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. Clin Infect Dis. 2007;44(6):867-873

ZIP Zerbaxa® (Zerbaxa® 1 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok) [zde](https://www.msdprolekare.cz/produkty/zerbaxa/zip-zerbaxa/).

ZIP Recarbrio® (Recarbrio® 500 mg/500 mg/250 mg prášek pro infuzní roztok)[zde](https://www.msdprolekare.cz/produkty/recabrio/zip-recarbrio/).

Článek vznikl za podpory firmy MSD.

CZ-ZER-00033