

Ceftazidim/avibaktam v terapii infekčních komplikací kriticky popáleného pacienta s inhalačním traumatem

Martin Hladík^{1,2}, Břetislav Lipový^{1,2}, Markéta Hanslianová³, Filip Raška^{1,2}, Ivan Suchánek^{1,2}

¹Klinika popálenin a plastické chirurgie FN Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

³Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

Řešení infekčních komplikací patří ke klíčovým aspektům terapie pacientů s termickým traumatem. Zejména pacienti s těžkým a kritickým rozsahem popálení jsou každodenně konfrontováni s nejrůznějšími patogeny. Vzhledem k tomu, že terapie popálení je mnohdy zdoluhavá, je během hospitalizace zaznamenáván nárůst rezistence těchto patogenů, který vede k často velmi komplikované antimikrobiální strategii s omezenými možnostmi terapie. Zavedení nových antimikrobiálních látek do komplexního přístupu k terapii pacientů s popálením vede ke snížení selekčního tlaku etablovaných preparátů. Jedním z posledních zástupců ze skupiny nových antibiotik je ceftazidim/avibaktam. Jedná se o cefalosporinové antibiotikum s novým nebata-laktamovým inhibitorem beta-laktamázy. Mezi základní indikace použití ceftazidim/avibaktamu patří komplikované intraabdominální infekce, komplikované močové infekce, nozokomiální a ventilátorové pneumonie a dále léčba infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými léčebnými možnostmi. V publikaci prezentujeme kazuistiku kriticky popáleného pacienta s infekcí popálených ploch způsobenou multirezistentními kmeny enterobakterií.

Klíčová slova: ceftazidim/avibactam, popáleniny, rezistence bakterií, infekční komplikace.

Ceftazidime/avibactam in the therapy of infectious complications in patient with critical burns and inhalation injury

Management of infectious complications is one of the key aspects of the therapy of patients with burn injuries. Especially patients with severe and critical burns are everyday confronted with various pathogens. Therapy of severe burn injury is long-term and we can observe the increase of antimicrobial resistance in these pathogens which often leads to complicated antimicrobial strategy with limited therapeutical possibilities. Introduction of new antimicrobial drugs is essential. One of the last representatives of new antibiotics is ceftazidime/avibactam. Ceftazidime/avibactam is a new member of cefalosporine family with non-beta-lactam, beta-lactamase-inhibitor. General indication criteria for ceftazidime/avibactam treatment include complicated intraabdominal infections, complicated urinary infections, nosocomial and ventilator-associated pneumonia and infections caused by gram-negative multiresistant pathogens with limitation of therapeutical possibilities. In this article, we present a case study of patient with critical burns and infectious complications caused by multiresistant strains of enterobacteria.

Key words: ceftazidime/avibactam, burns, resistance of bacteria, infectious complications.

Úvod

Management infekčních komplikací, je i dnes, přes široké možnosti antimikrobiální terapie jedním ze základních atributů určujících přežití těžce popálených pacientů. Popálená plocha je bezprostřed-

ně po termickém traumatu sterilní, protože tepelná noxa destruuje různou buněčnou populaci kůže a podkoží má za následek poškození také potenciálně patogenních mikroorganismů. Vzhledem ke kratšímu generačnímu poločasu patogenů (ze-

jména bakterií) spolu s rizikem časně sekundární kontaminace/kolonizace a dalšímu pomnožení patogenů může být rozvoj infekčních komplikací velmi dynamický. Tento proces je usnadněn zejména u stavu rozsáhlých hlubokých popá-

lenin, kdy dochází ke kompromitaci obranných mechanismů lokální a systémovou imunosupresí a tvorbou nekrózy, která představuje excelentní růstové médium pro patogeny. Vzhledem k výše zmíněnému nepřekvapí, že infekce popálených ploch je jedna z nejčastějších komplikací v průběhu léčby těžkého popáleninového traumatu (1). Proces popisující rozvoj infekčních komplikací v oblasti popálených ploch je označován jako „*burn-wound sepsis continuum*“. V rámci tohoto procesu je postupné pomnožení patogenů od kontaminace, přes kolonizaci/kritickou kolonizaci a lokální infekci. Při další propagaci patogenů dochází k systematizaci celého procesu a rozvoji sepse.

Podobně jako i u jiných kriticky nemocných pacientů dochází během hospitalizace k typické změně v rámci patogenů způsobujících infekční komplikace. V průměru během 7–10 dní od úrazu se postupně začínají v etiologii infekčních komplikací prosazovat gramnegativní bakterie (zpravidla sekundárně endogenní typ infekce) a nahrazují tak grampozitivní koky, které jsou dominantní zejména v průběhu prvního poúrazového týdne (2). Pochopitelně s touto změnou přichází také nárůst rezistence jednotlivých patogenů, který je logickým vyústěním selekčního tlaku jednotlivých antimikrobiálních látek (3). Selektce multirezistentních kmenů bakterií je dnes celosvětovým problémem nejen z medicínského, ale zejména ekonomického pohledu. Implementace nových látek do zavedených antimikrobiálních strategií jednotlivých pracovišť je tak naprosto nezbytná (4). V kazuistice prezentujeme úspěšnou terapii pacienta s kritickým termickým traumatem a multifokální infekční komplikací způsobené různými multirezistentními kmeny enterobakterií pomocí nového preparátu obsahující ceftazidim/avibaktam.

Kazuistika

V kazuistice prezentujeme případ 21letého pacienta, který byl popálen z důvodu požáru chaty. Pacient se dokázal z hořícího objektu dostat sám. Přivolaný lékař zdravotnické záchranné služby vzhledem k rozsahu a lokalizaci popálení spolu s vysoce suspektním inhalačním traumatem a rozvojem šokového stavu pacienta zaintuboval. Následně byl pacient transferován na Klinikou popálenin a plastické chirurgie FN Brno.

Pacient byl na klinice primárně ošetřen cestou operačního sálu, kde byl stanoven přesný rozsah a lokalizace popálení – popálené plochy prakticky

v celém rozsahu hodnoceny jako gr. III (ztráta kůže v celé tloušťce), celkový rozsah byl zhodnocen na 43 % TBSA (total body surface area). Dále byla provedena bronchoskopie z důvodu zahoření v uzavřeném prostoru a klinické symptomatologii před intubací, s nálezem inhalačního traumatu grade 1 (drobné okrsy erytému, přítomnost sazí, mírná bronchorrea nebo bronchiální obstrukce segmentálního charakteru) a byly zajištěny invazivní vstupy. Vzhledem k hloubce popálených ploch bylo nutné provést na několika místech také escharotomie – uvolňující nářezy (obr. 1).

Pacient byl následně hospitalizován na popáleninové jednotce intenzivní péče, kde byla prováděna kontinuální monitorace základních vitálních funkcí, korekce vnitřního prostředí, analgetická a antimikrobiální terapie. Byly hrazeny krevní deriváty, v počátku taktéž intenzivní podpora katecholaminy z důvodu oběhové nestability. Vzhledem k hlubokému popálení v oblasti hlavy, krku a hrudníku spolu s inhalačním traumatem a časným rozvojem ventilátorové pneumonie byla u pacienta provedena tracheostomie.

Z pohledu lokální péče byly postupně prováděny převazy v celkové anestezii, po demarkaci nekrotické tkáně postupně nekrektomie a následně příprava lůžka rány k uzávěru přiložením dermo-epidermálních štěpů. Nekrózy se postupně propagovaly i do hlouběji uložených struktur, proto jsme museli nekrektomovat také povrchní části *m. biceps brachii* v oblasti levé horní končetiny a distální články všech prstů levé horní končetiny.

Postupně dochází k tvorbě jizevnatých formací zejména v oblasti krku a rozvoji mentokolické adheze s nutností chirurgické korekce.

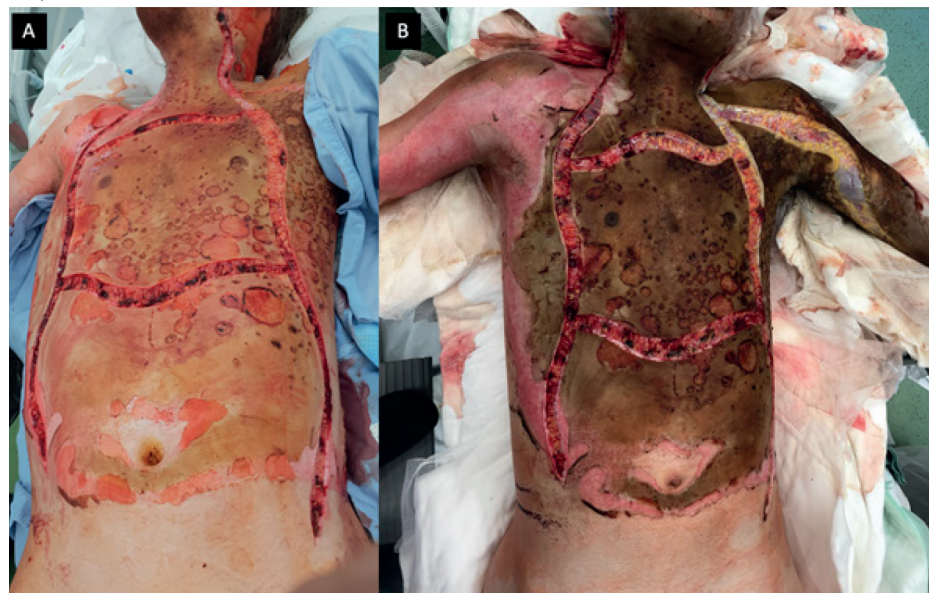
Hospitalizace pacienta byla komplikována rozvojem posttraumatické stresové poruchy, resp. progresí akutní reakce na stres do tohoto stavu.

Pacient během hospitalizace často nespoupracující zejména v případě intenzivní rehabilitace, dochází k rozvoji dalších jizevnatých kontrakcí zejména v oblasti předních axilárních řas, nicméně tyto řešeny konzervativně po dohodě s pacientem, který již další zákrok během hospitalizace odmítal (obr. 2). Následně pacient propuštěn do domácí péče po 99 dnech hospitalizace. Pacient byl poučen v další péči o jizvy, byla mu doporučena balneoterapie, pokračování v rehabilitaci a laseroterapie. Již během hospitalizace byly pacientovi zhotoveny kompresivní návleky.

Výsledky mikrobiologické surveillance a antimikrobiální terapie za hospitalizace

U pacienta byl při přijetí na naši kliniku empiricky nasazen amoxicilin-klavulanát vzhledem k rozsahu popálených ploch, prodlevy od úrazu, přítomnosti inhalačního traumatu a nutnosti umělé plicní ventilace. Na popálených plochách byly zachyceny kmeny koaguláza negativních stafylokoků, *Bacillus spp.* a *Escherichia coli*, všechny mikroby byly citlivé k potencovaným aminopenicilinům, proto bylo zvolené antibiotikum ponecháno. Již po prvním týdnu hospitalizace

Obr. 1. Lokální obraz v oblasti přední strany trupu a provedení escharotomií v den přijetí (A) a třetí den hospitalizace (B)

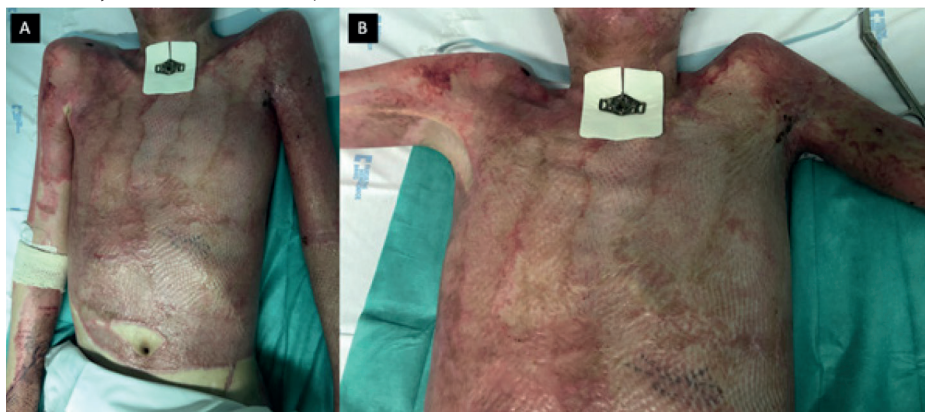


došlo k izolaci kombinované gramnegativní bakteriální flóry z oblasti popálených ploch, a to *Enterobacter cloacae* (kmen s primární rezistencí) a *Pseudomonas aeruginosa* (kmen s primární rezistencí). Po konzultaci s antibiotickým centrem byla provedena změna antibiotické terapie na tigecyklin a amikacin se zohledněním uvedených gramnegativních bakterií a stále zachycované grampozitivní mikroflóry (stafylokoky, enterokoky, *Bacillus spp.*). Během prvních 20 dní od úrazu dochází také k selekci rezistentních kmenů bakterií a následnému rozvoji infekčních komplikací nejen v oblasti popálených ploch, ale také v oblasti dolních dýchacích cest způsobené kmenem *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (Extended-spectrum beta-lactamases), opakovaně je vykultivován koaguláza negativní stafylokok v oblasti krevního řečiště. Dochází opět k výměně antimikrobiálních látek dle citlivosti a s ohledem na cílové tkáně na vankomycin a meropenem. V dalším období hospitalizace se dominantně začaly prosazovat kmeny *Enterobacter cloacae* ESBL+ a multirezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*. Další antibiotická terapie byla volena v návaznosti na antibiogram jednotlivých patogenů. Přesto nedochází ke zlepšování mikrobiologické situace zejména v oblasti kožních defektů – chronických granulačních tkání. 68. den hospitalizace je vzhledem k zachycovaným kmenům a při obtížné možnosti kombinované terapie (*Enterobacter cloacae* ESBL+ a karbapenem rezistentní *Pseudomonas aeruginosa*) volena monoterapie gramnegativní infekce ceftazidim/avibaktamem (ve standardní dávce 2,5 g á 8 h i.v.). Pro další infekci krevního řečiště způsobené grampozitivními koky je následně do terapie přidán opět vankomycin. V průběhu několika dní dochází k postupné eradikaci všech multirezistentních kmenů z oblasti chronických granulačních tkání. Celková doba terapie ceftazidim/avibaktamem byla 11 dní. Průběh jednotlivých infekčních komplikací a naše antimikrobiální strategie během hospitalizace pacienta je zaznamenána v tabulce 1.

Diskuze

Infekční komplikace způsobené multirezistentními gramnegativními bakteriemi (*Pseudomonas aeruginosa* a enterobakterie) patří dnes mezi největší skupinu z pohledu závažných až život ohrožujících stavů. Důležitou a jednu z nejčastějších možností v terapii těchto infekčních komplikací představují beta-laktamo-

Obř. 2. Lokální obraz zhojených defektů v oblasti přední strany trupu a dále horních končetin (A), jizevnaté kontraktury dominantně v oblasti předních axilárních řas (B)



Tab. 1. Infekční komplikace v jednotlivých kompartmentech, jejich etiologie a naše antimikrobiální strategie během jednotlivých fází hospitalizace

Období hospitalizace				
Infekce	0–20 dní	21–40 dní	41–60 dní	61–80 dní
SSTI	SKN Bssp. ENFA ACBA ESCO PSAE ENCL KLPN ESBL+	SKN ENCL ENCL ESBL+	SKN Bssp. ESCO ENCL ESBL+ PSAE MDR	ENCL ESBL+ PSAE MDR ESCO
LRTI	KLPN ESBL+	KLPN ESBL+	–	KLPN ESBL+ PSAE MDR
BSI	SKN	SKN	–	SKN
UTI	–	–	–	–
Antimikrobiální látky				
	Amoxicilin/ klavulanát Tigecyklin Amikacin	Tigecyklin Vankomycin Meropenem	Cefepim Tigecyklin Amikacin	Vankomycin Ceftazidim/ avibaktam

SSTI – infekce kůže a měkkých tkání (Skin and soft tissue infections), LRTI – infekce v oblasti dolních dýchacích cest (Lower respiratory tract infection), BSI – infekce v oblasti krevního řečiště (Bloodstream infection), UTI – infekce močového systému (Urinary tract infection), SKN – *Staphylococcus koaguláza negativní*, Bssp. – *Bacillus spp.*, ENFA – *Enterococcus faecalis*, ACBA – *Acinetobacter baumannii*, ESCO – *Escherichia coli*, PSAE – *Pseudomonas aeruginosa*, ENCL – *Enterobacter cloacae*, KLPN – *Klebsiella pneumoniae*, ESBL+ – producent širokospektré beta-laktamázy (Extended-spectrum beta-lactamases), MDR – multirezistentní (Multidrug-resistant)

vá antibiotika včetně karbapenemů. Bohužel narůstající rezistence patogenů k těmto antimikrobiálním látkám vede k zásadním dopadům jak do epidemiologicko-klinické praxe, tak také do ekonomické stránky terapie.

Rezistence enterobakterií k beta-laktamovým antibiotikům, včetně karbapenemů, je způsobena několika klíčovými procesy, přičemž nejdůležitějším mechanismem je produkce širokospektrých beta-laktamáz (5, 6). Zvláště obávané jsou serinové karbapenemázy třídy A dle Amblera a metalo-beta-laktamázy třídy B z důvodu inaktivace karbapenemů, které patří k tzv. „last-line“ antibiotikům (7, 8).

Avibaktam představuje prvního zástupce ze skupiny diazabicyklohexanů, non-beta-laktamo-

vých inhibitorů beta-laktamáz s in-vitro aktivitou vůči patogenům produkujícím beta-laktamázy ze skupiny A, C a některé enzymy ze skupiny D. Avibaktam není účinný vůči beta-laktamázám ze skupiny B (tedy metallo-beta-laktamázám). Ceftazidim, podobně jako i jiné beta-laktamy inhibuje syntézu peptidoglykanu buněčné stěny bakterie po navázání na proteiny vázající penicilin (PBPs). Dnes je základní limitací použití tohoto jinak velmi potentního beta-laktamu právě rozvoj rezistence jak mezi zástupci z čeledi enterobakterií, tak také u kmenů *Pseudomonas aeruginosa*. Spojení ceftazidimu s avibaktamem dramaticky zvyšuje využitelnost tohoto antibiotika vůči jinak rezistentním kmenům bakterií, a to jak multirezistentním kmenům *Pseudomonas*

aeruginosa, tak kmenům enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, včetně serinových karbapenemáz (9). Mezi základní indikace použití ceftazidimu/avibaktamu patří komplikované intraabdominální infekce, komplikované močové infekce, nozokomiální a ventilátorové pneumonie a dále je určen k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými léčebnými možnostmi (tedy i v případě infekcí kůže a měkkých tkání). Dávkování přípravku je 2,5 g každých 8 hodin. Přípravek je určen výhradně k intravenóznímu podání a délka podání infuze by měla být 2 hodiny (10).

Vysoká účinnost ceftazidimu/avibaktamu byla prokázána i in-vitro, kde na 21 850 izolátů enterobakterií byla účinnost ceftazidimu/avibaktamu 99,0%. U 6150 izolátů *Pseudomonas aeruginosa* bylo 92,3 % citlivých a u MDR *Pseudomonas aeruginosa* bylo 66,2 % izolátů citlivých (11).

Závěr

Infekční komplikace u pacientů se závažným termickým traumatem jsou charakterizovány spirálovým antibiotickým efektem s postupnou selekcí multirezistentních kmenů a zmenšujícím se spektrem použitelných antimikrobiálních léčiv v terapii (12). V kazuistice prezentujeme

první použití nového cefalosporinu s nebetalaktamovým inhibitorem v terapii infekčních komplikací pacienta s termickým traumatem. Zavádění nových antimikrobiálních preparátů je nezbytné pro úspěšnou terapii popálených pacientů. Vzhledem k vysoké efektivitě můžeme očekávat nárůst použití ceftazidimu/avibaktamu v terapii infekčních komplikací nejen na poli popáleninové medicíny.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV19-05-00214 a NU20-05-00166. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

LITERATURA

1. Bourgi J, Said J-M, Yaakoub C, et al. Bacterial infection profile and predictors among patients admitted to a burn care center: A retrospective study. *Burns*. Published online May 2020;S0305417920303570. doi:10.1016/j.burns.2020.05.004
2. Königová R, Bláha J. Univerzita Karlova. Komplexní léčba popáleninového traumatu. Karolinum, Praha. 2010: 304–315.
3. Bahemia IA, Muganza A, Moore R, et al. Microbiology and antibiotic resistance in severe burns patients: A 5 year review in an adult burns unit. *Burns*. 2015; 41(7): 1536–1542. doi:10.1016/j.burns.2015.05.007
4. Escolà-Vergé L, Los-Arcos I, Almirante B. New antibiotics for the treatment of infections by multidrug-resistant microorganisms. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2020; 154(9): 351–357. doi:10.1016/j.medcle.2019.11.005
5. Ramalheira E, Stone GG. Longitudinal analysis of the in vi-

- tro activity of ceftazidime/avibactam versus Enterobacteriaceae, 2012–2016. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019; 19: 106–115. doi:10.1016/j.jgar.2019.07.003
6. De la Calle C, Rodríguez O, Morata L, et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53(4): 520–524. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015
7. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289: 321–331.
8. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of β -lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jun; 55(6): 1050–1051. doi: 10.1093/jac/dki130. PMID: 15872044.
9. Lipový B, Hanslianová M. Efficacy of new cephalosporins in treatment of multidrug-resistant strains of gram-negati-

- ve bacteria in burn patients. *Burns*. 2019; 45(7): 1724–1725. doi:10.1016/j.burns.2019.06.005
10. ZAVICEFTA, 2G/0,5G INF PLV CSL 10, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 11.08.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209414&tab=texts>
11. Stone GG, Seifert H, Nord CE. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against Gram-negative isolates collected in 18 European countries, 2015–2017. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 56(3): 106045. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106045
12. Lima WG, Silva Alves GC, Sanches C, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injury: A systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2019; 45(7): 1495–1508. doi:10.1016/j.burns.2019.07.006