

# Ceftolozan/tazobaktam v terapii multifokální infekce způsobené multirezistentním kmenem *Pseudomonas aeruginosa* u těžce popáleného pacienta

Břetislav Lipový<sup>1,2</sup>, Markéta Hanslianová<sup>3</sup>, Yvona Kaloudová<sup>1</sup>, Hana Řihová<sup>1</sup>, Martin Knoz<sup>1,2,4</sup>, Jakub Holoubek<sup>1,2</sup>, Ivan Suchánek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika popálenin a plastické chirurgie FN Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

<sup>3</sup>Oddělení lékařské mikrobiologie FN Brno

<sup>4</sup>Klinika plastické a estetické chirurgie FN u Svaté Anny, Brno

Ceftolozan/tazobaktam je antibiotikum kombinující nového zástupce cefalosporinů s inhibitorem betalaktamázy. Základní indikací pro použití tohoto antibiotika jsou komplikované nitrobřišní infekce a komplikované infekce močového systému. Postupně se také dokumentuje vysoká efektivita ceftolozan/tazobaktamu v případě terapie infekčních komplikací v jiných kompartmentech, zejména pokud se jedná o infekce rezistentními kmeny *Pseudomonas aeruginosa*. Terapie infekčních komplikací způsobených tímto patogenem jsou velmi komplikované a mnohdy vyžadují zásadní kompromis mezi schválenou indikací a efektivitou. V kazuistice prezentujeme případ těžce popáleného mladého muže s multifokální infekcí způsobenou multirezistentní *Pseudomonas aeruginosa*.

**Klíčová slova:** ceftolozan/tazobaktam, multirezistentní *Pseudomonas aeruginosa*, popáleniny.

## Ceftolozane/tazobactam in treating multifocal infection caused by a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain in a severely burned patient

Ceftolozane/tazobactam is an antibiotic combining a novel cephalosporin with a beta-lactamase inhibitor. Complicated intra-abdominal infections and complicated urinary tract infections are basic indications for the use of this antibiotic. There has also been increasing evidence of high efficacy of ceftolozane/tazobactam in treating infectious complications in other compartments, particularly in the case of infections with resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. Treatment of infectious complications caused by this pathogen is very challenging, often requiring a major compromise between an approved indication and efficacy. The case report presents a severely burned young man with a multifocal infection caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*.

**Key words:** ceftolozane/tazobactam, multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*, burns.

## Úvod

Infekční komplikace dnes reprezentují jeden z hlavních atributů, které určují samotnou úspěšnost terapie u pacientů s popálením. Zejména pacienti s těžkým a kritickým termickým traumatem jsou ohroženi nejrůznějšími potenciálně

patogenními mikroorganismy s klinickou a laboratorní relevancí v nejrůznějších kompartmentech (1). Nejčastější infekční komplikací u pacientů s termickým traumatem je infekce v oblasti popálené plochy. I když tato komplikace není zatížena tak zásadním dopadem na samotné

přežití pacientů jako např. infekční komplikace v oblasti dolních dýchacích cest (zejména ventilátorová pneumonie) a infekční komplikace v oblasti krevního řečiště, mohou zpomalit samotný fázový postup v hojení rány se všemi navazujícími konsekvencemi (riziko patologické

ho typu hojení rány, prodloužení hospitalizace, nárůst nákladů na terapii apod.) (2, 3).

Podobně jako i u jiných kriticky nemocných pacientů je také u pacientů s termickým traumatem každoročně zaznamenáván neuspokojivý trend nárůstu prevalence rezistentních kmenů bakterií. Tento trend akceleroval zejména v poslední dekádě. Důsledkem je mnohdy velmi obtížná volba optimální a efektivní antimikrobiální strategie.

Rychlost zavádění nových antimikrobiálních přípravků do klinické praxe nekorresponduje s trendem nárůstu rezistence jednotlivých potenciálně patogenních mikroorganismů. Jako zcela zásadní se tento problém jeví zejména v oblasti gramnegativního spektra bakterií *Pseudomonas aeruginosa* spolu se zástupci čeledi *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., aj.).

Ceftolozan/tazobactam představuje novou kombinaci betalaktamu s inhibitorem betalaktamázy (4). In vitro aktivita tohoto antibiotika zahrnuje jak kmeny enterobakterií včetně kmenů produkujících širokospektré betalaktamázy (in vitro byla prokázána inhibice některých tříd širokospektrých betalaktamáz), tak také citlivé multirezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*.

Základní indikací pro terapii tímto cefalosporinem jsou komplikované nitrobršňní infekce (cIAI – complicated intraabdominal infection) a komplikované infekce močového systému (cUTI – complicated urinary tract infection). V obou indikacích byla reportována efektivita kolem 80 % (5).

V kazuistice prezentujeme případ těžce popáleného mladého muže, u kterého bylo podání ceftolozan/tazobaktamu v terapii infekčních komplikací nejen rozumnou, ale zejména efektivní volbou.

## Kazuistika

V kazuistice popisujeme případ muže, který utrpěl popáleniny způsobené elektrickým obloukem při přelézání vagónů na nádraží. Přijatý byl na naši kliniku cestou oddělení urgentního příjmu, vzhledem k tomu, že po zásahu elektrickým proudem došlo ke krátkodobé ztrátě vědomí s asociovaným pádem ze 4 metrů. V rámci iniciálního spirálního CT byla zjištěna fraktura levé klíční kosti staršího data a oboustranná kontuze plic.

Vzhledem k rozsahu a lokalizaci popálení bylo provedeno vstupní ošetření v celkové ane-

**Obr. 1.** Zhojené defekty v oblasti pravé dolní končetiny



stezii na operačním sále, nikde nebyly detekovány místa kontaktu, dle charakteru poranění se jednalo spíše o ožehnutí elektrickým obloukem než o samotný průchod elektrického proudu. Celkový rozsah popálené plochy byl 36 % TBSA (total body surface area) s jedinou zaznamenanou cirkularitou, která byla lokalizována v oblasti pravého bérce. Jinak byly popáleniny lokalizovány dominantně v dorsálních oblastech trupu a končetin. Hloubka téměř všech popálených ploch byla hodnocena jako gr. IIb–III, tedy všechny plochy byly již od počátku bez jednoznačného potenciálu ke spontánní reepitelizaci v rámci uzávěru vzniklých defektů. Pouze popáleniny v oblasti obličeje byly gr. IIa–b.

Po vstupním ošetření na operačním sále byl pacient ponechán na umělé plicní venti-

laci a bylo pokračováno v tekutinové resuscitaci kombinací přirozených koloidů a zejména balancovaných krystaloidů. V rámci lokální terapie byly postupně plochy kombinovaně nekrektomovány za pomoci klasické fasciální nekrektomie a použití 40% kyseliny benzoové v rámci chemické nekrektomie a následné defekty byly kryty dermoepidermálními štěpy. Jako donorská místa byla volena zejména oblast stehien. Celkem bylo ztransplantováno 28 % TBSA. Ztransplantované a zhojené defekty v oblasti dolních končetin jsou znázorněny na obrázku č. 1.

V průběhu hojení byla zjištěna lokální infekce v oblasti zbytkových defektů zad, vzhledem k čerstvě přiloženým dermo-epidermálním štěpům byla nutná systémová antibiotická terapie.



Zbytkové defekty v oblasti zad v průběhu terapie ceftolozan/tazobaktamem jsou znázorněny na obrázku č. 2. Průběh celé hospitalizace byl u pacienta doprovázen intenzivní rehabilitací a psychologickou podporou.

### Mikrobiologická surveillance a antimikrobiální terapie za hospitalizace

Vzhledem k rozsahu popálené plochy a jejímu silnému znečištění, přítomnosti kontuzní plíce a nutnosti umělé plicní ventilace byl u pacienta nasazen v rámci preemptivní terapie amoxicilin/klavulanát (1,2 g à 8 hod. i.v.).

Během prvního týdne hospitalizace byla u pacienta zaznamenána multifokální infekční komplikace. V oblasti popálené plochy byly vykultivovány *Bacillus sp.*, *Escherichia coli* a zejména *Klebsiella pneumoniae*, která již v tomto období byla producentem širokospektré betalaktamázy ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase). Identický patogen, který byl rovněž producentem ESBL byl izolován také v oblasti dolních dýchacích cest a krevního řečiště. Dle antibiogramu bylo nutno změnit antibiotickou terapii na meropenem (2 g à 8 hod. i.v.) a vzhledem k narůstajícímu počtu koaguláza negativních stafylokoků z oblasti nekrektomovaných ploch byla terapie doplněna také o vankomycin (1 g à 12 hod. i.v.).

První izolace multirezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* (MDR – multidrug resistance) byla v průběhu 3. týdne hospitalizace v oblasti nekrektomovaných a ztransplantovaných ploch zad a dolních končetin. Tato izolace byla následně doplněna také o ESBL-pozitivní kmeny *Enterobacter cloacae* zachycené rovněž z oblasti popálených ploch.

Vzhledem k těmto kultivacím byla dle výsledků antibiogramu (rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k meropenemu), po konzultaci s antibiotickým střediskem antibiotická terapie změněna na kombinaci tigecyklinu (100 mg úvodní dávka, dále 50 mg à 12 hod. i.v.) s amikacinem (1 g à 24 hod. i.v.). I přes tuto kombinaci dochází k progresi primární multifokální infekce způsobené MDR *Pseudomonas aeruginosa* do dalších kompartmentů, a to do krevního řečiště a oblasti dolních dýchacích cest s rozvojem nozokomiální pneumonie.

Na tuto situaci bylo reagováno výměnou antibiotika tigecyklinu na ceftolozan/tazobaktam. Primárně byl tento nový cefalosporin podáván v kombinaci s jiným antibiotikem (amikacin a ci-

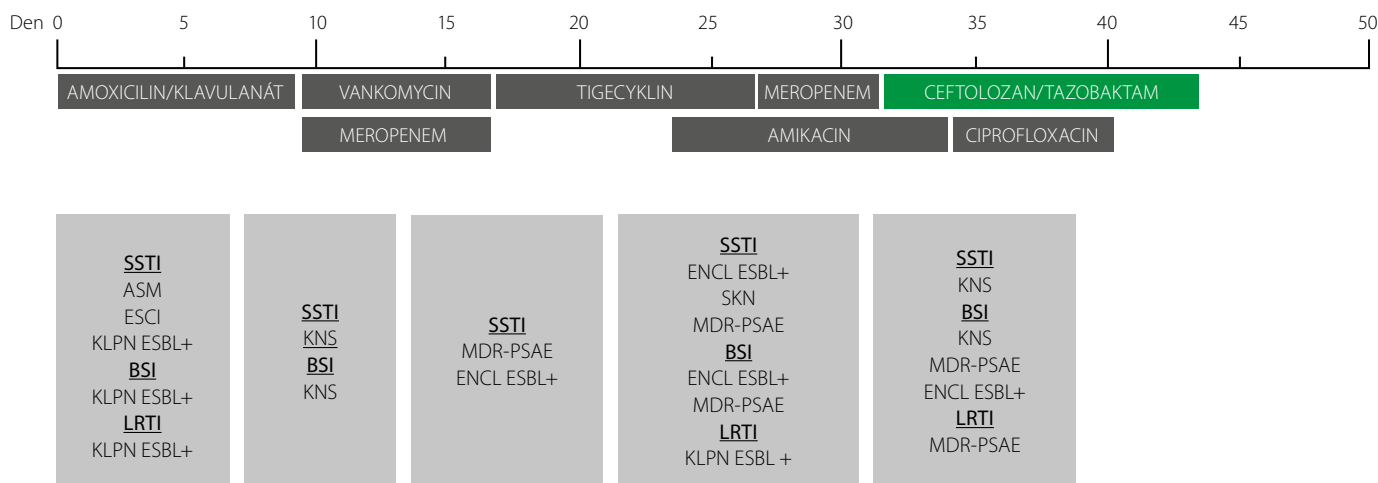
**Obr. 2.** Plochy se zbytkovými defekty v oblasti zad v průběhu terapie ceftolozan/tazobaktamem



**Obr. 3.** Kompletně zhojené defekty v oblasti zad u pacienta před dimisí



**Obr. 4.** Jednotlivé potenciálně patogenní mikroorganismy v různých kompartmentech a antibiotická terapie u pacienta v průběhu hospitalizace



SSTI – skin and soft tissue infection, BSI – bloodstream infection, LRTI – lower respiratory tract infection, UTI – urinary tract infection

profloxacin 400 mg á 8 hod i.v.) a následně byl volen v rámci monoterapie. Celková délka terapie ceftolozan/tazobaktamem byla 13 dní. Dávkování bylo po celou dobu podávání standardní tedy 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu á 8 hodin.

U pacienta došlo k rychlé regresi infekčních komplikací ve všech kompartmentech a k zhojení kožních defektů. Pacient byl následně propuštěn do domácí péče po 48 dnech hospitalizace. Zhojený defekt v oblasti zad je zaznamenán na obrázku č. 3.

Izolace jednotlivých potenciálně patogenních mikroorganismů a antibiotická terapie v průběhu hospitalizace je zaznamenána na obrázku č. 4.

## Diskuze

Ceftolozan/tazobaktam reprezentuje zástupce širokospektrých cefalosporinů se specifickou modifikací, která mu propůjčuje velmi potentní antipseudomonádovou aktivitu. Díky kombinaci s tazobaktamem dochází k významnému rozšíření potenciálního spektra účinku také na gramnegativní bakterie produkující širokospektré betalaktamázy (6).

Vysoká míra účinnosti vůči kmenům *Pseudomonas aeruginosa* se prokázala díky analýze 3851 testovaných kmenů v letech 2012–2015 ze 32 nemocnic v USA (7). Ceftolozan/tazobaktam si zachoval efektivitu vůči 97 % ze všech patogenů i přesto, že z tohoto počtu bylo celkem 607 multirezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa*.

Ceftolozan/tazobaktam byl původně indikován pro terapii cIAI a cUTI. K těmto indikacím

přibýly v roce 2016 také infekční komplikace v oblasti dolních dýchacích cest – nozokomiální a ventilátorová pneumonie (8). American Thoracic Society a Infectious Diseases Society of America v rámci svých doporučení jednoznačně preferují monoterapii ceftolozan/tazobaktamem u ventilátorové a nozokomiální pneumonie s etiologickou rolí *Pseudomonas aeruginosa* před podáváním aminoglykosidů. Důvodem může být zejména velikost molekuly aminoglykosidů a nižší prostupnost do tkání v porovnání s betalaktamovými antibiotiky. Všechna dostupná data ukazují na vysokou aktivitu ceftolozan/tazobaktamu proti kmenům *Pseudomonas aeruginosa*.

V rámci použití tohoto cefalosporinu se ukazuje, že díky jeho vysoké efektivitě narůstá počet „off-label“ indikací, zejména pokud jde o komplikované infekce kůže a měkkých tkání (cSSTI – complicated skin and soft tissue infection) (9, 10, 11, 12).

Hlavním důvodem je jednoznačně omezená možnost terapeutické alternativy zejména u infekčních komplikací způsobených MDR kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, u kterých je terapeutická možnost omezena pouze na aminoglykosidy a kolistin. Podobné dynamiky v účinku jsme zaznamenali také my v popsané kazuistice. Pacient měl před podáním ceftolozan/tazobaktamu amikacin bez významnějšího klinického a mikrobiologického efektu – ba naopak došlo k progresi infekčních komplikací.

Podobně jako v předchozích případech „off-label“ indikace ceftolozan/tazobaktamu byla zaznamenána jeho vysoká účinnost také

v terapii infekčních komplikací lokalizovaných do krevního řečiště (13, 14).

Nutno ovšem dodat, že i když je dokumentována celá řada úspěchů i v rámci off-label podání v terapii infekčních komplikací stále se nejedná o robustní data, protože dominují pouze jednotlivá kazuistická sdělení nebo malé soubory pacientů. Hlavní limitací doposud všech publikací s „off-label“ indikací ceftolozan/tazobaktamu je skutečnost, že hodnocení bylo retrospektivní. Sledovaná kohorta pacientů byla velmi heterogenní a v případě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání byla hodnocena také odlišná origa infekční komplikace.

Nicméně pokud srovnáme závažnost infekčních komplikací s vysokým potenciálem letality u kriticky nemocných pacientů infikovaných MDR *Pseudomonas aeruginosa*, je jasné, že počty léčených pacientů ceftolozan/tazobaktamem i mimo schválené indikace budou dále narůstat.

## Závěr

Závažnost infekčních komplikací je u pacientů s termickým traumatem reprezentována zejména nutností dlouhodobého podávání antibiotické terapie, která s sebou přináší selekci rezistentních kmenů bakterií. V kazuistice prezentujeme případ prvního použití nového cefalosporinu u pacientů s tímto typem traumatu v České republice. Vzhledem k vysoké efektivitě vůči rezistentním kmenům *Pseudomonas aeruginosa* se dá předpokládat, že další úspěšné případy, nejen u popálených pacientů, budou dále přibývat.

## LITERATURA

1. Decraene V, Ghebrehewet S, Dardamissis E, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a burns service in the North of England: challenges of infection prevention and control in a complex setting. *J Hosp Infect.* 2018 Dec; 100(4): e239–e245. doi: 10.1016/j.jhin.2018.07.012.
2. Slaviero L, Avruscio G, Vindigni V, Tocco-Tussardi I. Antisepsis for burns: a review of the evidence. *Ann Burns Fire Disasters.* 2018 Sep 30; 31(3): 198–203.
3. Wang Y, Beekman J, Hew J, Jackson S, Issler-Fisher AC, Parungao R, Lajevardi SS, Li Z, Maitz PKM. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 Jan 1; 123: 3–17. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.018.
4. Cho JC, Fiorenza MA, Estrada SJ. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination. *Pharmacotherapy.* 2015 Jul; 35(7): 701–715. doi: 10.1002/phar.1609.
5. Larson KB, Patel YT, Willavize S, Bradley JS, Rhee EG, Caro L, Rizk ML. Ceftolozane/tazobactam population pharmacokinetics and dose selection for further clinical evaluation in pediatric patients with complicated urinary tract or complicated intraabdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 8. pii: AAC.02578-18. doi: 10.1128/AAC.02578-18.
6. Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, Castanheira M, Flamm RK. bacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare-associated infections in the Asia-Pacific region (minus China, Australia and New Zealand): report from an Antimicrobial Surveillance Programme (2013–2015). *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Feb; 51(2): 181–189. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.016.
7. Shortridge D, Castanheira M, Pfaller MA, Flamm RK. Ceftolozane-Tazobactam Activity against *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates from U.S. Hospitals: Report from the PACTS Antimicrobial Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jun 27; 61(7). pii: e00465–17. doi: 10.1128/AAC.00465-17.
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. 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. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 1; 63(5): e61–e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
9. Sousa Dominguez A, Perez-Rodríguez MT, Nodar A, Martínez-Lamas L, Perez-Landeiro A, Crespo Casal M. Successful treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* skin and soft-tissue infection with ceftolozane/tazobactam. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Apr 1; 72(4): 1262–1263. doi: 10.1093/jac/dkw526.
10. Castaldo N, Givone F, Peghin M, Righi E, Sartor A, Bassetti M. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* skin and soft-tissue infection successfully treated with ceftolozane/tazobactam. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017 Jun; 9: 100–102. doi: 10.1016/j.jgar.2017.02.012.
11. Dietl B, Sánchez I, Arcenillas P, et al. Ceftolozane/tazobactam in the treatment of osteomyelitis and skin and soft-tissue infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical and microbiological outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Mar; 51(3): 498–502. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.003.
12. Gentile I, Buonomo AR, Maraolo AE, Scotto R, De Zottis F, Di Renzo G, Borgia G. Successful treatment of post-surgical osteomyelitis caused by XDR *Pseudomonas aeruginosa* with ceftolozane/tazobactam monotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Sep 1; 72(9): 2678–2679. doi: 10.1093/jac/dkx172.
13. Skoglund E, Ledesma KR, Lasco TM, Tam VH. Ceftolozane/tazobactam activity against meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection isolates. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017 Dec; 11: 154–155. doi: 10.1016/j.jgar.2017.10.016.
14. Aitken SL, Kontoyiannis DP, DePompo AM, Bhatti MM, Tverdek FP, Gettys SC, Nicolau DP, Nunez CA. Use of Ceftolozane/Tazobactam in the Treatment of Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection in a Pediatric Leukemia Patient. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Sep; 35(9): 1040–1042. doi: 10.1097/INF.0000000000001228.