

Ceftazidim/avibactam v léčbě gramnegativní nozokomiální sepse u nezralého novorozence

MUDr. Hana Wiedermannová^{1,2}, MUDr. Pavla Zárubová¹, MUDr. Václava Adámková^{3,4},
MUDr. Hana Burčková¹, MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.^{5,6}

¹Oddělení neonatologie, FN Ostrava

²Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita, Ostrava

³Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN, Praha

⁴Ústav lékařské mikrobiologie LF Univerzity Palackého, Olomouc

⁵Klinika dětského lékařství, FN Ostrava

⁶Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové

Nozokomiální infekce je závažnou diagnózou a nárůst výskytu rezistentních kmenů významně ovlivňuje mortalitu i morbiditu pacientů. Vyvíjená a nová antibiotika většinou nejsou uvolňována pro časný dětský věk nebo s nimi nejsou dostatečné zkušenosti. Jedním z nových antibiotik je Ceftazidim/avibactam, obsahující širokospektrý cefalosporin III. generace ceftazidim a nebetaktamový β -laktamázový inhibitor avibactam. Prezentováno je použití tohoto antibiotika u gram-negativní nozokomiální sepse způsobenou bakterií *Klebsiella pneumoniae* u nezralého novorozence. Indikace tohoto antibiotika vedla ke zvládnutí sepse a nevyskytly se žádné komplikace. Použití antibiotika Ceftazidim/avibactam při významných infekcích považujeme v pediatrii za možné, včetně kategorie nezralých novorozenců.

Klíčová slova: ceftazidim/avibactam, novorozenec, nozokomiální seps.

Ceftazidime/avibactam as a possible treatment in gram-negative nosocomial seps in a premature newborn

Nosocomial infection is a serious diagnosis and the increase in the incidence of resistant bacteria significantly affects the mortality and morbidity of patients. Developed and new antibiotics are usually not recommended for early childhood or we have insufficient experience with them. One of the novel antibiotic is Ceftazidime/avibactam, containing broad-spectrum cephalosporin III. generation ceftazidime and the non-betactam β -lactamase inhibitor avibactam. The use of this antibiotic in Gram-negative nosocomial seps caused by *Klebsiella pneumoniae* in the premature neonate is presented. Indication of this antibiotic led to the management of seps and there were no complications. The use of the antibiotic Ceftazidime/avibactam in severe infections is considered possible in pediatrics, including the category of immature newborns.

Key words: ceftazidim/avibactam, neonate, nosocomial seps.

Úvod

Nozokomiální infekce je vždy závažnou diagnózou a výrazně ovlivňuje mortalitu i morbiditu pacientů. V neonatologii jsou touto komplikací nejvíce ohroženi novorozenci s extrémní a velmi nízkou porodní hmotností. Příčiny vzniku nozoko-

miální infekce jsou většinou multifaktoriální. K hlavním rizikovým faktorům u nezralých novorozenců patří, v porovnání se staršími dětmi či dospělými, nevyzrálý imunitní systém. Dle AAP (American Academy of Pediatrics) mají děti s porodní hmotností pod 1 500 g třikrát větší pravděpodobnost

onemocnění nozokomiální infekcí než děti s větší porodní hmotností (1). Dalším významným rizikovým faktorem je velmi rychlá kolonizace kůže a sliznic po narození, bez ohledu na charakter porodu. Díky nevyzrálé kožní a slizniční bariéře může dojít, při poranění sliznic při odsávání z horních cest

Tab. 1. Vývoj citlivosti a rezistence *Kl. pneumoniae*

<i>Klebsiella pneumoniae</i> – kvantitativní citlivost na antibiotika (MIC): (mg/l)								
Hemokultura	Cefuroxim	Ceftazidim	Cefotaxim	Gentamicin	Amikacin	Meropenem	Piperacilin/tazobactam	Ceftazidim/avibactam
64. den	C 1,0	C 0,125	C 0,032	C 0,5	C 2,0	C 0,032	C	C
69. den	C 1,0	C 0,125	C 0,032	C 0,5	C 1,0	C 0,032	R	C
72. den	C 2,0	C 0,250	C 0,032	C 0,5	C 0,5	C 0,032	C	C
80. den	C 1,0	C 0,125	C 0,032	C 0,5	C 0,5	C 0,032	R	C
Centrální žilní katétr								
69. den	C 4,0	C 0,125	C 0,032	C 0,5	C 0,5	C 0,032	C	C
71. den	C 1,0	C 0,250	C 0,032	C 0,5	C 0,5	C 0,032	C	C
74. den	R 16,0	C 1,0	C 0,250	C 0,5	C 0,5	C 0,032	R	C
Dolní dýchací cesty								
69. den	C 2,0	C 0,125	C 0,032	C 0,5	C 0,5	C 0,032	C	C
71. den	C 2,0	C 0,250	C 0,064	C 0,5	C 1,0	C 0,032	C	C
Stěr z okolí stomie								
41. den	R > 32,00	R > 8,000	R > 8,000	C 0,5	C 1,0	C 0,032	R	neurčeno

dýchacích, zavedení nazogastrické sondy nebo invazivní procedurou při zavedení cévních vstupů, k průniku bakterií do hlubších vrstev kůže a k rozvoji systémové infekce. K dalším rizikovým faktorům souvisejícím s nozokomiální sepsí u předčasně narozených dětí patří používání širokospektrých antibiotik a neadekvátní délka jejich podávání, dlouhodobá parenterální výživa, podávání steroidů, H₂ blokátorů. K zásadním rizikům patří možnost přenosu patogenní mikroflóry rukama personálu (2). Nejčastějšími projevy nozokomiálních infekcí u novorozenců jsou sepsa a pneumonie (VAP – ventilatory associated pneumonia), méně často se vyskytují meningitidy, pyelonefritidy, infekce kůže a měkkých tkání.

Při narůstající rezistenci bakterií jsou pro léčbu komplikovaných a nozokomiálních infekcí vyvíjena nová antibiotika, tato jsou ale často indikačně omezena na dospělou populaci, bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících nemusí být stanovena a tento problém se akcentuje při léčbě infekcí u novorozenců.

Kazuistika

Nezralý novorozenec mužského pohlaví byl porozen ve 28. týdnu gravidity, porod proběhl po polohu plodu koncem pánevním císařským řezem. Porodní hmotnost byla 880 g, novorozenec byl hypotrofní pod 10. percentil (dle grafů Fenton 2006), porodní délka byla 32 cm. Adaptace odpovídala gestačnímu týdnu, na porodním sále byl pacient napojen na distenční dechovou podporu (nCPAP), k udržení normosaturace byla potřeba oxygenoterapie 30 %. Dítě bylo přijato na jednotku intenzivní a resuscitační péče pro novorozence. Po přijetí bylo dítě kardiopulmonálně stabilní, vstupní

laboratoř byla bez známek zánětu. Při počátečním živění odstříkaným mateřským mlékem nebyla strava opakovaně tolerována, dítě tvořilo významná gastrická rezidua i přes kontinuální podávání výživy per os. Doplněna byla parenterální výživa. Šestý den provedené nativní RTG břicha neprokázalo vrozenou vadu trávicího traktu. Odchod smolky, která byla výrazně vazká, bylo nutno podpořit rektálními nálevy. Pro klinické známky vývoje náhlé příhody břišní charakteru ileózního stavu byla 13. den života indikována chirurgická revize. Peroperačně byl potvrzen nález mekoniové zátky, bez poruchy integrity střevní stěny a byla vyvedena ileostomie sec. Santulli. Pooperačně dítě zůstalo na umělé plicní ventilaci s analgosedací, vykazovalo oběhovou stabilitu. Dítě bylo postupně zatíženo stravou, tuto tolerovalo, od 28. dne života bylo na plném enterálním příjmu, živění probíhalo odstříkaným mateřským mlékem s fortifikací. Pro trvalé neprosívání bylo ale nutné doplnění částečného parenterálního příjmu. Stomie byla zanořena 64. den. Vlastní operační výkon byl bez komplikací, za 24 hodin po operaci došlo ke zhoršení klinického stavu a vzestupu laboratorních markerů zánětu. Stav vyžadoval 2x výměnnou transfuzi pro těžkou hyperbilirubinemií, vzniklou před podáním ceftazidimu/avibactamu, z důvodu gramnegativní sepsy (max. bilirubin 586 μmol/l, z toho 50 % tvořil bilirubin konjugovaný), punkci ascitu, opakovanou výměnu centrálních žilních a arteriálních katétrů. Na intenzivní léčbě se stav postupně stabilizoval, v závěru hospitalizace byl již pacient bez komplikací. Ve věku 4 měsíců bylo dítě propuštěno s hmotností 3 200 g do domácí péče, prospívající s částečným kojením a částečným podáváním vysoko kalorické hydrolyzované formule.

Mikrobiologie a indikace antibiotik

Stav pacienta byl komplikován po první operaci, 16. den hospitalizace, sepsí *Staphylococcus epidermidis*. Léčba vankomycinem 10 dní vedla k negativizaci hemokultury a stabilizaci stavu. Vzhledem k umělé plicní ventilaci byl prováděn v pravidelných intervalech bakteriologický screening (sekret dolních cest dýchacích), kde byl od 21. dne identifikován nálezy *Klebsiella pneumoniae*, v této fázi hospitalizace bez indikace léčby. Peroperační zanoření stomie 64. den proběhlo při profylaktickém zajištění piperacilin/tazobaktamem. Pro zhoršení stavu první pooperační den byla tato antibiotika změněna na dvojkomplexi meropenem + vankomycin. V hemokultuře byla poprvé nahlášena *Kl. pneumoniae*. Antibiotická terapie byla zacílena kombinací meropenem (dávka 20 mg/kg/8 hod.) + amikacin (7,5 mg/kg/12 hod.). I přes cílenou antibiotickou terapii nedošlo ke klinickému zlepšení stavu. K vyloučení meningitidy byla provedena lumbální punkce, mozkomíšní mok byl sterilní, biochemické vyšetření likvoru nepotvrdilo známky infekce. Přes zavedenou terapii a výměnu centrálního žilního katétru byly hemokultivační vyšetření opakovaně *Kl. pneumoniae* pozitivní, postupné kultivace a citlivosti popisuje tabulka 1. Po šesti dnech trvající léčby touto kombinací antibiotik bez zlepšení stavu bylo kontaktováno antibiotické centrum VFN Praha a společně bylo rozhodnuto o zahájení léčby ceftazidim/avibaktamem (dávka 62,5 mg/kg/8 hod.). Na této terapii došlo za 48 hodin k negativitě hemokultury. Stav se na této léčbě postupně přechodně normalizoval, 8. den léčby ceftazidim/avibaktamem byla opět hemokultura *Kl. pneumoniae* pozitivní. Indikovali

jsme zavedení nového centrálního žilního katétru a doplnění léčby kolistinem. V dalším průběhu již došlo k postupné stabilizaci, hemokultury byly opakovaně negativní. Celková délka léčby podání antibiotik v rámci gramnegativní sepsy trvala 28 dní, z toho ceftazidim/avibactamem 22 dní.

Diskuze

Nozokomiální infekce je vždy závažnou komplikací pobytu pacienta v nemocnici. Nadužívání antibiotik vede k narůstající rezistenci bakterií, možnosti léčby pak mohou být omezené, a to i u dětské populace. Na jednotkách intenzivní a resuscitační péče pro novorozence jsou u dětí s velmi nízkou porodní hmotností při podezření na infekci až v 95 % podávána širokospektrá antibiotika empiricky, mezi nejvíce používaná antibiotika patří aminoglykosidy, cefalosporiny, karbapenemy a glykopeptidy (3).

Nejčastějším projevem nozokomiální infekce u novorozence je sepsa stejně jako u našeho pacienta. Je často způsobená grampozitivními bakteriemi (*Staphylococcus species*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus species*), gramnegativními bakteriemi (čeledi Enterobacterales) a kvasinkami (*Candida species*) (1). Hlavním rizikovým faktorem je zavedení centrálního žilního katétru, doba trvání jeho zavedení a manipulace s ním (aplikace léků, výměna infuzních setů, apod). Druhou nejčastější nozokomiální infekcí je pneumonie, k rizikovým faktorům této infekce patří dlouhodobá ventilace, závažné plicní onemocnění a operační výkon hrudníku (4). Naš pacient byl na operační sál zajištěn epikutánním centrálním žilním katétre, invazivním monitorováním krevního tlaku via arteria radialis. Byl předpoklad dlouhodobé parenterální výživy.

Manifestace nozokomiální infekce v novorozeneckém a časném dětském věku je charakterizována náhlou a většinou nespecifickou změnou klinického stavu dítěte. Projevuje se změnami v tělesné teplotě, která může být vyšší nebo nižší, letargií, hypotonií, změnami na kůži jako je bledost, mramorování, petechie. K dalším příznakům patří intolerance stravy, distenze břicha, zvracení. Varovnými příznaky jsou oběhová a respirační nestabilita s apnoí, bradykardií nebo tachykardií, hypotenzí. Diagnóza se dále opírá o laboratorní testy. Hodnotíme změny v krevním obraze s možnou leukopenií, leukocytózou nebo trombocytopenií, změny v rozpočtu bílých krvinek se stanovením poměru nezralých forem a celkového počtu polymorfonukleárů (I/T index). Další možností je

identifikace vysokých hodnot cytokinů IL-6 a IL-8, C-reaktivního proteinu a prokalcitoninu (5). U našeho případu se nozokomiální infekce projevila jako gramnegativní sepsa a objevila se za 24 hodin po druhém plánovaném operačním výkonu. Klinickým projevem bylo náhlé výrazné zhoršení celkového stavu, v laboratorních odběrech dominovala těžká leukopenie, vysoké markery zánětu (CRP, IL-6). V rámci diagnostiky a následně i léčby je důležitý odběr bakteriálního screeningu k zjištění původce infekce. Základním odběrem u nozokomiální sepsy je odběr hemokultury. Pokud to lze, jeden vzorek by měl být odebrán z periferie a jeden z centrálního žilního katétru. U grampozitivních sepsí slouží tento dvojitý odběr hemokultury k rozlišení kontaminace a bakteriemie (5).

Léčba nozokomiální sepsy se opírá o kombinaci širokospektrých antibiotik, pokrývajících gramnegativní i grampozitivní patogeny v případě bakteriální sepsy nebo o podání antimykotika v případě mykotické sepsy. Virová etiologie nozokomiální infekce je velmi vzácná. Z možných kombinací antibiotik používaných v klinické praxi u dětí je možno uvést karbapenem (meropenem) a glykopeptid (vankomycin), někteří autoři uvádějí kombinaci aminoglykosidu (amikacin, gentamicin) a glykopeptidu (5). Při podezření na meningitidu jsou indikovány cefalosporiny III. generace. Při potvrzení původce sepsy je ponechána antibiotická terapie adekvátní dané bakterii. U gramnegativní sepsy je možné rozšířit antibiotickou terapii o dvojkombinaci přípravků citlivých k danému původci (např. karbapenem + aminoglykosid). V uvedeném případě jsme postupovali identicky, bohužel kombinace karbapenemu s aminoglykosidem, i při adekvátní dávce, nevedla k vyléčení septického novorozence. V posledních letech dochází k nárůstu podílu původce gramnegativní sepsy multirezistentními kmeny Enterobacterales, např. *Klebsiella pneumoniae* produkující širokospektré betalaktamázy typu ESBL (extended-spectrum β -lactamases), nebo AmpC (cefalosporináza), karbapenem resistantními kmeny (CPE) *Enterobacter species* nebo multirezistentními kmeny *Pseudomonas aeruginosa*. Všechny tyto multirezistentní bakterie mají za následek zvyšování mortality a morbidit a možnosti jejich léčby jsou omezené.

Jedním z možných nových antibiotik se jeví ceftazidim/avibactam. Jedná se o kombinaci cefalosporinu III. generace ceftazidimu a nebetalaktamového β -laktamázy inhibitoru avibactamu. Terapeutické indikace tohoto antibiotika zahrnují

léčbu infekcí způsobených multirezistentními kmeny bakterií produkujících enzym β -laktamázu (6). Z klinických diagnóz se pak jedná o komplikované intraabdominální infekce, komplikované infekce močových cest, nozokomiální pneumonie včetně VAP (ventilator associated pneumonia) a nozokomiální sepsy. V České republice je indikace tohoto antibiotika omezena na dospělou populaci, bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena (7). Informace k podávání tohoto antibiotika vychází ze zahraniční literatury. Dávkování 62,5 mg/kg/8 hod. odpovídá 50 mg/kg ceftazidimu a 12,5 mg/kg avibactamu a je aplikováno ve dvouhodinové kapací infuzi. Dle dostupné literatury již antibiotikum bylo použito u dětí mladších 5 let, nejmladším dokumentovaným pacientem byl novorozenec ve věku 13 dní, nejstarší dítě ve věku 4,5 roku (4). Ceftazidim/avibactam byl u popsáných případů dobře tolerován, nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky. Podání tohoto antibiotika bylo i u našeho pacienta bez klinických komplikací. Dávkování bylo identické jako v zahraniční literatuře, dvouhodinová infuze byla dobře tolerována. Nežádoucí účinky nebyly zaznamenány. V našem případě jsme pro další pozitivní hemokulturu indikovali doplnění této léčby kolistinem. I přes tento fakt, považujeme ceftazidim/avibactam za možné „rezervní“ antibiotikum u dětských pacientů. Vzhledem k ojedinělým literárním údajům v této věkové skupině budou nutné další studie k potvrzení bezpečnosti této léčby a zařazení indikace tohoto antibiotika i pro dětskou populaci, včetně novorozeneckého věku (8).

Závěr

Nozokomiální infekce je závažnou komplikací hospitalizovaných pacientů. Rizikem je narůstání výskytu rezistentních kmenů bakterií čeledi Enterobacterales typu ESBL, AmpC a CPE. V dětském věku má antibiotická léčba určité limity. Naše kazuistika popisuje ojedinělé použití nového antibiotika u nezralého novorozence. Při aplikaci v této věkové skupině (zatím použití off-label) je nutná spolupráce s antibiotickým centrem, přísná monitorace laboratorních parametrů zánětu, ledvinových a jaterních funkcí. Ceftazidim/avibactam se do budoucna jeví jako účinný a pravděpodobně bezpečný lék volby terapie velmi závažných a nozokomiálních infekcí i v dětském věku.

Literatura u autora
a na www.pediatricpraxi.cz