

# Liječenje sepsa i pneumonije prouzročene multirezistentnim gram-negativnim bakterijama

## *Treatment of Sepsis and Pneumonia Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria*

MARIJA SANTINI, VIKTOR KOTARSKI

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, 10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8

**SAŽETAK** Infekcije uzrokovane multirezistentnim gram-negativnim bakterijama jedan su od vodećih problema moderne medicine. Razvoj rezistencije na gotovo sve poznate antibiotike ostavlja malo opcija za liječenje, a osobito zabrinjava njezino širenje na karbapeneme. Bakterije s najširim obrascem rezistencije koje su i najveći problem u kliničkoj praksi jesu *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Optimalna metoda liječenja infekcija prouzročene ovim bakterijama još nije utvrđena. Često se provodi kombinirana antimikrobna terapija s dva ili više antibiotika. Većina kombinacija danas se bazira na kolistinu kao osnovi terapije, a preporuke za liječenje temelje se uglavnom na *in vitro* studijama i manjim opservacijskim studijama. Noviji antibiotici poput plazmocina, eravaciklina, ceftolozan-tazobaktama, avibaktama i relebaktama, koji su u nekoj od faza kliničkog ispitivanja donijet će određena poboljšanja i nove opcije liječenja, ali zasad ne postoji nijedan antibiotik koji bi zaobišao sve obrasce rezistencije i bio efikasna empirijska monoterapija za sepsu ili pneumoniju uzrokovanu multirezistentnim gram-negativnim bakterijama. Osim razvoja novih antibiotika za rješavanje ovog problema nužne su racionalnija primjena antibiotika te učinkovite mjere prevencije širenja infekcija.

**KLJUČNE RIJEČI:** multirezistentne gram-negativne bakterije, beta-laktamaze, ESBL, karbapenemaze, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, kombinirana terapija, kolistin, fosfomicin, tigeciklin, eravaciklin, avibaktam, plazmocin

**SUMMARY** Infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria are one of the leading problems in modern medicine. Increasing rates of resistance to all available antibiotics leave physicians with very limited treatment options. Recent rise in carbapenems resistance is particularly worrying. The bacteria with the widest array of resistance mechanisms posing biggest problems are *K. pneumoniae*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa*. The optimal treatment modalities for severe infections caused by these bacteria have not yet been determined, and today the combination of two or more antibiotics is frequently used. Most combinations are based on colistin and recommendations for treatment mostly rely on *in vitro* studies and small-scale observational studies. Newer antibiotics that will soon be available, such as plasmocin, eravacycline, ceftolozane/tazobactam, avibactam and relebactam, will provide some improvement and new treatment options, but there are still no antibiotics with new mechanisms of action that would bypass all known resistance mechanisms and provide an efficient empirical therapy for severe infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. In addition to the development of new antibiotics, rational use of the available ones and improved infection control remain essential to decreasing the burden of disease caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria.

**KEY WORDS:** multidrug-resistant Gram-negative bacteria, beta-lactamase, ESBL, carbapenemases, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, combination therapy, colistin, fosfomycin, tigecycline, eravacycline, avibactam, plasmocin



### Uvod

Infekcije prouzročene multirezistentnim gram-negativnim bakterijama iz roda *Acinetobacter*, *Pseudomonas* te iz roda enterobakterija (*Klebsiella pneumoniae*) jedan su od vodećih problema moderne medicine. Iako se ova tvrdnja odnosi ponajprije na infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi, raste i broj infekcija iz opće populacije koje su uzrokovane ovim bakterijama. Uzrok ovoj pojavi su nekritička primjena antibiotika te neadekvatne mjere kontrole infekcija.

Kako je razvoj novih antimikrobnih lijekova nedostatan, a otpornost na postojeće antibiotike visoka, mogućnosti liječenja često su ograničene. U nedostatku boljih opcija u primjeni se vraćaju antibiotici koji su bili napušteni zbog nuspojava, toksičnosti i drugih nepovoljnih svojstava sredinom 20. stoljeća (1 – 3). U ovom članku bit će opisane današnje mogućnosti liječenja sepsa i pneumonija prouzročene multirezistentnim gram-negativnim bakterijama uz osvrt na nove terapijske mogućnosti koje možemo očekivati.

## Zašto su gram-negativni uzročnici multirezistentni?

Termin multirezistentan (engl. *multi drug-resistant*, MDR) znači da je uzročnik otporan barem na jedan antibiotik iz tri različite skupine. Ekstremno rezistentne (engl. *extreme drug-resistant*, XDR) bakterije otporne su na barem jedan antibiotik iz pet različitih skupina, a panrezistentne su otporne na sve poznate antibiotike.

Mehanizmi rezistencije gram-negativnih bakterija uključuju modifikaciju porina s posljedičnim smanjenjem propusnosti bakterijske stijenke, aktivno izbacivanje antibiotika iz citoplazme, modifikaciju ciljnih mjesta vezanja antibiotika i enzimatsku razgradnju. Mehanizmi rezistencije mogu biti prirodni određenoj vrsti bakterija ili stečeni, kodirani na kromosomima ili na lako prenosivim plazmidima.

Budući da se u kliničkoj praksi za liječenje bakterijskih infekcija najčešće rabe beta-laktami, mehanizam rezistencije kojemu se pridaje najviše pozornosti jesu **beta-laktamaze**. Infekcije uzrokovane bakterijama koje produciraju beta-laktamaze povezuju se s duljim trajanjem liječenja, većim troškovima i češćim neuspjehom liječenja, odnosno većom smrtnosti. Prve beta-laktamaze kodirane plazmidima otkrivene su u gram-negativnim bakterijama još 60-ih godina 20. stoljeća. Označene su kao TEM 1 i TEM 2 prema imenu pacijenta kod kojeg su izolirane. Ove prve beta-laktamaze mogle su hidrolizirati peniciline i cefalosporine prve i druge generacije, dok su noviji cefalosporini s postraničnim oksimino-lancima uglavnom bili otporni.

Tijekom 80-ih otkrivene su **beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL)** koje mogu hidrolizirati i beta-laktame s oksimino-lancima (4). U ESBL-skupini beta-laktamaze se razlikuju stupnjem aktivnosti prema pojedinim antibioticima i osjetljivosti na primjenu inhibitora beta-laktamaza poput klavulanske kiseline, sulbaktama i tazobaktama. Sojevi koji imaju ESBL često su i slabije osjetljivi na aminoglikozide i kinolone. Budući da ove beta-laktamaze ne mogu hidrolizirati karbapeneme, oni se smatraju najefikasnijima u liječenju teških infekcija uzrokovanih ESBL-sojevima (5, 6). Iako su cefalosporini treće generacije i kombinacije beta-laktama i inhibitora beta-laktamaze uglavnom efikasni u liječenju blažih infekcija, u liječenju sepse i ostalih težih infekcija često su nedostatni (7, 8). U jednoj je studiji mortalitet bolesnika s bakteriemijom uzrokovanom ESBL-gram-negativnim bakterijama iznosio 3,7% ako su liječeni karbapenemima, a čak 44% uz terapiju cefalosporinima ili piperacilin-tazobaktamom (9). U ostalim studijama razlika nije bila tako izrazita, ali je i dalje velika. Zato se, bez obzira na *in vitro* osjetljivost, liječenje cefalosporinima ili kombinacijom beta-laktama s inhibitorom beta-laktamaze ne preporučuje za teške infekcije. Moguće objašnjenje za ovaj raskorak između *in vitro* osjetljivosti i *in vivo* učinka jest tzv. efekt inokuluma, gdje određena ESBL-beta-laktamaza ima visoku osjetljivost na testirani antibiotik, ali povećanjem inokuluma bakterija, a time i koncentracije beta-laktamaza, ipak dolazi do klinički značaj-

ne inaktivacije antibiotika i povećanja minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), što rezultira neuspjehom liječenja. S druge strane, nove kombinacije beta-laktama i inhibitora beta-laktamaza, poput ceftolozan-tazobaktama i ceftazidim-avibaktama pokazuju obećavajuće rezultate, ali još su nedovoljno ispitane.

Dok za ESBL-sojeve još postoji relativno dobar izbor antibiotika, posljednjih godina bilježi se zabrinjavajuće širenje bakterija koje imaju **karbapenemaze**, beta-laktamaze koje mogu hidrolizirati i karbapeneme. Danas najveće kliničko značenje ima karbapenemaza *Klebsiellae pneumoniae* poznata kao KPC. Dosad je opisano oko 120 karbapenemaza, a klasificirane su u skupine A, B, C, D (10). U skupini A najvažnije su **KPC-beta-laktamaze** koje osiguravaju rezistenciju na sve poznate beta-laktame. Skupina B naziva se **metalo-beta-laktamazama** jer im je potreban ion cinka za funkcioniranje (IMP, VIM, GIM, SPM, SIM i NDM-1). U klasu D spadaju **OXA-karbapenemaze** koje su tako označene zbog većeg afiniteta za oksacilin i slabe osjetljivosti na inhibitore beta-laktamaza. Opisane su i karbapenemaze koje selektivno deaktiviraju pojedine karbapeneme te mogu biti aktivne protiv meropenema, ali ne i imipenema i obrnuto. Kao i kod ostalih beta-laktamaza rezistencija na karbapeneme može se akvirirati s pomoću plazmida. Najvažniji čimbenik rizika od razvoja rezistentnih sojeva jest prethodna upotreba cefalosporina i karbapenema. Zanimljivo je da za razvoj soja koji producira karbapenemazu nije nužna prethodna primjena karbapenema, već je dovoljna ekstenzivna upotreba cefalosporina i ostalih beta-laktamskih antibiotika. Ostali faktori rizika od razvoja sojeva koji produciraju karbapenemaze uključuju boravak u jedinici intenzivnog liječenja, mehaničku ventilaciju, dijabetes, tešku traumu, malignu bolest, transplantaciju organa i prisutnost intravaskularnog ili urinarnog katetera. Osim rezistencije na beta-laktame sojevi koji produciraju karbapenemaze često imaju visok stupanj rezistencije i na kinolone i aminoglikozide (11).

Dva također vrlo učestala multirezistentna nozokomijalna patogena, *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, specifični su po tome što imaju prirodene mehanizme rezistencije na vrlo širok spektar antibiotika, a vrlo lako stječu dodatne obrasce rezistencije kojima mogu postati otporni na bilo koji lijek. Obje vrste imaju beta-laktamaze i enzime za deaktivaciju ostalih klasa antibiotika poput kinolona i aminoglikozida. Ostali mehanizmi za obranu uključuju modificirana ciljna mjesta vezanja antibiotika, pumpe za izbacivanje antibiotika iz citoplazme i modificirane porine koji smanjuju propusnost stanične stijenke.

## Osnovni principi liječenja pneumonija i sepsa prouzročenih multirezistentnim gram-negativnim uzročnicima

Optimalna metoda liječenja infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnim na karbapenem još nije utvrđena. Nema

dovoljno velikih i dobro dizajniranih randomiziranih studija te se većina preporuka i smjernica temelji na manjim opservacijskim i *in vitro* istraživanjima. Liječenje se redovito provodi **kombiniranom antimikrobnom terapijom** s pretpostavkom da će se tako povećati vjerojatnost da barem jedan lijek bude djelotvoran, postići sinergizam antibiotika te smanjiti vjerojatnost nastanka rezistencije. Nedvojbeno je da se pogrešnom empirijskom terapijom teških infekcija drastično povećava smrtnost, ali učinak kombinirane terapije na smanjenje nastanka rezistencije nije dokazan (12). Sinergistički je učinak pak vrlo varijabilan i nedovoljno potkrijepljen dosadašnjim istraživanjima, a ovisi o vrsti bakterije, kliničkom sindromu i samoj kombinaciji antibiotika. Studije su pokazale da u sepsi uzrokovanoj s KPC-*K. pneumoniae* kombinirano davanje dvaju antibiotika na koja je bakterija osjetljiva znatno smanjuje smrtnost u odnosu prema monoterapiji (13). Većina terapijskih kombinacija uključuje kolistin (polimiksin E), dok je drugi antibiotik najčešće tigeciklin, meropenem, ceftazidim-avibaktam ili aztreonam, ovisno o antibiogramu. Ako je minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) za karbapeneme < 8 mg/L, preporučuje se u kombinaciju uključiti meropenem jer se time postiže uvjerljivo najbolje preživljenje. Ako je MIK za karbapeneme > 16 mg/L, nema smisla rabiti karbapeneme u kombinaciji jer nema nikakve razlike u smrtnosti u odnosu prema monoterapiji. Za blaže infekcije poput nekomplikiranih uroinfekcija dovoljna je monoterapija prema antibiogramu, obično aminoglikozidom ili fosfomicinom.

U radovima iz 2011. i 2013. god. prikazan je zanimljiv novi pristup liječenju teških infekcija uzrokovanih s KPC-*K. pneumoniae* (14, 15). U pilot-studiji s tri bolesnika provedeno je liječenje kombinacijom ertapenema i meropenema, što je rezultiralo kliničkim uspjehom u sva tri slučaja. Ideja za takvu kombinaciju antibiotika proizlazi iz činjenice da ertapenem ima pojačan afinitet za karbapenemazu te na taj način snižava koncentraciju slobodne karbapenemaze i omogućuje djelovanje meropenema. Drugo je moguće objašnjenje da ertapenem smanjenjem inokuluma bakterija povećava djelotvornost drugog karbapenema. Iako se radi o studijama s vrlo malenim brojem pacijenata i postoje argumenti da istraživanje nije optimalno provedeno (16), radi se o jednostavnoj metodi liječenja već poznatim antibioticima čija potencijalna korist nalaže da se detaljnije istraži.

Teške infekcije koje uzrokuju *A. baumannii* i *P. aeruginosa* također se često liječe kombiniranom terapijom, ali za razliku od *K. pneumoniae* nema uvjerljivih dokaza da se time postiže bolji efekt u odnosu prema monoterapiji. Najveća je korist kombinirane terapije veća vjerojatnost da će se pogoditi antibiotik na koji je uzročnik osjetljiv. Osnovu terapije uglavnom čini kolistin. Svakako treba naglasiti da se posljednjih godina sve više piše o pojavi sojeva rezistentnih i na kolistin (17, 18).

## Izbor lijekova za liječenje multirezistentnih gram-negativnih infekcija

### Kolistin

**Kolistin** (polimiksin E) spada u skupinu **polimiksina** koji su ušli u primjenu sredinom 20. stoljeća, ali su do 70-ih napušteni zbog nefrotoksičnosti. Od sredine prošlog desetljeća kolistin se naveliko vraća u primjenu zbog pojave multirezistentnog acinetobaktera, često kao jedina terapijska opcija. Kolistin je kationski polipeptid koji djeluje vezanjem na negativno nabijene lipopolisaharide u staničnoj membrani bakterije, povećava propusnost membrane i u konačnici uzrokuje smrt bakterije. Bakterija se klasificira kao osjetljiva na kolistin ako je MIK < 1 mg/L. Kolistin dobro djeluje na većinu multirezistentnih sojeva *E. coli*, *K. pneumoniae* i ostalih enterobakterija, *A. baumannii* i *P. aeruginosa*, ali nema nikakva efekta na *Proteus* spp., *Providencia*, *Burkholderia* spp., *S. marcescens* i *M. organii*. Intravenski pripravak kolistina proizvodi se u obliku metansulfonata (CMS) koji se u organizmu hidrolizira u kolistin. Za razliku od kolistin-metansulfonata koji se izlučuje bubrezima, čisti se kolistin uglavnom resorbira u tubulima i ne izlučuje se putem bubrega (1, 19). Za doziranje kolistina bitno je znati da 1,000.000 internacionalnih jedinica odgovara 80 mg CMS-a. U literaturi se često može naći da 30 mg kolistina odgovara 1,000.000 internacionalnih jedinica, ali to se odnosi na tzv. bazu kolistina, odnosno čisti kolistin koji se ne upotrebljava za intravensku terapiju. Ta su dva načina izražavanja doze kolistina u proteklih petnaestak godina prouzročila zbunjenost među kliničarima i znanstvenicima, dovodeći pacijente u opasnost od teških pogrešaka u doziranju. Bitno je naglasiti da je CMS neaktivna forma lijeka koja se u organizmu hidrolizira u kolistin s antimikrobnom aktivnosti (20). Budući da CMS nema nikakve antimikrobne aktivnosti, strogo gledano, nema smisla navoditi njegovo doziranje u internacionalnim jedinicama, ali iz praktičnih se razloga to ipak čini. Naime, 80 mg CMS-a nakon hidrolize *in vitro* postiže približno jednaku antimikrobnu aktivnost kao 30 mg kemijski čistog kolistina. Zato neki proizvođači na ambalaži navode dozu tzv. baze kolistina, odnosno čistog kolistina. Na primjer, ako je u ampuli 240 mg CMS-a, proizvođač može navesti da je to ekvivalent 90 mg baze kolistina. Kako god, u ampuli je CMS, a ne čisti kolistin, ali uzima se da 240 mg CMS-a ima jednaku antimikrobnu aktivnost, izraženo u internacionalnim jedinicama, kao i 90 mg baze kolistina. Zato je bitno poznavati tu razliku, pažljivo proučiti odnosi li se doza na ambalaži na kolistin-metansulfonat ili na bazu kolistina i u konačnici, orijentirati se prema internacionalnim jedinicama.

Većina istraživanja farmakokinetike kolistina datira od 2010. god. do danas jer prijašnje metode za njegovo praćenje nisu bile dostupne. Kako bi se brzo postigla baktericidna koncentracija kolistina u krvi, potrebno je započeti **liječenje dozom zasićenja**.

Farmakokinetička studija iz 2009. pokazala je da se doziranjem kolistina od 3 milijuna internacionalnih jedinica intravenski svakih 8 h bez prethodne doze zasićenja postiže stabilna baktericidna koncentracija kolistina u krvi tek 48 sati nakon prve doze, što znači da za to vrijeme nije postignuta terapijska koncentracija kolistina i postoji velik rizik od neuspjeha liječenja (21). Započinjanjem liječenja dozom zasićenja odmah se postiže terapijska koncentracija kolistina. Za odrasle osobe s normalnom renalnom funkcijom doza zasićenja najčešće iznosi 9 milijuna internacionalnih jedinica intravenski, a nakon 24 h liječenje se nastavlja s 4,5 milijuna internacionalnih jedinica svakih 12 h (22, 23). Budući da se kolistin brzo eliminira putem bubrega, mladi i prethodno zdravi pacijenti koji imaju klirens kreatinina veći od 80 mL/min teže postižu stabilnu baktericidnu koncentraciju antibiotika u krvi. Iako su recentne studije pokazale da je nefrotoksičnost kolistina puno rjeđa negoli se prije mislilo, svejedno dozu treba prilagoditi bubrežnoj funkciji bolesnika i kontrolirati dodatne čimbenike rizika od razvoja bubrežnog oštećenja poput hipoalbuminemije, duljine antimikrobnog liječenja i istodobne uporabe drugih nefrotoksičnih lijekova (24, 25).

Kolistin može imati sinergističko djelovanje s drugim klasama antibiotika, a najčešće se kombinira s karbapenemima, tigeciklinom i rifampicinom. Učinkovitost kombinirane terapije u obliku poboljšanja preživljenja dokazana je kod infekcija uzrokovanih s KPC-*K. pneumoniae*, dok za *Acinetobacter* i *Pseudomonas* nema dovoljno dokaza da je bilo koja kombinacija bolja od monoterapije (26, 27). Osim intravenske primjene kolistin se može rabiti u obliku inhalacija za liječenje pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (28). Inhalacijskom primjenom može se postići visoka koncentracija antibiotika u plućima bez znatne sistemske apsorpcije. U retrospektivnoj studiji utvrđeno je bolje preživljenje i kraće trajanje mehaničke ventilacije kod pacijenata liječenih kombinacijom intravenske i inhalacijske primjene kolistina u usporedbi s intravenskom monoterapijom (69,2% nasuprot 54,8%,  $p = 0,03$ ). Optimalno doziranje još nije utvrđeno. U navedenoj se studiji kolistin davao u inhalacijama od milijun i. j. svakih 8 h iako postoje naznake da bi imalo smisla povisiti dozu i do 5 milijuna i. j. svakih 8 h. Treba naglasiti da vrsta nebulizatora za primjenu kolistina još nije standardizirana, a može uvelike utjecati na postizanje terapijske koncentracije u plućima. Primjena kolistina intratekalno kod postoperativnih meningitisa prouzročenih multirezistentnim *A. baumannii* pokazala se učinkovitom (preporučene doze variraju od 20.000 do 500.000 i. j.) (29). U studiji koja je uključila 81 pacijenta postignuto je kliničko izlječenje od 89% intratekalnom primjenom 1 x 125.000 i. j. kolistina u prosječnom trajanju od 5 do 18 dana. Kao i kod ostalih antibiotika, u porastu je i rezistencija na kolistin, a trajanje terapije dulje od 14 dana jedini je neovisni prediktivni faktor razvoja rezistencije.

TABLICA 1. Preporučeno doziranje kolistin-metansulfonata (3, 19)

Kategorija pacijenata	Doziranje za postizanje koncentracije kolistina u serumu 2 mg/L
Svi pacijenti	<b>Doza zasićenja:</b> (tjelesna težina u kg $\times$ 7,5) $\times$ 1 MU (maksimalno 10 MU)
	<b>Doza održavanja:</b>
Pacijenti koji nisu na dijalizi	(klirens kreatinina u mL/min/10) $\times$ 1 MU + 2 MU, podijeljeno u 2 – 3 dnevne doze. Prva doza održavanja daje se 24 h nakon doze zasićenja
Pacijenti na intermitentnoj hemodijalizi	2 MU podijeljeno u dvije doze + 30% na dan hemodijalize nakon hemodijalize ili + 50% na dan hemodijalize na kraju hemodijalize
Pacijenti na CVVHD/CVVHDF	10 MU podijeljeno u dvije dnevne doze
Pacijenti na kontinuiranoj ambulatornoj peritonealnoj dijalizi	5 MU svaka 24 h

\*idealna ili stvarna tjelesna masa – manja od navedene dvije vrijednosti

MU – milijun internacionalnih jedinica, odnosno 80 mg kolistin-metansulfonata ili 30 mg baze kolistina

CVVHD – kontinuirana veno-venska hemodijaliza

CVVHDF – kontinuirana veno-venska hemo-dijafiltracija

### Tigeciklin

**Tigeciklin** je novi glicilciklin koji pokazuje djelotvornost protiv mnogih gram-negativnih i gram-pozitivnih uzročnika, uključujući MRSA, VRE, *A. baumannii* i ESBL-sojeve *E. coli* i *K. pneumoniae* (30). Međutim, tigeciklin nema aktivnost protiv *P. aeruginosa*, *Providentia* spp. i *Proteus* spp. Registriran je za liječenje infekcija kože i mekih tkiva te abdominalnih infekcija, ali nije registriran za liječenje pneumonija. Smatra se da bi za liječenje pneumonija i drugih teških infekcija bilo preporučljivo udvostručiti dozu tigeciklina (31), ali se ovakva primjena još smatra tzv. *off label* primjenom. Tigeciklin se veže za plazmatske proteine te izvrsno prodire u većinu tkiva i neutrofile. Izlučuje se uglavnom putem žuči. S obzirom na nisku koncentraciju u krvi i urinu te činjenicu da ne djeluje na *P. aeruginosa*, nije dobar izbor za monoterapiju febrilne neutropenije i sepse, ali se može primijeniti u kombiniranoj terapiji (najčešće s kolistinom).

### Fosfomicin

**Fosfomicin** je antibiotik otkriven 1969. godine koji inhibicijom fosfoenolpiruvat-transferaze sprječava sintezu stanične stijenke gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija (32). ESBL-sojevi *K. pneumoniae* i *E. coli in vitro* su u više od

90% slučajeva osjetljivi na fosfomicin, a to vrijedi i za sojeve koji produciraju karbapenemaze. *P. aeruginosa* je uglavnom osjetljiv, dok je *Acinetobacter* intrinzički rezistentan. Fosfomicin se proizvodi u intravenskoj i peroralnoj formulaciji i u prošlosti se uglavnom rabio kao jednokratna peroralna terapija za liječenje nekompliciranih uroinfekcija (1 x 3 g po.). Intravenski pripravak dozira se 3 x 4 – 8 g. Fosfomicin se ne metabolizira, eliminira se potpuno putem bubrega i postiže visoku koncentraciju u urinu. Iako efikasnost fosfomicina u infekcijama iz opće populacije i odličan *in vitro* profil aktivnosti sugeriraju da bi ovaj antibiotik trebao biti efikasan u liječenju infekcija uzrokovanih multirezistentnim patogenima, još nema dovoljno studija koje bi to potkrijepile. U većini studija fosfomicin se rabio u kombinaciji s drugim antibioticima te stoga nije moguće precizno procijeniti njegovu efikasnost. U jednoj je studiji opisana grupa pacijenata sa sepsom kod kojih je izoliran patogen osjetljiv *in vitro* samo na fosfomicin. Kao i ostali pacijenti u studiji, i oni su liječeni kombinacijom više antibiotika, ali s obzirom na antibiogram, terapijski uspjeh u toj grupi može se pripisati fosfomicinu, kao da su liječeni samo njime. Preživljenje je iznosilo 60%. Lijek je siguran, jeftin i ima malo nuspojava, ali naravno, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se pobliže odredila njegova efikasnost.

### Novi antibiotici

Iako je razvoj novih antimikrobnih lijekova za liječenje rezistentnih gram-negativnih uzročnika spor, postoji nekoliko novih vrijednih antibiotika koji su danas uglavnom u trećoj fazi kliničkih ispitivanja.

Kombinacija **ceftolozan-tazobaktam** u omjeru 2 : 1 ima visoku efikasnost prema pseudomonasu s MIK-ovima 4 – 16 puta nižim od one ceftazidima, a na njegovu efikasnost ne utječe modifikacija porina niti pojačana ekspresija pumpa za izbacivanje antibiotika. Iako je uz tazobaktam aktivan protiv većine ESBL-sojeva, nema aktivnosti protiv onih koji produciraju karbapenemaze. Dobro prodire u urin i pluća. Trenutačno je u trećoj fazi kliničkih ispitivanja (33).

**Plazmocin** je aminoglikozid koji je u trećoj fazi kliničkih ispitivanja za liječenje kompliciranih uroinfekcija i trenutačno pokazuje potencijal za liječenje infekcija uzrokovanih patogenima koji su rezistentni na starije aminoglikozide. Pokazuje dobru aktivnost protiv većine sojeva koji produciraju ESBL i karbapenemaze, uz iznimku *P. mirabilis*. Sojevi koji produciraju NDM-1-karbapenemazu često imaju i RNA-metiltransferazu koja deaktivira plazmocin, ali većina ostalih enzima koji modificiraju aminoglikozide protiv njega je neaktivna. Još je jedna prednost što, za razliku od ostalih antibiotika u skupini, zasad ne pokazuje znakove nefrotoksičnosti (34).

**Eravaciklin** je novi tetraciklin koji dolazi u peroralnoj i intravenskoj formi, a pokazuje dobru aktivnost protiv aci-

netobaktera i bakterija koje produciraju ESBL i karbapenemaze, uz iznimku *P. aeruginosa*. Pokazuje znatno veću učinkovitost od tigeciklina, a zbog vrlo dobrog prodiranja u pluća i makrofage, gdje postiže koncentracije i do nekoliko desetaka puta više nego u serumu, vjerojatno će biti dobra opcija za liječenje nozokomijalnih pneumonija (35, 36). Još jedan tetraciklin širokog spektra koji je u fazi kliničkog ispitivanja jest omadaciklin (37).

**Avibaktam** je novi inhibitor beta-laktamaze koji ima afinitet za širok spektar enzima, uključujući ESBL i KPC, ali nema utjecaja na metalo-beta-laktamaze. Zasad se proizvodi u kombinaciji s ceftazidimom (38).

**Relebaktam** je novi inhibitor karbapenemaze za koji se pokazalo da vraća aktivnost imipenemu u liječenju infekcija prouzročenih sojevima rezistentnim na karbapeneme (39). Trenutačno je u drugoj fazi kliničkih ispitivanja. RPX7009 još je jedan novi inhibitor karbapenemaze u III. fazi kliničkog ispitivanja (40).

Novi **karbapenemi** koji su trenutačno u kliničkim ispitivanjima ne donose znatan pomak u spektru aktivnosti prema najproblematičnijim multirezistentnim gram-negativnim bakterijama (41, 42). Više se nade polaže u nove inhibitore karbapenemaza koji bi mogli proširiti spektar već raspoloživih karbapenema.

## ZAKLJUČAK

Infekcije multirezistentnim gram-negativnim uzročnicima poput *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* i *A. baumannii* sve su veći terapijski problem, a optimalne metode liječenja još nisu poznate. Kolistin i tigeciklin danas su osnova za liječenje infekcija bakterijama za koje su iscrpljene sve ostale opcije, ali i ovi antibiotici imaju nedostatke u spektru djelovanja, farmakokinetici i nuspojavama te je često potrebna kombinirana antimikrobna terapija s dva ili više antibiotika kako bi se povećala šansa za uspjeh liječenja. Novi antibiotici koji su u nekoj od faza kliničkih ispitivanja privremeno će riješiti neke probleme, ali kao i dosad, u sljedećim godinama treba očekivati razvoj rezistencije i na njih. Zasad nema spojeva s novim mehanizmom antimikrobnog djelovanja, već se uglavnom radi o modifikaciji i usavršavanju već poznatih antibiotika. Osim razvoja novih lijekova za uspješno rješavanje problema infekcija multirezistentnim uzročnicima nužni su racionalnija upotreba antibiotika, precizno određivanje optimalne doze i trajanja liječenja te poboljšane metode kontrole infekcija.

## LITERATURA

1. Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant Gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clinic Proceed Mayo Clinic* 2011;86:250–9. doi: 10.4065/mcp.2010.0674.
2. Bassetti M, Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:402–11. doi: 10.1097/MCC.0000000000000235.
3. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1351–70. doi: 10.1517/14656566.2014.914172.
4. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933.
5. Qureshi ZA, Paterson DL, Peleg AY i sur. Clinical characteristics of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the era of CTX-M-type and KPC-type beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:887–93. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03658.x.
6. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A i sur. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis.* 2004;39:31.
7. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A i sur. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206.
8. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M i sur. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2004;38:243.
9. Tamma PD, Han JH, Rock C i sur. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;60:1319. doi: 10.1093/cid/civ003.
10. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440.
11. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U i sur. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:128.
12. Lee CS, Doi Y. Therapy of infections due to carbapenem-resistant Gram negative pathogens. *Infect Chemother* 2014;46:149–64. doi: 10.3947/ic.2014.46.3.149.
13. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C i sur. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:943–50. doi: 10.1093/cid/cis588.
14. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Ag Chemother* 2013;57:2388–90. doi: 10.1128/AAC.02399-12.
15. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Ag Chemother* 2011;55:3002–4. doi: 10.1128/AAC.01420-10.
16. Thomson KS. Double-carbapenem therapy not proven to be more active than carbapenem monotherapy against KPC-positive *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Ag Chemother* 2012;56:4037. [author reply 4038]. doi: 10.1128/AAC.06409-11.
17. Marchaim D, Chopra T, Pogue JM i sur. Outbreak of colistin-resistant, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in metropolitan Detroit, Michigan. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:593–9. doi: 10.1128/AAC.01020-10.
18. Kontopidou F, Plachouras D, Papadomichelakis E i sur. Colonization and infection by colistin-resistant Gram-negative bacteria in a cohort of critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:E9–E11. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03649.x.
19. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V i sur. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3284–94. doi: 10.1128/AAC.01733-10.
20. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):1953–8.
21. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE i sur. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3430–6. doi: 10.1128/AAC.01361-08.
22. Karaiskos I, Eriberg LE, Pontikis K i sur. Colistin pharmacokinetics after application of a loading dose of 9MU colistin methanesulfonate (CMS) in critically ill patients. Poster A1054b. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 10–13 September 2013; Denver, Co.
23. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A i sur. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis* 2012;54:1720–6. doi: 10.1093/cid/cis286.
24. Pogue JM, Lee J, Marchaim D i sur. Incidence of and risk factors for colistin associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011;53:879–84. doi: 10.1093/cid/cir611.
25. Rocco M, Montini L, Alessandri E i sur. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2013;17:R174. doi: 10.1186/

- cc12853.
26. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:450–70. doi: 10.1128/CMR.05041-11.
  27. Batirel A, Balkan II, Karabay O i sur. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2014;33:1311–22. doi: 10.1007/s10096-014-2070-6.
  28. Lu Q, Luo R, Bodin L i sur. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anaesthesiology* 2012;117:1335–47. doi: 10.1097/ALN.0b013e31827515de.
  29. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:499–508. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.006.
  30. Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E i sur. Tigecycline in the treatment of infections from multidrug resistant Gram-negative pathogens. *J Infect* 2009;58:273–84. doi: 10.1016/j.jinf.2009.02.009.
  31. De Pascale G, Montini L, Spanu T i sur. High-dose tigecycline use in severe infections. *Crit Care* 2014;18(3):R90. doi: 10.1186/cc13858.
  32. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S i sur. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Ag* 2014;43:52–9. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010.
  33. Zhanel GG, Chung P, Adam H i sur. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs* 2014 Jan;74(1):31–51. doi: 10.1007/s40265-013-0168-2.
  34. Galani I. Plazomicin. *Drugs Fut* 2014;39:25–35. doi: 10.1358/dof.2014.039.01.2095267.
  35. Clark RB, Hunt DK, He M i sur. Fluorocyclines. 2. Optimization of the C-9 side-chain for antibacterial activity and oral efficacy. *J Med Chem* 2012;55:606–22. doi: 10.1021/jm201467r.
  36. Sutcliffe JA, O'Brien W, Fyfe C, Grossman TH. Antibacterial activity of eravacycline (TP-434), a novel fluorocycline, against hospital and community pathogens. *Antimicrob Ag Chemother* 2013;57:5548–58. doi: 10.1128/AAC.01288-13.
  37. Robert D, Arbeit DR, Roberts JA i sur. Safety and efficacy of PTK 0796: results of the phase 2 study in complicated skin and skin structure infections following IV and oral step down therapy. Presented at: 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, USA, 2014.
  38. Chahine EB, Sourial M, Ortiz R. Ceftazidime/Avibactam: A New Antibiotic for Gram-negative Infections *Consult Pharm*. 2015;30:695–705. doi: 10.4140/TCP.n.2015.695.
  39. ClinicalTrials.gov. Study of the safety, tolerability, and efficacy of MK-7655 +imipenem/cilastatin versus imipenem/cilastatin alone for the treatment of complicated urinary tract infection (cUTI) (MK-7655-003). NCT01275170.
  40. ClinicalTrials.gov. A phase 3, multi-center, randomized, open-label study of carbavance (Meropenem/RPX7009) versus best available therapy in subjects with selected serious infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.
  41. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Ag Chemother* 2011;55:4943–60. doi: 10.1128/AAC.00296-11.
  42. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M. Activity of the anti-MRSA carbapenem razupenem (PTZ601) against Enterobacteriaceae with defined resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:330–5. doi: 10.1093/jac/dkp187.



#### ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

Doc. dr. sc. Marija Santini, dr. med.  
Spec. infektolog  
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“  
Mirogojska 8, 10000 Zagreb  
e-mail: marijasantini.ms@gmail.com

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

29. 1. 2016. / January 29, 2016

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

11. 3. 2016. / March 11, 2016

