

na plazmidech, což je důležité z praktického hlediska – geny se mohou šířit mezi bakteriemi horizontálně (v rámci toho samého druhu, ale i mezi různými druhy).

AmpC (*Ampicillin C betalactamase*) jsou obvykle chromozomálně (ale i plazmidově) kódované beta-laktamázy třídy C. Na rozdíl od ESBL kromě karbapenemů většinou neštěpí ani cefalosporin čtvrté generace cefepim (jenž lze tedy také použít terapeuticky). Řada enterobakterií je přirozenými producenty AmpC (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*). Získané AmpC jsou typické pro druhy *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Bakteriální kmen s genem pro AmpC může být při mikrobiologickém vyšetření citlivý na cefalosporiny třetí generace (např. cefotaxim či ceftriaxon), protože AmpC je produkována ve stopovém množství nebo není zatím produkována vůbec. Během léčby cefalosporinem třetí generace (který funguje jako tzv. induktor, který „nastartuje“ produkci AmpC) ale hrozí tzv. dereprese nebo hyperprodukce AmpC a rozvoj rezistence během terapie. K tomuto mechanismu je relativně odolný cefepim, který se při infekci „rizikovým“ bakteriálním druhem (o kterém je známo, že mívá geny pro AmpC – v praxi nejčastěji *Enterobacter cloacae*) z výše uvedených důvodů upřednostňuje před cefotaximem či ceftriaxonem, a to i v případech, kdy se daný bakteriální kmen „tváří“ jako citlivý na tato antibiotika.

Terapeuticky obtížné ovlivnitelné beta-laktamázy (karbapenemázy)

Karbapenemázy jsou beta-laktamázy degradující všechna beta-laktamová antibiotika (kromě některých nových molekul, viz dále) včetně karbapenemů. Vyskytující se ve třídách A, B a D dle Amblera. Karbapenemázy ve třídě A nemají souhrnné označení (jednotlivé názvy viz níže), pro karbapenemázy třídy B se používá označení metalo-beta-laktamázy (MBL), pro třídu D oxacilinázy (OXA). Jsou kódovány jak chromozomálně, tak plazmidově. Výskyt bakteriálních kmenů s produkcí karbapenemáz stoupá celosvětově, včetně České republiky, což pro budoucnost bude představovat vel-

mi závažný problém (5, 6, 7). Pro klinickou praxi je důležité, že karbapenemázy třídy B jsou obtížněji terapeuticky ovlivnitelné, než karbapenemázy tříd A či D.

KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) – jde o nejčastější karbapenemázu třídy A. Pozor, název může být zavádějící, enzym se totiž nevyskytuje pouze u *Klebsiella pneumoniae*. KPC enzymy byly totiž kromě *Klebsiella pneumoniae* popsány i u dalších enterobakterií, např. *Citrobacter freundii* či *Klebsiella oxytoca*.

MBL (*Metallobetalactamase*) – metalo-beta-laktamázy třídy B inaktivují všechna betalaktamová antibiotika včetně karbapenemů, s výjimkou aztreonamu. Ke klinicky nejvýznamnějším MBL patří IMP (*Imipenemase*) a VIM (*Verona Integron-encoded Metallobetalactamase*) u *Pseudomonas aeruginosa* a zejména NDM (*New-Delhi Metallobetalactamase*) u enterobakterií (hlavně *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*).

OXA (*Oxacillinase*) patří do třídy D. Starší zástupci inhibují např. peniciliny (oxacilin, odtud název) a cefalosporiny. Problematictější jsou OXA karbapenemázy, typicky u enterobakterií (OXA-48-like) a *Acinetobacter baumannii* D (OXA-23, OXA-58).

Multirezistentní gramnegativní bakterie

U komunitních izolátů *Escherichia coli* (nejčastější uropatogen) v České republice je rezistence k antibiotikům zatím na relativně nízké úrovni, což umožňuje léčbu komunitních IMC „běžnými“ antibiotiky (8). Totéž

zřejmě platí i pro další komunitní kmeny enterobakterií, ačkoliv data pro ČR nejsou k dispozici.

Problémem jsou multirezistentní kmeny gramnegativních bakterií, které způsobují IMC ve zdravotnických zařízeních u hospitalizovaných pacientů, případně u ambulantních pacientů v častém kontaktu se zdravotní péčí (včetně dlouhodobě zavedených močových katétrů), případně opakovaně léčených antibiotiky. Riziko infekce MDR kmeny bakterií je také vyšší u komplikovaných IMC. Nejčastěji se jedná o enterobakterie produkující ESBL, AmpC nebo karbapenemázy (CPE, *Carbapenemase Producing Enterobacterales*). Kromě rezistence na beta-laktamová antibiotika mohou mít všechny výše uvedené bakterie rezistenci i na další (nepříbuzná) antibiotika, např. aminoglykosidy, fluorochinolony, kotrimoxazol a další. Není to však pravidlem, takže daný kmen může mít svůj „originální“ antibiogram a je nutné se při léčbě orientovat podle aktuálního výsledku vyšetření rezistence.

Dále se používá termín CRE (*Carbapenem Resistant Enterobacterales*), který zahrnuje i kmeny s non-enzymatickými mechanismy rezistence ke karbapenemům (jde tedy o termín se širším významem než CPE). Podobně se označují multirezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA, *Carbapenem Resistant Pseudomonas aeruginosa*) a *Acinetobacter baumannii* (CRAB, *Carbapenem Resistant Acinetobacter baumannii*). DTR-PA (*Difficult To Treat Resistance – Pseudomonas aeruginosa*) je pseudomoná-

Tab. 1. Aktivita vybraných antibiotik u nejčastějších mechanismů rezistence, upraveno dle (9)

Antibiotikum	ESBL	AmpC	CRE ^s	KPC	NDM	OXA	CRPA	CRAB	STEMA*
Ceftolozan/tazobaktam	+/-	+/-	-	-	-	-	+	-	-
Ceftazidim/avibaktam	+	+	+/-	+	-	+	+	-	-
Cefiderokol	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Imipenem/relebaktam	+	+	+/-	+	-	-	+	-	-
Meropenem/vaborbaktam	+	+	+/-	+	-	-	-	-	-
Sulbaktam	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Aztreonam/avibaktam	+	+	?	+	+	+	+/-	-	+
Tigecyklin**	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Kotrimoxazol	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-	-	-	+
Aminoglykosidy	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-
Fosfomycin i.v.***	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	-
Kolistin	+	+	+	+	+	+	+	+	+

^sEnterobacterales rezistentní ke karbapenemům, ale neprodukující karbapenemázu (CRE, non-CPE), **Stenotrophomonas maltophilia*, **tigecyklin by neměl být používán u infekcí krevního řečiště, nosokomiální pneumonie (HAP/VAP) a infekce močových cest; u závažnějších infekcí vždy volit maximální dávku (2 x 100 mg), ***fosfomycin se používá nitrožilně a většinou v kombinaci