

A doripenem, az új carbapenem in vitro hatékonysága Gram-negatív, aerob problémabaktériumokra

Prospektív, többcentrumos hazai vizsgálat

NAGY Erzsébet, SAQQA Muhammad, SZABÓ Judit,
MESTYÁN Gyula, SZIKRA Lenke, KONKOLY THEGE Marianne

IN VITRO EFFICIENCY OF DORIPENEM,
A NEW CARBAPENEM AGAINST GRAM-
NEGATIVE, AEROB, PROBLEM BACTERIA –
PROSPECTIVE, MULTICENTRIC, HUNGARIAN
STUDY

BEVEZETÉS – A doripenem Magyarországon a közelmúltban törzskönyvezett újabb parenterális carbapenemszármazék. Kémiai struktúrája hasonló a meropeneméhez (egy szulfoxil-aminometil láncot dimetil-karboxil láncsal helyettesítettek) és egy 1-béta-metil lánc biztosítja a molekula rezisztenciáját a vese által termelt dehidropeptidáz-1 enzim hatásával szemben. Széles hatásspektrummal rendelkezik a multirezisztens Gram-negatív aerob baktériumokra, beleértve a széles spektrumú béta-laktamázt termelő *Enterobacteriaceae* törzseket és a nem fermentáló *Pseudomonas aeruginosa* törzsek egy részét, amelyek rezisztensek más carbapenemekkel szemben. 2010. február és június között öt hazai laboratórium bevonásával összehasonlító érzékenységi vizsgálat történt azzal a céllal, hogy a doripenem in vitro hatékonyságát hazai izolátumokon bizonyítsák.

ANYAG ÉS MÓDSZER – Ezer friss, klinikailag releváns izolátum vizsgálatára került sor. Széles spektrumú béta-laktamázt termelő és nem termelő *Enterobacteriaceae* törzsek mellett rezisztens és multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter* törzseket vizsgáltak korongdiffúziós módszerrel. A doripenem hatékonyságát összehasonlították a már régebb óta használatban lévő egyéb carbapenemszármazékokkal. A mérsékelt érzékenyek bizonyult törzsek esetében meghatározták a doripenem minimális gátlókoncentrációját.

EREDMÉNYEK – Az összes *Enterobacteriaceae* családba tartozó izolátum (592 törzs) egy kivétellel érzékenyek bizonyult a doripenemre. Az egyetlen *Enterobacter*-izolátum, amely mérsékelt érzékeny volt a korongdiffúziós módszerrel, MIC-érték meghatározás alapján szintén érzékenyek bizonyult (MIC: 0,125 µg/ml). A 163 *Pseudomonas aeruginosa* és a 121 *Acinetobacter* spp. esetében a doripenem bizonyult a leghatékonyabb carbapenemnek. A törzsek 78,6%-a és 50,5%-a volt érzékeny doripenemre.

INTRODUCTION – Doripenem is a new carbapenem derivative, its chemical structure is similar to that of meropenem (substitution of one sulfamoxil-aminomethyl chain for the dimethyl-carboxy chain) and has one 1-beta-methyl chain which provides resistance to dihydropeptidase-I enzyme produced by the human kidney. It has a broad-spectrum of activity against multiresistant Gram-negative bacilli such as ESBL-producing *Enterobacteriaceae* and non-fermentative Gram-negative bacilli including some strains of *Pseudomonas aeruginosa* that are resistant to other carbapenems. In 2010 between February and June a multi-centre comparative study was carried out including 5 Hungarian laboratories to investigate the in vitro activity of doripenem.

MATERIAL AND METHODS – 1000 fresh, clinically relevant isolates were included both ESBL-producing and non-producing *Enterobacteriaceae* strains and resistant and multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* strains. The activity of doripenem and the comparator antibiotics (other carbapenems) were tested by the disc diffusion method. In the case of intermediate resistant strains the MIC of doripenem was also determined by the E-test methodology.

RESULTS – All but one isolate belonging to the *Enterobacteriaceae* (592 isolates) were fully susceptible to doripenem. The only *Enterobacter* strain which proved to be intermediately susceptible to doripenem by the disc diffusion method was also found to be susceptible showing a MIC of 0.125 µg/ml. In the case of the 163 *Pseudomonas aeruginosa* and the 121 *Acinetobacter* spp. isolates doripenem was the most active carbapenem compared with imipenem and meropenem (78.6% and 50.5% for doripenem versus 67.5% and 42.0% for imipenem and 68.7% and 30.2% for meropenem, respectively).

KÖVETKEZTETÉS – A hazai többcentrumos felmérés eredménye szerint a doripenem 100%-ban hatékony az ESBL-t termelő és nem termelő *Escherichia coli*, *Klebsiella* és egyéb *Enterobacteriaceae* családba tartozó törzsekre, valamint a súlyos kórházi fertőzéseket okozó *Pseudomonas* és *Acinetobacter* törzsek jelentős részére.

doripenem, in vitro hatékonyság, ESBL-termelő és nem termelő Enterobacteriaceae

CONCLUSION – According to our multi-centre study doripenem was highly active against both the ESBL-producing and ESBL-non-producing *Enterobacteriaceae* strains and against a great part of the *Pseudomonas* and *Acinetobacter* isolates often involved in nosocomial infections.

doripenem, in vitro activity, ESBL producing and non-producing Enterobacteriaceae

dr. NAGY Erzsébet (levelező szerző/correspondent), dr. SAQQA Muhammad:
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged/Department of Clinical Microbiology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged;

6701 Szeged, Pf. 427. E-mail: nagy@mlab.szote.u-szeged.hu

dr. SZABÓ Judit: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Orvosi Mikrobiológiai Intézet Debrecen/Department of Medical Microbiology, Medical and Health Science Centre, University of Debrecen, Debrecen

dr. MESTYÁN Gyula: Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet, Pécs/Department of Medical Microbiology and Immunology, Medical School, University of Pécs, Pécs

dr. SZIKRA Lenke: ÁNTSZ Laboratóriumi Kft. Fejér Megyei Mikrobiológiai Laboratórium, Székesfehérvár/Laboratory of Clinical Microbiology, National Health Service Laboratory Ltd, Székesfehérvár

dr. KONKOLY THEGE Marianne: Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Mikrobiológiai Laboratórium, Budapest/Department of Microbiology, Szent István and Szent László Hospital, Budapest

Érkezett: 2010. szeptember 28.

Elfogadva: 2010. október 12.

A széles spektrumú β -laktamáz (ESBL) -termelő *Enterobacteriaceae* családba tartozó Gram-negatív baktériumok terjedése nemcsak a kórházi környezetben, hanem a közösségben szerzett infekciókban is komoly terápiás nehézséget okoz világszerte (1). Hasonlóan nagy kihívás a klinikusok számára a számos antibiotikummal szemben veleszületett rezisztenciával rendelkező *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter* specíesek által okozott nosocomialis infekciók terápiája (2).

A doripenem Magyarországon a közelmúltban törzskönyvezett újabb parenterális carbapenemszármarék, amely Japánban 2005 óta van forgalomban. A doripenem kémiai struktúrája hasonló a meropeneméhez (egy szulfoxil-amino-metil láncot dimetil-karboxil láncsal helyettesítettek) és egy 1- β -metil lánc biztosítja a molekula rezisztenciáját a vese által termelt dehidropeptidáz-1 enzim hatásával szemben (3). Széles hatásspektrummal rendelkezik a Gram-pozitív és Gram-negatív aerob és anaerob baktériumokkal szemben. Hasonlóan más carbapenemekhez, ellenáll a legtöbb bakteriális β -laktamáz bontóhatásának.

Számos klinikai vizsgálat eredménye alapján (3–5) 2007-ben az amerikai gyógyszer-engedélyezési bizottság (FDA) engedélyezte a doripenem használatát komplikált intraabdominalis infekciókban, illetve komplikált húgyúti infekciókban. Az európai gyógy-

szer-engedélyezési hatóság (EMA) az előbbieket mellett felvette az indikációk közé a nosocomialis pneumóniákat is attól függetlenül, hogy lélegeztetéssel kapcsolatosan vagy a nélkül alakult ki.

Vizsgálatunk célja volt, hogy speciálisan válogatott, friss klinikai izolátumok bevonásával összehasonlítsuk a doripenem hatékonyságát a jelenleg már Magyarországon használatban lévő többi carbapenemszármarékkal (imipenem, meropenem, ertapenem). A többcentrumos vizsgálatba öt, súlyos betegeket ápoló osztályokat kiszolgáló, nagy anyagszámmal dolgozó mikrobiológiai laboratóriumot vontunk be.

Anyagok és módszerek

A vizsgálatokat 2010. február és június közötti időszakban öt hazai mikrobiológiai laboratóriumban végeztük (Szeged, Budapest, Debrecen, Pécs és Székesfehérvár) speciálisan válogatott, 1000 Gram-negatív és Gram-pozitív, friss klinikai izolátum bevonásával. Az izolátumok fekvőbeteg-osztályokon infekció miatt kezelt betegektől származtak. Csak az infekció szempontjából releváns mintákból (hemokultúra, sebváladék, műtéti minta, mély légúti minta, vizelet stb.) izolált törzsek kerültek bele a vizsgálatba. Egy beteg ugyanazon specíesbe tartozó, megegyező antibiotikum-rezisztenciával rendelkező izolátumai nem kerültek be többszörösen a vizsgálatba.

Összesen 152, ESBL-t termelő *Escherichia coli*, 169 (ESBL-t termelő és nem termelő) *Klebsiella* spp., 157

Az ESBL-termelő baktériumok terjedése komoly terápiás nehézséget okoz világszerte.

1. TÁBLÁZAT

EUCAST érzékeny és rezisztencia-határértékek tekintett gátlásizóna-átmérők a különböző baktériumok (baktérium-csoportok) esetében a carbapenemekre vonatkozóan

	Gátlásizóna-átmérők (mm)							
	Doripenem		Imipenem		Meropenem		Ertapenem	
	É	R	É	R	É	R	É	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≥24	≤18	≥21	≤15	≥22	≤16	≥25	≤22
<i>P. aeruginosa</i>	≥22	≤17	≥20	≤17	≥24	≤18	–	–
<i>Acinetobacter</i> spp.	≥21	≤15	≥23	≤17	≥24	≤15	–	–
<i>Enterococcus</i> spp.	–	–	≥21	≤18	–	–	–	–

É: érzékeny; R: rezisztens

Enterobacter spp., 114 egyéb *Enterobacteriaceae* családba tartozó izolátum, 163 *Pseudomonas aeruginosa* törzs, 121 *Acinetobacter* spp. és a Gram-pozitív baktériumok köréből 124 *Enterococcus* spp. vizsgálatára került sor. A törzsek azonosítása az egyes laboratóriumokban rutinszerűen alkalmazott speciemeghatározás alapján történt (6). Törekedtünk arra, hogy a vizsgálat során a doripenemre mérsékelten érzékenyek talált törzsek esetében elvégezzük a minimális gátlókoncentráció (MIC) meghatározását.

A doripenem mellett az imipenem, meropenem és ertapenem párhuzamos vizsgálatára került sor. Az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatokat a laboratóriumok által rutinszerűen használt Mueller–Hinton-táptalajon végeztük korongdiffúziós módszerrel. A gátlási zónák értékelése az EUCAST (European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing) gátlási zóna határértékei alapján történt (7) (1. táblázat). A törzsek ESBL-termelésének szűrésére a CLSI által ajánlott ötkorong-módszert, esetenként a bioMérieux ESBL E-tesztcsíkot használtuk (8). Kontrollként a laboratóriumok a nemzetközileg elfogadott referenciatörzseket használták (ATCC 25922 *Escherichia coli*, ATCC 700603, *Klebsiella pneumoniae*, ATCC 35218 *Escherichia coli*, ATCC 27853 *Pseudomonas aeruginosa*). A gátlási zóna átmérője alapján doripenemre mérsékelten érzékenyek talált törzsek mindegyike esetén és néhány rezisztensnek talált törzs esetében megtörtént a doripenem MIC-értékének a meghatározása E-teszttel (bioMérieux). A *Pseu-*

2. TÁBLÁZAT

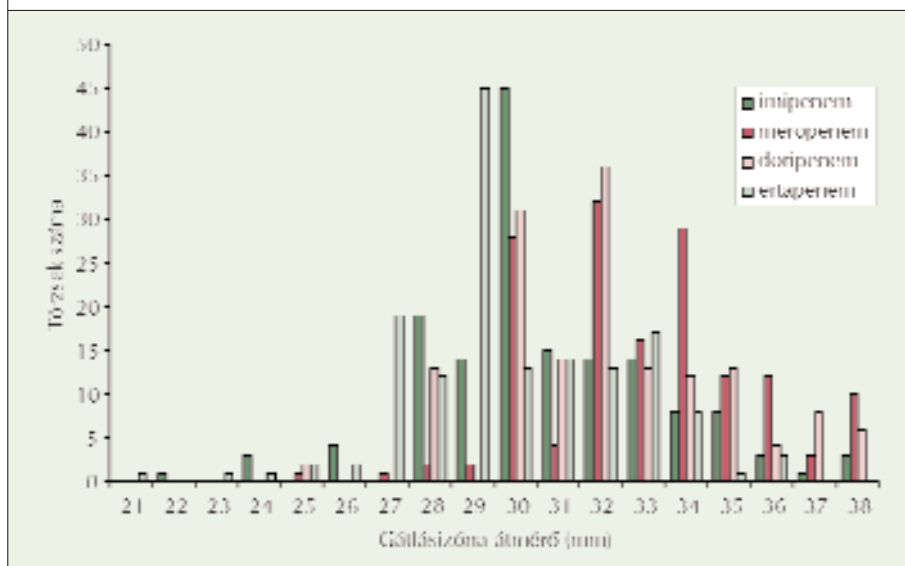
Különböző klinikai izolátumok carbapenemérzékenysége korongdiffúziós módszerrel az EUCAST gátlásizóna-határértékek figyelembevételével

	Vizsgált törzsek százaléka		
	Érzékeny	Mérsékelten érzékeny	Rezisztens
<i>Escherichia coli</i> (ESBL+) (152)			
Doripenem	100	0	0
Imipenem	100	0	0
Meropenem	100	0	0
Ertapenem	98,7	1,3	0
<i>Klebsiella</i> spp. (ESBL+ és ESBL-) (169)			
Doripenem	100	0	0
Imipenem	100	0	0
Meropenem	100	0	0
Ertapenem	90,1	9,3	0,6
<i>Enterobacter</i> spp. (157)			
Doripenem	99,4	0,6	0
Imipenem	100	0	0
Meropenem	100	0	0
Ertapenem	85,4	8,6	6,0
Egyéb <i>Enterobacteriaceae</i> (114)			
Doripenem	100	0	0
Imipenem	97,4	2,6	0
Meropenem	100	0	0
Ertapenem	100	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (163)			
Doripenem	78,6	5,5	15,9
Imipenem	67,5	2,5	30,0
Meropenem	68,7	8,0	23,3
Ertapenem	–	–	–
<i>Acinetobacter</i> spp. (121)			
Doripenem	50,4	11,7	37,8
Imipenem	42,0	3,3	54,6
Meropenem	30,2	28,5	41,3
Ertapenem	–	–	–
<i>Enterococcus</i> spp. (124)			
Doripenem*	(29,8)	(10,4)	(38,7)
Imipenem	84,0	2,4	13,6
Meropenem*	(26,6)	(16,2)	(57,2)
Ertapenem	–	–	–

*Imipenemre vonatkozó határérték szerint értékelve.

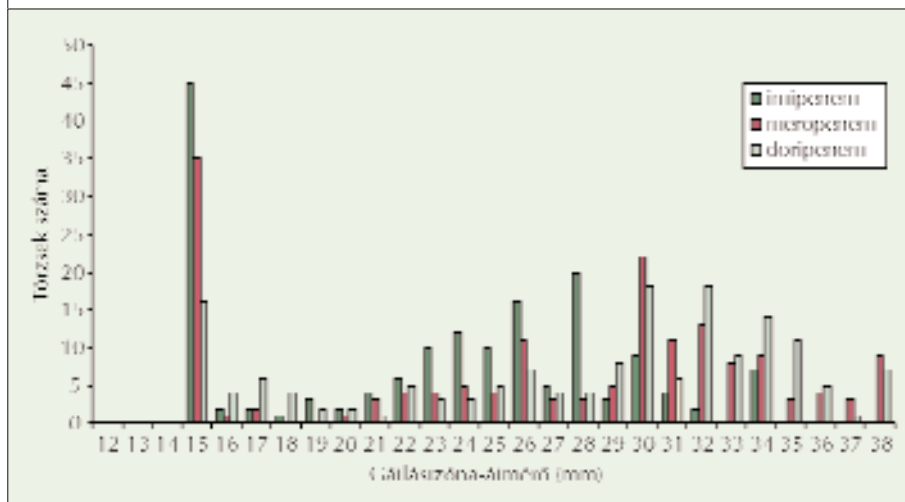
1. ÁBRA

A 152 ESBL-termelő *Escherichia coli* törzs gátlásizóna-átmérő szerinti megoszlása doripenem, imipenem, meropenem és ertapenem antibiotikum-korongok használata esetén



2. ÁBRA

A 163 *Pseudomonas aeruginosa* törzs gátlásizóna-átmérő szerinti megoszlása doripenem, imipenem és meropenem antibiotikum-korongok használata esetén



domonas és az *Acinetobacter* törzsek esetében értékeltük a carbapenemcsoportba tartozó antibiotikumok keresztrezisztenciáját a gátlásizóna-átmérők alapján.

Eredmények

A 152, ESBL-t termelő *Escherichia coli* törzs és a 169, ESBL-t termelő és nem termelő *Klebsiella* törzs mind-egyike érzékeny volt doripenemre, imipenemre és meropenemre, és a törzsek 98,7%-a, illetve 90,1%-a ertapenemre (2. táblázat). A *Klebsiella* törzsek esetében a doripenem gátlásizóna-megoszlásában nem volt különbség aszerint, hogy ESBL-t termelő vagy nem termelő törzsek értékelésére került sor. A 157 *Entero-*

bacter törzs közül a törzsek 100%-a volt érzékeny imipenemre és meropenemre, illetve 99,4%-a doripenemre (egyetlen törzs esett a mérsékelt érzékeny kategóriába) és 85,4%-a ertapenemre. Az egyéb, az *Enterobacteriaceae* családba tartozó 114 törzs közül a törzsek 100%-a volt érzékeny doripenemre, meropenemre és ertapenemre és 97,4%-a imipenemre. Százhatvanhárom *Pseudomonas aeruginosa*-izolátum vizsgálatára került sor. A leghatékonyabbnak a doripenem bizonyult (78,6% érzékeny). A meropenem- és imipenem-érzékenység 68,7%, illetve 67,5%-nak adódott. Az ertapenemet nem ajánlják *Pseudomonas*-infekciók kezelésére és gátlásizóna-határértéket sem állapítottak meg ennél a baktériumcsoportnál. A 121 *Acinetobacter* spp. törzs esetében ugyancsak a doripenem bizonyult a leghatékonyabbnak: 50,4%-a a vizsgált törzseknek bizonyult érzékenynek, míg az imipenemre a törzsek 42%-a és meropenemre 30,2%-a volt érzékeny. Az ertapenem hatékonyságát ebben az esetben sem értékeltük. Az enterococcusok esetében (124 törzs) csak az imipenemre vonatkozóan vannak gátlásizóna-határértékek megadva az EUCAST adatbázisban. A törzsek (124 izolátum) 84%-a volt érzékeny imipenemre. Ha ugyanezt a határértéket használtuk, a törzseknek mindössze 29%-a volt érzékeny doripenemre és 26%-a meropenemre. Az *Enterococcus* törzsek doripenem-érzékenységével kapcsolatban nem végeztünk további vizsgálatokat.

Az ESBL-t termelő *Escherichia coli* törzsek doripenem, imipenem, meropenem és ertapenem gátlásizóna-átmérői szerinti megoszlását az 1. ábra mutatja. A *Pseudomonas aeruginosa*

és az *Acinetobacter* törzsek imipenem, meropenem és doripenem gátlásizóna-átmérői szerinti megoszlását a 2. és a 3. ábra mutatja. Az utóbbi két baktériumcsoport esetében jól látható, hogy a vad típusú érzékenység megoszlása mellett jelentős számban fordultak elő a carbapenemekkel szemben is rezisztenciamechanizmussal rendelkező izolátumok.

Értékeljük a különböző carbapenem antibiotikumok keresztrezisztenciáját a *Pseudomonas aeruginosa* és az *Acinetobacter* törzsek esetében. A 38 meropenem-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* törzs közül egy mérsékelt érzékeny törzs kivételével mindegyik rezisztens volt imipenemre, míg doripenemre a 38 törzs közül csak 24 volt rezisztens, kilenc mérsékelt érzékeny és öt érzékeny volt. Az 50 meropenem-rezisztens

Acinetobacter közül mind az 50 rezisztens volt imipenemre, míg doripenemre 14 mérsékelten érzékenynek bizonyult és csak 36 volt rezisztens erre a carbapenemre.

A 876 megvizsgált Gram-negatív törzs közül 24 (egy *Enterobacter* spp., kilenc *Pseudomonas aeruginosa* és 14 *Acinetobacter* spp.) törzset találtunk – a gátlásizóna-átmérők alapján – mérsékelten érzékenynek doripenemre. Az elvégzett MIC-érték-vizsgálat szerint (3. táblázat) az egyes baktériumok MIC-érték alapján érzékeny, mérsékelten érzékeny és elég magas MIC-értékekkel rezisztens kategóriába sorolható értékeket adtak. Ez azt jelzi, hogy a szűkült gátlási zóna esetén (mérsékelten érzékeny kategória a korongdiffúziós módszerrel) érdemes elvégezni a doripenem MIC-érték-meghatározását súlyos infekcióból izolált törzs esetében, különösen, ha a terápia során valamilyen oknál fogva kombinációban alkalmazzák a doripenemet.

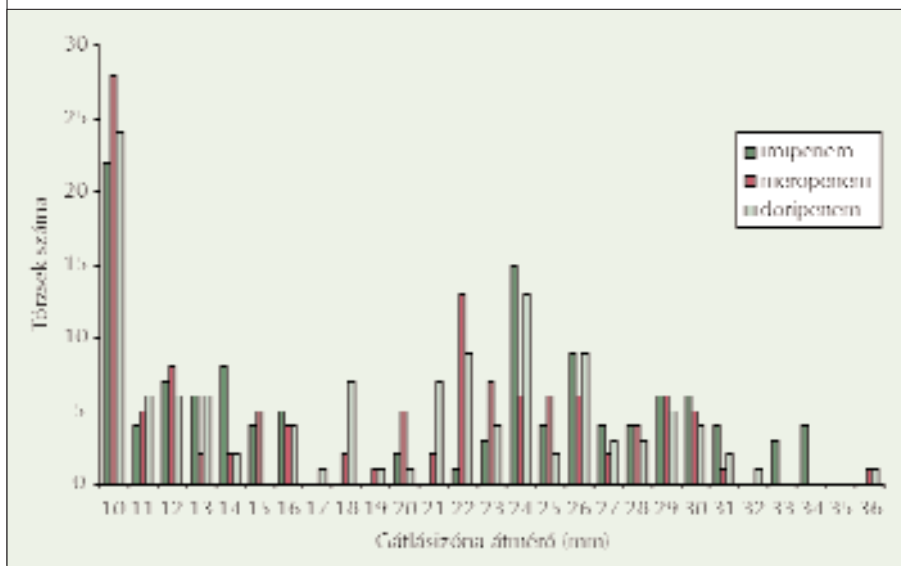
Megbeszélés

A doripenem, hasonlóan az egyéb β -laktám antibiotikumokhoz, a sejtfallszintézis gátlása útján hat a különböző baktériumokra, és okozza azok pusztulását. A doripenem a vizsgálatok alapján kifejezett affinitást mutat az *Escherichia coli* törzsek sejtfallszintézisében szerepet játszó PBP2 és PBP4 enzimekhez. A *Pseudomonas aeruginosa* esetén az imipenemnél nagyobb hatékonyságot viszont annak tulajdonítják, hogy nagyobb az affinitása ezeknek a törzseknek a PBP2 és PBP3 enzimjeihez (3). A doripenem – hasonlóan az egyéb carbapenemekhez – rezisztens a Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok által termelt legtöbb β -laktamáz enzimmel szemben, azonban, ugyancsak hasonlóan a többi carbapenemszármazékhoz, érzékeny a metallo- β -laktamáz, valamint carbapenemáz enzimekkel szemben (9, 10).

In vitro vizsgálatok eredményei szerint a doripenem hatásspektruma hasonló az imipeneméhez a Gram-pozitív baktériumok esetén, míg a Gram-negatív baktériumok esetében a meropenemhez hasonló hatásspektrummal rendelkezik. Az elmúlt időszakban számos *in vitro* vizsgálat történt a doripenem hatékonyságának követésére, elsősorban ESBL-t termelő *Enterobacteriaceae* törzsekre, illetve a *Pseudomonas aeruginosa* klinikai izolátumokra vonatkozóan (11–13). Ezekben a vizsgálatokban a MIC-érték meghatározása alapján értékelték a doripenem hatékonyságát különböző antibiotikumokkal összehasonlítva. *Betriu* és munkatársai (13) spanyolországi vizsgálatuk során 153, ESBL-t termelő *Escherichia coli* és 48, ESBL-t termelő *Klebsiella pneumoniae* klinikai izolátum vizsgálatát vé-

3. ÁBRA

A 121 *Acinetobacter* törzs gátlásizóna-átmérő szerinti megoszlása doripenem, imipenem és meropenem antibiotikum-korongok használata esetén



3. TÁBLÁZAT

Korongdiffúziós módszerrel doripenemre mérsékelten érzékenynek talált törzsek MIC-érték-meghatározása E-tesztel

	Doripenemre mérsékelten érzékeny (MÉ) törzsek, gátlásizóna-átmérő (mm)	Doripenem MIC-érték ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Enterobacter</i> spp.	21	0,125 (É)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	2 (MÉ)
	20	2 (MÉ)
	20	2 (MÉ)
	20	2 (MÉ)
	19	2 (MÉ)
	18	8 (R)
	18	2 (MÉ)
	18	4 (R)
	18	8 (R)
	17	8 (R)
<i>Acinetobacter</i> spp.	20	1 (É)
	19	0,5 (É)
	18	1 (É)
	18	2 (MÉ)
	18	16 (R)
	18	2 (MÉ)
	18	32 (R)
	18	2 (MÉ)
	18	4 (R)
	17	32 (R)
	16	32 (R)
	16	32 (R)
	16	8 (R)
	16	2 (MÉ)

É: ≤ 1 ; R: ≥ 4

gezték el, és nem találtak rezisztens törzset a doripenemmel szemben (az EUCAST MIC-határértékeket véve figyelembe), hasonlóan az általunk korongdiffúziós módszerrel végzett vizsgálatok eredményéhez. A MIC50- és MIC90-értékek azonban a doripenem esetében alacsonyabbnak bizonyultak, mint az imipenem és meropenem esetében (0,06 és 0,12 µg/ml a doripenem esetében, versus 0,25 és 0,5 µg/ml az imipenem, illetve 0,5 és 0,5 µg/ml a meropenem esetében). Tajvani intenzív osztályokról gyűjtött törzsek

A doripenem a sejtfal szintézis gátlása útján hat a különböző baktériumokra, és okozza azok pusztulását.

vizsgálatakor Jean és munkatársai (14) hasonló eredményekről számoltak be, ugyancsak MIC-érték meghatározás alapján. A doripenem 100%-ban hatékonynak bizonyult 162 *Klebsiella pneumoniae* és 160 *Escherichia coli* törzs esetében mind az ESBL-t termelő, mind a nem termelő törzsek vizsgálata során. Az *Acinetobacter baumannii* törzsek esetében a doripenem a törzsek 79%-ára volt hatékony, míg az imipenem a törzsek 70%-át és a meropenem a 75%-át gátolta. A *Pseudomonas aeruginosa* törzsek esetében a doripenem MIC90-értéke 1 µg/ml-nek adódott, míg a meropenem MIC90 értéke 4 µg/ml volt. A saját vizsgálatunk alapján a mindennapi rutinvizsgálatok során használt

A doripenem hatásspektruma a Gram-pozitív baktériumok esetén az imipeneméhez hasonló, a Gram-negatív baktériumok esetén pedig a meropeneméhez.

korongdiffúziós módszer mindkét baktérium esetében hatékonyabbnak találta a doripenemet, mint az imipenemet vagy meropenemet, azzal együtt, hogy a

vizsgálatunk egyértelműen bizonyítja a hazai nagy kórházi centrumokban az extrém rezisztens és pán-rezisztens *Pseudomonas* és *Acinetobacter* törzsek egyre gyakoribb előfordulását.

Nem vizsgáltuk a doripenemrezisztens *Pseudomonas aeruginosa* vagy *Acinetobacter* spp. törzsek rezisztenciamechanizmusait, azaz hogy milyen százalékban termelnek carbapenemáz enzimet, vagy rendelkeznek a rezisztencia mögött különböző fokozott effluxpumpamechanizmussal. A *Pseudomonas aeruginosa* esetében nagyszámú, jól karakterizált, különböző rezisztenciamechanizmussal rendelkező mutáns, illetve transzkonjugánst használva *Mushtaq* és munkatársai (15) megállapították, hogy a doripenem hatása nagymértékben megegyezik a meropenemével ezekben a törzsekben, azonban néhány szignifikáns különbség is megfigyelhető volt. Így a doripenem MIC-értékei jelentősen kisebbek voltak, mint a meropenem MIC-értékei a különböző rezisztenciamechanizmussal rendelkező törzsek esetében, valamint, hogy a doripenem kis koncentrációban használva kevésbé szelektált rezisztens mutánsokat, mint a meropenem. Az *in vitro* szinergizmusvizsgálatok, amelyekben a doripenem hatását értékelték kombinációban a levofloxacinnal vagy amikacinnal, vagy colistinnel, 50, különböző mértékben rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter baumannii* esetében azt mutatták, hogy a törzsek egy részében kifejezett szinergista hatás érvényesült a kombinációk alkalmazásakor (16). További vizsgálatok igazolhatják a jelenségek hasznosulását a klinikai gyakorlatban.

Köszönetnyilvánítás

A felmérést a Janssen-Cilag Kft. támogatásával végeztük.

IRODALOM

- Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, et al. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:52-9.
- Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634-40.
- Alvarez-Lerma F, Grau S, Ferrández O. Characteristics of doripenem: a new broad-spectrum antibiotic. *Drug Des Devel Ther* 2009;3:173-90.
- Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilation-associated pneumonia: multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008;36:1089-96.
- Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III prospective, multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Ther* 2008;30:868-83.
- Klinikai és járványügyi bakteriológia. (Szerk: Czirik Éva.) Budapest: Melania Kft.; 1999.
- http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing Nineteenth Informational Supplement M100-S19, Appendix A. Wayne, PA., USA (2009).
- Ge Y, Wikler MA, Sahm DF, et al. *In vitro* antimicrobial activity of doripenem, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1384-96.
- Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3136-40.
- Davies TA, Shang W, Bush K, et al. Affinity of doripenem and comparators to penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1510-12.
- Chen Y, Garber E, Zhao Q, et al. *In vitro* activity of doripenem (S-4661) against multidrug-resistant Gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2510-11.
- Betriu C, Gómez M, López-Fabal F, et al. Activity of doripenem against extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1179-81.
- Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, et al. *In vitro* activities of doripenem and other carbapenems against clinically important bacteria isolated in intensive care units: nationwide data from the SMART Programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:471-5.
- Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa in vitro*: activity against characterized isolates, mutants and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3086-92.
- Pankuch G, Seifert H, Appelboum PC. Activity of doripenem with and without levofloxacin, amikacin and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Diag Microbiol Infect Dis* 2010;67:191-7.