



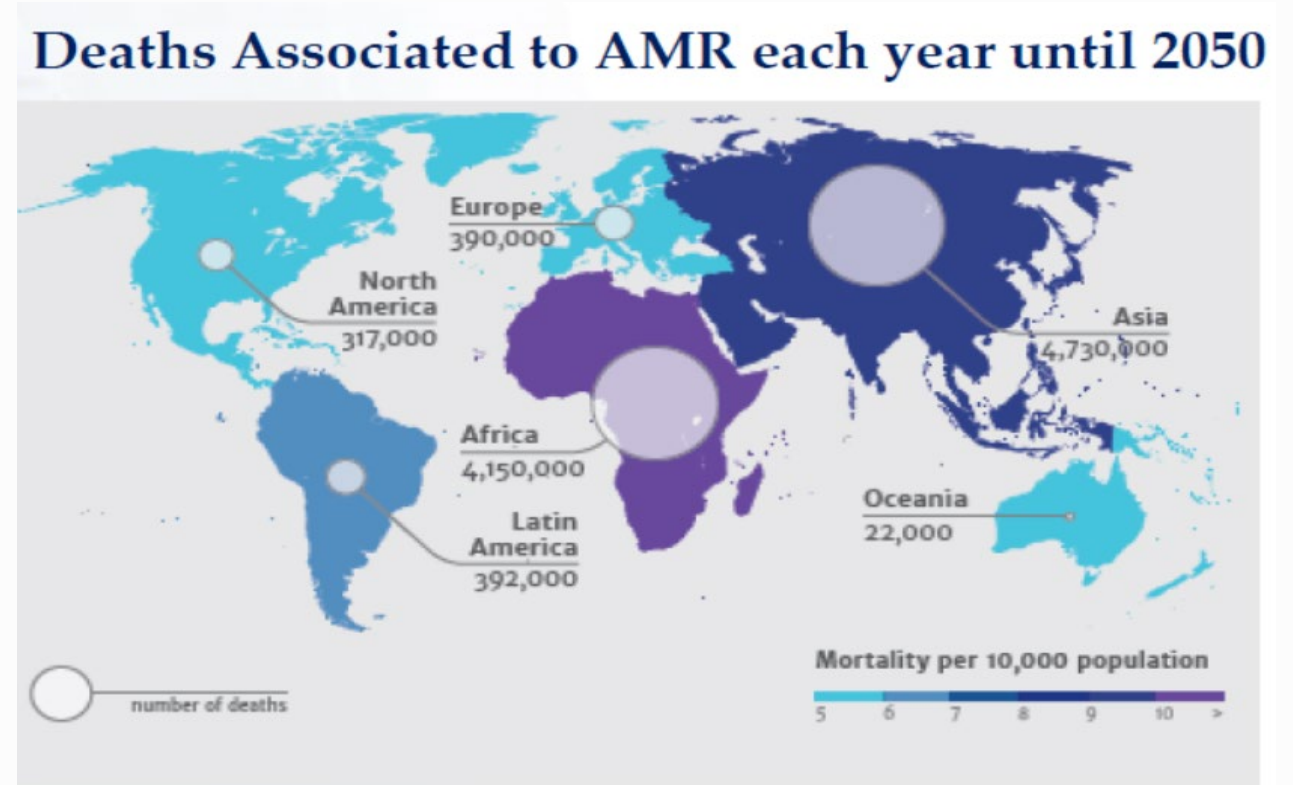
MDR bakterie a rezervní antibiotika

Otakar Nyč

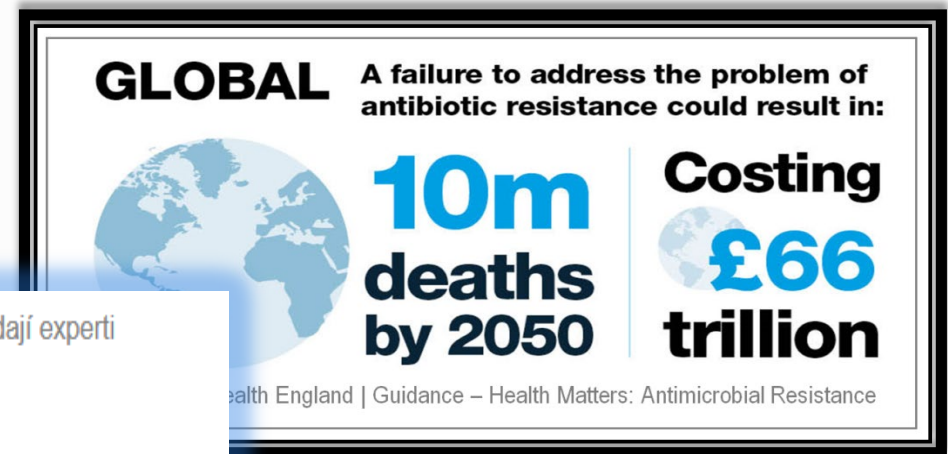
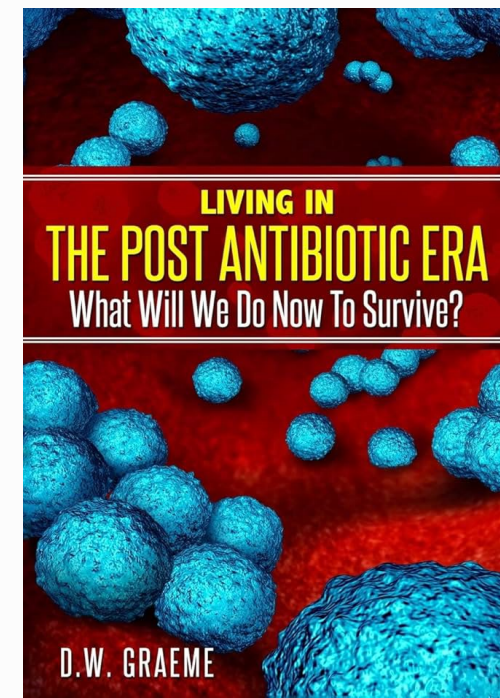
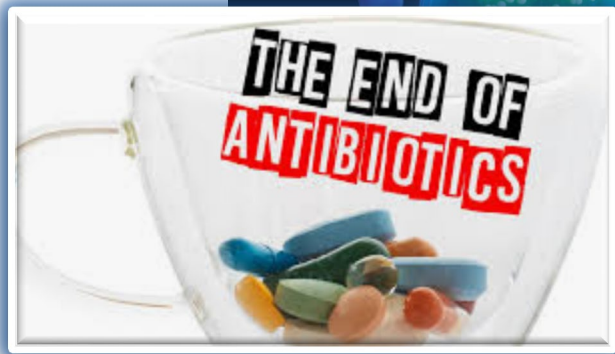
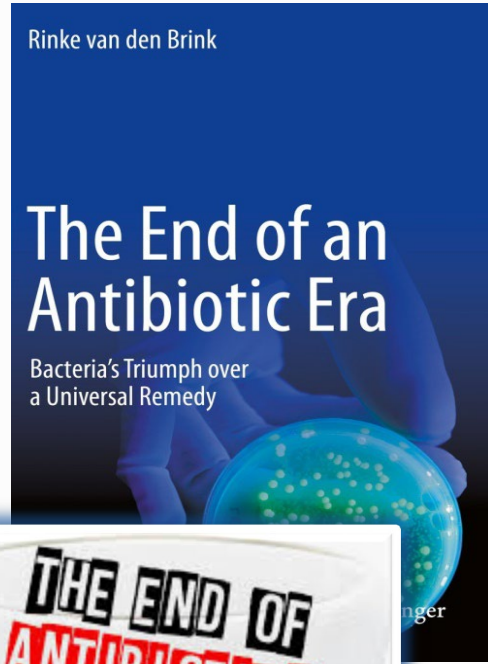
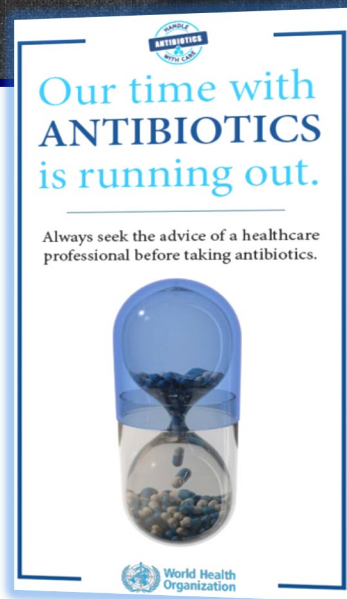
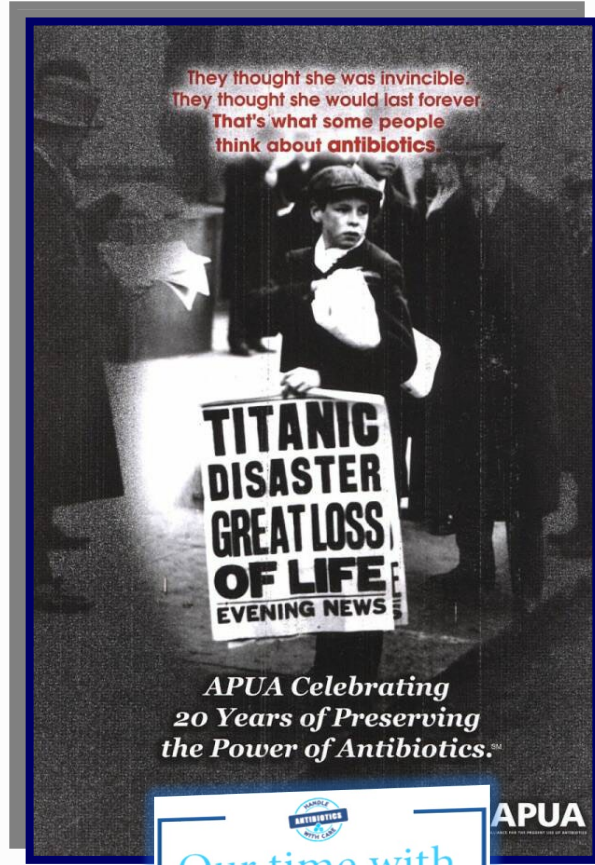
Ústav lékařské mikrobiologie FN Motol

SOUČASNÁ ANTIBIOTICKÁ LÉČBA...

- Rychlá ztráta účinnosti základních i rezervních přípravků
- Jeden z nejzávažnějších medicínských problémů současnosti (WHO)
- Budoucnost ?



https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf

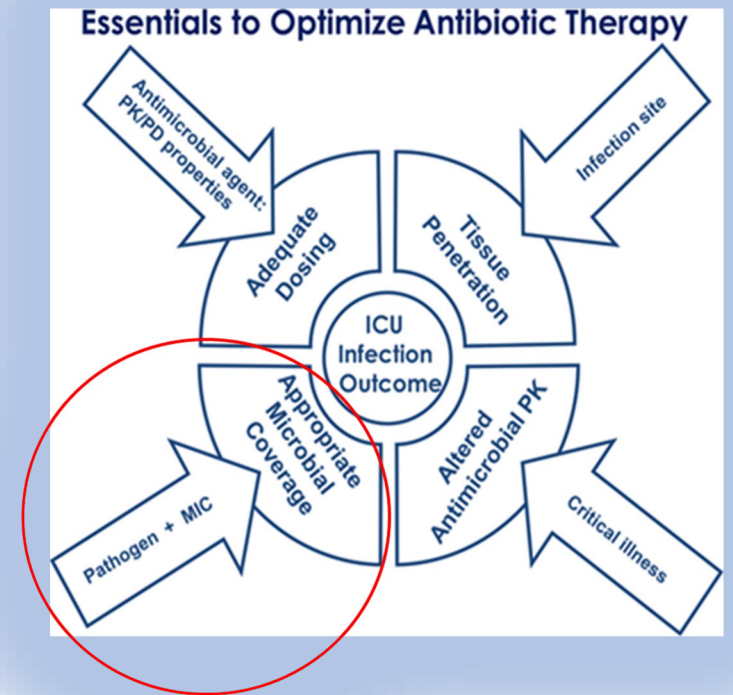


Novinky.cz » Věda a školy » Jsme na sklonku éry antibiotik, předvídají experti

Jsme na sklonku éry
antibiotik, předvídají experti



- Increased risk of severe, extended illness or death.
- Severe medication side effects.
- Longer hospital stays.
- More medical appointments.
- Increased medical costs.



HLAVNÍ PROBLÉMOVÉ BAKTERIE V NEMOCNICI...

- Stafylokoky – MRSA...
- Enterokoky – VRE...
- Enterobakterie – MDR, PDR
- NF tyčky : *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* – MDR-PDR
- *Clostridium difficile*... následek častého používání zejména širokospektrých antibiotik

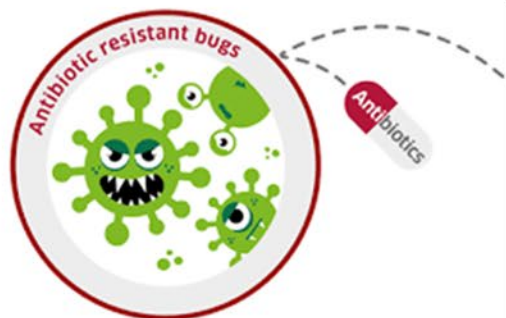


© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



ANTIMIKROBNÍ REZISTENCE - AMR

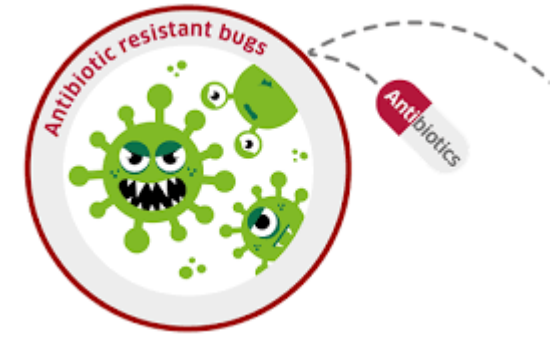
ESKAPE - klinicky významné
bakterie s častým výskytem
významné rezistence
(MDR, XDR, DTR, PDR)



<https://cloverbiosoft.com/the-eskape-bacteria-group-and-its-clinical-importance/>



REZISTENCE - AMR



- Antimicrobial Resistance - **AMR**
- Laboratorně prokázaná ztráta účinnosti podle konsensuálních kritérií (EUCAST...)
- **Multirezistence (MDR) - Rezistence k ≥ 1 antibiotiku v ≥ 3 skupinách**
- **XDR** (Extensive drug resistance) - Rezistence na alespoň jednu látku ve všech kategoriích antimikrobiálních látek kromě jedné nebo dvou (tj. bakteriální izoláty zůstávají citlivé na léčiva z nejvýše dvou tříd antibiotik).
- **DTR** bakterie rezistentní vůči všem standardním antibiotikům první volby, nutná volba potenciálně toxičtějších ATB (polymyxiny nebo aminoglykosidy...) s vyšším rizikem nežádoucích účinků, toxicity, selhání
- **Panrezistence (PDR)**
- Většina nemocničních infekcí (cca 60- 70%) vyvolána MDR bakteriemi

Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents

Sameer S. Kadri,^{1,2,a} Jennifer Adjemian,^{3,4,a} Yi Ling Lai,³ Alicen B. Spaulding,³ Emily Ricotta,³ D. Rebecca Prevots,³ Tara N. Palmore,⁵ Chanu Rhee,^{6,7} Michael Klompas,^{6,7} John P. Dekker,⁸ John H. Powers III,⁹ Anthony F. Suffredini,¹ David C. Hooper,² Scott Fridkin,¹⁰ and Robert L. Danner¹, for the National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative (NIH-ARORI)

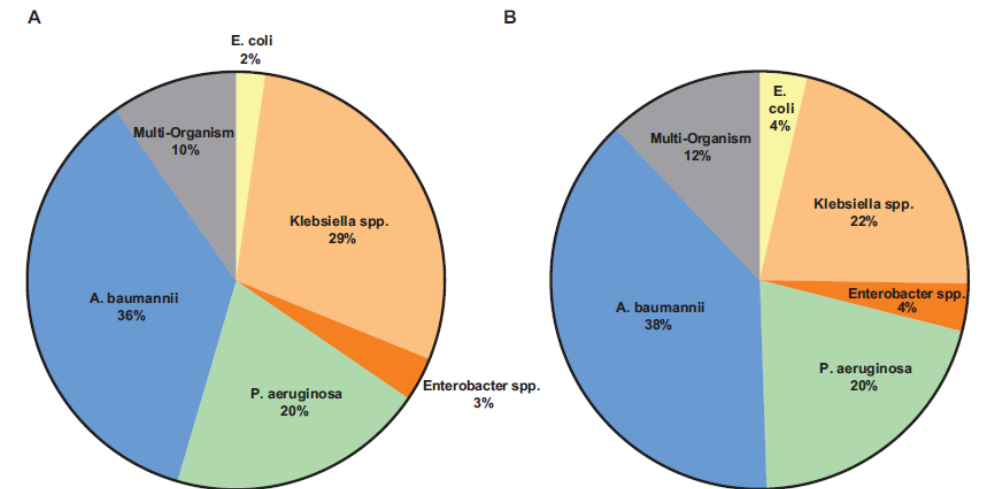
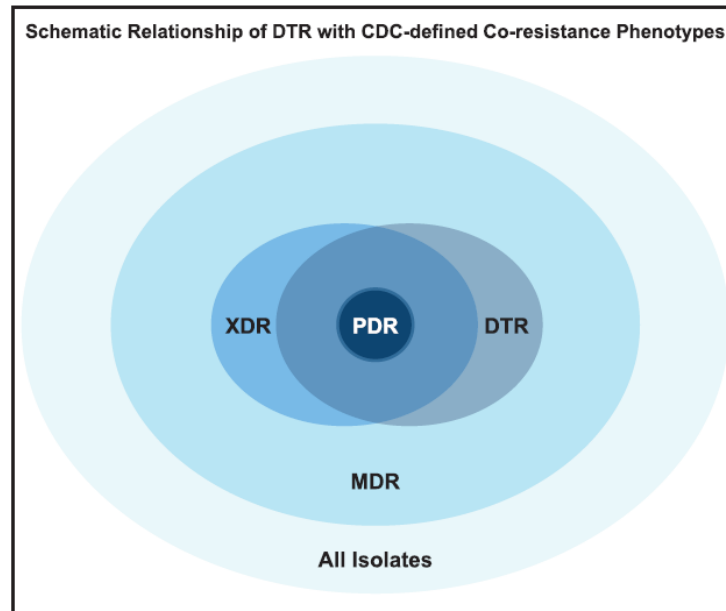


Figure 1. Schematic relationship between difficult-to-treat resistance (DTR) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-defined coresistance phenotypes. As represented in this figure, DTR isolates fall completely within the CDC-defined multidrug-resistant (MDR) phenotype and overlap with the extensively drug-resistant (XDR) phenotype. Although pandrug-resistant (PDR) organisms all fall within the DTR phenotype, the DTR definition introduced here offers more clinical utility, in that it requires resistance only to all first-line agents, instead of all antimicrobial agents available. (Note that proportions of overlap among coresistance phenotypes are not displayed to scale. Refer to Magiorakos et al [6] for CDC definitions.)

MDR, DTR a XDR *P. aeruginosa*: definice

MDR *P. aeruginosa*

- **Rezistence k ≥ 1 antibiotiku v ≥ 3 skupinách antibiotik účinných na *P. aeruginosa***

- Peniciliny
- Cephalosporiny
- Fluorochinolony
- Aminoglykosidy
- Karbapenemy

DTR *P. aeruginosa*

- **Rezistence k :**
 - Piperacilin–tazobactam
 - Ceftazidim
 - Cefepim
 - Aztreonam
 - Meropenem
 - Imipenem–cilastatin
 - Ciprofloxacin
 - Levofloxacin

CRPA

XDR *P. aeruginosa*

- **Rezistence** na alespoň jednu látku ve všech kategoriích antimikrobiálních látek kromě jedné nebo dvou (tj. bakteriální izoláty zůstávají citlivé na léčiva z nejvýše dvou tříd antibiotik).

ODHAD POČTU ÚMRTÍ ZPŮSOBENÝCH INFEKČÍ REZISTENTNÍMI BAKTERIEMI

	odhad počtu úmrtí	počet obyvatel (mil)	úmrtí/1 mil. obyv.
ČR	486	10,5	46
Švédsko	167	9,9	17

Zdroj:

Cassini A et al: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. [www.thelancet.com/infection](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4) Published online November 5, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)

Atributivní a asociovaná mortalita – AMR patogeny

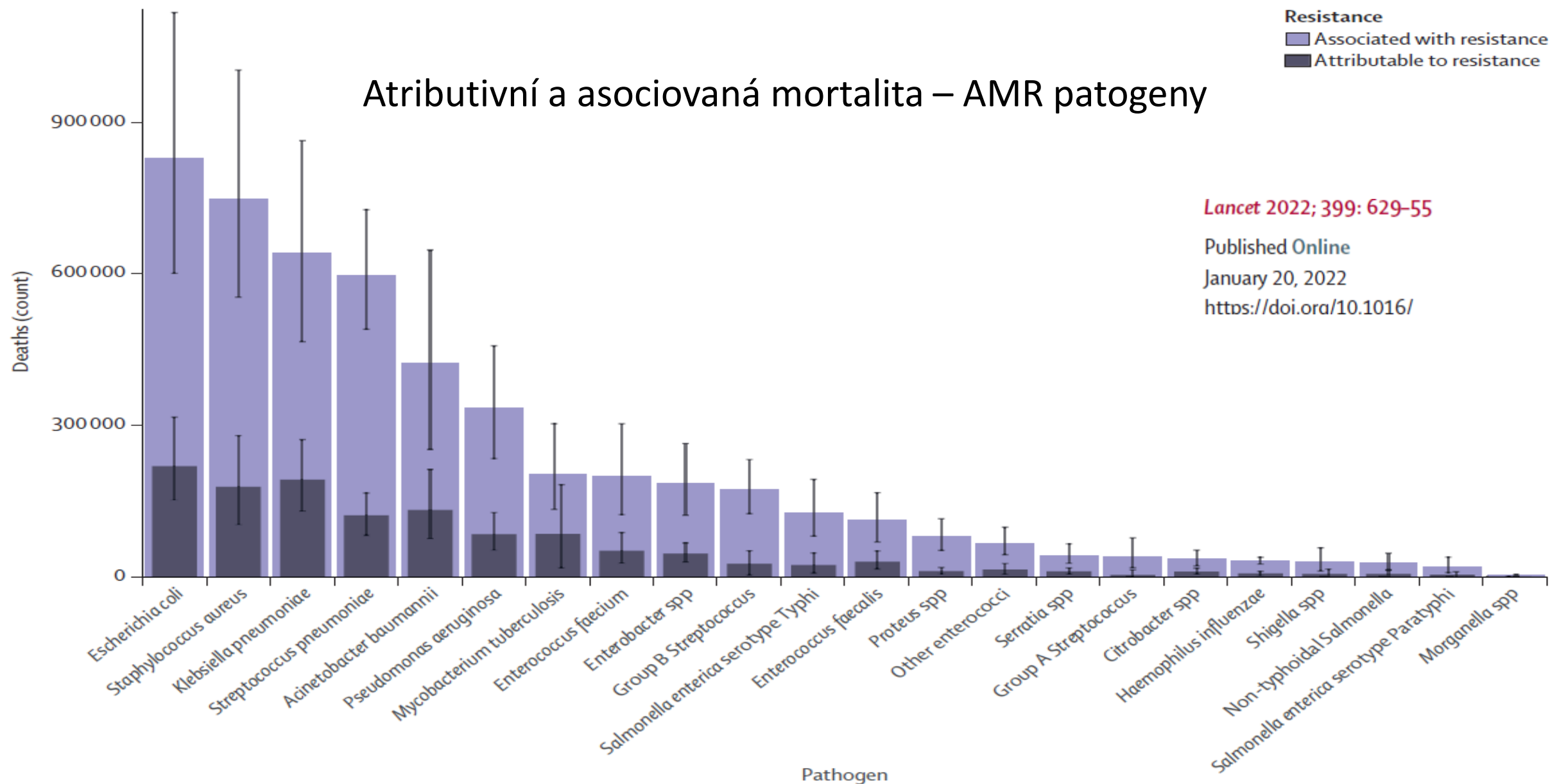
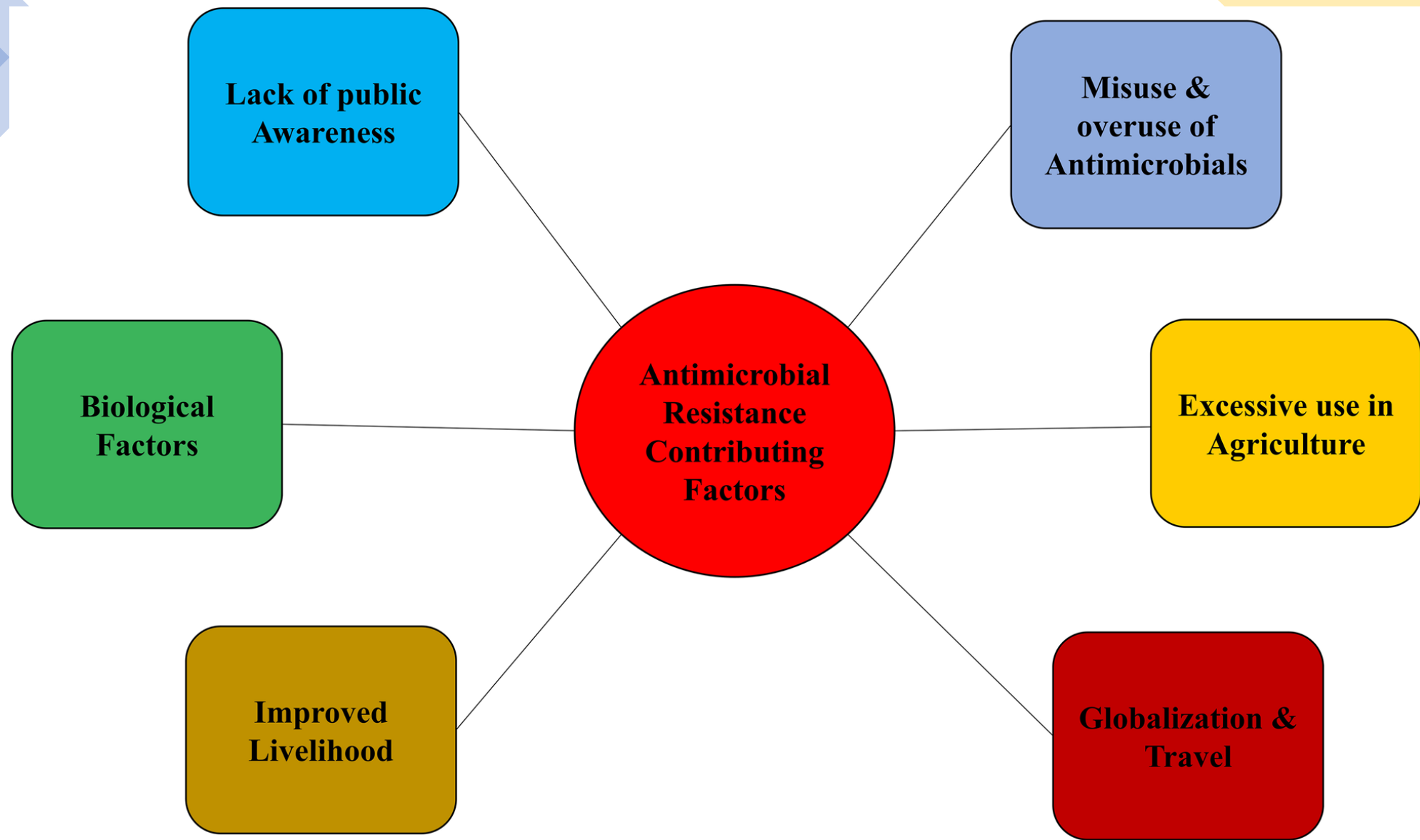


Figure 4: Global deaths (counts) attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by pathogen, 2019

Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals.



SPOTŘEBA ANTIBIOTIK GLOBÁLNĚ?

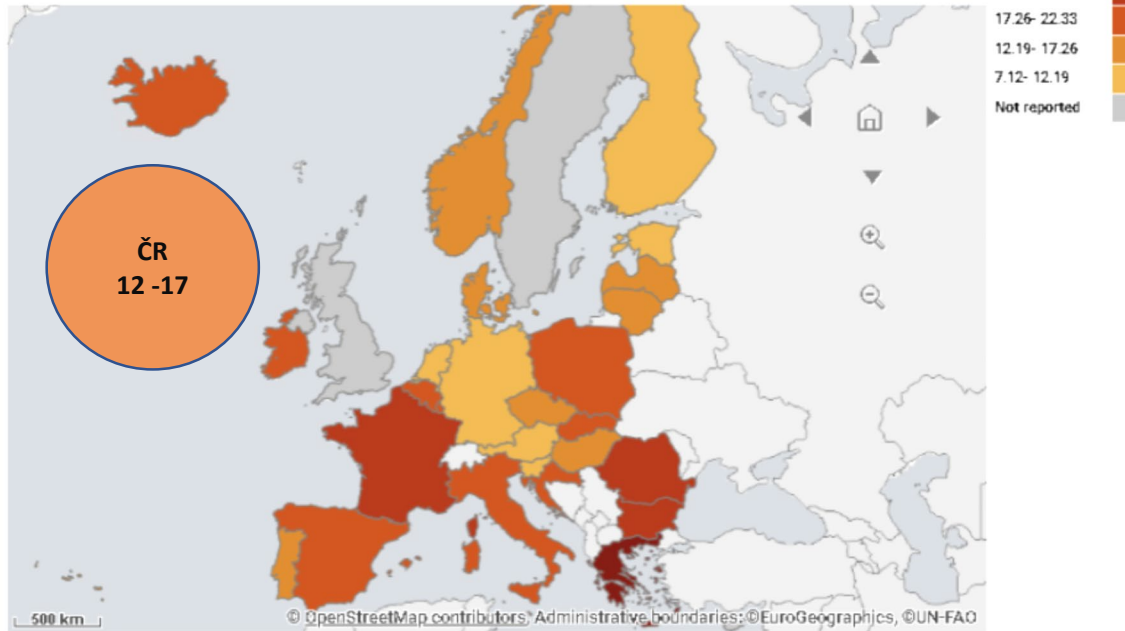
- 2000- 2010 –o 36%
- 2015- 2030 – o 200 %
- Humánní i veterinární medicína, zemědělství



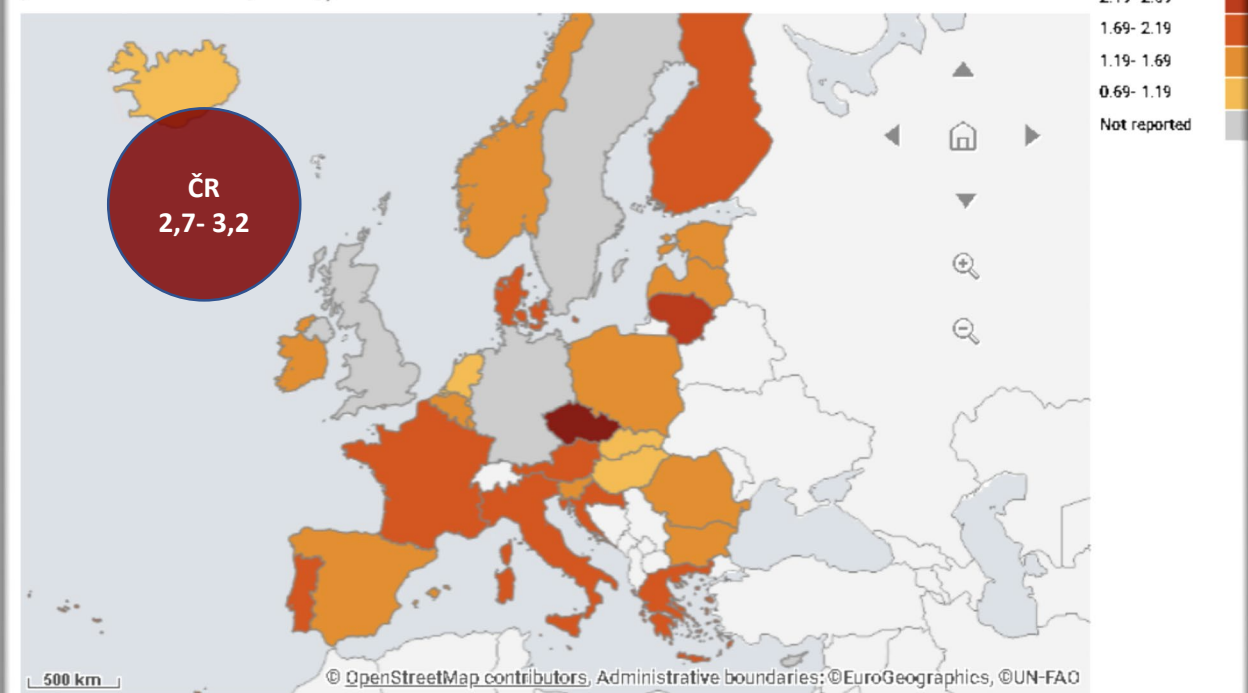
Spotřeba ATB 2022 – komunita x nemocnice DDD/1000/den

European Surveillance of
Antimicrobial Consumption
ESAC - Net

Consumption of ATC group J01 in the community (primary care) sector, EU/EEA countries, 2022
(expressed as DDD per 1000 inhabitants per day)



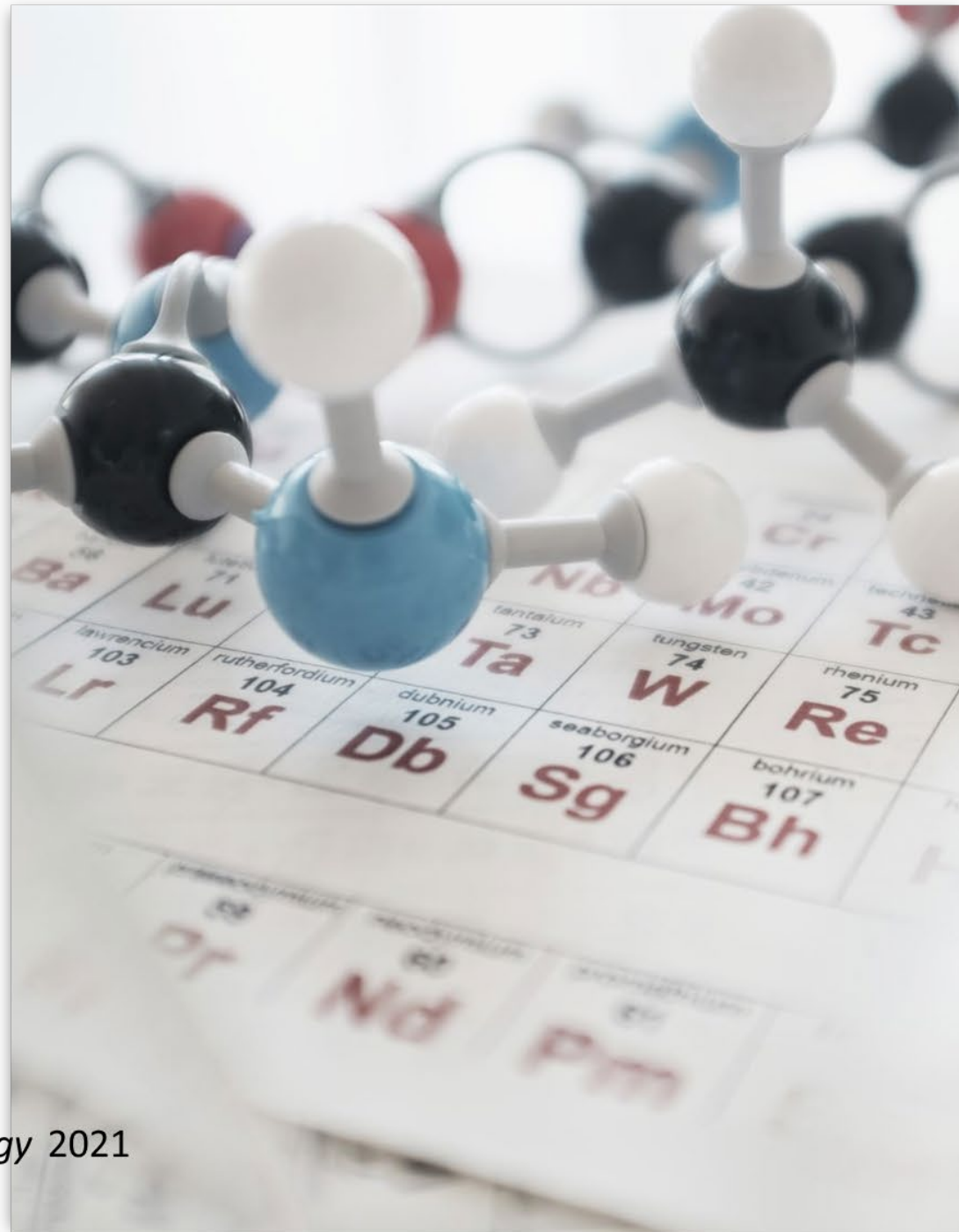
Consumption of ATC group J01 in the hospital sector, EU/EEA countries, 2022 (expressed as DDD
per 1000 inhabitants per day)



NOVÁ ANTIBIOTIKA ?

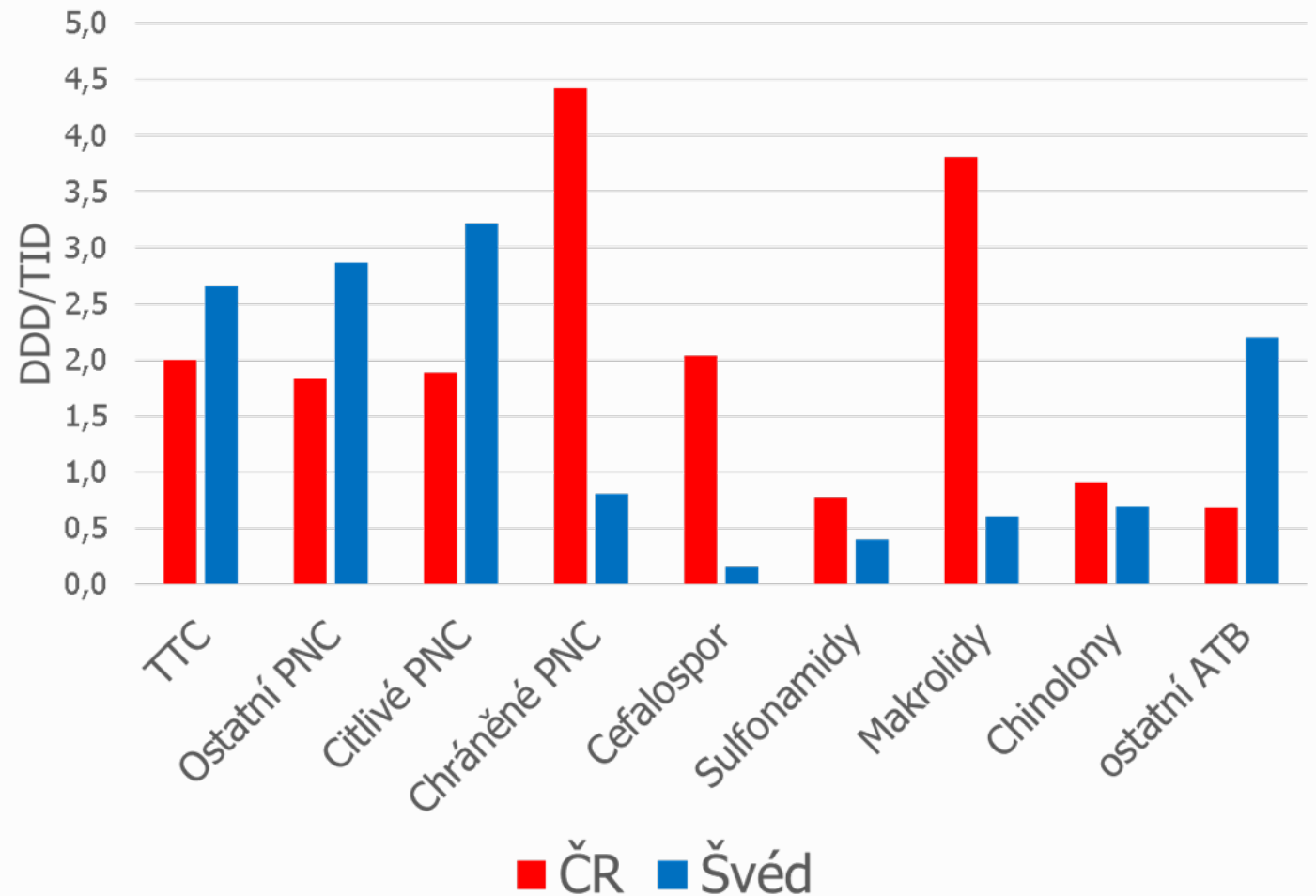
- **Deriváty původních přípravků**
- - vyšší pravděpodobnost rychlejšího vzniku rezistence
- **Chybí originální molekuly**
- z 10 000 molekul jen 1-2 k posouzení FDA
- 10 -12 let trvání celého procesu
- finanční nároky (1-2 mld. US)
- v 90. letech investovalo do vývoje 18 farma firem, aktuálně už jen 4

Boyd, Natalie K et al. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2021



... máme ještě rezervy ?

POROVNÁNÍ STRUKTURY SPOTŘEBY ATB V ČR A VE ŠVÉDSKU V ROCE 2014



Prokeš et. al, CKS NAP

NOVÉ SKUPINY ANTIBIOTIK A NÁSLEDNĚ PROKÁZANÁ VÝZNAMNÁ REZISTENCE

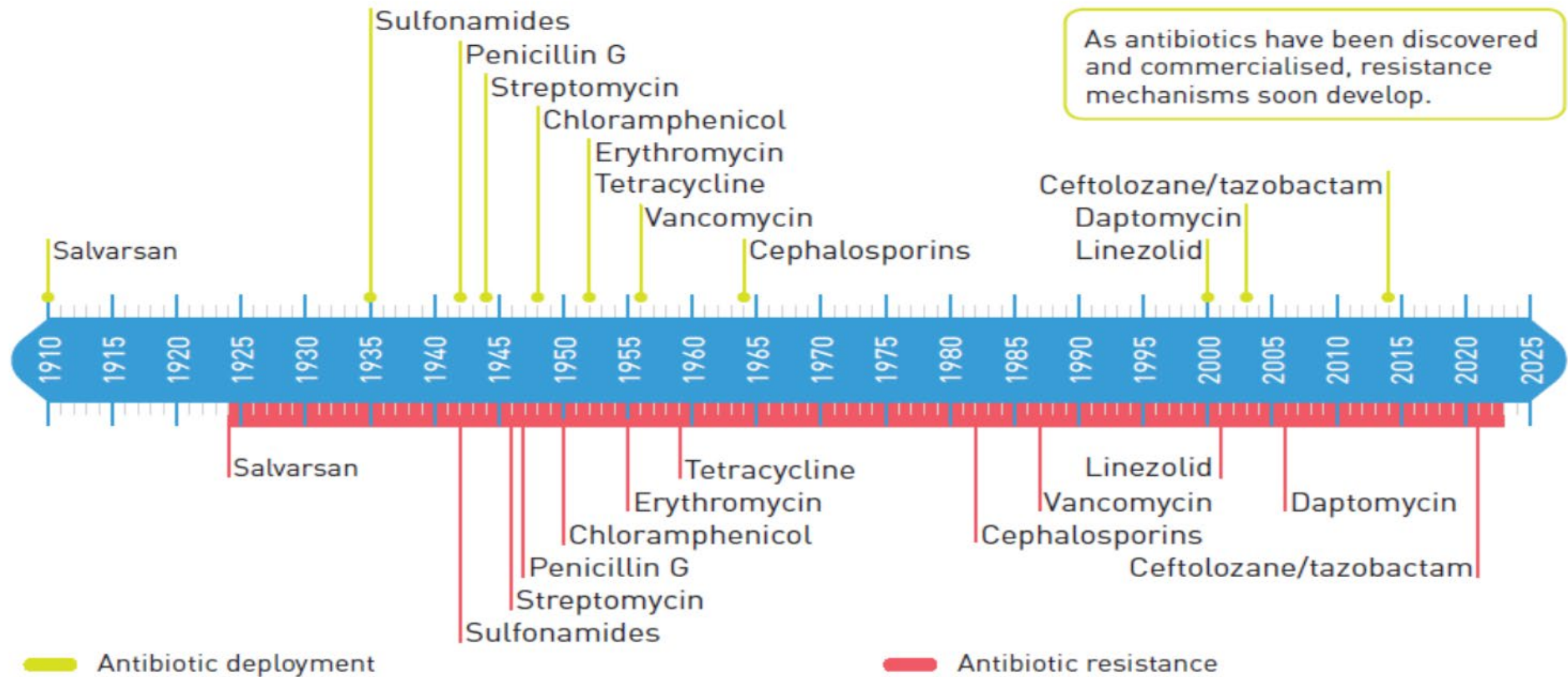
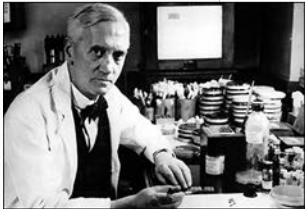


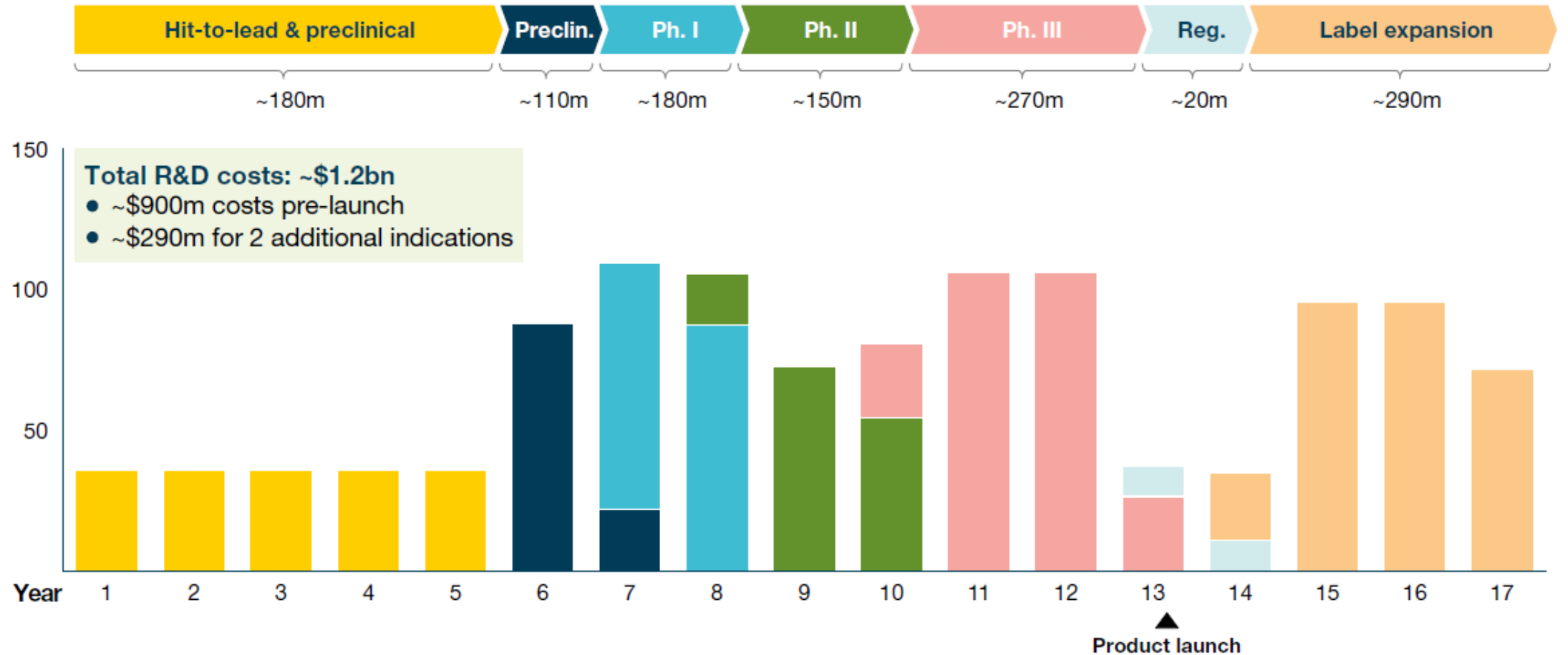
Figure 1

Commercial deployment of antibiotics and emergence of antibiotic resistance – a timeline

VÝVOJ NOVÉHO ANTIBIOTIKA ...

R&D costs \$m

■ Hit-to-lead ■ Preclinical ■ Phase 1 ■ Phase 2 ■ Phase 3 ■ Registration ■ Expansion of indications



[Hlavní strana](#) > [Věda a technika](#)

Vědci z Olomouce vyvinuli antibiotika nové generace účinná vůči spektru bakterií



03.10.2024 09:50

Výzkumníci objevili nový typ antibiotik. Ničí i odolné bakterie



Filip Šára, ČTK

[vybrat autory ke sledování](#)



6

4. 1. 2024, 11:51 • Londýn

Skupina vědců švýcarské farmaceutické firmy Roche zkoumá slibný objev nové třídy antibiotik, která fungují i proti obtížně léčitelným infekcím způsobeným velmi odolnými bakteriemi. Podle expertů nová látka dokáže ničit bakterie *Acinetobacter baumannii*, které si vypěstovaly rezistenci proti mnoha známým a obvykle užívaným antibiotikům, a jsou proto považovány za velkou hrozbu.

Čeští vědci objevili antibiotikum nové generace. Do dvou let může být v lékárnách

[Sdílet článek](#)



CNN Prima News

4. 10. 2024 17:14

reklama

Mikroorganismy s nejkritičtějším výskytem rezistence k rezervním antibiotikům – deficit účinných přípravků

WHO 2017



CDC 2019

Patogen	Rezistence
<i>Acinetobacter baumannii</i>	karbapenemy
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	karbapenemy
<i>Enterobacteriaceae</i>	karbapenemy, ESBL

Patogen	Rezistence
<i>Acinetobacter baumannii</i>	karbapenemy
<i>Enterobacteriaceae</i>	karbapenemy
<i>Clostridioides difficile</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	MDR, PDR
<i>Candida auris</i>	MDR

Dhingra, Sameer et al. "Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter." *Frontiers in public health* 2020

ESBL

- Extended plasmidický přenos
 - Spectrum
 - Beta- *Klebsiella spp, E.coli, Enterobacter spp. ...*
 - Lactamases
-
- Hydrolyzují cefalosporiny I,II,III. generace, omezená stabilita IV.generace
 - Hydrolyzují všechny peniciliny a aztreonam
 - Inhibitory (sulbaktam, klavulanát, tazobaktam) účinné jen částečně
 - Často sdružená R k aminoglykosidům, fluorochinolonům...
 - Lékem volby na závažné infekce jsou **karbapenemy**

Karbapenemy

- **Meropenem** – Gram negat, *Ps. aeruginosa*, acinetobaterie...
stafylokoky, streptokoky, anaerobi
- **Imipenem** navíc účinek i na *Enterococcus faecalis*
- **Ertapenem** – užší spektrum, **ne** pseudomonády, aplikace 1x denně

KARBAPENEMOVÁ REZISTENCE – ENTEROBAKTERIE a *P. aeruginosa*

Enterobaktérie – CRE

- Eflux
- Snížená permeabilita
- Beta laktamázy – nadprodukce (AmpC...)
- **Karbapenemázy***



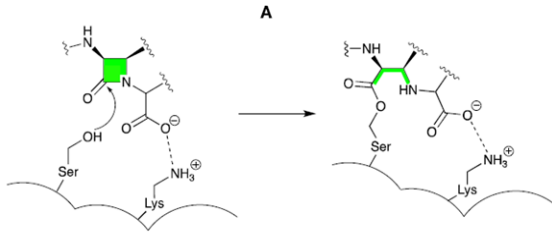
Pseudomonas aeruginosa

- Ztráta porinů (OprD)
- Eflux
- Beta laktamázy AmpC, PDC**
- Karbapenemázy : metallo – beta-laktamázy MBLs

* Horizontální i mezidruhový přenos - rychlé šíření !

* * PDC – pseudomonádová beta-laktamáza- cefalosporináza

ZÁKLADNÍ DĚLENÍ BETA LAKTAMÁZ S OHLEDEM NA KARBAPENEMÁZY



SERINOVÉ BETA LAKTAMÁZY

METALO BETA TALAKTAMÁZY (MBL)

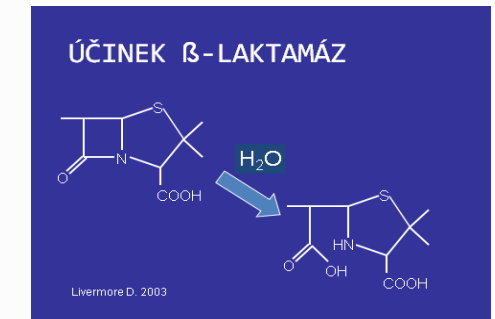
Třída A : **KPC, IMI, SME, CTX** –
M, SHV, TEM ... **ESBL**

Třída B : **NDM, VIM, IMP**

Třída C : **AmpC, ACT, PDC...**

Třída D : **OXA- 48, OXA -181, OXA-23,**
OXA -40, OXA -58...OXA 1,2, 9,10...

Karbapenemázy

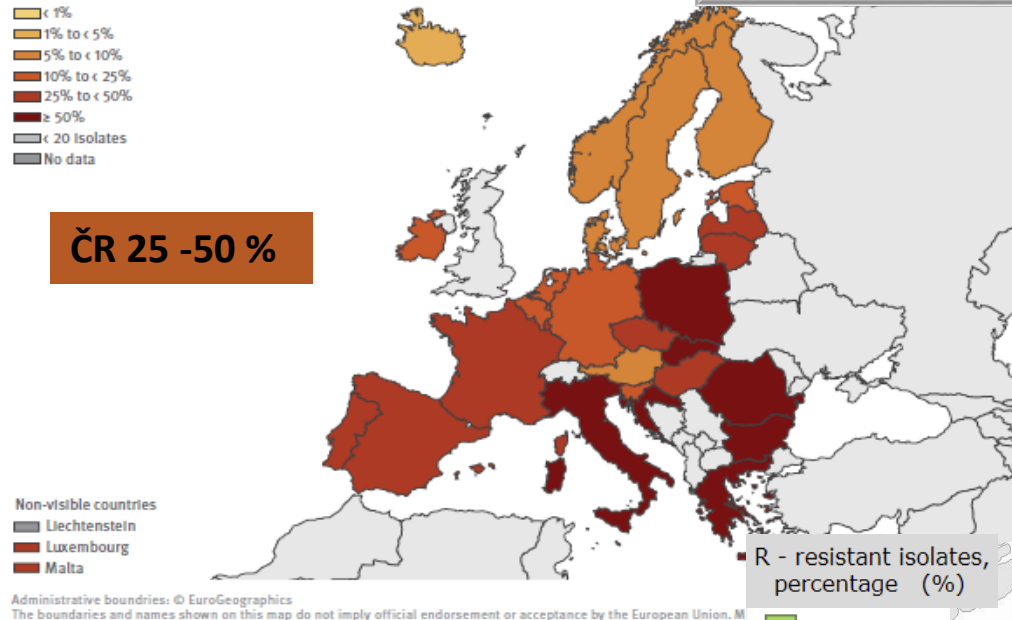


- cca 2 8000 zástupců
- rozdílná afinita a spektrum účinku
- nemocniční kmeny často produkují několik druhů včetně karbapenemáz

Antimicrobial resistance surveillance in Evropa 2021 – EARS - net

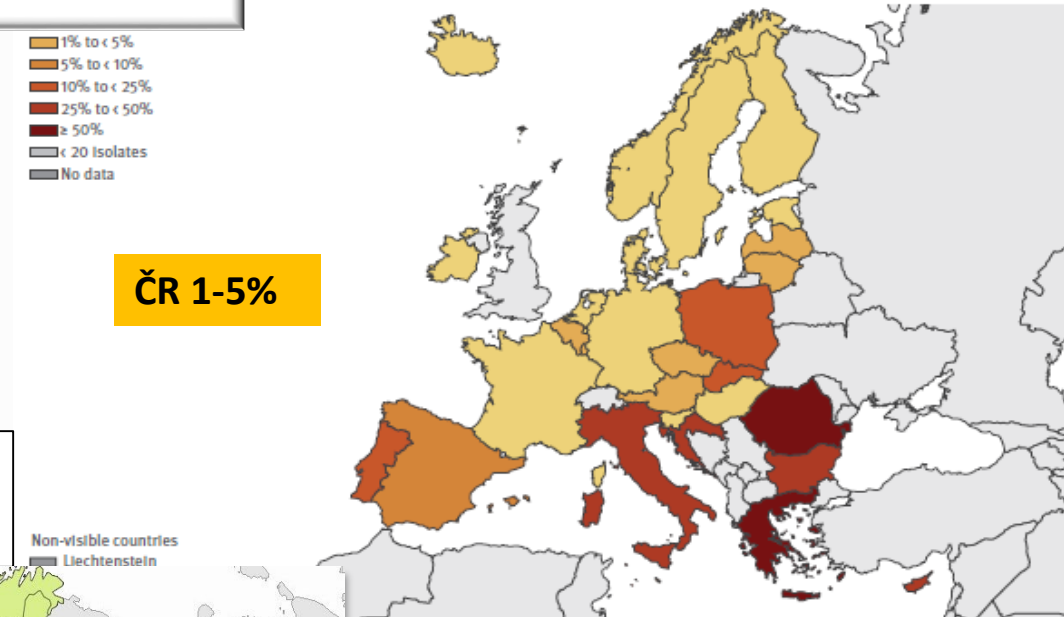
Klebsiella pneumoniae - cefotaxim/ceftriaxon R

Fig. 14 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to third-
(cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country, EU/EEA, 2021



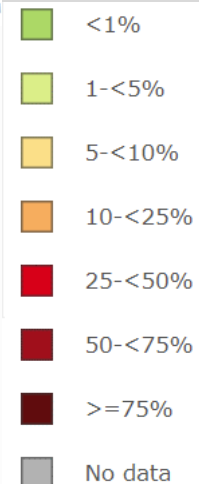
Klebsiella pneumoniae CRE

Klebsiella pneumoniae. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (Imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2021



P. aeruginosa karbapenem R

R - resistant isolates,
percentage (%)



<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>

ANTIBIOTIKA REGISTROVANÁ OD R. 2017 – AKTIVITA NA CRE

Účinná látka	třída	forma	Indikace
Cefiderocol	cefalosporin - siderofor	i.v.	A
Erevacyklin (tetracyklin)	tetracyklin	i.v.	cIAI
Omadacyklin (tetracyklin)	tetracyklin	i.v.; p.o.	CAP, ABSSSI
Plazomicin (aminoglykosid)	aminoglykosid	i.v.	cUTI
Avibaktam + ceftazidim	BLI + cefalosporin	i.v.	A
Relebaktam + imipenem	BLI + karbapenem	i.v.	A
Vaborbaktam + meropenem	BLI + karbapenem	i.v.	A
Avibaktam + aztreonam	BLI + karbapenem	i.v.	A

cIAI – nitrobřišní infekce, CAP – komunitní pneumonie, ABSSSI – infekce kůže a měkkých tkání, cUTI – infekce močového systému... **A – všude, kde už není jiná volba**

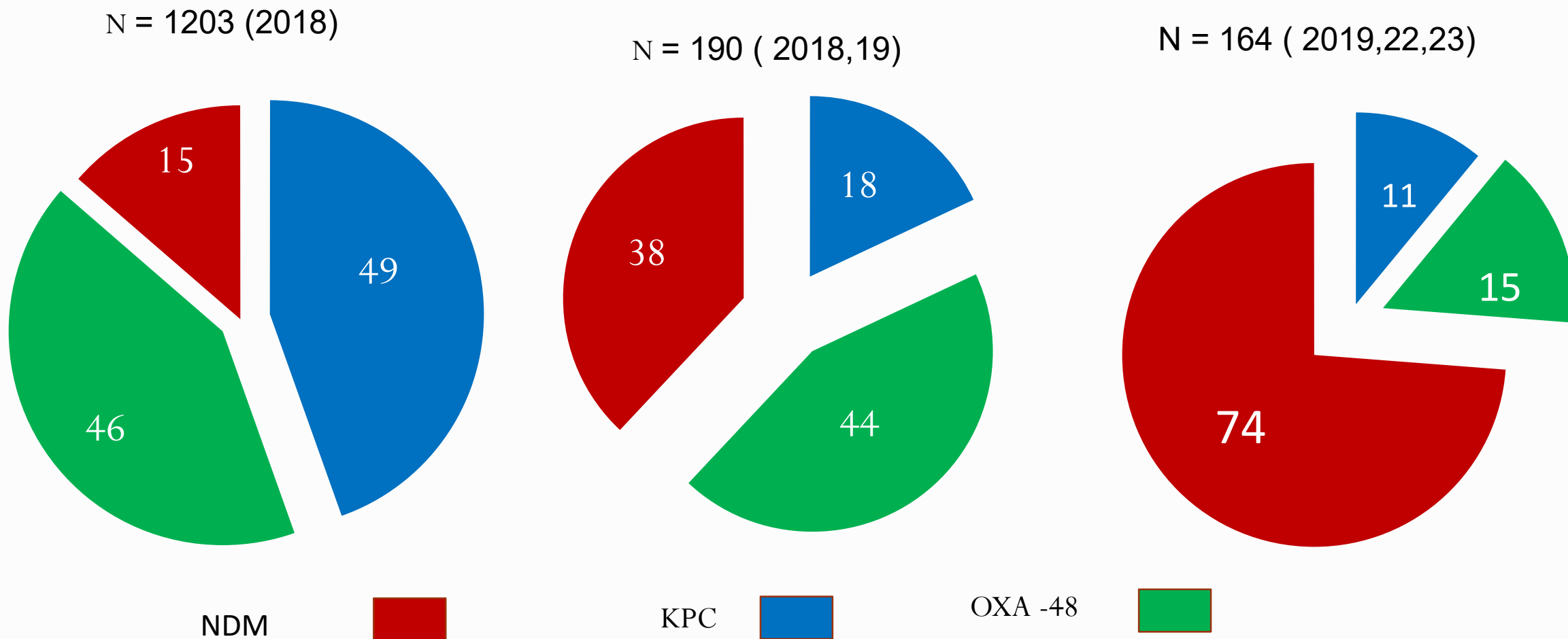
NOVÉ INHIBITORY BETA LAKTAMÁZ

- Nová generace
- Diazabicyklooktany a deriváty kyseliny boronové
- Vyšší vazebná kapacita enzymů
- Široké spektrum inhibičního potenciálu včetně karbapenemáz
- **Avibaktam, vaborbaktam, relebaktam**

ÚČINNOST REGISTROVANÝCH INHIBITORŮ BETA LAKTAMÁZ V KOMBINACI S ANTIBIOTIKY

Inhibitor	Antibiotikum	ESBL	AmpC	karbapenemázy		
				A	B	D
Klavulanát	amoxicilin	-/+	-	-	-	-
Sulbaktam	ampicilin	-/+	-	-	-	-
Tazobaktam	piperacilin	-/+	-	-	-	-
Tazobaktam	ceftolozan	+/-	+/-	-	-	-
Avibaktam	ceftazidim	+	+	+	-	+/-
Vaborbaktam	meropenem	+	+	+	-	-
Relebaktam	imipenem	+	+	+	-	-
Avibaktam	aztreonam	+	+	+	+	+

Struktura nejčastěji se vyskytujících karbapenemáz v Evropě (EuSCAPE) , ČR a FN Motol v %



CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM A IMIPENEM/RELABAKTAM

INDIKACE

- Indikace (SPC) :
- komplikované intraabdominální infekce
- komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy
- HAP/VAP
- **infekce vyvolané gram negativními bakteriemi s omezenými možnostmi léčby**

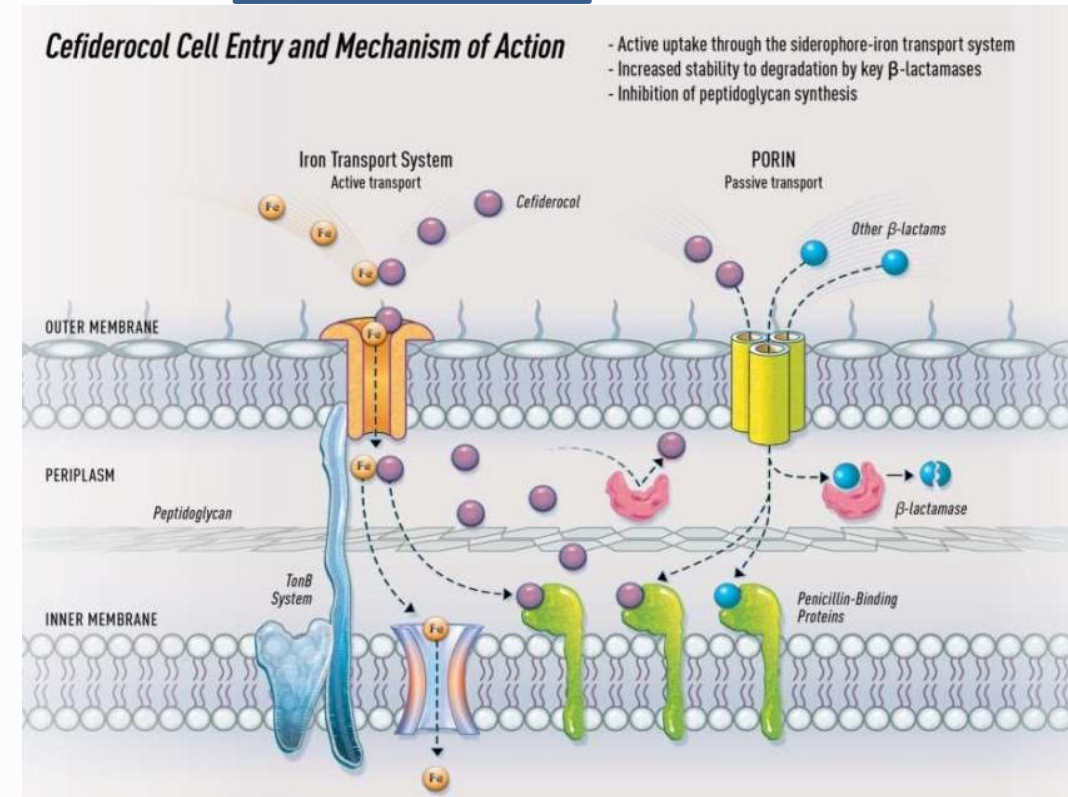
CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM/, IMIPENEM / RELEBAKTAM – KLINICKÉ VYUŽITÍ

- Infekce vyvolené MDR bakteriemi s produkcí širokospektrých beta laktamáz (ESBL, AmpC)
 - alternativa karbapenemů
- Infekce vyvolané bakteriemi s některými druhy karbapenemáz (KPC, OXA...)

CEFIDEROKOL – MECHANISMUS A SPEKTRUM ÚČINKU

- Aktivní transport a vysoká stabilita
- Aktivita : Gram negativní bakterie včetně NF tyčinek (*P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. baumannii*...)
- Rezistence velmi rychle: kombinace NDM, PER a další mechanismus, modifikace sideroforového receptoru nebo transportéru, hyperprodukce AmpC

https://academic.oup.com/ofid/article/4/suppl_1/S537/4295888



CEFIDEROKOL

- Kombinace antibiotika a sideroforu
- Aktivita na široké spektrum MDR bakterií
- Obelstěná bakterie ?

International Journal of Antimicrobial Agents 60 (2022) 106633

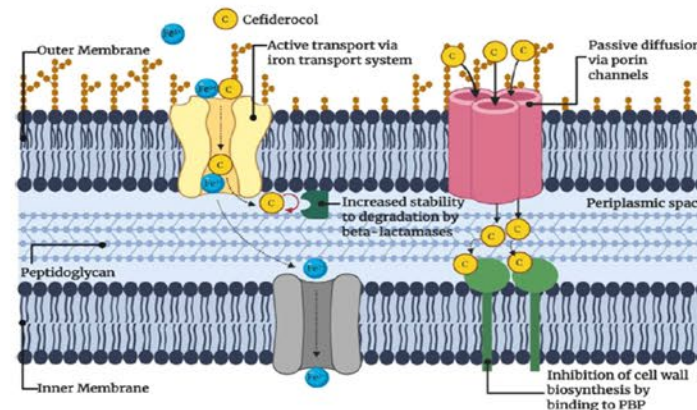


Fig. 3. The mechanism of action of cefiderocol. Republished with permission of Sage Publications Inc. Journals, from El-Lababidi and Rizk, Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin. *Ann Pharmacother* 2020;54:1215–31 [145]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.



BRIEF REPORT

Rapid Development of Cefiderocol Resistance in Carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* During Therapy Is Associated With Heterogeneous Mutations in the Catecholate Siderophore Receptor *cirA*

Sabrina Klein,^{1,a} Sébastien Boutin,^{1,a} Kaan Kocer,¹ Mascha O. Fiedler,² Dominic Störzinger,³ Markus A. Weigand,² Benjamin Tan,² Daniel Richter,² Christian Rupp,⁴ Markus Mieth,⁵ Ariane Mehrabi,⁵ Thilo Hackert,⁵ Stefan Zimmermann,¹ Klaus Heeg,¹ and Dennis Nurjadi^{1,6}

J Antimicrob Chemother 2022; 77: 2429–2436
<https://doi.org/10.1093/jac/dkac221> Advance Access publication 11 July 2022

Evolution of β -lactamase-mediated cefiderocol resistance

Christopher Fröhlich ^{1*}, Vidar Sørum², Nobuhiko Tokuriki³, Pål Jarle Johnsen² and Ørjan Samuelsen ^{2,4}

¹Department of Chemistry, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; ²Department of Pharmacy, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; ³Michael Smith Laboratories, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ⁴Norwegian National Advisory Unit on Detection of Antimicrobial Resistance, Department of Microbiology and Infection Control, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway



Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

MECHANISMS OF RESISTANCE



NDM-35-Producing ST167 *Escherichia coli* Highly Resistant to β -Lactams Including Cefiderocol

Laurent Poirel,^{a,b,c} José Manuel Ortiz de la Rosa,^{a,b} Zeynep Sakaoglu,^a Ayda Kusaksizoglu,^a Mustafa Sadek,^{a,b} Patrice Nordmann^{a,b,c,d}

RAPID COMMUNICATIONS

Nosocomial outbreak by NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* highly resistant to cefiderocol, Florence, Italy, August 2021 to June 2022

Marco Coppi^{1,2}, Alberto Antonelli^{1,2}, Claudia Niccolai¹, Andrea Bartolini¹, Laura Bartolini², Maddalena Grazzini³, Elisabetta Mantengoli^{3,4}, Alberto Farese⁴, Filippo Pieralli⁵, Maria Teresa Mechi³, Vincenzo Di Pilato^{2,6}, Tommaso Giani^{1,2}, Gian Maria Rossolini^{1,2}

1. Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy
2. Microbiology and Virology Unit, Florence Careggi University Hospital, Florence, Italy
3. Hospital Infection Prevention and Control Unit, Florence Careggi University Hospital, Florence, Italy
4. Infectious and Tropical Diseases Unit, Florence Careggi University Hospital, Florence, Italy
5. Subintensive Care Unit, Florence Careggi University Hospital, Florence, Italy
6. Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics (DISC), University of Genoa, Genoa, Italy

Correspondence: Gian Maria Rossolini (gianmaria.rossolini@unifi.it)

Citation style for this article:

Coppi Marco, Antonelli Alberto, Niccolai Claudia, Bartolini Andrea, Bartolini Laura, Grazzini Maddalena, Mantengoli Elisabetta, Farese Alberto, Pieralli Filippo, Mechi Maria Teresa, Di Pilato Vincenzo, Giani Tommaso, Rossolini Gian Maria. Nosocomial outbreak by NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* highly resistant to cefiderocol, Florence, Italy, August 2021 to June 2022. Euro Surveill. 2022;27(43):pii=2200795. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.43.2200795>

Article submitted on 10 Oct 2022 / accepted on 26 Oct 2022 / published on 27 Oct 2022

Současné možnosti léčby MDR (Gram negat.) novými ATB

	ESBL	KPC	MBLs	OXA 48	MDR PSAE	MDR ACBA	STMA
Ceftazidim /avibaktam							
Ceftolozan/tazobaktam							
Imipenem/relebaktam							
Meropenem/vaborbaktam							
Cefiderokol							
Aztreonam/avibaktam							
Cefepim /taniborbaktam							

KPC – serinové karbapenemázy, MBL – metalo beta laktamázy, OXA48 – karbapenemáza, PSAE – Pseudomonas aeruginosa, ACBA – Acinetobacter baumannii, STMA – Stenotrphomonas maltophilia

Příklady kritického výskytu rezistence....a možnosti léčby

- MRSA – **R** všechny beta laktamy s výjimkou ceftarolinu, + ko-trimoxazol, vankomycin, tigecyklin, daptomycin, linezolid...
- VRE – daptomycin, linezolid, tigecyklin
- ESBL – karabapenemy, kolistin, aminoglykosidy, tigecyklin
- CRE – ATB + inhibitor, cefiderokol, aminoglykosidy, kolistin, tigecyklin
- MDR *Acinetobacter*, *Ps. aeruginosa* - cefiderokol, aminoglykosidy, kolistin,
- *Stenotrophomonas maltophilia* -ko- trimoxazol **R** - cefiderokol,tigecyklin

ÚLOHA STARONOVÝCH ANTIBIOTIK

- Chloramfenikol
- Fosfomycin (p.o.) – nekomplikované uroinfekce
- Fosfomycin i.v. - 1969, *Streptomyces* spp.
 - širokospektrý účinek
 - cidní účinek na úrovni b. stěny (vazba na MurA – inhibice peptidoglykanu)

Aktivita na biofilm

Intracelulární průnik

Snadný vznik R – vždy v kombinaci s dalším ATB

Správná antibiotická praxe – základ zachování účinnosti antibiotik



- Nákladově efektivní použití antibiotik, které dosahuje maximální léčebné účinky při minimální toxicitě a **vývoji rezistence**

Antimicrobial Stewardship – antibiotický program APN

- Přístup k používání antimikrobiálních látek, zavedený v celém zdravotním systému, který má zajistit monitorování a podporu jejich uvážlivého používání pro zachování účinnosti v budoucnosti
- Optimalizace používání antibiotik a zajištění správné praxe s maximálním přínosem pro pacienty a současným omezením epidemiologických rizik
- Zahrnuje všechna pracoviště, kde se antibiotika používají
- Vychází z klinických epidemiologických charakteristik infekcí komunitního i nozokomiálního původu pacientů, kterým nemocnice poskytuje péči
- Priority odpovídají struktuře, zaměření, povaze poskytované péče – spektrum klinických disciplín, ošetřovaných pacientů, podílu intenzivní péče apod.

What is antibiotic stewardship?

Antibiotic stewardship refers to a set of commitments and activities designed to “optimize the treatment of infections while reducing the adverse events associated with antibiotic use.

”The goal is...

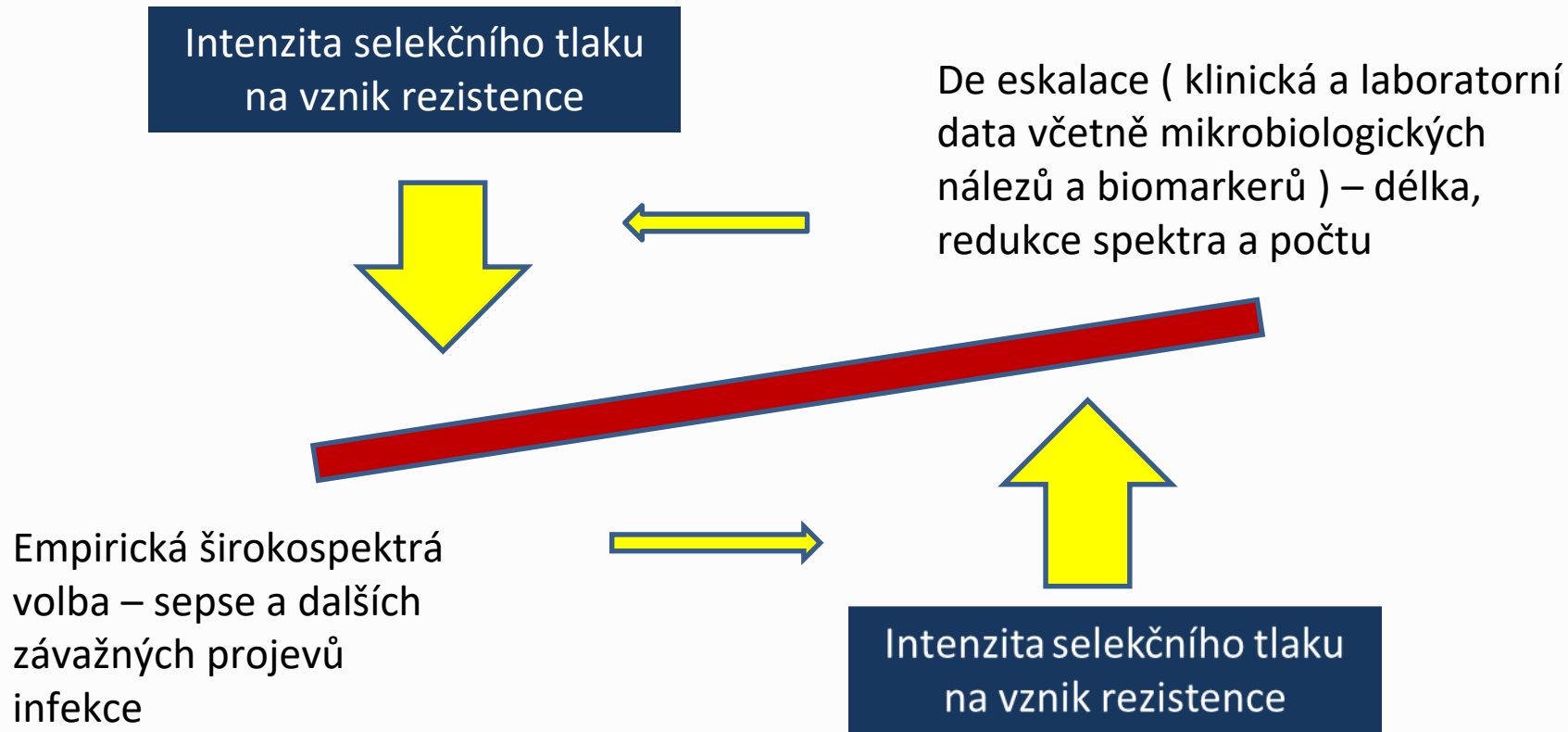
- to have the **RIGHT DRUG**
- for the **RIGHT PERSON**
- over the **RIGHT TIME FRAME**



5 Key Point of Antibiotic Stewardship:

- **Diagnosis**
- **Drug**
- **Dose**
- **Duration**
- **De-escalation**

EMPIRICKÁ ŠIROKOSPEKTRÁ VOLBA A NUTNOST DEESKALACE



ÚLOHA MIKROBIOLOGIE...EPIDEMIOLOGIE

- Detekce AMR – fenotypově, molekulárními metodami
- Identifikace druhu karbapenemázy – volba antibiotika
- Hlášení definovaných MDR kmenů – karbapenemázy, MDR acinetobaktery, pseudomonády, MRSA, VRE...
-opatření – izolace, bariérové pomůcky
- skríníng kontaktů....
- ATB konzultacekolonizace x infekce....doporučení

AWaRe klasifikace antibiotik podle WHO (2017)

Klasifikace AWaRe je
využívána v hodnocení
ambulantní preskripce
praktických lékařů v ČR

„AWaRe index“ – podíl
skupin antibiotik na
celkové preskripci
antibiotik...

optimalizace použití antibiotik v klinické praxi - kritéria

účinnost

toxická, nežádoucí účinky

rizika indukce antibiotické rezistence

cena

ACCESS

ATB první, výjimečně druhé volby

- spolehlivá terapeutická účinnost
- minimální potenciál pro rozvoj antibiotické rezistence
- úzké spektrum
- 60 % ATB z této skupiny k dispozici v perorální formě

„AWaRe index“ – podíl perorálních antibiotik ze skupiny Access na celkové preskripci antibiotik byl vytvořen pro potřeby - hodnocení ambulantní preskripce

Skupina Access v klasifikaci AWARe dle WHO

Přirozené peniciliny	benzathin-benzylpenicilin (benzathin penicilin G)
	benzylpenicilin (krystalický penicilin G)
	fenoxymethylpenicilin (penicilin V)
	prokain-benzylpenicilin (prokain penicilin G)
Protistafylokokové peniciliny	flukloxacilin
	oxacilin
Aminopeniciliny	amoxicilin
	ampicilin
Nitrofurany	nitrofurantoin
Potencované aminopeniciliny	amoxicilin/klavulanát
	ampicilin/sulbaktam
Amidinopeniciliny	pivmecilinam
Cefalosporiny 1. generace	cefadroxil
	cefazolin
Linkosamidy	klindamycin
Antagonisté folátu	sulfamethoxazol/trimethoprim (kotrimoxazol)
	trimethoprim
Nitroimidazoly	metronidazol
Amfenikoly	chloramfenikol
Tetracykliny	doxycyklin
Aminoglykosidy	amikacin*
	gentamicin

*pouze u febrilní neutropenie dle syndromologické klasifikace WHO EML

WATCH

ATB volby pouze v indikovaných případech

- větší potenciál pro rozvoj antibiotické rezistence
- používají se častěji v nemocnicích
- 40 % ATB z této skupiny k dispozici v perorální formě

Skupina *Watch* v klasifikaci AWARe dle WHO

Protipseudomonádové peniciliny s inhibitory beta-laktamáz	piperacilin/tazobaktam
Cefalosporiny 2. generace	cefprozil cefuroxim
Cefalosporiny 3. generace	cefotaxim ceftazidim ceftriaxon
Cefalosporiny 4. generace	cefepim
Karbapenemy	ertapenem imipenem meropenem
Makrolidy	klarithromycin roxithromycin spiramycin azithromycin
Azalidy	
Fluorochinolony	ciprofloxacin levofloxacin moxifloxacin norfloxacin ofloxacin
Glykopeptidy	teikoplanin vankomycin
Rifamyciny	rifampicin
Fosfonová antibiotika	fosfomycin (p.o. forma)
Makrocyclická antibiotika	fidaxomicin
Tetracykliny	minocyklin (p.o. forma)
Aminoglykosidy	streptomycin tobramycin

REZERVNÍ ATB

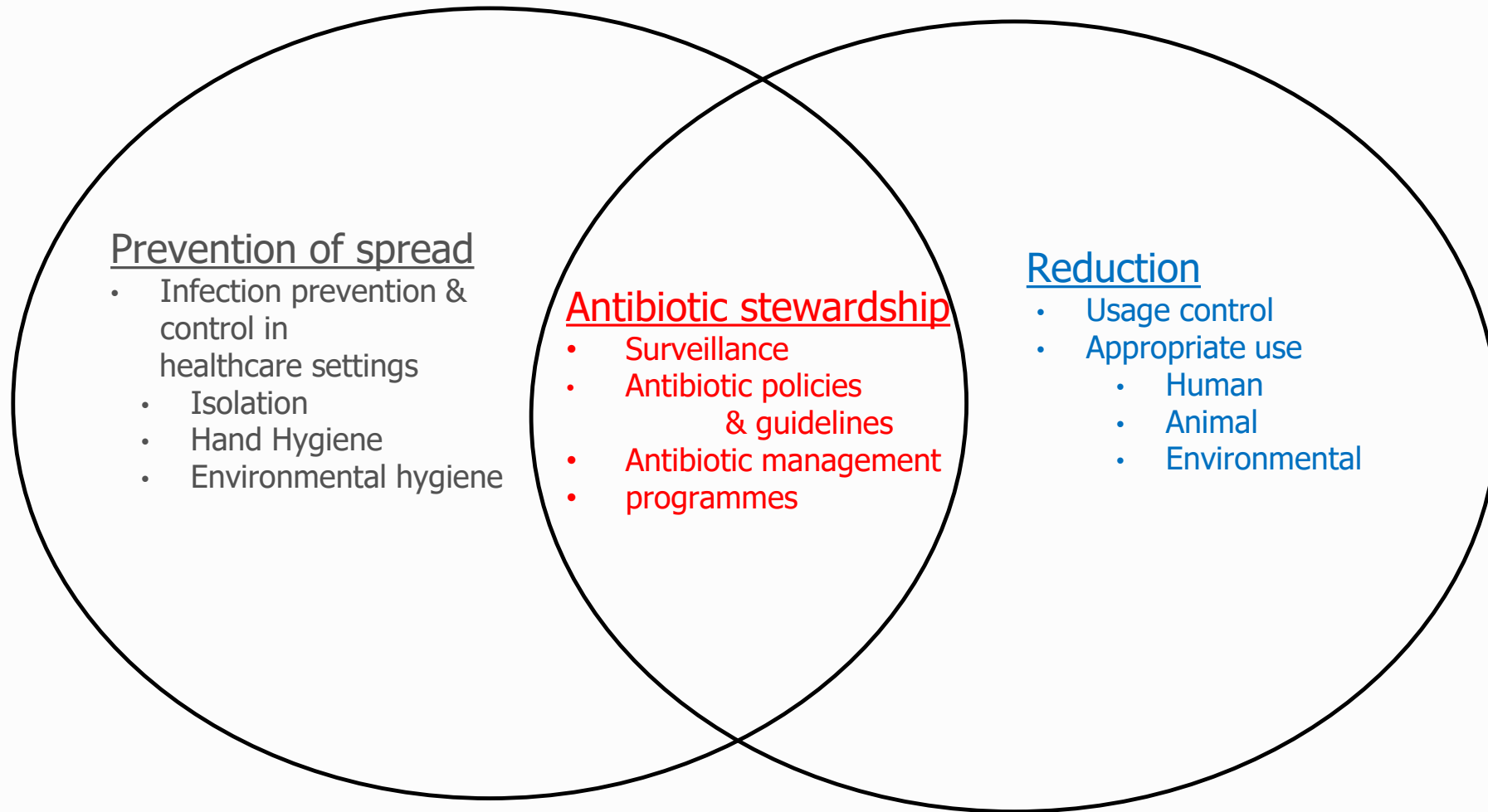
- indikovaná k léčbě život ohrožujících infekcí způsobených MDR
- zásadní je zachovat jejich účinnost co nejdéle
- převážná většina ATB z této skupiny k dispozici pouze v parenterální formě

Skupina Reserve v klasifikaci AWaRE dle WHO

Cefalosporiny 5. generace	ceftarolin
	ceftobiprol
Cefalosporiny s inhibitory beta-laktamáz	ceftazidim/avibaktam
	ceftolozan/tazobaktam
Sideroforové cefalosporiny	cefiderokol
Karbapenemy s inhibitory beta-laktamáz	imipinem/relebaktam
	meropenem/vaborbaktam
Monobaktamy	aztreonam
Monobaktamy s inhibitory beta-laktamáz	aztreonam/avibaktam
Lipoglykopeptidy	dalbavancin
Lipopeptidy	daptomycin
Oxazolidinony	linezolid
Fosfonová antibiotika	fosfomycin (i.v. forma)
Polymyxiny	kolistin
	polymyxin B
Tetracykliny a glycylykliny	minocyklin (i.v. forma)
	tigecyklin
Aminoglykosidy	plazomicin

file:///C:/Users/Ota/Downloads/aware_klasifikace_antibiotik_who-1.pdf

DEALING WITH RESISTANCE...



ALTERNATIVY ANTIBIOTERAPIE



Phage Therapy in the Postantibiotic Era

© Fernando L. Gordillo Altamirano,^a © Jeremy J. Barr^a

Hakimian et al. *BMC Immunology* (2024) 25:27
<https://doi.org/10.1186/s12865-024-00617-z>

BMC Immunology

RESEARCH

Open Access



A novel chimeric vaccine containing multiple epitopes for simulating robust immune activation against *Klebsiella pneumoniae*

Morteza Hakimian¹, Abbas Doosti^{2*} and Ali Sharifzadeh^{2,3}

- **Monoklonální protilátky**, vysoká specificita, imunogenicitá, pozdní toxicita ?
- **Konjugát antibiotika + protilátky**, chybějící povrchový antigen ?
- **Antimikrobiální peptidy**, cytotoxicita, hemolytická aktivita?
- **Bakteriofágy**, personalizace, intracelulární bakterie?
- **Genová terapie**, rizika mutace, reziduální rezistentní mikroflóra

SHRNUTÍ 1

- Nová ATB nestačí držet krok s rychlým vývojem R zejména u Gram negativních původců...
- Nová generace inhibitorů beta laktamáz přesto výrazně rozšiřuje možnosti léčby MDR kmenů.
- V ČR ale karbapenemázy skupiny B nejčastější, řešením aztreonam/avibaktam – zatím jediná kombinace stabilní k těmto enzymům
- Alternativní volbou na MDR kmeny s produkcí karbapenemáz jsou pak polymyxiny (kolistin) a částečně aminoglykosidy (amikacin, gentamicin...), případně moderní deriváty tetracyklinů jako je tigecyklin...., ale k těmto ATB se může vyskytnou rezistence, mají farmakologické limity, toxicita...
- Velkou nadějí je pak tzv. hybridní ATB cefiderokol, ale....CAVE R

SHRNUTÍ 2

- U G+ je situace příznivější, stále k dispozici poměrně dost rezervních účinných ATB –MRSA - glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin),tigecyklin kotrimoxazol, daptomycin. VRE linezolid, tigecyklin...
- Na MRSA ještě navíc jediný beta laktam účinný na MRSA, MRSE – ceftarolin (někdy označovaný jako zástupce 5. generace cefalosporinů)
- Klostridiové kolitidy (CDI) – selektivní účinek - fidaxomycin, účinnější než vankomycin případně metronidazol
- **Nová ATB tedy řeší problém MDR jen částečně**
- **Je třeba omezit celkovou spotřebu ATB, používat ATB racionálně, pokud možno cíleně...**

ZÁVĚR



Budoucnost antibiotik je nejistá



Nové přípravky nestačí držet krok s rezistencí



Šance, že se lidstvo začne chovat racionálně je malá



Kombinace s alternativním přístupem, snad ???