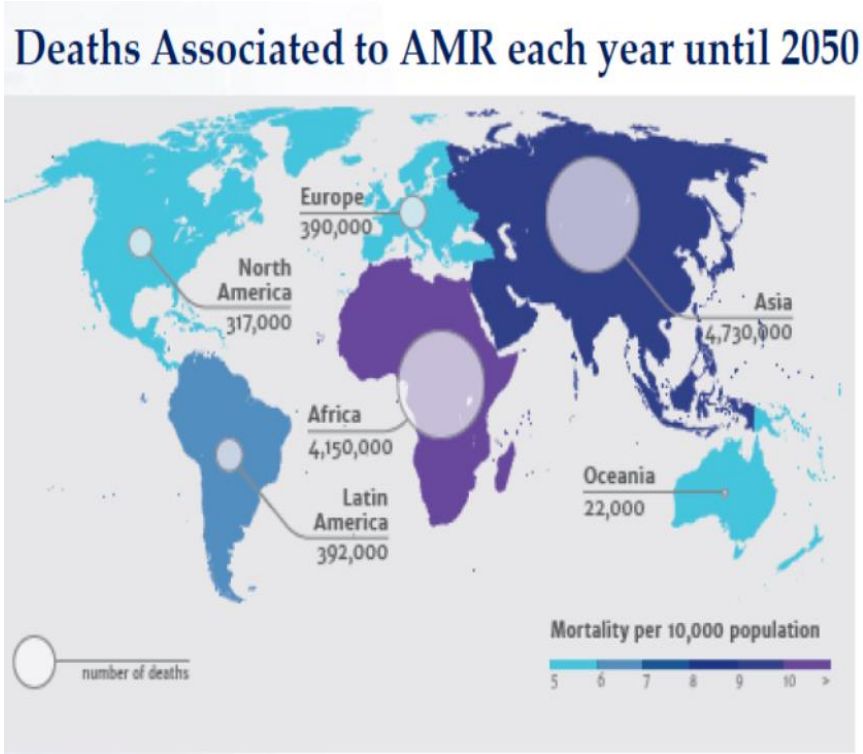
Principy antibiotické léčby, pozice beta laktamů a glykopeptidů v současné antibioterapii

Otakar Nyč
ÚLM

Antibiotická terapie v 21. století

- Ztráta účinnosti základních i rezervních přípravků
- Nedostatek nových originálních molekul
- 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

Správná antibiotická praxe

World Health Organization

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

Antibiotická politika je definována jako souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání antibiotik ve smyslu účinné, bezpečné a nákladově efektivní léčby a profylaxe infekcí, při maximálním omezení rizika vzestupu antibiotické rezistence…

Antimicrobial stewardship/ antibiotický program

- Přístup k používání antimikrobiálních látek, zavedený v celém zdravotním systému, který má zajistit monitorování a podporu jejich uvážlivého používání pro zachování účinnosti v budoucnosti

Spotřeba antibiotik

- 2000 – 2010 - globální nárůst o 36 %
- 2015-2030 o 200 % ?!
- Humánní i veterinární oblast
- Zemědělství

www.thelancet.com/planetary-health **Vol 2 January 2018**

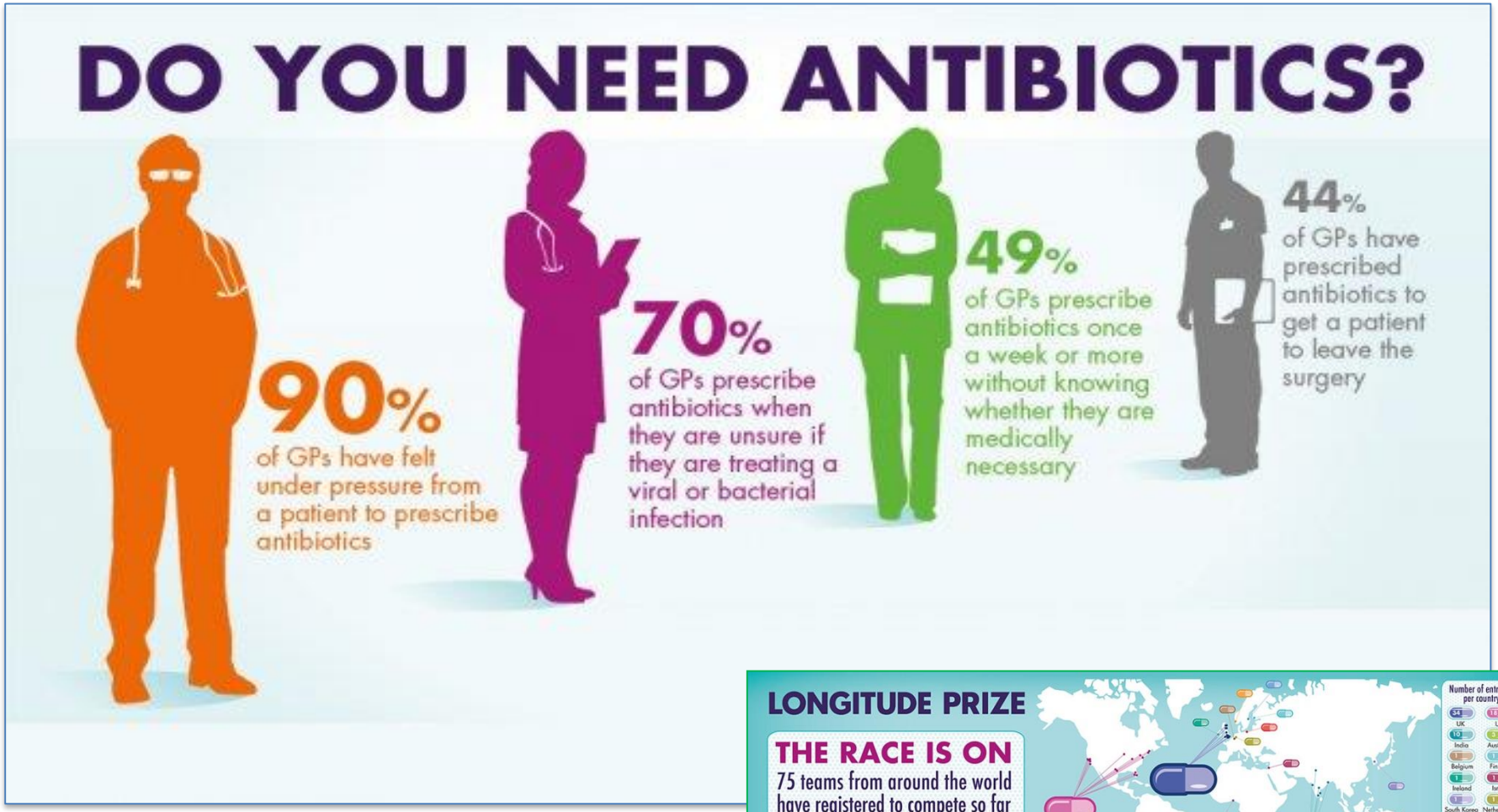
Nesprávné používání antiinfektiv – akcelerace rezistence

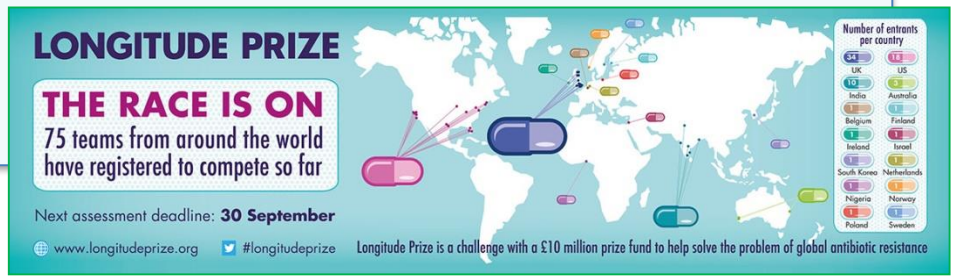
- 30 - 50% zbytečně ??

- Nevhodná indikace
- Nesprávná volba
- Nevhodná délka léčby
- Neodpovídající dávka

SPOTŘEBA ?

80 - 90% ATB použito v komunitě
70 % respirační infekce



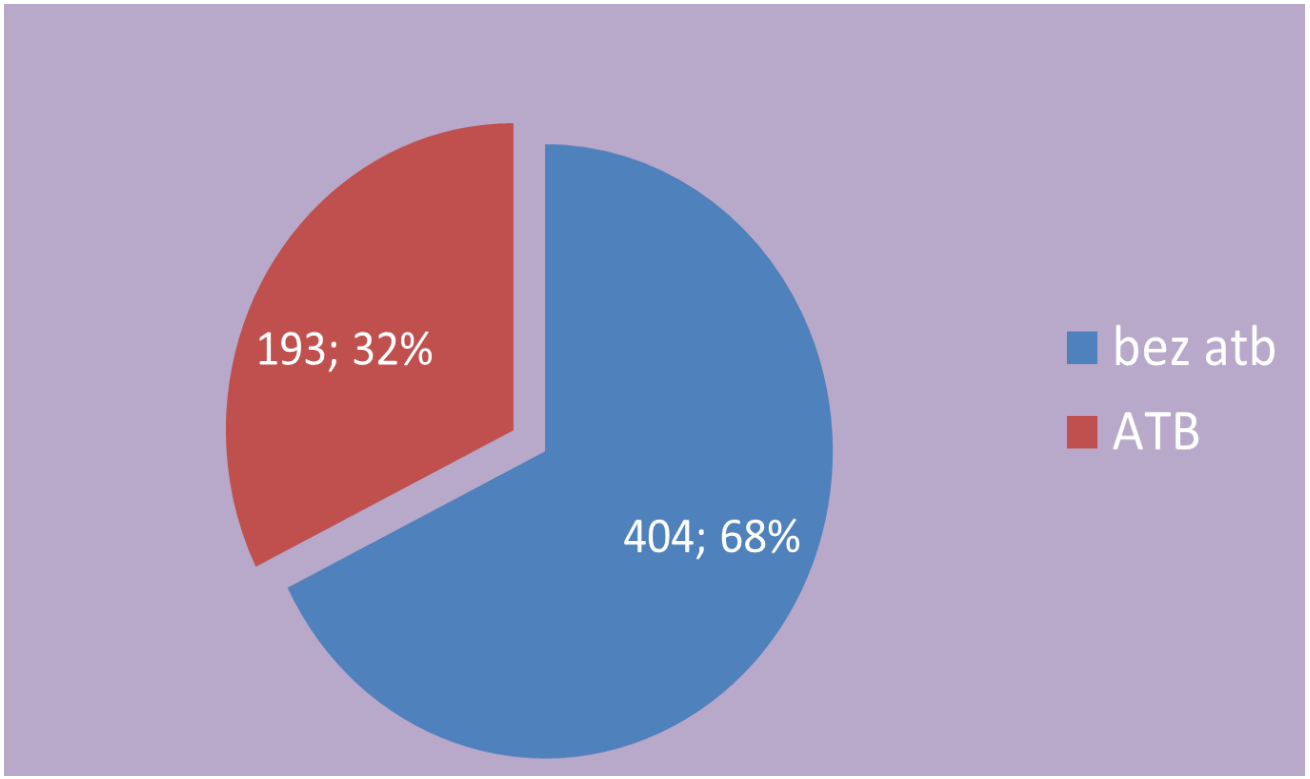


https://longitudeprize.org/challenge

Podíl pacientů s ATB medikací v den auditu – FN Motol, říjen 2016

Celkem : 597 auditovaných chorobopisů

Rozptyl oddělení : 7- 100 %



Nejčastější chyby v indikaci

- Léčba kolonizace (dýchací cesty…)
- Léčba sérologického nálezu („titritida“)
- Léčba virových infekcí dýchacích cest
- Febrílie neinfekčního původu (antibiotika nejsou antipyretika)
- Profylaktické podávání

Epidemiologická bezpečnost – rizika

- Preference atb s širokým spektrem účinku
- Vysoká spotřeba přípravků se známými riziky – fluorochinolony, širokospektré cefalosporiny, azitromycin…
- Protrahované podávání pro jistotu
- Lehká infekce = nízká dávka ???

DÁVKA A BAKTERIOLOGICKÁ ÚČINNOST ANTIBIOTIKA

Nízká dávka:

- ✓ nižší pravděpodobnost eradikace původce
- ✓ vyšší pravděpodobnost selhání léčby
- ✓ vyšší pravděpodobnost selekce a šíření rezistence
- ✓ lehká infekce x nižší dávka ???

Dávka odpovídající farmakologické charakteristice přípravku:

- ✓ vyšší pravděpodobnost eradikace patogena a klinického úspěchu
- ✓ zkrácení léčby
- ✓ epidemiologická bezpečnost
- ✓ nežádoucí účinky (dysmikrobie, GIT obtíže)

Rizikové skupiny antibiotik - příklady

- Nefrotoxicita (aminoglykosidy, vankomycin…)
- Hepatotoxicita (makrolidy, chinolony..)
- Dysmikrobie (cefalosporiny, chinolony..)
- Selekce rezistence (chinolony, azitromycin…)

Širokospektrá antibiotika - negativa

- Indukce a selekce rezistence
- Podcenění významu mikrobiologické diagnostiky
- Dysmikrobie (střevní mikrobiom…)
- Vyšší riziko CDI

- Vhodná pro iniciální léčbu těžkých infekcí
- Polymikrobiální infekce

Střevní mikrobiom - funkce

- Metabolismus živin
- Imunomodulace
- Tvorba vitamínů (vit. H, folát)
- Enterohepatální oběh žlučových kyselin
- Metabolismus cholesterolu
- Ovlivnění střevní motility
- Vliv na psychiku, chování

ANTIBIOTIKA JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR CDI

- **Cca 90 % v návaznosti na ATB léčbu**
- Širokospektré přípravky
- Protrahovaná ATB léčba

Výskyt CDI :

Často	Omezeně	Výjimečně
Fluorochinolony	Makrolidy	Aminoglykosidy
Klindamycin	Trimetoprim	Tetracykliny
Beta-laktamy (cefalosporiny)	Sulfonamidy	Metronidazol
		Vankomycin

Strategie antibiotické léčby

- **Empirická** – především na podkladě klinické symptomatologie, s mikrobiologickým vyšetřením se nepočítá, rizika – chybný závěr, preference širikospektrých přípravků – viz tonsilofaryngitida, uroinfekce…; možná chybná volba z hlediska účinku
- **Iniciální** – závažná infekce, nelze čekat na výsledky mikrobiologického vyšetření, znalost epidemiologické situace – viz nozokomiální infekce…
- Následná **deeskalace**
- **Cílená** - mikrobiologický podklad, antibiogram…

Racionální ATB léčba

- Cílená
- Využití konzultace s ATB střediskem
- Využití moderní laboratorní diagnostiky
- Preference intenzivní léčby před zbytečně protrahovanou
- Rozdílné přístupy z hlediska původu infekce – komunitní x nozokomiální (48 hodin)

Principy volby antibiotik u komunitních infekcí

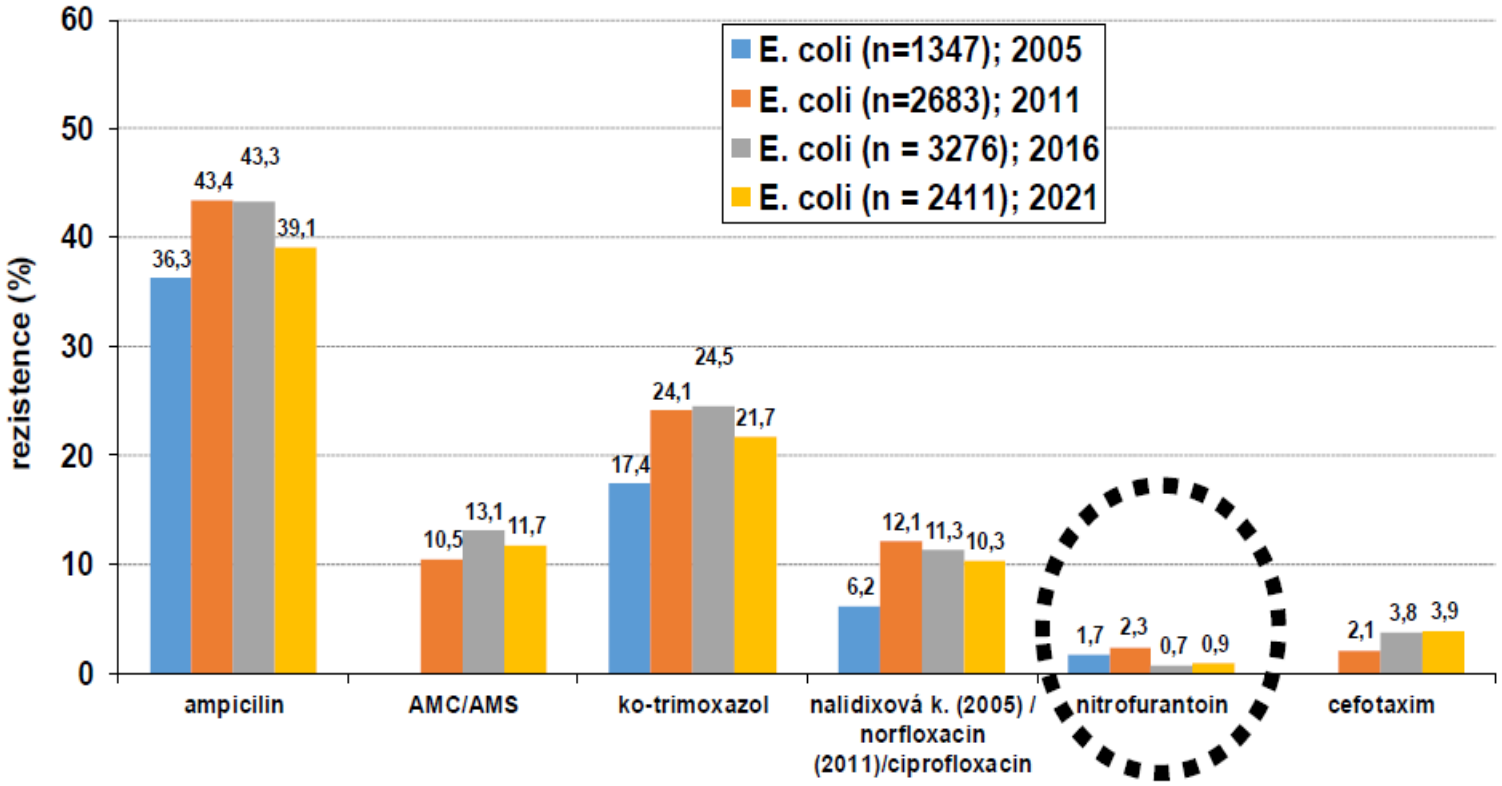
- Klinická symptomatologie
- Laboratorní markery – CRP, KO, FW
- Epidemiologická situace (chřipková epidemie, respirační virózy, rezistence častých bakteriálních respiračních patogenů)
- Mikrobiologické vyšetření – cílená léčba, případně korekce původně podaného antibiotika (uroinfekce)

Přehledy rezistence

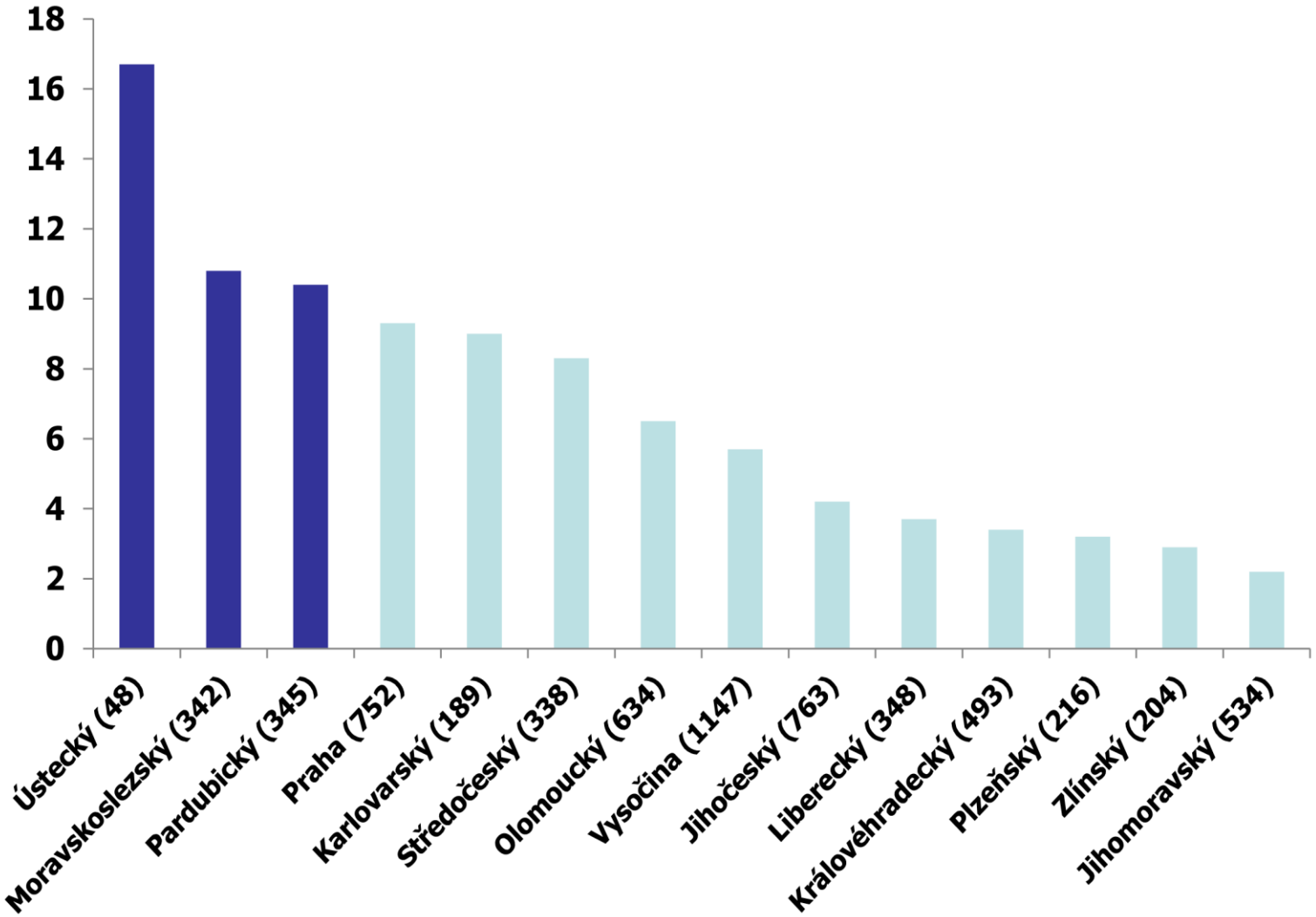
- Lokální x národní x mezinárodní
- NRL pro antibiotika – SZÚ
- PSMR (pracovní skupina pro monitorování rezistence)
- ATB střediska

STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV
SZÚ

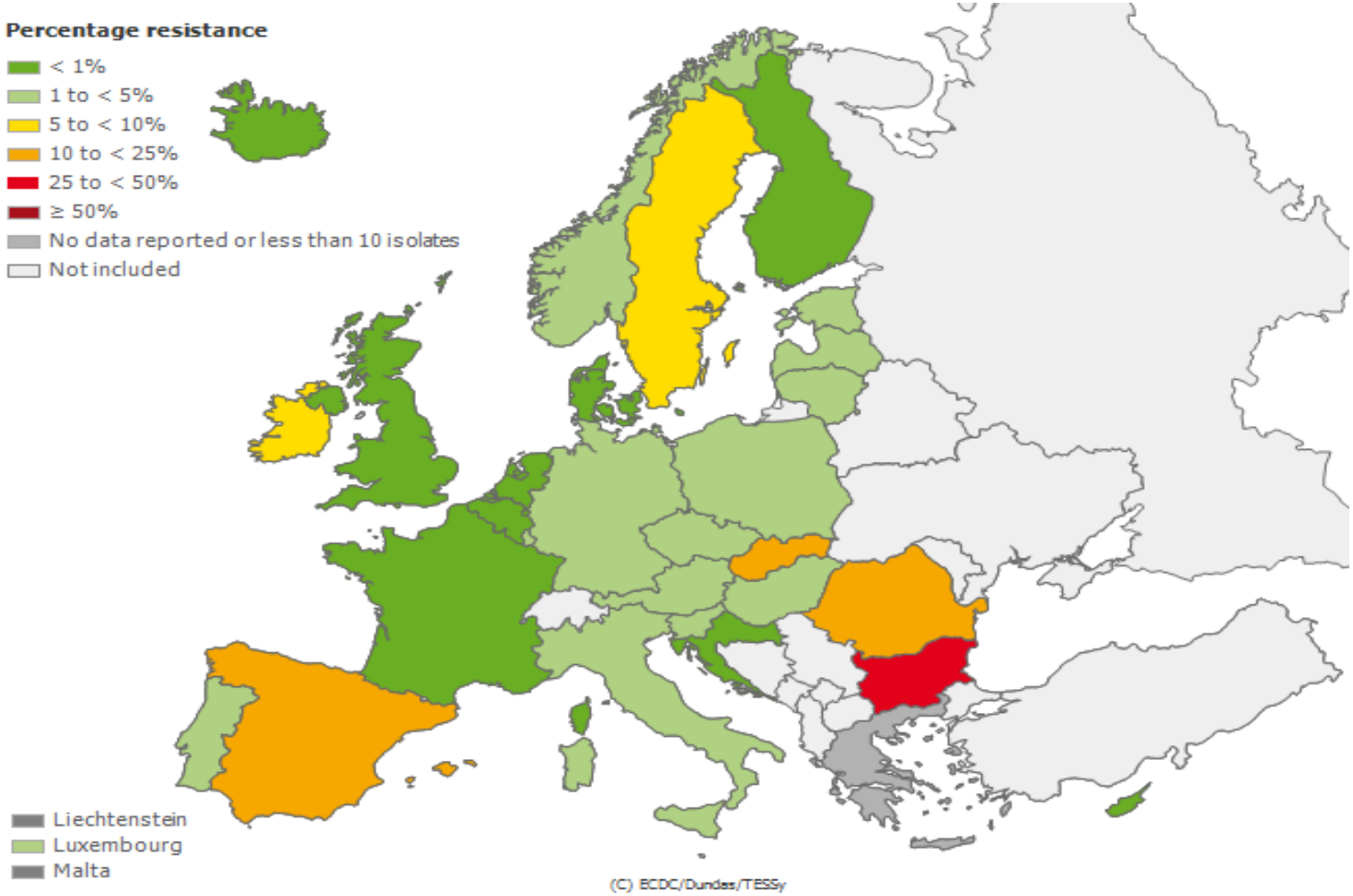
Rezistence *E. coli*
(srovnání močových studií 2005, 2011, 2016, 2021)



Streptococcus pyogenes (n=6353)
% rezistence k makrolidům dle krajů (2015)



Rezistence pneumokoků k penicilínu . EARS – net



Principy iniciální ATB léčby NI infekcí

- Znalost lokálních nemocničních patogenů a jejich rezistence (mikrobiolog)
- Povědomí o kolonizující mikroflóře
- Včasnost podání
- Kombinace antibiotik – iniciální volba
- Hodnocení účinnosti – 48 – 32 hodin
- Deeskalace
- Omezený význam doporučení z jiných pracovišť(rozdílná epidemiologická situace)

4 R správné volby – intenzivní medicína

- Right drug – citlivost, penetrace do místa infekce, vhodnost pro pacienta, toxicita, lékové interakce
- Right time – včasnost
- Right dose – hmotnost, renální funkce…
- Right duration – deeskalce, přechod na cílenou léčbu, chybné prodlužování léčby „ pro jistotu“

Volba antibiotika

- Každá infekce má ve vztahu k svému původu doporučená **lék první volby**
- Přípravek s potvrzenou vysokou aktivitou na konkrétního původce
- Minimální toxicita nežádoucí účinky
- Dále přípravky alternativní

PŘIHLÁŠKA DO ČLS

- Registrace
- Informace

NEWSLETTER ČLS JEP

Aktuální číslo
č. 1/2021

Archiv starších vydání

KONTAKT

Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z.s.

LÉKAŘSKÝ DŮM
Sokolská 490/31
120 00 Praha 2
tel: 224 266 201
e-mail: czma@cls.cz

VYHLEDÁVÁNÍ

HLEDAT

PURKYŇŮV NADAČNÍ FOND

EUNI ELEKTRONICKÁ UNIVERZITA

proLékaře.cz

SLEDUJTE NÁS

ANTIBIOTICKÁ POLITIKA | ANTIBIOTICKÁ POLITIKA

Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP, z.s.

Cílem České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP) je rozvoj a rozšiřování vědecky podložených poznatků, zvyšování úrovně znalostí odborné veřejnosti a šíření zdravotnické osvěty mezi občany. Nedílnou součástí těchto aktivit je správné používání léčiv, které garantuje pracovní skupina **Léková politika a kategorizace léčiv ČLS JEP** (http://www.cls.cz/pracovni-skupiny), v jejímž rámci se specifickou problematikou ATB zabývá **Subkomise pro antibiotickou politiku** (SKAP) ustanovená v roce 1999.

SKAP **formuluje zásady národní antibiotické politiky**, které jsou konsensuálně garantovány předsednictvem ČLS JEP. Členy SKAP jsou experti na problematiku léčby infekcí a ATB rezistence delegovaní odbornými společnostmi.

Složení SKAP, další podrobnosti o její činnosti a o Národním antibiotickém programu získáte zde: SKAP a NAP

Copyright dokumentů vytvářených SKAP: Copyright dokumentů

Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP, z.s. předkládá následující dokumenty:

Doporučené postupy vypracované Subkomisí pro antibiotickou politiku ČLS JEP, z.s.

- Dokument "Doporučený postup pro kontrolu výskytu kmenů *Staphylococcus aureus* rezistentních k oxacilinu (MRSA) a s jinou nebezpečnou antibiotickou rezistencí ve zdravotnických zařízeních."
- Dokument "Komentovaný souhrn připomínek ke směrnici MRSA"
- Dokument "Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči" *(dokument se v současné době aktualizuje)*
- Dokument "Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči" *(dokument se v současné době aktualizuje)*

Konsensy použití antibiotik vypracované Subkomisí pro antibiotickou politiku ČLS JEP, z.s.

- Konsensus cefalosporiny 2016 Citace: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). Cefalosporiny. Praktický lékař 2016; 96 (1):32-50.
- Konsensus aminoglykosidy 2016 Citace: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). Aminoglykosidy. Praktický lékař 2016; 96 (4):155-165.
- Konsensus makrolidy 2016 Citace: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). Makrolidy. Praktický lékař 2016; 96 (4):166-178.
- Konsensus používání antibiotik I. Peniciliny 2017
- Konsensus používání antibiotik III Chinolony 2019

Způsob citace výše uvedených materiálů, které nebyly publikovány v časopise, doporučujeme následovně (na příkladu Doporučeného postupu pro ATB léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest): Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči. Dostupné na http://www.cls.cz/antibioticka-politika-a. Datum vstupu na webovou stránku.

Dokumenty odborných společností ČLS JEP, z.s. garantované SKAP

(v přípravě)

Vážené kolegyně a kolegové, Vaše dotazy, připomínky a náměty k problematice doporučených postupů, k antibiotické politice a dalším údajům zveřejněným na této stránce prosím zasílejte na tuto naší adresu: SKAP@cls.cz.

Aktuality

Sdělení z tiskové konference SKAP ze dne 26. března 2019: Postavení fluorochinolonů v klinické praxi, nové poznatky a nová rizika.

1. Vilma Marešová: SKAP a používání fluorochinolonů
2. Michal Prokeš: Spotřeba, interakce a vedlejší účinky fluorochinolonů (prezentace)
3. Otakar Nyč, Pavla Urbášková: Stav rezistence k fluorochinolonům v Evropě a v ČR (prezentace)

Klinická účinnost

- Dostupnost ATB v místě infekce
- PK/PD – farmakokinetika, farmakodynamika
- Virulence, dynamika inf.procesu…
- Lokalizace agens (biofilm a katétrové infekce…)
- Přítomnost cizorodého materiálu…
- Mechanismus účinku…

PK/PD

- PK – chování v organismu, absorbce, plazmarické hladiny, dostupnost do tkání…biologický poločas, eliminace…
- PD- vlastní interakce léku/ antibiotika s cílovým mikroorganismem, mechanismus účinku, podmínky působení, toxické účinky…

- Příklady : nitrofurantoin, oxacilin..

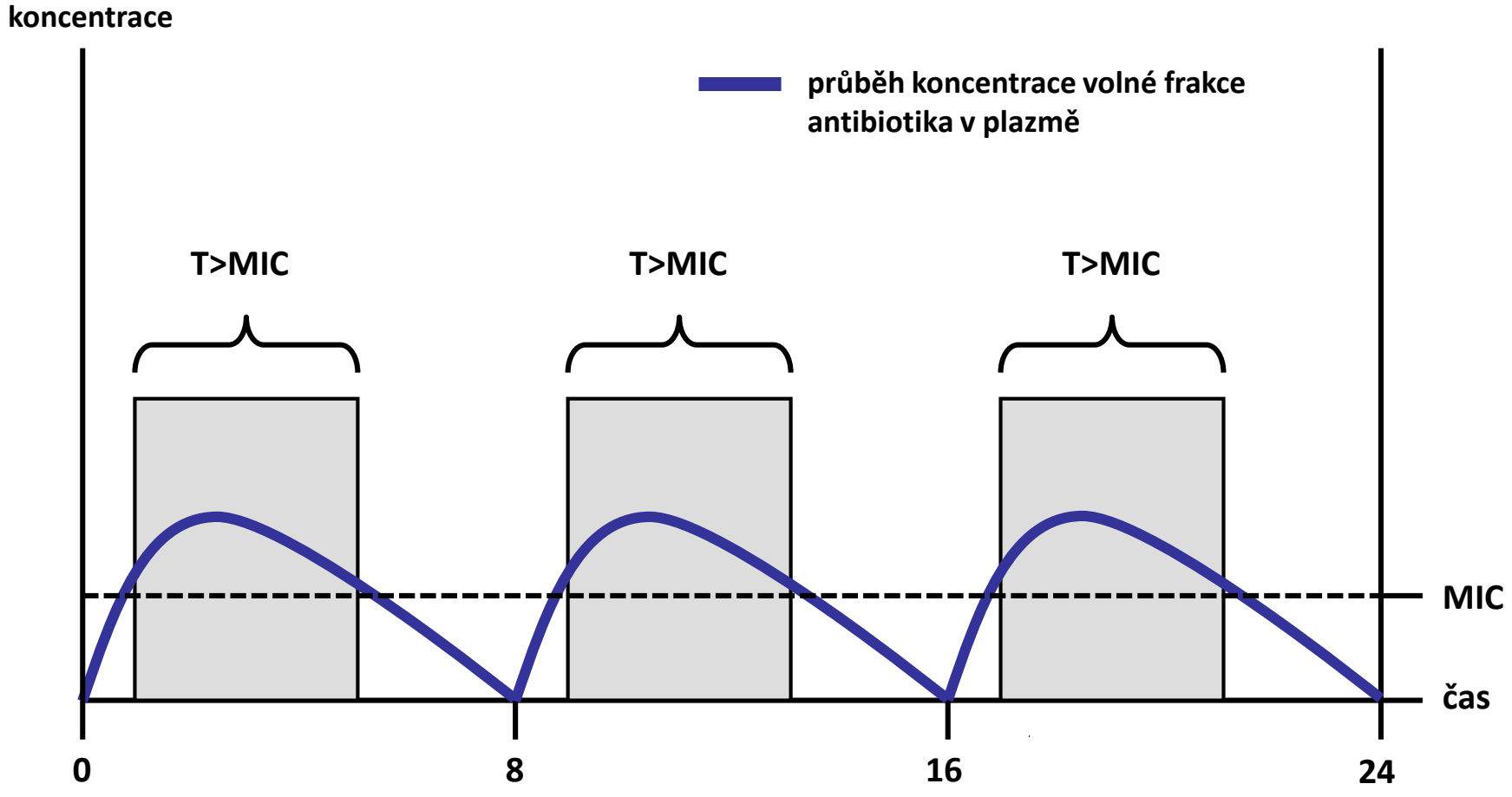
Rizika

- Rezistence
- Dysbióza/ mikrobiota…
- Toxicita
- Nežádoucí účinky – alergie, fotosenzibilzace

Beta laktamy

- Peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, monobaktamy
- Cca 60 % všech použitých antibiotik
- Často léky první volby
- Baktericídie, nízká toxicita a výskyt nežádoucích účinků
- Ekologicky relativně příznivé
- Účinek na buněčnou stěnu – především vhodné k léčbě akutních infekcí
- Účinek závislý na čase

Princip účinku závislého na čase



Legenda: MIC – minimální inhibiční koncentrace, T>MIC – čas, po který zůstává koncentrace volné frakce antibiotika nad hodnotou MIC
Poznámka: Čas (dávkovací interval) je uveden v hodinách.

Příklady peniciliny jako léky volby

- Infekce vyvolané
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Viridující streptokoky - IE*
- *Clostridium perfringenes*
- *Neisseria meningitidis*
- *Treponema palidum*

Benzyl penicilin, prokain, G

- i.v forma
- Závažné infekce – infekční endokarditida, hnisavá meningitida, nekrotizující fasciitida, plynatá sněť
- Možnost vysokých, extrémních dávek
- Krátký dávkovací interval

V penicilin - fenoxymethylpencilin

- P.o. forma
- Infekce horních cest dýchacích –
- sinusitida, otitis media (pneumokoková etiologie…)
- Tonsilitida, tonsilofaryngitida – (*Streptococcus pyogenes*)
- Infekce kůže a podkoží s prokázanou streptokokovou etiologií

Protistafylokové peniciliny

- Meticilin
- Izoxazolyl peniciliny – oxacilin, flukloxacilin…
- Cílená léčba stafylokových (1. volba) a streptokokových infekcí
- P.O. i parenterální forma (I.M.; I.V)
- Stabilita k beta laktamáze/ penicilináze
- Neúčinnost na MRSA

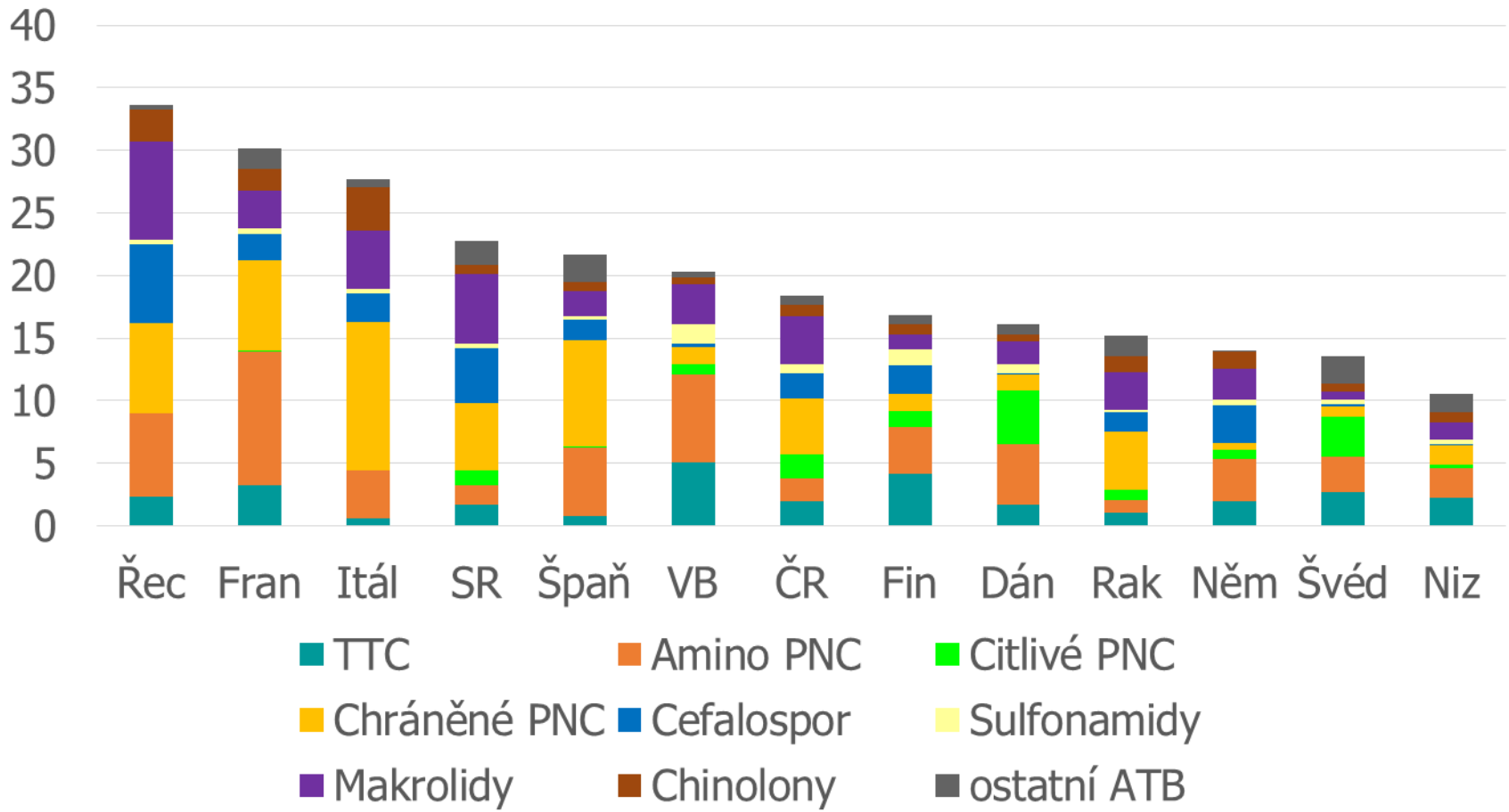
Aminopeniciliny

- **Ampicilin, amoxicilin**
- Rozšířené spektrum účinku – hemofily, *E. coli*
- Kombinace s inhibitory beta laktamáz - **sulbaktam, kyselina klavulanová** – spektrum s přirozenou nebo získanou produkcí některých beta lakatmáz - *Klebsiella pneumoniae* a *oxytoca*, anaeroby – *Bacteroides fragilis*, stafylokoky…

Aminopeniciliny

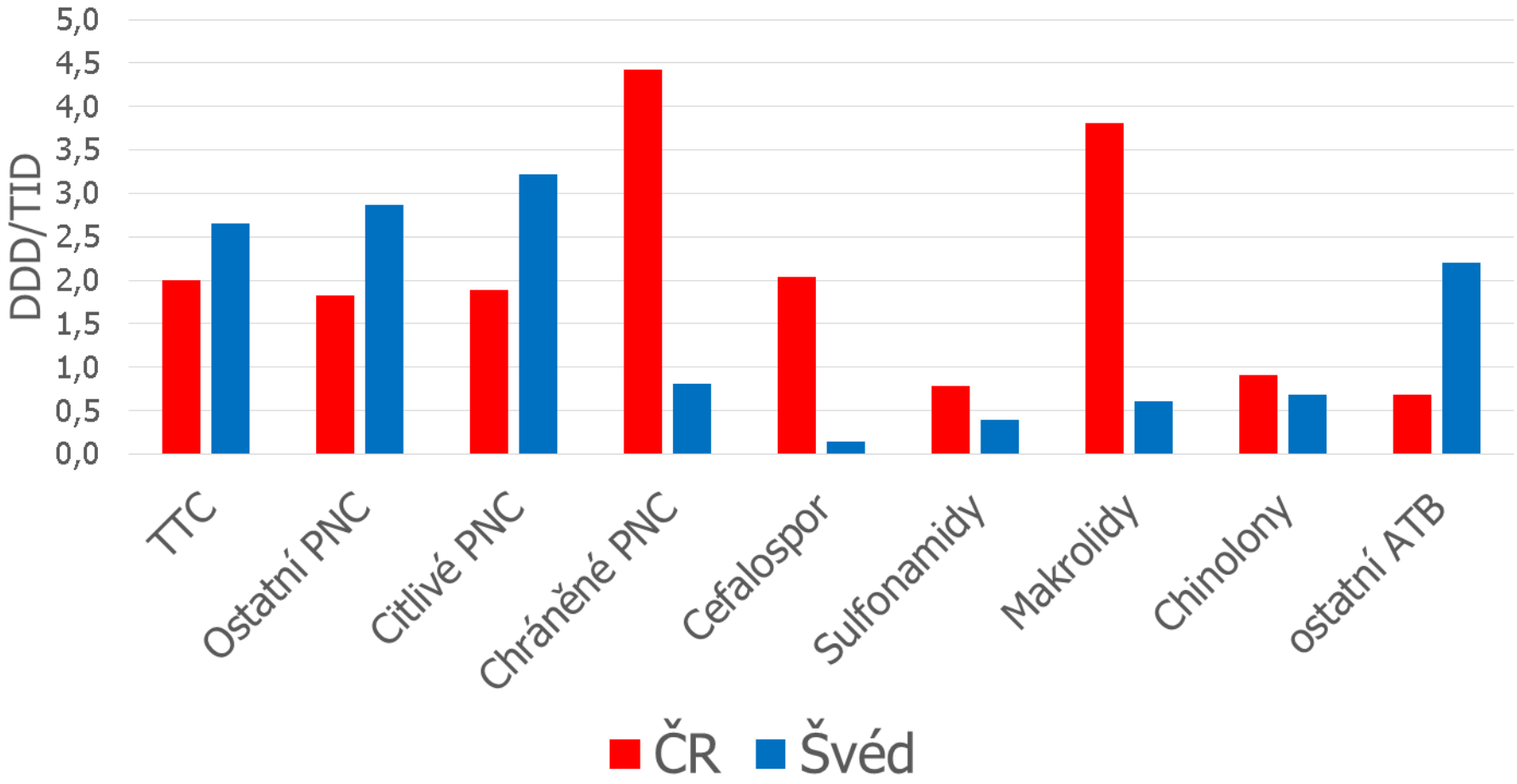
- Jedna z nejpoužívanějších podskupin v terénu i nemocnici – infekce dýchacích cest a močových cest, kožní
- Nadužívaní **zejména kombinovaných forem** (léčba stafylokových, streptokokových pneumokokových a hemofilových infekcí)
- Omezené množství indikací první volby,
- Chirurgická/peroperační profylaxi
- Kombinované formy se již řadí k širokospektrým přípravkům s příslušnými negativními dopady

STRUKTURA SPOTŘEBY ATB VE VYBRANÝCH ZEMÍCH EU V ROCE 2014



Prokeš et al. CKS NAP

Srovná struktury spotřeby základních antibiotik v ČR a Švédsku (v komunitě)



Ureidopeniciliny

- Piperacilin + inhibitor tazobaktam
- Léčba závažných pseudomonádových a polymikrobiálních infekcí včetně účasti anaerobů
- Převážně v léčbě nozokomiálních infekcí
- Omezená stabilita k účinku širokospektrých beta laktamáz (ESBL, AmpC)

Hlavní kontraindikace penicilinů

- Alergie – v anamnéze cca 10 %
- Časná – do jedné hodiny, kožní forma – anafylaktická reakce
- Pozdní – nejčastěji kožní, výjimečně kožní epidermolýza…
- Anamnéza - cílený dotaz, nutně údaj v zdrav. dokumentaci
- Zkřížená reakce s ostatními beta – laktamy málo pravděpodobná
- Možnosti imunologického vyšetření

Cefalosporiny

- Dělení – generace I- V.
- Spektrum a stabilita se rozšiřuje především na Gram negativní bakterie – enterobakterie a pseudomonády
- V. generace (ceftarolin) účinek na MRSA
- Léky první volby spíše výjimečně, prioritu mají penicilinová antibiotika

Priority cefalosporinů

- I. a II. generace – chirurgická profylaxe (cefalotin, cefazolin, cefuroxim)- ortopedie, kardiochirurgie – protistafyloková aktivita – prevence infekce v operační ráně
- III. generace – cefotaxim, ceftriaxon – iniciální léčba hnisavých meninigitid a léčba pokročilých stádií Lymeské borreliózy
- III. generace – ceftazidim – preferované antibiotikum na cílenou léčbu pseudomonádových infekcí

Alternativní využití

- Alternativa penicilinů zejména v případě alergie k této skupině (ne anafylaxe)
- infekce dýchacích cest, uroinfekce
- IV.generace (cefepim) – léčba NI infekcí
- V. generace - léčba MRSA infekcí (vankomycin, kotrimoxazol…)

Rizika cefalosporinů

- Epidemiologická !
- Vysoká spotřeba spojena s vyšším výskytem ESBL, AmpC
- Selekce MRSA
- Širokospektré přípravky spojené s dysbiózou a významným rizikem CDI (Clostridium difficile Infection)

Karbapenemy

- Meropenem, imipenem, ertapenem
- Značně širokospektrý účinek včetně pseudomonád a anaerobů
- Stabilita – ESBL, AmpC –

- rezervní léky pro případ výskytu těchto enzymů
- iniciální volba závažných NI infekcí

- Alergie s peniciliny zkřížená zcela výjimečně

Karbapenemázy

- CPE – karbapenemáza produkující enterobakterie
- V současnosti jeden z nejzávažnějších fenotypů rezistence
- Výskyt : *Klebsiella* spp, *E .coli*….
- Striktní izolace nemocných, nosičů; kontaktů
- Střevní nosičství

Mikroorganismy s nejkritičtějším výskytem rezistence k rezervním antibiotikům

WHO 2017

Patogen	Rezistence
Acinetobacter baumannii	karbapenemy
Pseudomonas aeruginosa	karbapenemy
Enterobacteriaceae	karbapenemy, ESBL

CDC 2019

Patogen	Rezistence
Acinetobacter baumannii	karbapenemy
Enterobacteriaceae	karbapenemy
Clostridioides difficile	
Neisseria gonorrhoeae	MDR, PDR
Candida auris	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

Karbapenemová rezistence – enterobakterie a *P. aeruginosa*

Enterobaktérie – CRE

- Eflux
- Snížená permeabilita
- Beta laktamázy (AmpC…)
- Karbapenemázy*

Pseudomonas aeruginosa

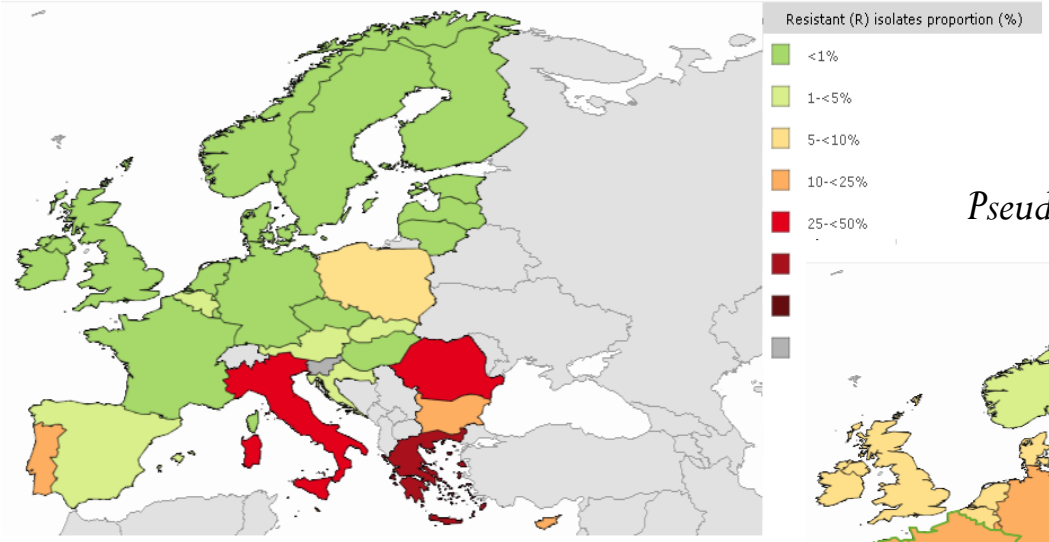
- Ztráta porinů (OprD)
- Eflux
- Beta laktamázy AmpC, PDC**
- Karbapenemázy : metalo – beta-laktamázy (MBL)

* Horizontální i mezidruhový přenos - rychlé šíření !

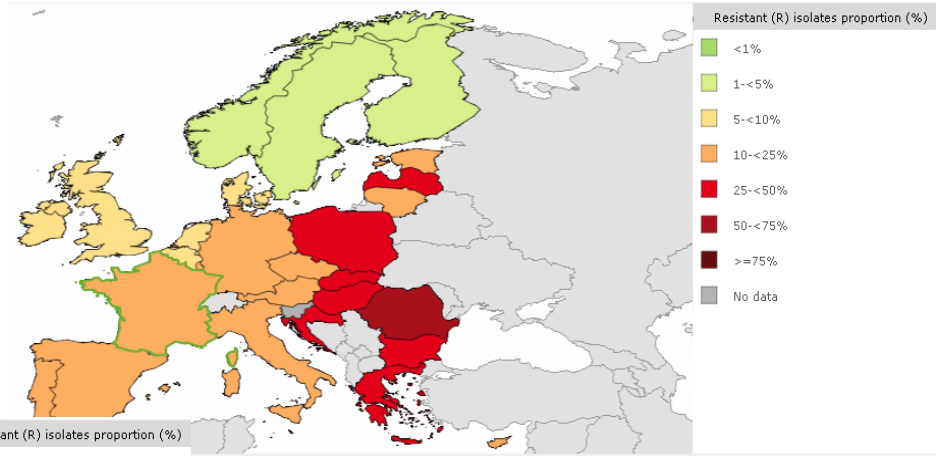
** * PDC – pseudomonádová beta laktamáza-cefalosporináza*

Rezistence invazivních izolátů – karbapenemy
EARS – net 2018

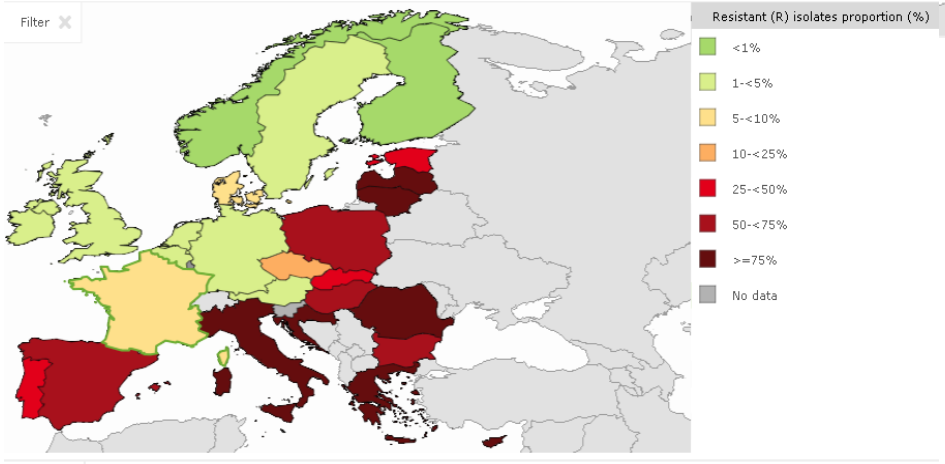
Klebsiella pneumoniae



Pseudomonas aeruginosa



Acinetobacter sp.



https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas

Nové inhibitory beta laktamáz

- **Nová generace**, **nové molekuly**
- Diazabicyklooktany a deriváty kyseliny boronové
- Vyšší vazebná kapacita enzymů
- Široké spektrum inhibičního potenciálu včetně karbapenemáz (vyjma skupina B)
- Některé současně antibakteriální aktivita + synergie s antibiotikem
- Reversibilní vazba s beta laktamázou
- **Avibaktam, vaborbaktam**, **relebaktam**

Kombinace antibiotik a s novou generací inhibitorů

- Ceftazidim/ avibaktam
- Meropenem / vaborbaktam
- Imipenem /relebaktam

- Cílené především na inhibici širokospektrých beta laktamáz a některých karbapenemáz
- Nejsou účinné na skupinu B - MBL (metalo beta laktamázy)

Inhibitory beta laktamáz

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

Beta laktamázy a KARBAPENEMÁZY

Serinové betalaktamázy

Metalo betalaktamázy

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

Třída B : **NDM, VIM, IMP**

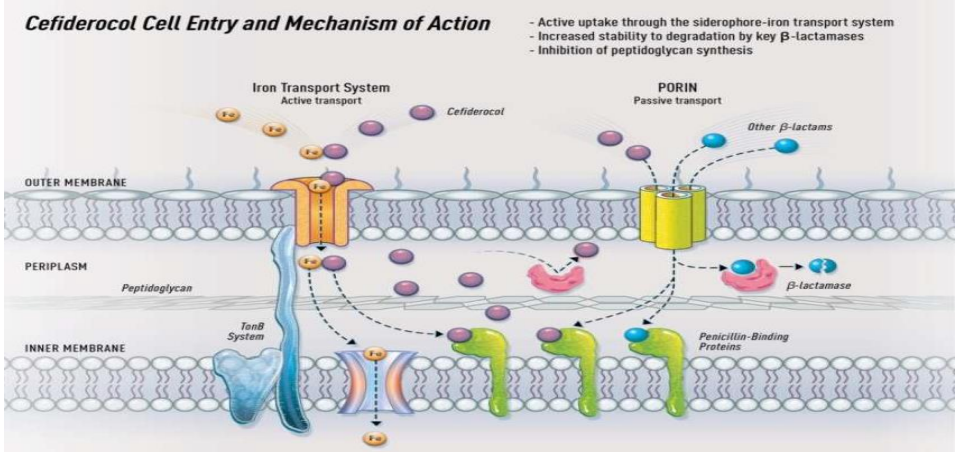
Třída C : AmpC, ACT, CMY, DHA, FOX

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

Podle Nordmann P et al. *CID* 2019

Cefiderocol

- Kombinace sideroforu (transferin nebo laktoferin) + peptid) a vysoce stabilního antibiotika
- Aktivní transport do bakteriální buňky
- Suverénní účinek na Gram negativní tyčinky
- Vysoká stabilita k různým mechanismům R – beta laktamázy, ztráta porinů, eflux



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

Glykopeptidy

- Inhibitory buněčné stěny (vazba na koncovou část pentapetidu peptidoglykanu)
- Vankomycin, tekoplanin
- Lypoglykopeptid – dalbavancin
- Spektrum : Gram pozitivní baktérie, včetně anaerobů
- Přirozená rezistence : Gram negativní bakterie, některé enterokoky, *Leuconostoc*…

Glykopetidy - indikace

- 1. volba CDI – P.O. aplikace
- MRSA. MRSE infekce – I.V.
- Infekce vyvolané *Enterococcus faecium* (přirozená R k aminopenicilinům)
- Streptokokové a pneumokokové infekce – alergie nebo rezistence k penicilinům a cefalosporinům

Dalbavancin

- Extrémně dlouhý biologický poločas – podání 1 x za týden
- Možnost ambulantní léčby
- Ortopedické infekce – osteomyelitida…
- OPAT

Rizika vankomycinu

- Nefrotoxicita
- Red man syndrom
- Nutnost monitorace sérových hladin
- P.O. aplikace selekce VRE

Rezistence k glykopeptidům

- VRE – změna koncové části peptidoglykanového prekruzoru

(D – alanin → D laktát nebo D serin)

- Ztluštění vrstvy peptidoglykanu (stafylokoky)