Pozice některých antibiotických skupin v současné terapii, nová antibiotika

Otakar Nyč

ÚLM

Aminoglykosidy

- inhibují aminoglykosidy RNA-dependentní syntézu proteinů reverzibilní pevnou vazbou na 30S podjednotku ribozomu, jejíž podstatou je interakce mezi kladně nabitou amino-skupinou aminoglykosidu a negativně nabitou fosfátovou skupinou RNA
- Baktericídie
- Spektrum účinku : enterobakterie, pseudomonády, stafylokoky, francisely..
- Omezená nebo nulová aktivita : streptokoky, enterokoky, anaerobní baktérie
- Synergický efekt : beta laktamy, linkosamidy…
- PAE

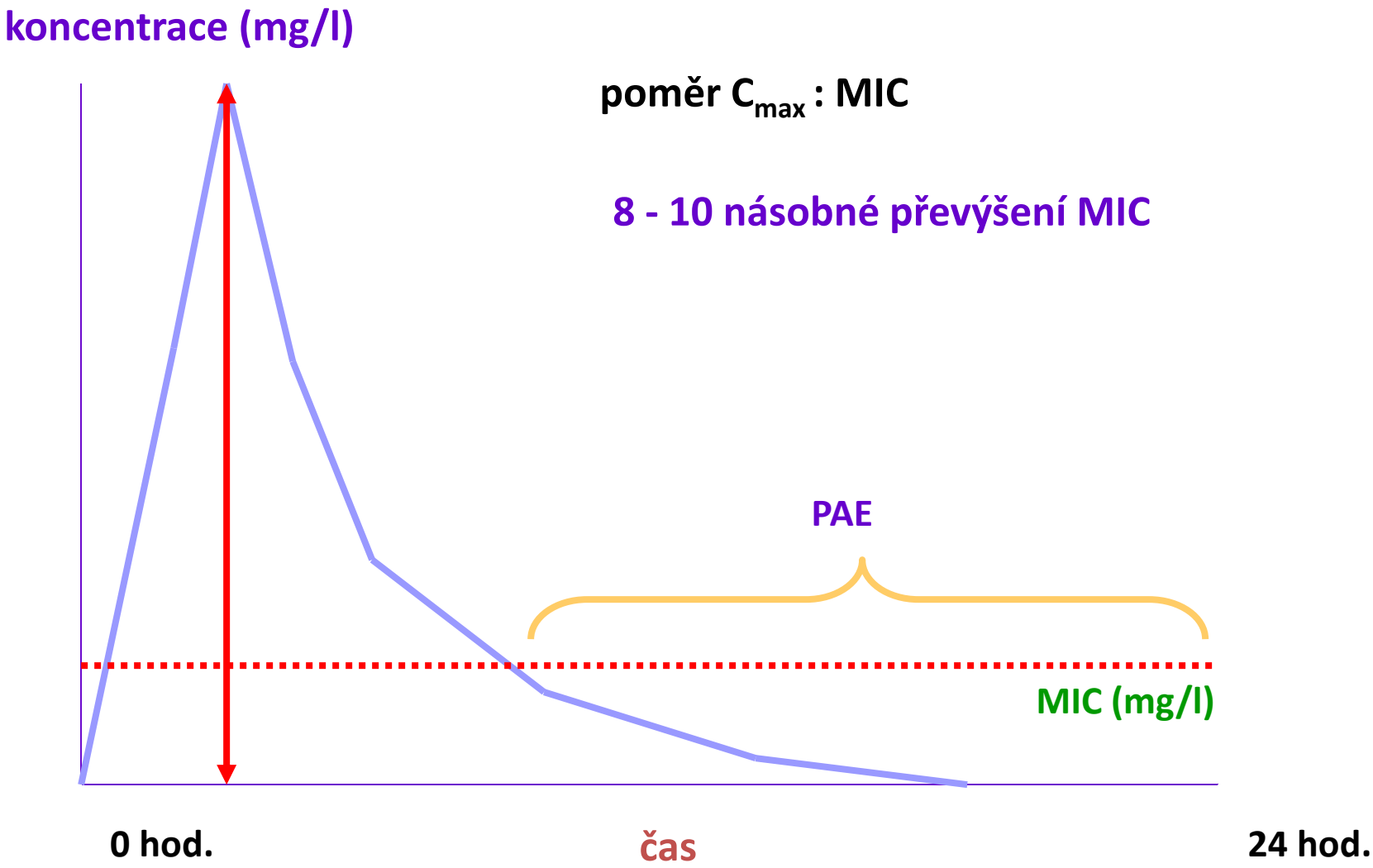
Aminoglykosidová antibiotika jsou přirozené produkty plísní.
Klasifikují do 2 skupin:
antibiotika pocházející z rodu *Streptomyces* s koncovkou – mycin (streptomycin, neomycin, kanamycin, amikacin, tobramycin)
- antibiotika vytvářená rodem *Micromonospora* s příponou – micin (gentamicin, netilmicin, isepamicin)…

Aminoglykosidy v současné terapii

- I.V. léčba těžkých infekcí – rezervní přípravky, velmi cenné zejména pro případ výskytu MDR bakterií
- Iniciální volba v kombinaci : sepse, nozokomiální pneumonie, infekční endokarditida…
- kromě uroinfekcí vždy v kombinaci s další skupinou antibiotik !
- důvodem je ne zcela spolehlivá dostupnost do tkání
- jejich účinek může být snížen při nízkém pH (bronchiální sekret při pneumonii), v anaerobním prostředí (abscesy)
- Lokálně : inhalace – ventilátorová pneumonie, CF,

v kapkách a masťových základech

Účinek závislý na koncentraci (aminoglykosidy)



Strategie používání

Preferována krátkodobá léčba za účelem zintenzivnění ATB účinku (3- 4 dny)

Cílená léčba do 10 dnů

- Nefro a ototoxicita, (často ireversibilní)
- Monitorování hladin by mělo být standardem
- Amikacin, gentamicin, tobramycin
- Nový zástupce : plazomicin, minimálně zkřížená R, rezervní ATB na MDR mikroorganismy, nižší toxicita,

Makrolidy

- Inhibitory proteosyntézy – inhibice RNA-dependentní syntézu proteinů reverzibilní vazbou na 50S podjednotku ribozomu
- Statický účinek
- Makrocyklický laktonový kruh 14-,15-,16 – ti členný
- Širokospektrý účinek včetně intracelulárních patogenů – chlamydie, legionely

Makrolidy - rozdělení

- Přirozené : erytromycin, spiramycin…
- Semisyntetické deriváty : roxitromycin, klaritromycin, azitromycin …

- lepší snášenlivost, lepší farmakokinetické vlastnosti, spektrum obdobné
- Perorální i parenterální formy

Erytromycin

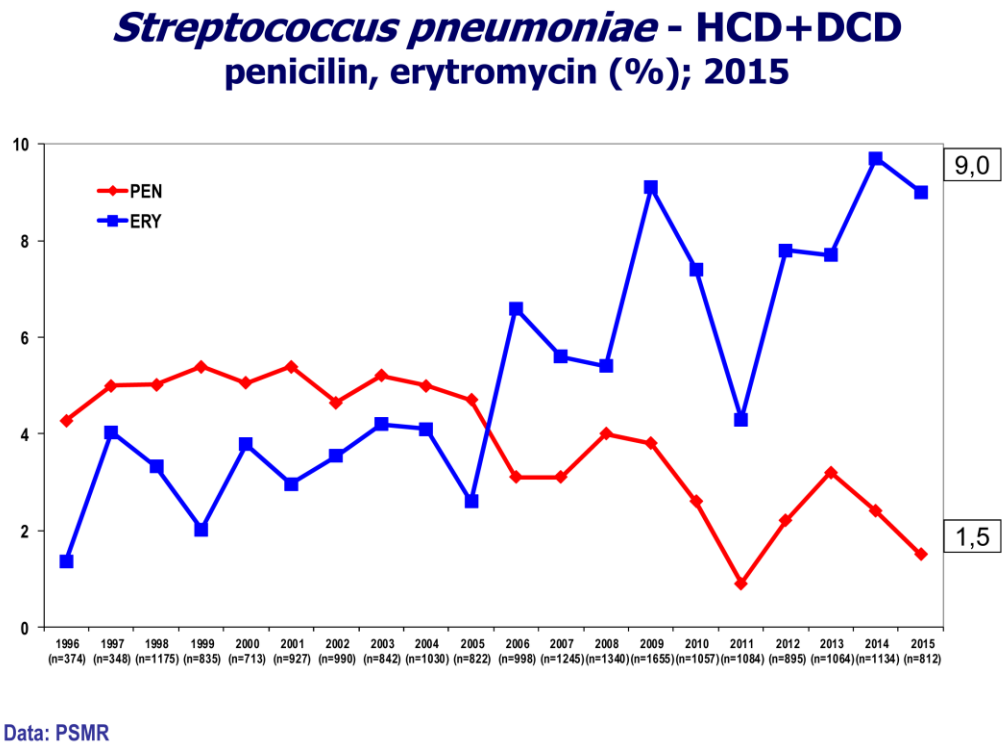
- „Prototypem“ celé skupiny makrolidů (tzv. „class drug“) je erytromycin, který není v naší zemi k dispozici – vysoký výskyt nežádoucích účinků (GIT)
- Erytromycin je nejvhodnější substrát pro laboratorní vyšetřování citlivosti bakterií.
- Výsledky vyšetření získané s erytromycinem spolehlivě platí pro ostatní makrolidy a azitromycin…

Makrolidy – indikace volby

- infekce způsobené *Helicobacter pylori* v trojkombinaci (inhibitor protonové pumpy a další antibiotikum)
- primární profylaxe infekce *Mycobacterium avium* komplex, nebo léčba diseminovaná této infekce infekce způsobené *Bartonella henselae* (nemoc z kočičího škrábnutí)
- tonzilofaryngitida způsobená *Arcanobacterium haemolyticum*
- legionelová pneumonie u imunokompromitovaných pacientů
- chlamydiové a mykoplasmatické infekce dýchacích cest včetně atypické pneumonie (alternativa doxycyklinu)
- chlamydiová cervicitida, uretritida v graviditě (u negravidních a uretritidy mužů alternativa doxycyklinu*)
- časné stadium lymské nemoci (alternativa amoxicilinu)

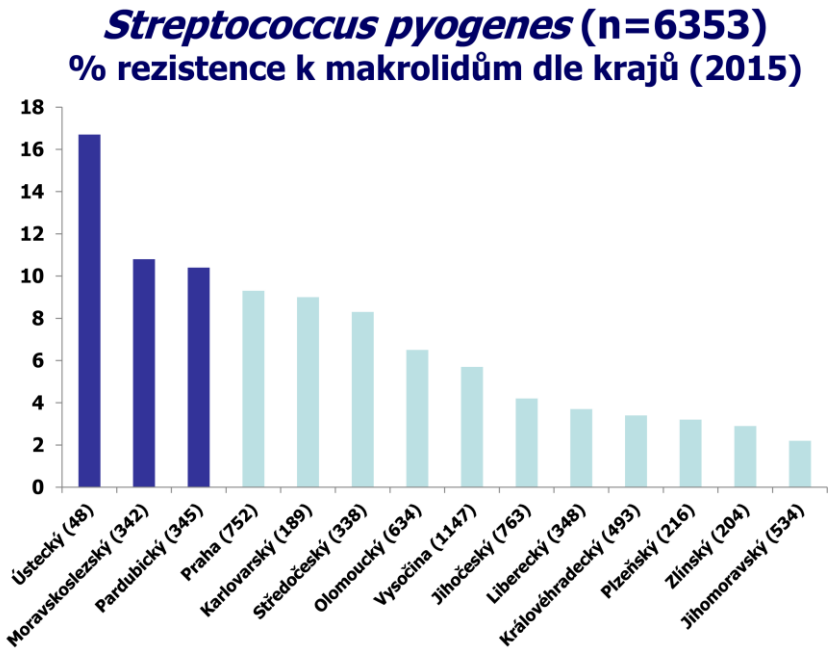
Klinické využití makrolidů - problémy

- Vysoká spotřeba (neodpovídající indikacím)
- Azitromycin – antibiotikum na 3 dny ???
- Léčba „ nachlazení“
- Protizánětlivý efekt (CF)



Lékem volby pneumokokových infekcí jsou peniciliny

Iniciální volba makrolidů může být spojena s vyšším rizikem selhání (tonzilofaryngitda, pneumonie…)



Je toto účinná ochrana proti nachlazení nebo chřipce?
Antibiotika také ne.

Antibiotika.
Užívejte je s rozmyslem –
a nikdy proti nachlazení
nebo chřipce.

EVROPSKÝ
ANTIBIOTICKÝ
DEN

EVROPSKÁ INICIATIVA
V OBLASTI ZDRAVÍ

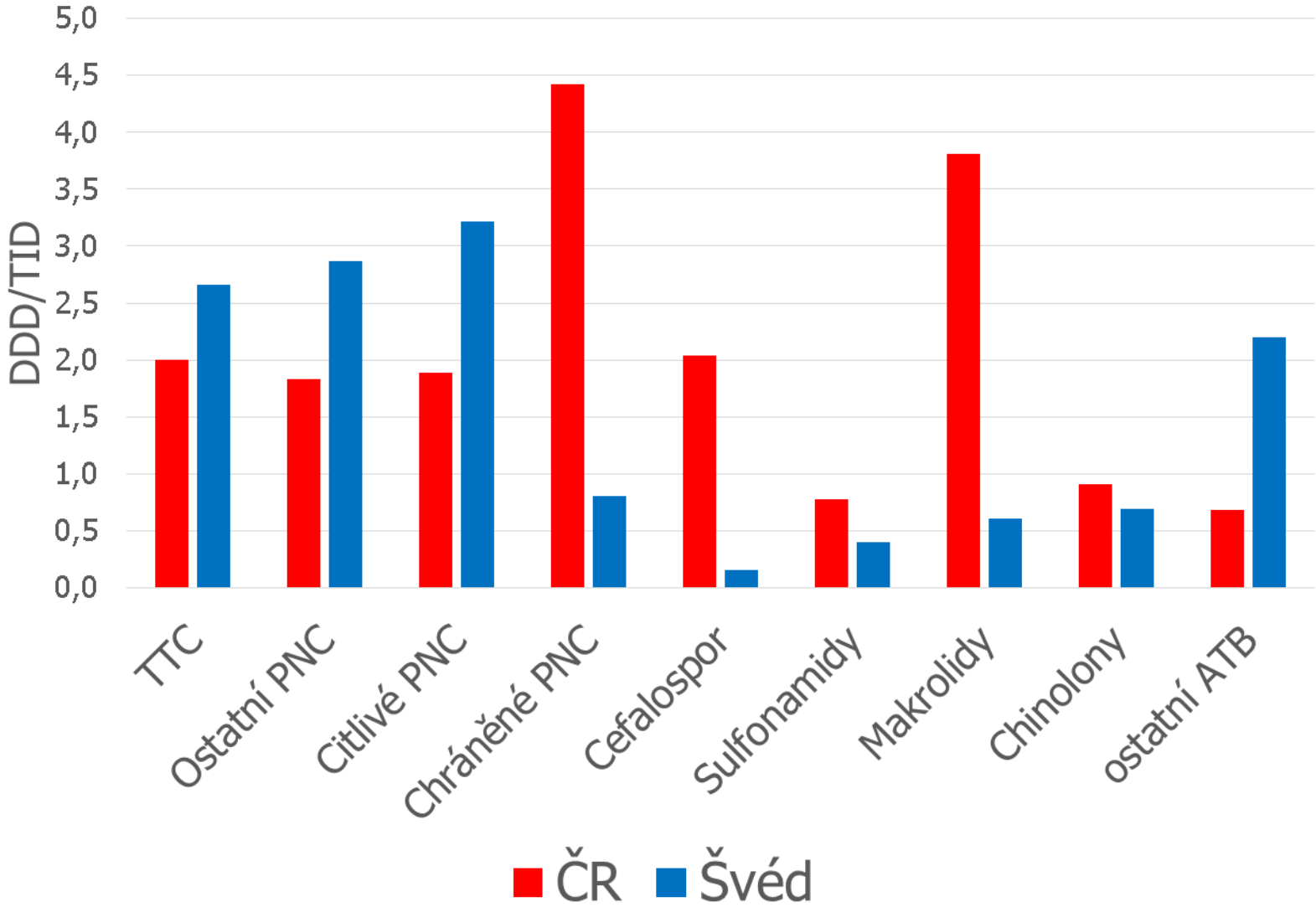
Neantibiotický účinek makrolidů

- Stimulace motility GIT, léčba gastroparézy
- Protizánětlivý účinek :

- potlačení produkce cytokinů
- interference s oxidačními produkty neutrofilů

- imunofiliny : zábrana rejekce transplantátu, revmatoidní artritida, lupus erythematodes…

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



Prokeš et al. CKS NAP

Kombinace beta laktamů s makrolidy

- Doporučovaná kombinace v léčbě těžkých pneumonií
- Rozšíření spektra účinku na atypické původce
- Omezené množství studií prokázalo skutečnou efektivitu tohoto přístupu

- 1418 dětí s dg. komunitní pneumonie, 72 % monoterapie (peniciliny vč. chráněných, cefalosporiny), 28% kombinace (klaritromycin nebo azitromycin) [1]
- Studie nepotvrdila benefit kombinace

1. Williams DJ Effectivenessof β-Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. JAMA Pediatr. 2017

Eurobarometr 2016

- 1/3 Čechů se domnívá , že atb jsou léky na chřipku a nachlazení…

Indikace volby makrolidů v léčbě respiračních infekcí – ATB konsensus (ČLS JEP)

- počáteční léčba pneumonie v komunitě v období zvýšeného výskytu mykoplasmových nebo chlamydiových infekcí
- léčba a profylaxe infekce způsobené *Bordetella pertussis*
- tonzilofaryngitida způsobená *Arcanobacterium haemolyticum*
- legionelová pneumonie

Makrolidy - nežádoucí účinky

- Relativně omezený výskyt
- Hepatotoxicita (reversibilní)
- Lékové interakce

Linkosamidy

- Inhibitory proteosyntézy
- Statický účinek
- **klindamycin**
- Perorální i parenterální forma
- Spektrum účinku : G+ aerobní bakterie a anaeroby, *G.vaginalis, Toxoplasma gondii*

Linkosamidy – indikace

- abscedující infekce v dutině břišní, malé pánvi, respiračním systému
- diabetická noha (v kombinaci)
- lokálně k léčbě bakteriální vaginózy - *Gardnerella vaginalis*….
- indikace alternativní - anaerobní a smíšené infekce (v kombinaci) lokalizované v dutině ústní, odontogenní infekce
- při výskytu alergie na peniciliny (stafylokokové, streptokokové a anaerobní infekce, flegmóny, plynatá sněť, aktinomykóza…)
- aspirační pneumonie (v kombinaci),
- stafylokoková osteomyelitida, spondylodiscitida
- nitrobřišní a gynekologické infekce (v kombinaci s aminoglykosidy, fluorochinolony

Linkosamidy priority a omezení

- Ortopedické infekce (dostupnost do kostní tkáně …), dlouhodobá léčba
- Gynekologické (spektrum)
- Anaerobní/ smíšené infekce (v kombinaci)

- Dysbióza – *Clostridium difficile,* riziko CDI
- Zažívací obtíže

Tetracykliny

- Širokospektrý účinek, bakteriostáza…
- U nás jediný zástupce doxycyklin (testuje se tetracyklin)
- Pouze orální forma – dlouhý poločas – dávka + -2 x denně
- Častý výskyt rezistence i u komunitních patogenů
- V nedávné minulosti používány jako růstový stimulátory ve velkochovech/ živočišné výrobě

Je toto účinná ochrana proti nachlazení nebo chřipce?

Antibiotika také ne.

Antibiotika.
Užívejte je s rozmyslem – a nikdy proti nachlazení nebo chřipce.

EVROPSKÝ ANTIBIOTICKÝ DEN

EVROPSKÁ INICIATIVA V OBLASTI ZDRAVÍ

Doxycyklin - indikace

- chlamydiové a mykoplasmové infekce (pneumonie, uretritidy, pelveoperitonitida, salpingitida)
- lymeská borreliosa jako alternativa
- yersiniové infekce
- tularémie
- leptospiróza
- mykobakteriózy (mariunum, cheilonei, fortuitum…)
- Prevence meflochin R *Plasmodium falciparum*

Tetracykliny rizika

- ukládání do kostí a zubů – chelace s Ca^{2+} - poruchy vývoje kostí a kazivost zubů- hnědě skvrny na sklovině…KI v dětské věku
- Dysmikrobie GIT
- Hepatotoxicita

Tertracyklinové deriváty – nové možnosti

- **Tigecyklin**, eravacyklin, omadacyklin
- Léčba MDR infekcí
- Především i.v. formy
- Extrémně širokospektrý účinek včetně anaerobů
- Aktivita i na některé MDR patogeny – VRE, MRSA, producenti karbapenemáz
- Infekce kůže a měkkých tkání, nitrobřišní infekce, pneumonie
- Alternativa v léčbě CDI (tigecyklin)

Fluorochinolony

- Výhody : širokospektrý účinek (viz dělení podle generací)
- Baktericídie
- Tkáňová dostupnost včetně CNS, kostí…
- Ale : rychlý vznik rezistence, vysoký výskyt nežádoucích účinků, riziko CDI, KI v dětském věku…
- Tlak na omezení jejich preskripce

Přistupujte k antibiotikům obezřetně a pomozte tak zachovat účinnost antibiotik pro sebe a své děti

Zachovat účinnost antibiotik není úkol jen pro vědce a lékaře.
Svým odpovědným přístupem ke správné antibiotické léčbě ovlivňujeme výsledek tohoto velkého úkolu v každodenním životě všichni.

Naučte se zacházet s antibiotiky opatrně už dnes, aby zítra mohla antibiotika pomoci vašim dětem.

Zvyšování antibiotické odolnosti bakterií vede k neléčitelným infekcím, které mohou postihnout každého v jakémkoliv věku.

Nachlazení?
Chřipka?
Dopřejte si odpočinek.

NE ANTIBIOTIKA!

Evropská iniciativa v oblasti zdraví

Vydal: Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, Praha 10
© Státní zdravotní ústav

NEPRODEJNÉ
1. vydání, Praha 2018

Tigecyklin v současné léčbě

- Rezervní i.v. antibiotikum
- Často tam kde vyčerpány možnosti použití jiných antibiotik
- Časté nežádoucí účinky – flebitidy, zažívací obtíže, hepatotoxicita
- Frekvence nežádoucích účinků je úměrná zvyšování dávky
- Nevhodný pro léčbu sepse

Polymyxiny

- Patří mezi peptidy
- Narušení funkce cytoplasmatické membrány
- Baktericídie
- Polymyxin E – kolistin

- Vysoce rezervní antibiotikum
- *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, CPE
- Nevýhodná farmakokinetika
- Přibývá R kmenů (*mcr* geny…)

Rezervní antibiotika pro léčbu MDR Gram negativních infekcí

- Cefepim
- Piperacilin/ tazobaktam
- Amikacin
- Karbapenemy
- Cefalosporiny s inhibitory beta laktamáz nové generace (avibaktam, relebaktam)
- Tigecyklin
- Kolistin
- Panrezistence : *B. cepacia* komplex, *A. baumanii*..

Rezervní antibiotika pro léčbu MDR Gram pozitivních infekcí

- Vankomycin, teikoplanin – MRSA
- Linezolid – VRE, MRSA
- Tigecyklin – VRE, MRSA

- MDR G+ infekce nepředstavují tak závažný problém a výjimkou uroinfekcí VRE (*E. faecium*)

Covid -19 a antibiotická rezistence (AMR)

- Problematika AMR ustupuje do pozadí
- Nárůst spotřeby antibiotik

- léčba bakteriálních koinfekcí

- experimentální použití (azitromycin, ciprofloxacin, teikoplanin..) ??

- preventivní podávání u nemocných s těžším průběhem?

➡ růst selekčního tlaku antiinfektiv….!!!

Covid -19 a AMR ve FN Motol

- Za poslední měsíce výrazně přibylo VRE (kolonizace), výjimečně infekce
- MDR – Acinetobacter baumannii (zachovaná citlivost jen kolistin a tigecyklin, omezeně amikacin
- Kmeny enterobakterií s produkcí karbapenemáz – NDM. OXA 48

Fakultní nemocnice v Motole

FN MOTOL

Metodický pokyn náměstka pro léčebně preventivní péči č. IIMP-NLPP_1/2020-4

Postup při péči o pacienty s COVID-19

- Zahájení ATB je vhodné zvážit, je-li CRP alespoň 100 mg/l a zároveň prokalcitonin nad 0,75 ng/ml + zhodnotit leukocyty a diferenciál.
- Při podezření na bakteriální koinfekci je iniciální volba: amoxicilin/kyselina klavulanová, případně ampicilin/sulbaktam, u pacientů s údajem o alergii na peniciliny (nejednalo-li se o anafylaxi) cefuroxim. Pokud se jednalo o předchozí anafylaktickou reakci po podání penicilinů volit makrolid (při podání klarithromycinu je nutno věnovat pozornost lékovým interakcím – inhibitor cytochromu P-450, glykoproteinu P).

Do 48 hod po nasazení ATB terapie znovu přehodnotit dle stavu pacienta a dostupných mikrobiologických nálezů, zda je podávání antibiotik nadále indikováno, doporučena je konzultace s Antibiotickým střediskem ÚLM.

Doporučené postupy (DP) ATB léčba

- Odborná společnost
- ČLS JEP – antibiotické konsensy
- Národní – SZU, NRL pro antibiotika

- Pro nemocniční infekce - lokální DP

Antibiotika registrovaná od r. 2017

Účinná látka	třída	forma	Indikace
Cefiderocol	cefalosporin - siderofor	i.v.	A
Delafloxacin	FQ	i.v.; p.o	CAP, ABSSSI
Levonadifloxacin/alalevonadifloxacin (jen FDA)	FQ	i.v.; p.o.	CAP, NAP, UTI, ABSSSI…
Lascufloxacin (jen FDA)	FQ	i.v.; p.o.	CAP, ORL
Erevacyklin	tetracyklin	i.v.	cIAI
Omadacyklin (jen FDA)	tetracyklin	i.v.; p.o.	CAP, ABSSSI
Plazomicin (jen FDA)	aminoglykosid	i.v.	cUTI
Relebaktam + imipenem/cilastatin	BLI + karbapenem	i.v.	A
Vaborbaktam + meropenem	BLI + karbapenem	i.v.	A
Lefamulin	Pleuromutilin	i.v.; p.o.	CAP

CAP- komunitní pneumonie, NAP – nozokomiální pneumonie, ABSSSI – infekce kůže a přilehlých struktur, cIAI – nitrobřišní infekce, cUTI – komplikované uroinfekce, A – MDR původci, kde není jiná volba

Vývoj nových přípravků s ohledem na vývoj rezistence

- WHO, duben 2021
- **Critical priority** :

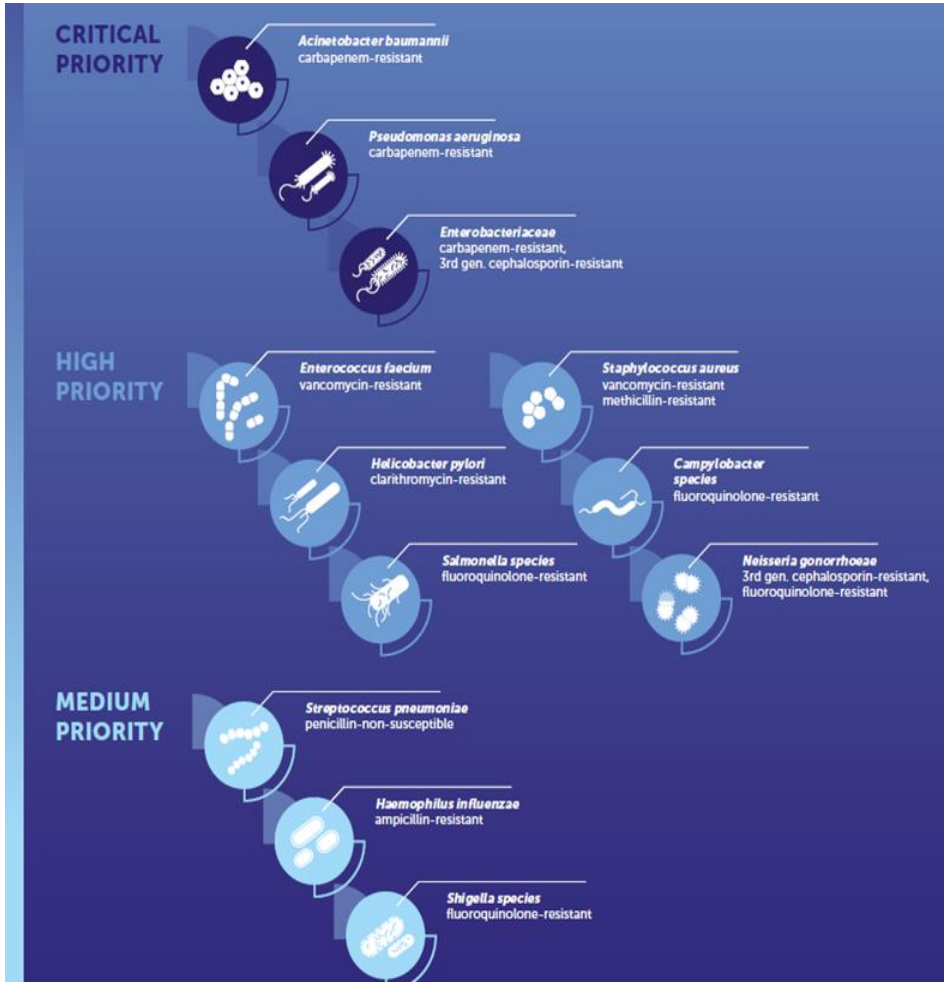
- 42 látek v různých stádiích klinického zkoušení (18 -15 -9)

- **MDR *Mycobacterium tuberculosis***

- 12 látek (3 -9 -0)

- ***Clostridium difficile***

- 13 látek (3-8-2)



Pipeline of antibacterial products in clinical development (who.int), WHO 2021

Závěr

- Kritická situace v rezistenci gram negativních původců nemocničních infekcí – MDR, PDR
- Klíčové je řešení výskytu CRE, především producentů karbapenemáz
- Omezená perspektiva nových účinných molekul antibiotik
- Racionální preskripce je tedy klíčová pro zachování účinnosti antibiotik
- Bez odpovídajících znalostí a odpovědného přístupu lékařů i pacientů kráčíme vstříc post antibiotické éře