

# Novinky a trendy v antibiotické léčbě

**MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.**

Ústav lékařské mikrobiologie FN Motol, Praha

Současná antibiotická léčba je poznamenána rychle narůstající rezistencí mikroorganismů k antibiotikům. Kvalifikované odhady předpokládají, že v průběhu několika let může dojít k reálné krizi antimikrobní terapie, či dokonce k počátku postantibiotické éry. Vývoj nových antibiotik zdaleka nestačí adekvátně reagovat na měnící se epidemiologickou situaci, proto je snahou plně využít potenciál i starších přípravků. Zásadní ale je omezit nadměrnou spotřebu antibiotik a v indikovaných případech je podávat tak, aby byla minimalizována další rizika vzniku a šíření rezistence. Základní podmínkou uchování účinnosti antibiotik je znalost a respektování principů racionální antibiotické terapie.

**Klíčová slova:** rezistence k antibiotikům, racionální antibiotická terapie, nová antibiotika.

## News and trends in antibiotic therapy

Current antibiotic treatment is marked by a rapidly increasing resistance of microorganisms to antibiotics. Some educated estimates suggest that over several years can occur a real crisis of antimicrobial therapy, or even the beginning of the postantibiotic era. Developing new products is not enough to adequately respond to the changing epidemiological situation, therefore, it is an attempt to realize the full potential and older products. It is essential to reduce excessive consumption of antibiotics and in indicated cases administered them in such a way as to minimize the risk of a further spread of resistance. The basic condition for preserving the effectiveness of antibiotics is a knowledge and respect for the principles of rational antibiotic therapy.

**Key words :** antimicrobial resistance, rational antibiotic therapy, new antibiotics.

## Úvod

Současné pojetí antiinfekční léčby musí reagovat na prohlubující se ztrátu účinnosti široké škály základních i rezervních antimikrobiálních přípravků. Rezistence k antibiotikům, označovaná také mezinárodní zkratkou AMR (Antimicrobial Resistance), patří k nejzávažnějším medicínským problémům a v blízké budoucnosti hrozí přerůst do stadia, kdy i běžné infekce se stanou obtížně nebo zcela neřešitelné. Z dat uveřejněných na stránkách Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) vyplývá, že přibližně každý rok zemře v Evropě v důsledku infekcí způsobených rezistentními bakteriemi kolem 25 000 lidí a náklady na léčbu těchto infekcí přesahují 1,5 miliardy EUR ročně. Léčba takové infekce je až stonásobně nákladnější ve srovnání s léčbou infekce vyvolané k základním antibiotikům citlivými bakteriemi (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/>

[disease-prevention/antimicrobial-resistance/antimicrobial-resistance](http://www.euro.who.int/en/health-topics/)). Na plenárním zasedání OSN v září 2016 věnovaném problematice AMR bylo konstatováno, že pokud nedojde v nejbližší době k zásadnímu obratu ve způsobu používání antiinfektiv v humánní i veterinární medicíně a nebudou dostupné nové přípravky aktivní i na multirezistentní (multiple drug resistance, MDR), případně panrezistentní mikroorganismy, lze očekávat, že kolem roku 2050 zemře na neléčitelné infekce zhruba 10 miliónů jedinců ročně, a infekce by se tak staly nejčastější příčinou úmrtí vůbec (<https://www.weforum.org/agenda/2016/09/this-is-how-many-people-will-die-from-antimicrobial-resistance-every-year-by-2050-if-nothing-is-done/>).

## Nová antibiotika

Vývoj a následné klinické využití nových antimikrobiálních přípravků je nemalou nadějí ucho-

vání možnosti kauzální léčby infekcí. Současné zkušenosti ale ukazují, že mikroorganismy si udržují či spíše zvyšují v případě rezistence nemalý náskok. V současné době je registrováno několik slibných antibiotik, většinou derivátů již používaných přípravků. Vesměs se jedná o přípravky registrované v poslední době nebo před registrací.

**Ceftolozan/tazobaktam** je kombinací širokospektrého cefalosporinu s inhibitorem beta-laktamáz. Ceftolozan vykazuje vysokou aktivitu vůči *Pseudomonas aeruginosa* včetně části kmenů rezistentních k ceftazidimu, piperacilinu a karbapenemům (1). Kombinace stabilního cefalosporinu s tazobaktamem získává také na významu odolností vůči některým producentům širokospektré betalaktamázy typu ESBL (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase). Je třeba ale dodat, že byly zjištěny nemalé geografické rozdíly v jeho míře účinnosti (2), a proto je

nezbytné vycházet z lokálních nebo alespoň národních dat. Aktuálně v ČR proběhla na řadě mikrobiologických pracovišť laboratorní studie koordinovaná NRL (Národní referenční laboratoř) pro antibiotika a zaměřená právě na testování účinnosti ceftolazan/tazobaktamu. Výsledky by měly poskytnout v dohledné době objektivní informace.

Dalším nadějným přípravkem je **ceftazidim/avibaktam**, který je díky originální molekule inhibitoru betalaktamáz (avibaktamu) účinný kromě producentů ESBL a dalších širokospektrých betalaktamáz typu AmpC i na kmeny produkující některé druhy karbapenemáz. Tyto enzymy představují díky schopnosti inaktivovat rezervní a k účinku ostatních betalaktamáz vysoce stabilní karbapenemy jeden z největších problémů pro současnou antiinfekční léčbu. Ceftazidim/avibaktam je prozatím registrován pro léčbu nitrobříchových infekcí a komplikovaných uroinfekcí. Pokud by se tento přípravek skutečně osvědčil v klinické praxi, jednalo by se o významný pokrok v řešení infekčních komplikací způsobených nemocničními kmeny *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* a dalšími enterobakteriemi patřícími do kategorie MDR.

Ojedinelé vlastnosti avibaktamu využívají také jeho další kombinace: např. s ceftarolinem, zatím jediným registrovaným betalaktamovým antibiotikem s účinkem na MRSA, nebo s aztreonamem, který přináší inhibiční efekt i na další karbapenemázy, konkrétně tzv. metalobetalaktamázy (MBL) (3). Obě kombinace procházejí v současnosti závěrečnými stadii klinického zkoušení v několika různých indikacích.

Ze skupiny aminoglykosidů lze jako zajímavou novinku zmínit **plazomicin**. Vedle aktivity na gramnegativní tyčinky vykazuje terapeuticky významnou účinnost i na stafylokoky. Kmeny rezistentní k ostatním aminoglykosidům jsou až na výjimky k plazomicinu citlivé. Ve studiích nebyla zatím prokázána nefrotoxicita ani ototoxicita, tedy nežádoucí účinky, které často představují limitující faktor léčby ostatními aminoglykosidy. Probíhající klinická zkoušení se soustřeďují na léčbu komplikovaných uroinfekcí, infekcí krevního řečiště a nozokomiálních pneumonií vyvolaných bakteriemi s produkcí karbapenemáz (4).

Z antibiotik s výraznou aktivitou na gram pozitivní mikroorganismy, jako jsou stafylokoky, streptokoky a enterokoky, lze zmínit **dalbavancin**, patří společně s telavancinem a oritavancinem do nové generace glykopepti-

dových antibiotik. Jedná se o tzv. lipoglykopeptidy, které mají shodné spektrum účinku s vankomycinem a teikoplaninem, vykazují vyšší aktivitu k většině gram pozitivních bakterií a částečně překonávají i některé mechanismy rezistence k základním glykopeptidům u enterokoků (5). Dalbavancin je výjimečný extrémně dlouhým eliminačním poločasem, v průměru 14 dnů. Od této vlastnosti se odvíjí doporučené dávkování, kdy se druhá dávka aplikuje za 7 dní. Je registrován na infekce kůže a přilehlých struktur, ale jeho perspektiva je podle všeho daleko rozsáhlejší. Podávání jednou za týden činí z tohoto přípravku ideální antibiotikum pro parenterální léčbu ambulantních pacientů (OPAT, Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy) např. v léčbě infekčních endokarditid, osteomyelitid a dalších závažných infekcí vyžadujících dlouhodobou léčbu parenterálními antibiotiky.

**Solithromycin** je po telithromycinu druhý zástupce širokospektrých ketolidů navazujících na makrolidovou skupinu. Kromě účinku na MRSA (Methicilin Resistant *Staphylococcus Aureus*) je perspektivní v léčbě gonokokových infekcí způsobených MDR kmeny *Neisseria gonorrhoeae* (6).

## Návrat ke starším přípravkům

Dalším trendem, který lze vysledovat v současné antimikrobní léčbě, je pokus využít potenciál již v minulosti požívaných antibiotik. Vzhledem k výše uváděnému deficitu nových originálních molekul se obrací pozornost k relativně starším, někdy polozapomenutým antibiotikům, které byly časem do jisté míry vytlačeny z klinického používání modernějšími léky (7).

K těmto přípravkům nesporně patří **polymyxiny** (v ČR dostupný kolistin), antibiotika s již téměř padesátiletou historií. Nefrotoxicita a ne zcela optimální farmakologické vlastnosti vedly k tomu, že tato skupina byla preferována spíše pro lokální použití a pro systémovou aplikaci pouze omezeně. Až v posledních letech došlo k jisté renesanci, a to díky jejich vysoké aktivitě na MDR enterobakterie, pseudomonády a acinetobaktery, tedy časté původce nemocničních infekcí. Rostoucí spotřeba polymyxinů se ale za poměrně krátkou dobu projevila ve ztrátě účinnosti tam, kde se na tato antibiotika spoléhalo. Příkladem mohou být dílčí informace ze zemí s významným zastoupením izolátů produkujících karbapenemázy (Itálie, Řecko,

Maďarsko) dokládající, že u těchto kmenů dosahuje rezistence k polymyxinům až 30 % (8). Navíc v byl v poslední době izolován v Číně, Kanadě a některých evropských zemích gen *mcr-1* kódující rezistenci k polymyxinům vázaný na plasmid, což s sebou nese reálnou hrozbu lavinovitého vertikální přenosu mezi jednotlivými druhy enterobakterií (9).

**Fosfomicin** je příkladem širokospektrého antibiotika známého již od 70. let minulého století. Konkrétně v ČR je však fosfomicin v orální formě dostupný až od roku 2014. V jeho účinku dominuje aktivita na gramnegativní bakterie (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) kromě jiného nejčastější původce infekcí močových cest, které jsou indikací tohoto přípravku včetně komplikovaných forem. Nelze opomenout ani celkem spolehlivou aktivitu na některé druhy streptokoků a enterokoků. Podstatnou vlastností z hlediska aktuální epidemiologické situace je fakt, že v našich podmínkách spíše výjimečně se vyskytující rezistence není zkřížená s jinými antibiotiky a antibiotikum prokazatelně působí i na kmeny *Escherichia coli* s produkcí ESBL (10). Zkušenosti z jiných evropských zemí ale ukazují, že frekventní používání se v horizontu několika let promítlo do snížené citlivosti i tohoto přípravku (10). Tak se potvrzuje již praxí mnohokrát potvrzená skutečnost, že neracionální necílená terapie dříve nebo později vede k postupnému znehodnocování účinného a bezpečného léku, jakým fosfomicin bezesporu je.

Dalším přípravkem, známým již od roku 1954, určeným k léčbě infekcí močových cest, je **nitrofurantoin**. Je zcela výjimečný svou stabilitou k vzniku rezistence, což potvrzují i domácí studie, které dokládají, že citlivost nejčastějšího původce nekomplikovaných uroinfekcí v komunitě *Escherichia coli* prakticky nemění (<http://www.szu.cz/mocova-studie-atb-rezistence>). Naopak jeho výpadky měly v nedávné době za následek nutnost volby alternativních léků, z nichž zejména fluorochinolony jsou považovány za vysoce rizikové pro rychlý vývoj rezistence i u komunitních kmenů *E. coli*.

V 80. letech minulého století se objevila v klinické praxi dvě betalaktamová antibiotika, **temocilin** a **mecilinam**. První z nich, derivát tikarcilinu, vykazuje relativně úzké spektrum aktivity omezené na enterobakterie. V dnešní době je velmi zajímavý vysokou stabilitou k účinku mnoha typů betalaktamáz, ESBL a AmpC

enzymy nevyjímaje, a dokonce byl laboratorně prokázán jeho účinek na bakterie produkující serinové karbapenemázy. Také mecilinam, který je klinicky využíván především ve Skandinávii, má díky vysoké stabilitě podobné vlastnosti. Z hlediska odolnosti k různým druhům karbapenemáz dokonce temocilin předčí (11, 12). Žádné z těchto antibiotik však nebylo registrováno v ČR, chybí tedy lokální data o rezistenci a také klinická zkušenost.

Ve výčtu staronových přípravků nelze neuvést **chloramfenikol**, antibiotikum s vynikajícími farmakologickými vlastnostmi a neméně zajímavým spektrem účinku. Závažnost nežádoucích, byť zcela ojediněle se vyskytujících účinků, ho staví do pozice léku, kterému se je lépe vyhnout. Zůstává však otázkou, nakolik je tento opatrný přístup v některých indikacích oprávněný.

V souvislosti se základními antimikrobními přípravky, které ale mají z hlediska některých původců a indikací stále prioritní postavení, je třeba zmínit existenci Esenciálního seznamu antiinfektiv, vypracovaného podle doporučení WHO a zveřejněného ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR (ročník 2013, částka 6). Pečlivě s ohledem na lokální epidemiologické podmínky připravený konsenzuální dokument však nepřinesl to podstatné, tedy trvalou bezproblémovou dostupnost antiinfektiv. Nahrazování léků volby alternativami, jak je mnohdy nutné z důvodů krátkodobých i déletrvajících výpadků (v nedávné minulosti například nitrofurantoin, ampicilin, oxacilin), nesporně zhoršuje epidemiologickou situaci, zvyšuje rizika nežádoucích účinků a negativně se promítá i do ekonomických nákladů na léčbu.

## LITERATURA

1. Bassetti M, Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 402–411.
2. Titelman E, Karlsson IM, Ge Y, et al. In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14- and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 137–141.
3. Pillar CM, Stoneburner A, Shinabarger DL, Krause KM, Nichols WW. The postantibiotic effect and post- $\beta$ -lactamase-inhibitor effect of ceftazidime, ceftaroline and aztreonam in combination with avibactam against target Gram-negative bacteria. *Lett Appl Microbiol*. 2016; 63: 96–102.
4. Walkty A, Adam H, Baxter M, et al. In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011–2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2554–2563.
5. Zhanel GG, Calic D, Schweizer F, et al. New lipoglycopep-

## Cílená léčba a odborná doporučení

Hlavním negativním fenoménem, který zjevně přispívá k současnému neutěšenému stavu, je neúčelné používání antibiotik. Opakovaně se uvádí, že zhruba v 50% případů jsou indikována zbytečně jak v léčbě, tak i profylaxi (13). Často se chybuje i ve zvolených režimech podávání, ať již ve smyslu suboptimálních dávek nebo v nadměrné délce aplikace antibiotik.

Kromě nutnosti omezení celkové spotřeby je třeba v rámci racionálních postupů preferovat i tzv. cílenou léčbu. V klinické praxi stále převládá opačný, tzv. empirický přístup, kdy chybí laboratorní podklad, tedy konkrétně mikrobiologické vyšetření s určením původce infekce včetně antibiogramu. Volba antibiotika vychází pouze z více či méně charakteristické klinické symptomatologie a vzhledem k ne vždy jasné etiologii vede mnohdy k preferenci širokospektrých přípravků. Ty mají mimo jiné podstatný podíl na vzniku a šíření rezistence. Dalším negativním aspektem jejich používání je vyšší riziko rozvoje kolitid způsobených *Clostridium difficile*, obávané infekční komplikace, která je téměř vždy navázána na systémovou terapii antibiotiky (14). Je proto žádoucí zvýšit podíl **cílené léčby**, optimálního přístupu vycházejícího jak z kvalifikovaného posouzení klinické symptomatologie, tak i komplexní laboratorní diagnostiky spojené s adekvátní interpretací výsledku. V situacích, kdy klinický stav vyžaduje okamžité podání antibiotika, tzv. **iniciální volba**, je nezbytné odebrat biologické vzorky a podle vývoje klinického stavu i zde na základě dodatečných laboratorních výsledků modifikovat, optimálně redukovat antiinfekční

léčbu (deeskalace). Na iniciální volbu respektující lokální epidemiologickou situaci a lokální doporučení by tedy měla následně navazovat cílená léčba zaměřená na konkrétního původce s využitím široké nabídky klasických i molekulárních diagnostických metod, které současná mikrobiologická diagnostika nabízí.

Odborná literatura včetně dokumentů jednotlivých odborných společností poskytuje řadu doporučení týkající se dané problematiky. Podstatné je, aby tyto zdroje reflektovaly aktuální lokální epidemiologickou situaci a další podmínky, které se mohou v jednotlivých zemích lišit. Jako nezávislý zdroj lze zmínit odkaz „Antibiotická politika“ na webových stránkách České lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně (<http://www.cls.cz/>), obsahující doporučení vypracovaná členy Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP ČLS JEP). Jedná se o konsenzuální aktualizované dokumenty vzniklé na základě mezioborové spolupráce se snahou objektivně definovat pozici základních skupin antibiotik v současné terapii, stejně jako poskytnout komplexně pojatá doporučení zaměřená na léčbu infekcí dýchacích cest, uroinfekcí a dalších.

## Závěr

Je pravděpodobné, že nová antibiotika, ani maximální využití léčebného potenciálu starších přípravků nepřinese vyřešení či zásadní oddálení nastupující krize antimikrobní terapie. Pouze zodpovědné používání antibiotik, které bude vycházet ze znalosti současných přístupů a doporučení, má šanci zachovat diskutovanou a ze současného pohledu nenahraditelnou lékovou skupinu antibiotik i pro příští generace.

tides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. *Drugs* 2010; 70: 859–886.

6. Oldach D, Clark K, Schranz J, et al. Randomized, double-blind, multicenter phase 2 study comparing the efficacy and safety of oral solithromycin (CEM-101) to those of oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2526–2534.
7. Giske CG. Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomicin, mecillinam and nitrofurantoin. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(10): 899–905.
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2013. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.
9. Hasman H, Hammerum AM, Hansen F, et al. Detection of mcr-1 encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Esche-*

*richia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat. *Denmark. Euro Surveill* 2015; 10: 20.

10. Fajfr N, Louda M, Paterová P, et al. Fosfomicin trometamol- staronové antibiotikum v urologické praxi. *Urol. praxi* 2015; 16(4): 148–150.
11. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Suppl. 1): 35–39.
12. Huang TD, Poirel L, Bogaerts P, et al. Temocillin and piperacillin/tazobactam resistance by disc diffusion as antimicrobial surrogate markers for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in geographical areas with a high prevalence of OXA-48 producers. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 445–450.
13. Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21<sup>st</sup> century. *Perspect Medicin Chem*. 2014; 6: 25–64.
14. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011; 377(9759): 63–73.