



Multirezistentní G- kmeny a možnosti jejich léčby



ČESKÁ SPOLEČNOST
INTENZIVNÍ MEDICÍNY

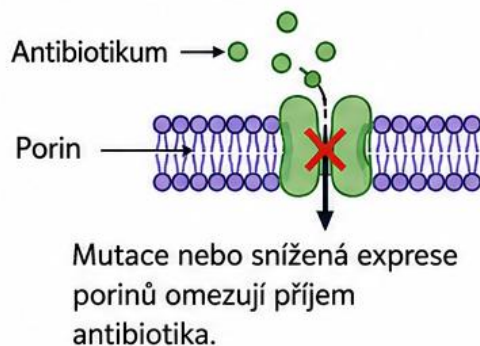
Pavel Suk, FN u sv. Anny v Brně

XXXII. kongres ČSARIM, 17.–19. září 2026, Brno

SCHÉMA MECHANISMŮ BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE

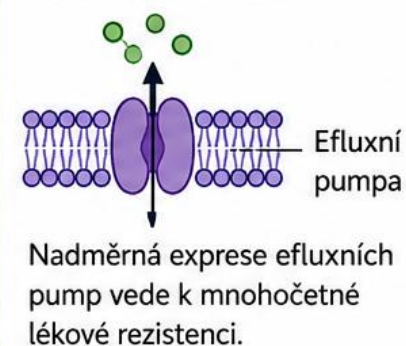
1. SNÍŽENÝ VSTUP LÉČIVA

Snížená propustnost brání antibiotiku dosáhnout cílového místa.



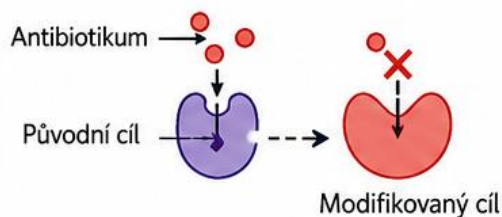
2. AKTIVNÍ EFLUX

Efluxní pumpy odstraňují antibiotika z buňky dříve, než dosáhnou svého cíle.



3. MODIFIKACE CÍLE

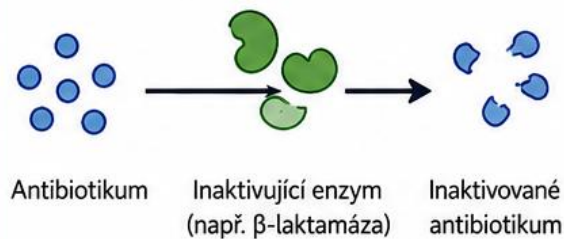
Změny v cílové struktuře antibiotika snižují jeho vazbu a účinnost.



Mutace v cílových strukturách (např. PBP, ribosomech nebo DNA gyrase) zabraňují vazbě antibiotika.

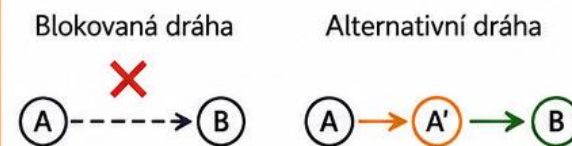
4. ENZYMATICKÁ INAKTIVACE

Bakterie produkují enzymy, které antibiotikum inaktivují nebo modifikují.



5. NÁHRADNÍ METABOLICKÉ DRÁHY

Bakterie využívají alternativní metabolické dráhy nebo enzymy k zajištění stejné základní funkce.



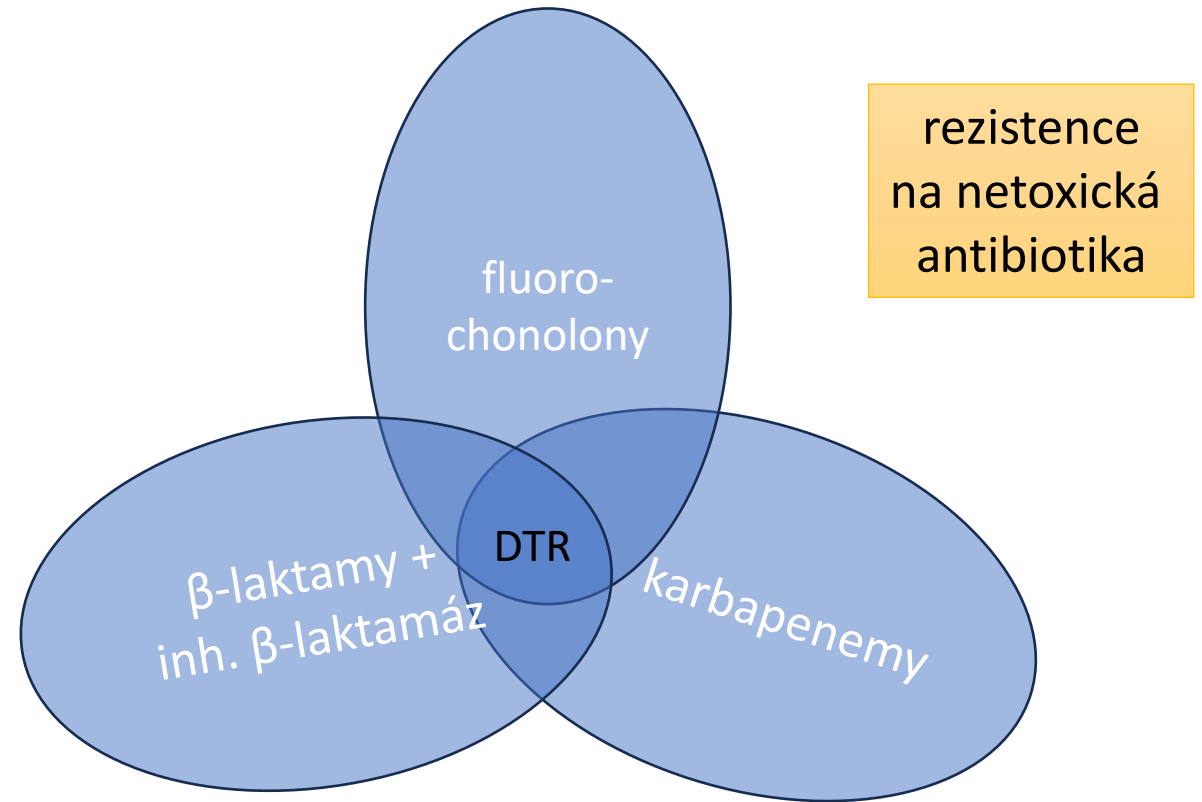
Příklad: alternativní enzymy nebo metabolické dráhy obcházejí účinek antibiotika.

β -laktamázy / karbapenemázy

- Class A: širokospektré penicilázy, extended-spectrum β -laktamázy (ESBL - TEM, SHV, CTX-M), Kl. pneumoniae karbapenemáza (KPC)
 - Class B: Metallo- β -laktamázy (MBL – NDM, IMP, VIM)
 - Class C: AmpC cefalosporinázy
 - Class D: oxacillinázy (OXA) – štěpí oxacilin a část karbapenemů
-
- možnosti detekce:
 - stanovení citlivosti
 - MALDI-TOF – detekce β -laktamázy nebo antibiotika, které nebylo rozštěpeno
 - geneticky (PCR, NGS)
 - imunochromatograficky (značené protilátky)



Multirezistence



Difficult-to-Treat Resistance (DTR)

- infekce spojená s vyšší mortalitou
- jen pro G- bakterie



Nejvýznamnější DTR G- bakterie

Enterobakterie

- Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Citrobacter, Proteus, Serratia, ...
- produkce AmpC a ESBL β -laktamáz = rezistence k 3. generaci cefalosporinů
- produkce karbapenemázy < 10% (CR-E)

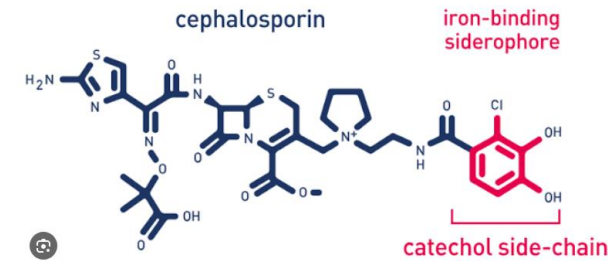
Pseudomonas aeruginosa (PSAE)

- rezistence v důsledku $\uparrow$ efluxních pump a mutace porinů ($\downarrow$ propustnost pro ATB), chromozomální AmpC β -laktamázy, mutace PBP

Acinetobacter baumannii (ACBA)

- rezistence v důsledku $\uparrow$ efluxních pump a mutace porinů, β -laktamázy (hlavně OXA a MBL)

cefiderocol (Fetcroja)

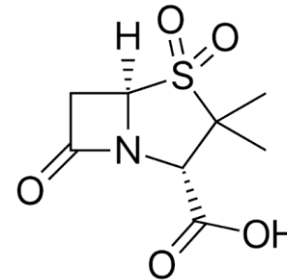


- podobný ceftazidimu a cefepimu
- vazba na extracelulární Fe prostřednictvím vedlejšího sideroforového řetězce → aktivní transport do plazmatického prostoru bakterií
- odolný proti AmpC a ESBL, ale i karbapenemázám (třídy A, B, D)
- rezistence často následkem mutací v sideroforových receptorech a PBP-3
- primárně rezistentní: G+, anaeroby
- indikace: DTR-PSAE, ESBL-E, CR-E, DTR-Stenotrophomonas malt.

Inhibitory β -laktamázy

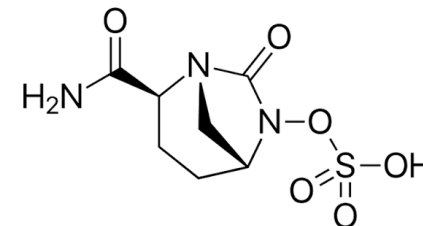
sulbaktam, tazobaktam, klavulanát

- β -laktamy
- ireverzibilní blokáda
- inhibují jen část třídy A



avibactam

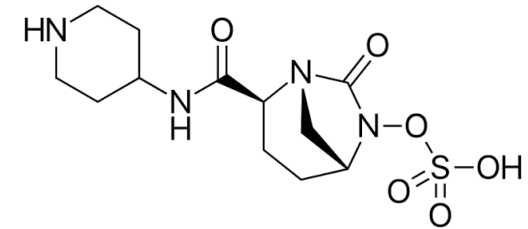
- reverzibilní blokáda β -laktamáz třídy A (ESBL, KPC), C (AmpC) a některé D (OXA-48)
- kombinace: ceftazidim, aztreonam
- bez metabolizace, eliminace močí, $t_{1/2}$ 2-3 h



... s karbapenemy

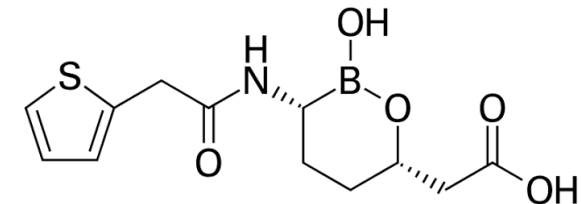
imipenem/cilastatin-relebactam (Recabrio, od 2021)

- podobný avibactamu (strukturou i účinkem)
- indikace: CR-E (třídy A, C), DTR-PSAE



meropenem-vaborbactam (Vaborem, N/A)

- vaborbactam účinný proti třídě A+C částečně, neúčinný proti B+D
- nezlepšuje účinnost proti PSAE a ACBE



ceftolozan/tazobactam (Zerbaxa)

- indikace: PSAE, enterobakterie ESBL+ (omezeně AmpC+)

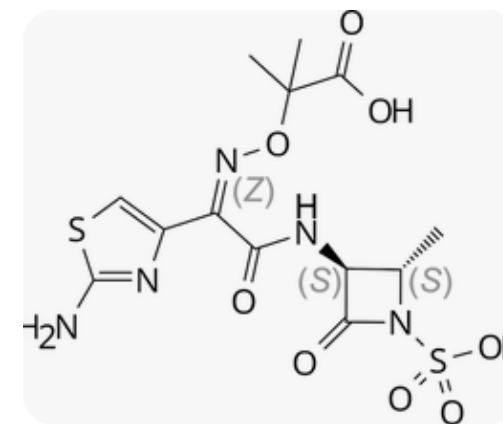
ceftazidim/avibactam (Zavicefta)

- indikace: CR-E (kromě produkce MBL), PSAE

aztreonam/avibactam (Emblaveo)

- primárně odolný proti MBL (class B)
- není odolný pro třídy A (včetně ESBL) a D
→ kombinace s avibactamem
- indikace: CR-E, sekundárně DTR-PSAE

vše jen na G- bakterie





Moderní β -laktamy - vlastnosti

- nízká toxicita
- všechny látky bez významné metabolizace
- eliminace ledvinami → úprava dávky dle GFR a RRT
- loading dose + prodloužené infúze

Nejasnosti:

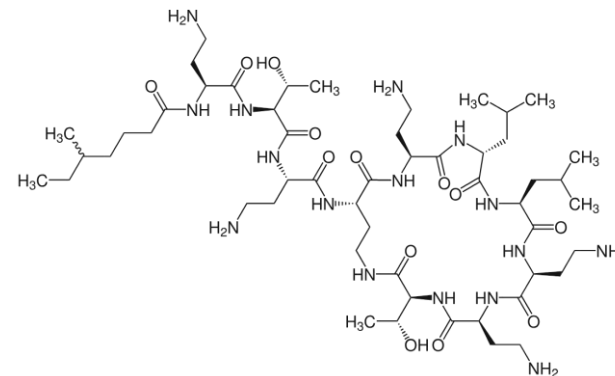
- kombinovaná léčba
- trvání léčby

Enterobakterie

	AmpC	ESBL	KPC, IMI třída A	MBL třída B	OXA třída D	DTR- PSAE	CRAB
cefiderokol	++	++	+	+	+	+	+
ceftolozan- tazobactam	+	++	-	-	-	++	-
ceftazidim -avibactam	++	++	++	-	++	+	-
imipenem/cilast.- relebactam	++	++	++	-	-	+	-
meropenem- varbobaactam (NA)	++	++	++	-	-	-	-
aztreonam- avibactam	++	++	++	++	++	+	-
sulbactam- durlobactam (NA)	-	-	-	-	-	-	++
eravacyklin, tygecyklin	++	++	+	+	+	-	+

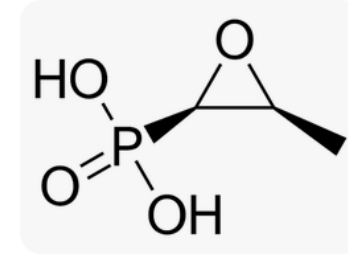


... skoro zapomenutá ATB



-
- Diagram illustrating the experimental design:
- Group 1 (CMS):** Treated with CMS for $t_{1/2}$ 2 h. This group results in a healthy kidney (represented by a kidney image).
 - Group 2 (kolistin):** Treated with kolistin for $t_{1/2}$ 3-20 h. This group results in an unknown outcome (represented by a large red question mark).

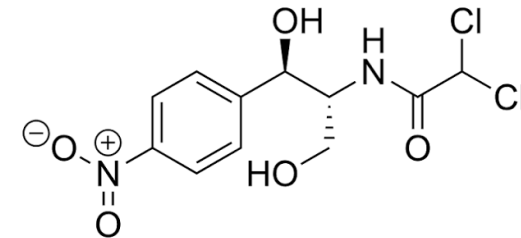
fosfomycin



- blokuje syntézu buněčné stěny, baktericidní
- malá molekula → výborný průnik do tkání (biofilm)
- bez metabolizace, vylučování ledvinami, eliminační $t_{1/2}$ 3h
- nízká toxicita
- primárně rezistentní: ACBA, Stenotrophomonas, Burkholderia; PSAE +/-
- vždy v kombinaci (účinnost, synergie, rezistence)

chloramfenikol

- cca 50 % CR-E citlivých na chloramfenikol





CRAB

- lék volby: sulbactam (ATB)-durlobactam (inhib. β -laktamázy) - Xacduro (N/A)
- sulbaktam (ampicilin-sulbaktam) + karbapenem, colistin, tigecyklin
- alternativně cefiderocol, AMG

DTR-Stenotrophomonas maltophilia

- lék volby: cefiderocol
- TMP-SMX, aztreonam/avibactam, levofloxacin, colistin (v kombinaci)

Závěr

- nové β -laktamy / inhibitory β -laktamázy jsou bezpečnější a účinnější než kolistin nebo aminoglykosidy
- racionální použití, případná deeskalace

	AmpC	ESBL	KPC, IMI třída A	MBL třída B	OXA třída D	DTR- PSAE	CRAB
cefiderokol	++	++	+	+	+	+	+
ceftolozan- tazobactam	+	++	-	-	-	++	-
ceftazidim- avibactam	++	++	++	-	++	+	-
imipenem/cilast.- relebactam	++	++	++	-	-	+	-
meropenem- varbactam (NA)	++	++	++	-	-	-	-
aztreonam- avibactam	++	++	++	++	++	+	-
sulbactam- durlobactam (NA)	-	-	-	-	-	-	++
eravacyklin, tygecyklin	++	++	+	+	+	-	+

Co dál ???

cefepim-tanirbobaktam
cefepim-zidebaktam
meropenem-xerubobactam

...

