

# POTŘEBUJEME NOVÁ ANTIBIOTIKA V INTENZIVNÍ PÉČI?

Milan Kolář

Ústav mikrobiologie

FNOL a LF UP v Olomouci



Lékařská fakulta  
Univerzity Palackého  
v Olomouci



FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUC

# **POTŘEBUJEME NOVÁ ANTIBIOTIKA V INTENZIVNÍ PÉČI?**

**ANO**

—

**POTŘEBUJEME,  
ALE NENÍ TO JEDINÉ ŘEŠENÍ  
PROBLÉMU BAKTERIÁLNÍ  
REZISTENCE A ATB LÉČBY**

# **POTŘEBUJEME NOVÁ ANTIBIOTIKA V INTENZIVNÍ PÉČI?**

**ZAMĚŘENÍ POUZE NA VÝVOJ  
NOVÝCH ANTIBIOTIK BY BYLO  
STEJNĚ NEBEZPEČNÉ JAKO  
ŘADA FALEŠNÝCH NÁZORŮ ZE 60.  
A 70. LET MINULÉHO STOLETÍ**

- Koncem šedesátých let 20. století se zdálo, že eradikace závažných infekčních nemocí, postihujících lidstvo čas od času epidemiemi, je možná v horizontu několika málo let, a vymýtit ty ostatní již bude snadné.
- Odborníci si byli vědomi vysoké účinnosti nových antibiotik, v něž měli bezmeznou důvěru, a za prioritní začali považovat onemocnění jiná. Problematika infekčních nemocí byla odsunuta na vedlejší kolej.

**Tento stav přesně vystihují slova hlavního hygienika Spojených států W. H. Stewarta z r. 1967:**

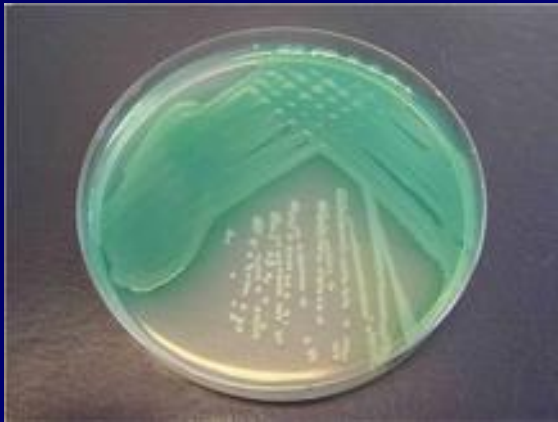
***„Knihu infekčních nemocí můžeme uzavřít.“***

- S pocitem vítězství nad infekcemi se pak téměř veškerý zájem zdravotnického výzkumu i praxe obrátil ke kardiovaskulárním a nádorovým chorobám, kam se přesunula i většina dotací.
- Stejný trend převládá i ve farmaceutickém výzkumu, protože spektrum antibiotik se již zdálo být dostatečné, úsilí se soustředilo na hledání atraktivnějších skupin léčiv.

**ZDÁLO SE, ŽE CELÝ SVĚT SPĚJE  
K ZLATÉMU VĚKU BEZ INFEKČÍ**

—

**JAK BLÁHOVÉ !!!**



# PERSPEKTIVA BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ

- Naši předci žili v době bez antibiotik, totéž se může stát i našim vnukům.
- Lidé budou opět bezbranní vůči infekcím.

WHO, 1996 - Zpráva o závažnosti rezistence na antibiotika:

*Lidstvo čelí novému riziku, že prohraje boj proti infekčním nemocem, protože bakterie jsou stále odolnější - rezistentní vůči antibiotikům, která je dosud spolehlivě likvidovala.*



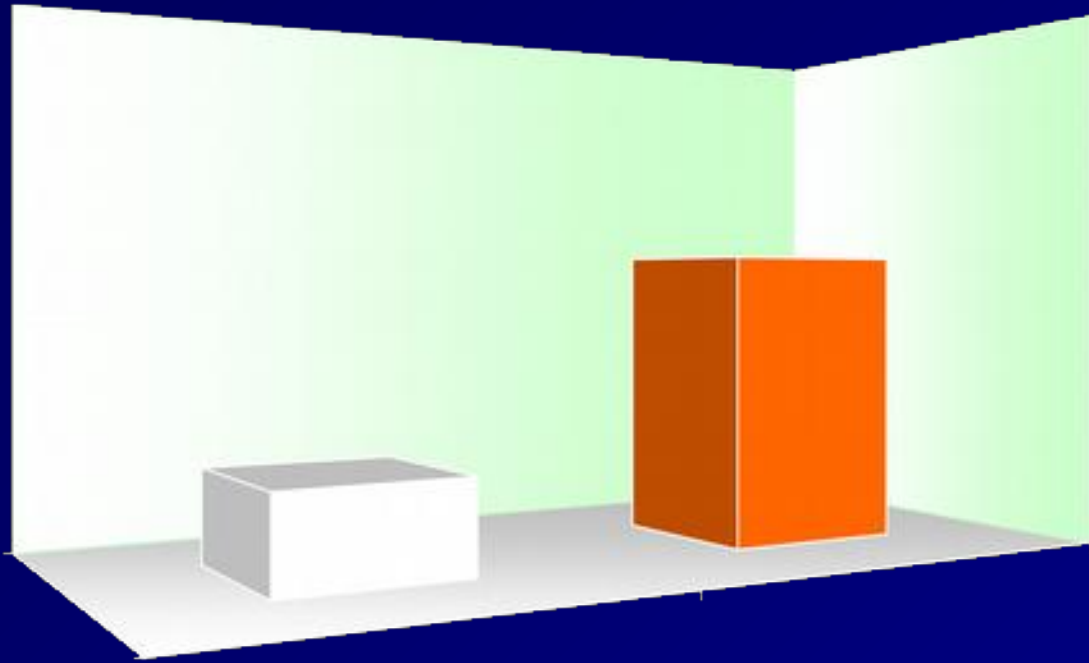
*"Je odhadováno, že pokud bude rezistence narůstat stejným tempem jako dosud, bude v roce 2050 neléčitelná infekce vyvolaná multirezistentním mikrobov nejčastější příčinou úmrtí"*

Valné zasedání OSN, září 2016

- Rezistence bakterií není nic zcela nového, ovšem současná situace se velmi liší.
- Počty multirezistentních bakterií značně rostou, v některých případech i desetinásobně.
  - Stuart Levy, prezident Aliance pro šetrné užívání antibiotik, Food and Drug Administration (FDA):  
*Je to důsledek nadměrného používání antibiotik v medicíně a v chovu zvířat. Lidé dnes opět umírají na nemoci, u kterých se před čtyřiceti lety předpokládalo, že zmizí z povrchu země.*



- Bakteriální infekce byly, jsou a s velkou pravděpodobností nadále budou jedním z nejzávažnějších problémů v medicíně.
- K hlavním důvodům patří skutečnost, že velká část těchto infekcí, často u pacientů v intenzivní péči, má endogenní charakter a vychází z vlastního terapeutického a diagnostického přístupu.



*Alberti C. et al.,  
Int Care Med 2002,  
28:108-21*

Neoral et al. ve své studii uvádějí, že u 15 % pacientů po exstirpaci jícnu a jeho náhradě došlo k rozvoji komplikující infekce, přičemž nejčastěji se jednalo o pneumonie a infekce v místě operační rány. Je nutné zdůraznit, že tyto infekce byly asociovány s 31% mortalitou.

*Neoral C. et al. Surgical Infections. 2012, 13:159-62.*

# ANALÝZA INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ U PACIENTŮ PO NÁHRADĚ JÍCNU, KTERÉ ZPŮSOBILY ÚMRTÍ

Pacient	Infekční komplikace	Etiologické agens
1.	Pneumonie	<i>Enterobacter cloacae</i> (AmpC-pozitivní kmen) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2.	Pneumonie	<i>Acinetobacter baumannii</i>
3.	Mediastinitida	<i>Escherichia coli</i> (ESBL-pozitivní kmen) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL-pozitivní kmen)
4.	Mediastinitida	<i>Enterobacter cloacae</i> (AmpC-pozitivní kmen) <i>Enterococcus faecium</i>

# POTŘEBUJEME ZDE NOVÁ ANTIBIOTIKA ?

Podle mého názoru ne, spíše  
změnu přístupu.

- Významnou součástí chirurgického řešení karcinomu jícnu je antibiotická profylaxe.
- V současné době jsou k dispozici schémata antibiotické profylaxe, včetně definování konkrétních přípravků jako jsou například aminopeniciliny kombinované s inhibitory bakteriálních beta-laktamáz.
- Je však otázkou, zdali jsou tato obecná schémata vhodná pro všechny pacienty s karcinomem jícnu.

- **Lze očekávat přítomnost multirezistentních bakterií nebo kvasinek z důvodu řady výkonů a průběhu léčby před vlastním chirurgickým řešením.**



# KONKRÉTNÍ REŽIMY PERSONIFIKOVANÉ PROFYLAXE

Pacient	Výsledek mikrobiologického vyšetření sputa před operačním výkonem	Použitá profylaxe
J.K.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	piperacilin/tazobactam 4,5g i.v. ve 3 dávkách
J.H.	ESBL-pozitivní <i>Klebsiella pneumoniae</i>	meropenem 1g i.v. ve 3 dávkách
L.G.	mikroflóra horních cest dýchacích a <i>Candida albicans</i>	amoxicilin/kys. klavulanová 1,2g i.v. ve 3 dávkách + flukonazol 400mg i.v. ve 3 dávkách
M.U.	ESBL-pozitivní <i>Klebsiella pneumoniae</i> a <i>Candida albicans</i>	meropenem 1g i.v. ve 3 dávkách + flukonazol 400mg i.v. ve 3 dávkách
V.Š.	mikroflóra horních cest dýchacích a <i>Candida albicans</i>	amoxicilin/kys. klavulanová 1,2g i.v. ve 3 dávkách + flukonazol 400mg i.v. ve 3 dávkách
B.S.	ESBL-pozitivní <i>Klebsiella pneumoniae</i> a <i>Candida albicans</i>	meropenem 1g i.v. ve 3 dávkách + flukonazol 400mg i.v. ve 3 dávkách
Z. C.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> a <i>Candida albicans</i>	ceftazidim 1g i.v. ve 3 dávkách + flukonazol 400mg i.v. ve 3 dávkách
F. K.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	piperacilin/tazobactam 4,5g i.v. ve 3 dávkách
Z. Š.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	imipenem 1g i.v. ve 3 dávkách
K.K.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> a <i>Candida albicans</i>	amoxicilin/kys. klavulanová 1,2g i.v. ve 3 dávkách + flukonazol 400mg i.v. ve 3 dávkách

**POKUD BYL UPLATNĚN TENTO PŘÍSTUP,  
TAK PROCENTO INFEKČNÍCH  
KOMPLIKACÍ BYLO VÝRAZNĚ NIŽŠÍ, NEŽ  
U PACIENTŮ S PLOŠNOU PROFYLAXÍ**

-

**41 % : 10 %**

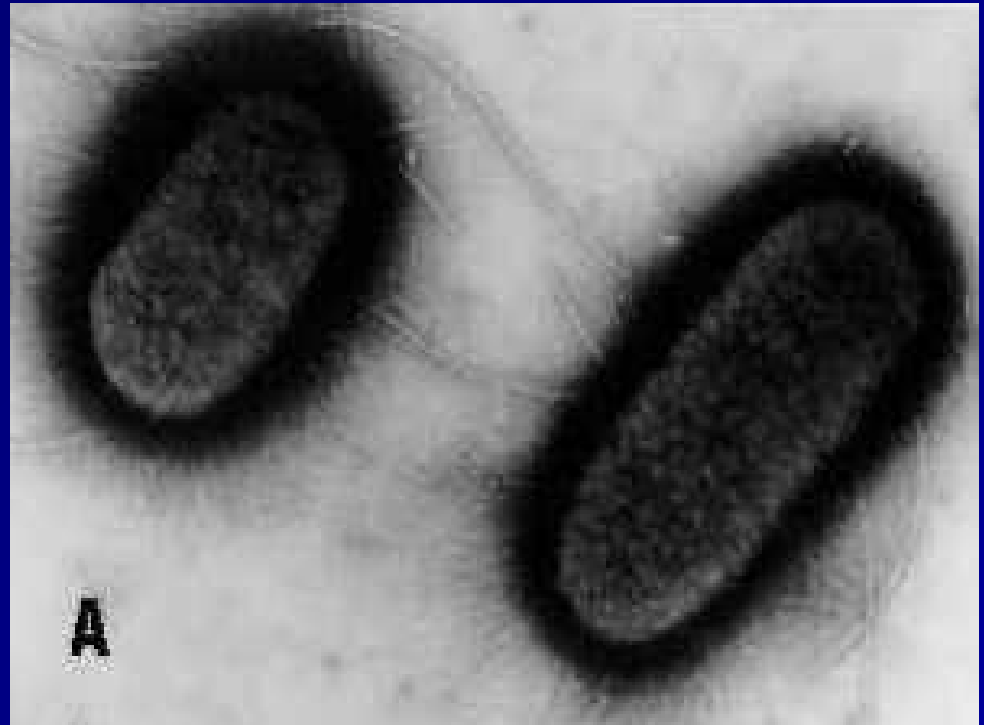
Neoral C., Horaková M., Aujesky R., Chudacek J., Hanulik V.,  
Chroma M., Kolar M.: Infectious complications after  
esophagectomy. *Surgical Infections*. 2012, 13(3):159-162.

Horakova M., Lubuska L., Kolar M., Hricova K., Vrba R., Neoral  
C., Zapletalova J.: Individualized prophylaxis in patients with  
esophageal replacement because of cancer. *Surgical Infections*.  
2015, 16:513-517.

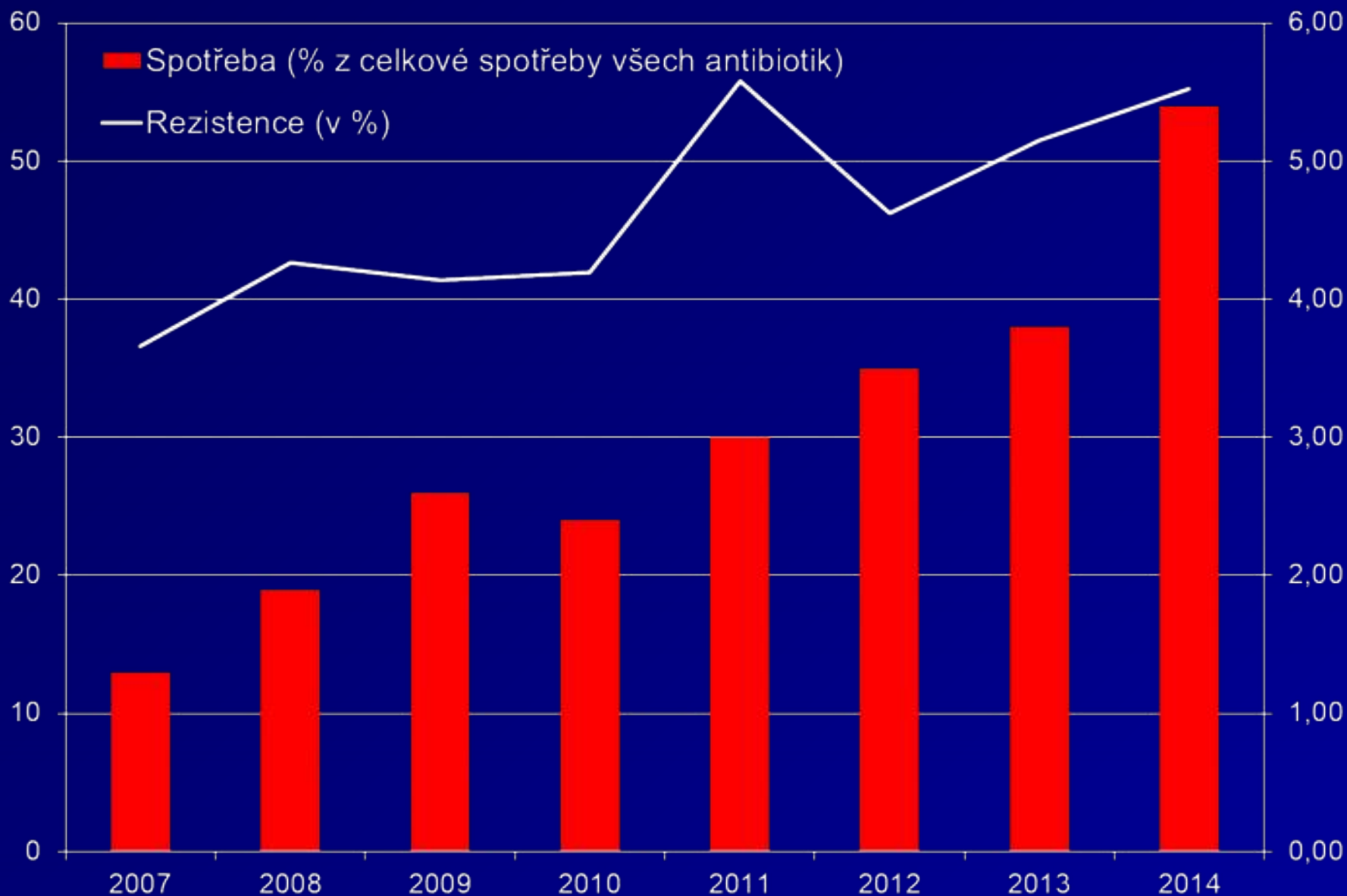
# ŠÍŘENÍ MDR BAKTERIÍ

## ■ Vznik

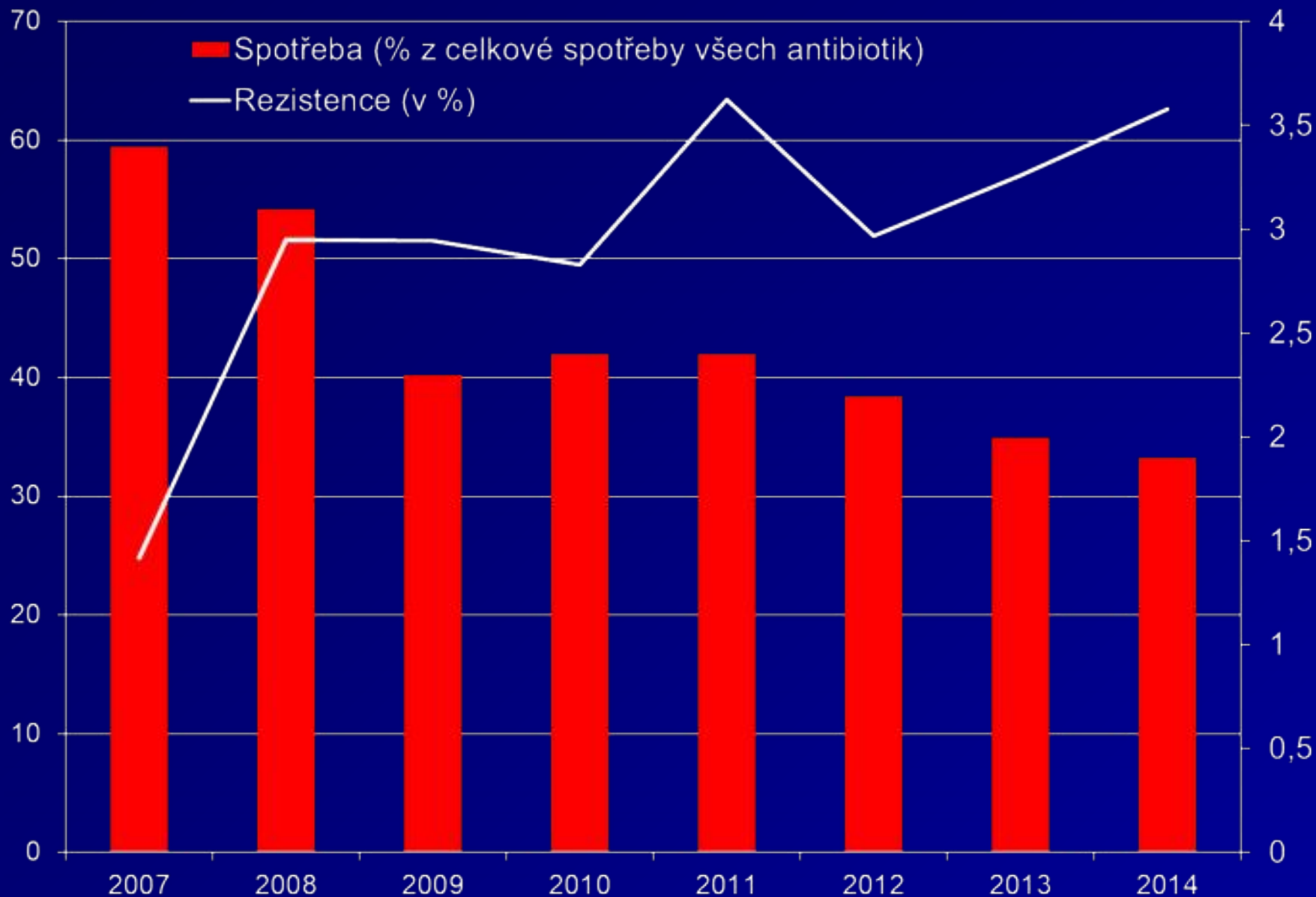
- mutace
- rekombinační procesy, resp. šíření transferabilních genetických elementů (plasmidů, transpozonů)



# Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k meropenemu v souvislosti se spotřebou karbapenemů



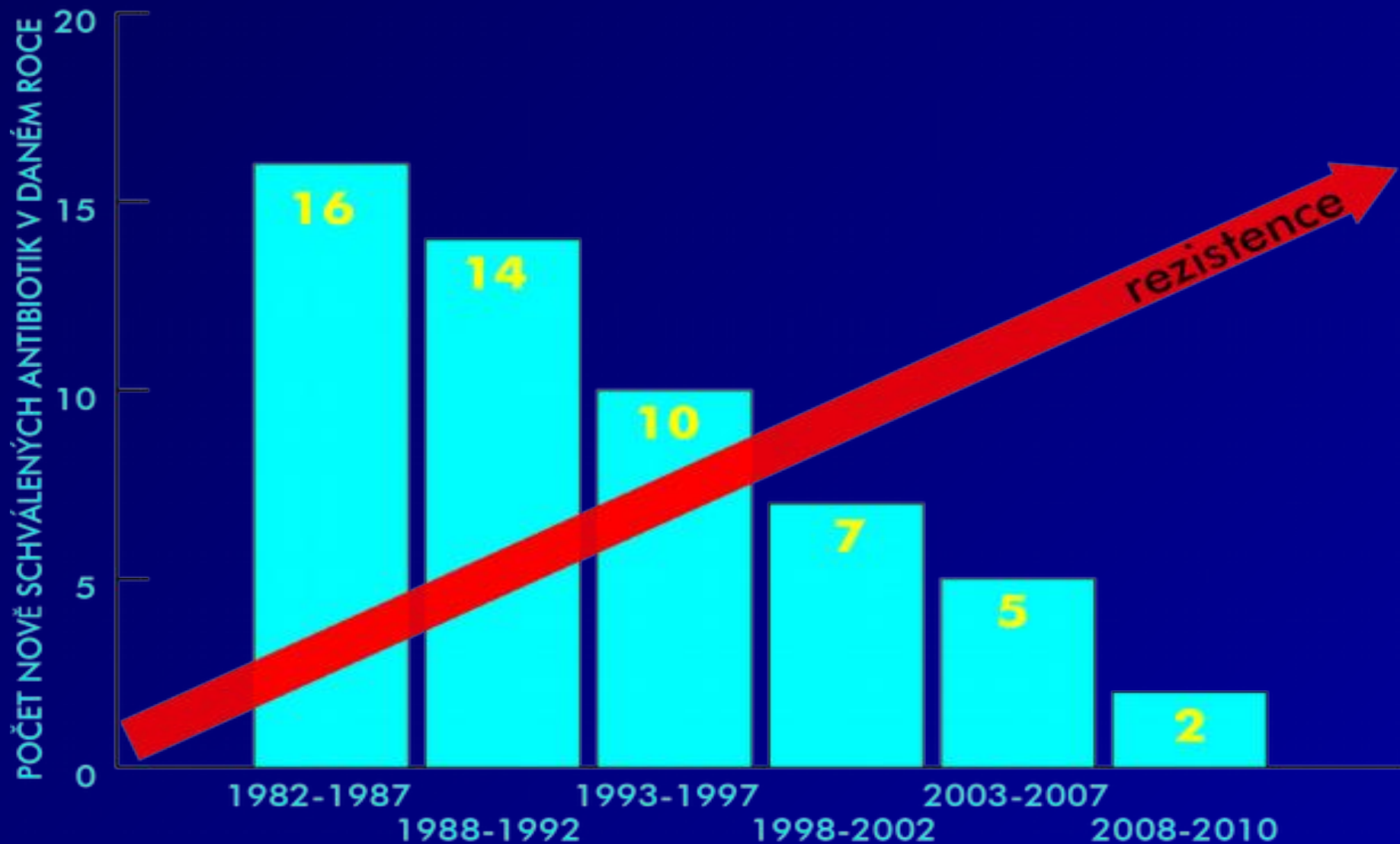
# Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k cefotaximu v souvislosti se spotřebou cefalosporinů III. generace



- V současné době byl zřejmě překročen pomyslný práh a odolnost řady bakterií k antibiotikům „si žije vlastním životem“ prostřednictvím transferu mobilních genetických elementů kódujících rezistenci.
- *Pomyslným prahem je míněna určitá hladina genů rezistence kolujících v bakteriální populaci, které se horizontálně přenášejí rekombinačními procesy a způsobují nezadržitelné šíření odolnosti k antibiotikům nezávislé na jejich spotřebě.*
- To v sobě nese myšlenku, že ani racionální antibiotická politika nezastaví růst rezistence.

**VZHLEDEM K VÝZNAMNÉMU  
NÁRŮSTU VÝSKYTU  
REZISTENTNÍCH BAKTERIÍ,  
PŘEDEVŠÍM V INTENZIVNÍ  
PÉČI, JE NUTNÉ VYVÍJET  
NOVÁ ANTIBAKTERIÁLNÍ  
LÉČIVA.**

# BOHUŽEL, V SOUČASNÉ DOBĚ VŠAK JE VÝVOJ REZISTENCE BAKTERIÍ K ANTIBIOTIKŮM RYCHLEJŠÍ, NEŽ ZAVÁDĚNÍ NOVÝCH ANTIBIOTIK DO PRAXE





# DVĚ VZÁJEMNĚ SE DOPLŇUJÍCÍ STRATEGIE

- Zavádění nových antibakteriálních látek do klinické praxe za pomoci zvýšené aktivity ve výzkumu a vývoji.
- Prodloužit čas potřebný pro vznik a rozšíření rezistence k danému antibiotiku jeho vhodným používáním prostřednictvím „antibiotic stewardship“, resp. komplexní antibiotické politiky.

# VÝVOJ NOVÝCH ANTIBAKTERIÁLNÍCH LÁTEK

- Modifikace stávajících antibiotik
- Inhibitory mechanismů rezistence (např. nové kombinace inhibitorů bakteriálních beta-laktamáz a cefalosporinů)
- Vývoj zcela nových antibiotik

# Nature Nanotechnology 13, 65–71

## Panáček et al.





## Silver nanoparticles strongly enhance and restore bactericidal activity of inactive antibiotics against multiresistant *Enterobacteriaceae*

Aleš Panáček<sup>a,\*</sup>, Monika Smékalová<sup>a</sup>, Renata Večeřová<sup>b</sup>, Kateřina Bogdanová<sup>b</sup>,  
Magdaléna Röderová<sup>b</sup>, Milan Kolář<sup>b</sup>, Martina Kilianová<sup>a</sup>, Šárka Hradilová<sup>a</sup>,  
Jens P. Fröning<sup>a</sup>, Markéta Havrdová<sup>c</sup>, Robert Pruček<sup>a</sup>, Radek Zbořil<sup>a</sup>, Libor Kvítek<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Regional Centre of Advanced Technologies and Materials, Department of Physical Chemistry, Faculty of Science, Palacký University in Olomouc, 17. listopadu 12, 771 46 Olomouc, Czech Republic

<sup>b</sup> Department of Microbiology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University in Olomouc, Hněvotínská 5, 775 15 Olomouc, Czech Republic

<sup>c</sup> Regional Centre of Advanced Technologies and Materials, Department of Experimental Physics, Faculty of Science, Palacký University in Olomouc, 17. listopadu 12, 771 46 Olomouc, Czech Republic

Table 3

MICs (mg/L)<sup>a</sup>, average FIC<sup>b</sup> and resulting effect of antibiotics in combination with AgNPs at different silver concentrations below MICs of AgNPs<sup>c</sup> against KPC-positive *Klebsiella pneumoniae* strains.

antibiotic/AgNPs	COX			CZD			MER			CIP			GEN		
	MIC	FIC	Eff	MIC	FIC	Eff	MIC	FIC	Eff	MIC	FIC	Eff	MIC	FIC	Eff
antibiotic alone	>16	0.59 (0.26)	A	>64	0.38 (0.26)	S	>32	0.37 (0.25)	S	>32	0.33 (0.11)	S	1	0.55 (0.3)	A
antibiotic + AgNPs 1.7 mg/L	0.03			0.125			0.06			0.125			0.125		
antibiotic + AgNPs 0.8 mg/L	2			0.125			0.06			0.5			0.125		
antibiotic + AgNPs 0.4 mg/L	>16			2			4			8			0.125		
antibiotic + AgNPs 0.2 mg/L	>16			>64			>32			16			1		

RESEARCH ARTICLE

# Insights into the Mechanism of Action of Bactericidal Lipophosphonoxins

Natalya Panova<sup>1,2</sup>, Eva Zborníková<sup>1</sup>, Ondřej Šimák<sup>1</sup>, Radek Pohl<sup>1</sup>, Milan Kolář<sup>3</sup>, Kateřina Bogdanová<sup>3</sup>, Renata Večeřová<sup>3</sup>, Gabriela Seydlová<sup>4</sup>, Radovan Fišer<sup>4</sup>, Romana Hadravová<sup>1</sup>, Hana Šanderová<sup>2</sup>, Dragana Vitovská<sup>2</sup>, Michaela Šíková<sup>2</sup>, Tomáš Látal<sup>5</sup>, Petra Lovecká<sup>6</sup>, Ivan Barvík<sup>7</sup>, Libor Krásný<sup>2\*</sup>, Dominik Rejman<sup>1\*</sup>

**1** Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czech Academy of Sciences v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Prague 6, **2** 1083, 142 20 Praž Palacký University and Microbiology, Republic, **3** TRIO Chemistry and Te Physics, Institute of 5, 121 16 Prague,

\* [rejman@uochb](mailto:rejman@uochb)

## Abstract

The advantage are endangere

**Table 1. Antibacterial activity of lipophosphonoxins DR5047, DR5026.**

	MIC mg/L	
	DR5047	DR5026
<i>Enterococcus faecalis</i> CCM 4224	6.25	3.125
<i>Staphylococcus aureus</i> CCM 4223	>200	25
<i>Bacillus subtilis</i>	6.25	3.125
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6.25	3.125
<i>S. aureus</i> MRSA 4591	>200	25–50
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> 16568	>200	50
<i>Enterococcus faecium</i> VanA 419/ana	6.25	3.125
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 8700/B	3.125	3.125
<i>Clostridium perfringens</i>	12.5	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i>	6.25	12.5
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1.56	1.56

doi:10.1371/journal.pone.0145918.t001



OPEN ACCESS

Citation: Panova N, Zborníková E, Šimák O, Pohl R, Kolář M, Bogdanová K, et al. (2015) Insights into the Mechanism of Action of Bactericidal Lipophosphonoxins. PLoS ONE 10(12): e0145918. doi:10.1371/journal.pone.0145918



VÝSÍLÁME Z **OSTRAVY**

 **AKUTNĚ.CZ**<sup>®</sup>  
ZPRAVODAJSTVÍ

**VŽDY MĚ ZAJÍMALO ...**

Ptejte se prof. MUDr. **Milana Koláře**, Ph.D. na témata bloku

## **CO JE AKTUÁLNÍ NA POLI ANTIBIOTIK V INTENZIVNÍ PÉČI?**

Své otázky piště na



nebo

QR kód →



*Ptát se můžete kdykoliv do **středy (30.1.) 18:30***

... sledujte nás na **AKUTNĚ.CZ**



# Děkuji za pozornost...



MENTE  
ET CORDE



Facultas Medicinae  
Universitas Palackiana  
Olomucensis