

Klinické zkušenosti s použitím novějších antibiotik ve vnitřním lékařství

Pavla Paterová¹, Martina Novosadová²

¹Ústav klinické mikrobiologie Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

²Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Alarmující vzestup antibiotické rezistence mezi grampozitivními a gramnegativními bakteriemi vede k nutnosti maximálního využívání známých a dostupných antibiotik. Cílem této práce je upozornit na výhody a nevýhody antibiotik, které se na trhu objevily v posledních letech, a podělit se o klinické zkušenosti s jejich užitím ve vnitřním lékařství.

Flucloxacilin je antibiotikum s významným protistafylokokovým účinkem, nejvýznamnější indikací perorální formy jsou infekce kůže a měkkých tkání s původcem *Staphylococcus aureus* a streptokoky. Intravenózní varianta flucloxacilinu je srovnatelnou alternativou oxacilinu a je možné ho využít i u závažných stafylokokových infekcí včetně infekční endokarditidy. Příspěvkem k léčbě nekomplikovaných močových infekcí jsou perorální antibiotika mecilinam a fosfomycin. Jejich výhodou je široké spektrum, velmi dobrá snášenlivost a možnost užití i u těhotných žen. Další přípravky rozšířily možnosti intravenózní léčby závažných infekcí způsobených multirezistentními (MDR) bakteriemi. Ceftazidim/avibaktam je účinný v léčbě infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* a především enterobakteriemi včetně producentů širokospektrých betalaktamáz ESBL, AmpC, KPC a OXA-48. Největší předností ceftolozan/tazobaktamu je jeho protipseudomonádový účinek, vyznačuje se výbornou klinickou účinností i na závažné infekce způsobené *Pseudomonas aeruginosa* včetně některých MDR kmenů.

Klíčová slova: antibiotická léčba, infekční onemocnění.

Clinical experience with the use of newer antibiotics in internal medicine

The alarming rise in antibiotic resistance between Gram-positive and Gram-negative bacteria makes maximum use of known and available antibiotics necessary. The aim of this work is to highlight some advantages and disadvantages of antibiotics that have appeared on the market in recent years, and share clinical experience with their use in internal medicine.

Flucloxacillin is an antibiotic with a significant antistaphylococcal effect, the most significant indications of the oral form are infections of the skin and soft tissues with the causative agent of *Staphylococcus aureus* and streptococci. The intravenous variant of flucloxacillin is a noninferior alternative to oxacillin and can be used in severe staphylococcal infections including infective endocarditis. Contributing to the treatment of uncomplicated urinary infections are the oral antibiotics mecilinam and fosfomycin. Their advantages are wide spectrum, good tolerability and possibility to use them in pregnant woman. Other antibiotics expand the treatment options for intravenous treatment of serious infections caused by multidrug-resistant bacteria. Ceftazidime/avibactam is effective for infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacteria including producers of broad-spectrum beta-lactamase ESBL, AmpC, KPC and OXA-48. The most important advantage of ceftolozane/tazobactam is their antipseudomonal effect, is characterized by excellent clinical efficacy even against serious infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*, including some multi-resistant strains.

Key words: antibiotic treatment, infectious diseases.

Použité zkratky

AmpC – širokospektrá betalaktamáza typu AmpC, ESBL – extended-spectrum betalactamase, betalaktamáza rošířeného spektra, IDSA – Infectious Diseases of America, iv - intravenózně, KPC – karbapenemáza typu KPC, MBL – karbapenemáza typu MBL, MDR – multirezistentní, MIC – minimální inhibiční koncentrace, MRSA – meticillin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, OXA-48 – karbapenemáza typu OXA-48, SPC – Summary of Product Characteristic

Úvod

Antimikrobní léčiva dlouhodobě patří do skupiny přípravků, ve které se nové látky objevují zcela vzácně. Z tohoto důvodu je třeba přes alarmující vzestup antibiotické rezistence u grampozitivních i gramnegativních bakterií naučit se maximálně využít dostupná antibiotika. Cílem této práce je připomenout základní charakteristiky, výhody a nevýhody některých antibiotik, které se na trhu objevily v posledních letech, připomenout možnosti jejich využití ve vnitřním lékařství a podělit se o naše klinické zkušenosti s jejich použitím.

Flucloxacilin

Dlouho očekávaný flucloxacilin je antibiotikum betalaktamového typu, konkrétně ze skupiny isoxazolpenicilinů – penicilinů s významným protistafylokokovým účinkem. Flucloxacilin inhibuje syntézu bakteriální stěny, působí baktericidně převážně proti streptokokům a stafylokokům. Svůj účinek iniciuje vazbou na stejný protein bakteriální buněčné stěny jako meticilin nebo oxacilin, takže není účinný na MRSA (meticillin-rezistentní *Staphylococcus aureus*) (1). Přestože účinek na streptokoky (zvláště β -hemolytické – např. *Streptococcus pyogenes*) je nižší než účinek penicilinu, pro terapii smíšených streptokokových a stafylokokových infekcí je dostatečný. Flucloxacilin dobře proniká do mnoha tkání včetně kosti, do likvoru pouze při zánětlivých změnách mening. Vylučuje se převážně ledvinami (65–76 %) v nezměněné aktivní formě, v malé míře je exkretován ve žluči (1). Na paměti je třeba mít také fakt, že se jedná o antibiotikum penicilinového typu s možností zkřížené alergie s ostatními peniciliny. Flucloxacilin je stabilní v kyselém prostředí, proto je k dispozici perorální i intravenózní forma. Tento preparát je dobře snášen, jeho specifickým nežádoucím účinkem je hepatotoxicita, jejíž riziko se zvyšuje s věkem nebo po dlouhodobém podávání (1). Nespornou výhodou flucloxacilinu je možnost podávání těhotným a kojícím ženám.

Přestože indikace perorálního flucloxacilinu podle SPC jsou dosti rozsáhlé, podle našeho názoru dominantním použitím zůstává léčba infekcí kůže a měkkých tkání: furunkl, karbunkl, abscesy, impetigo, celulitida, posttraumatické infekce, infekce po chirurgických výkonech, po

popáleninách (Tab. 1). Tedy použití v takových indikacích, kdy předpokládáme nebo máme kultivací potvrzená etiologická agens: β -hemolytické streptokoky nebo *S. aureus*. Další infekce uvedené v SPC (infekce horních a dolních cest dýchacích, infekce močového a pohlavního ústrojí, střevní infekce a další) mají jiná antibiotika volby a podle našeho názoru použití flucloxacilinu v empirické terapii těchto infekcí není nezbytné.

Parenterální flucloxacilin představuje srovnatelnou alternativu k již známému a často používanému antibiotiku oxacilinu. Jeho výhodou je další sérový poločas, proto může být podáván oproti oxacilinu i v delším časovém intervalu: nejen po 6, ale i po 8 hodinách (2), což může být pro ošetřující personál výhodné. V intravenózní formě je flucloxacilin indikován k léčbě závažných stafylokokových nebo smíšených stafylo-streptokokových infekcí: závažných infekcí kůže a měkkých tkání (abscesy, flegmóny, infikované popáleniny, impetigo), infekcí dolních dýchacích cest (pneumonie, bronchopneumonie, plicní absces), infekcí kostí a kloubů (osteomyelitida a artritida), infekce krevního řečiště včetně endokarditidy, sepse (Tab. 1). Toto antibiotikum je s dobrým efektem v naší nemocnici používáno prozatím převážně k terapii infekční endokarditidy a katetrových infekcí způsobených *S. aureus*.

Mecilinam

Toto betalaktamové antibiotikum patří spolu s nitrofurantoinem, trimetoprimem a fosfomycinem do skupiny přípravků k léčbě nekomplikovaných močových infekcí. Je k dispozici jako neaktivní proléčivo pivmecilinam, který se po perorálním podání v těle rychle hydrolyzuje na aktivní mecilinam. Chemickým složením se jedná o aminopenicilin, což přináší všechny jejich výhody i nevýhody, tedy rychlý baktericidní účinek, nízkou toxicitu, ale i zkříženou alergii s peniciliny (3). Od ostatních penicilinů se odlišuje ve vazebném místě na bakteriální buněčné stěně, z tohoto důvodu může být aktivní i na MDR bakteriální kmeny, kdy selhávají i rezervní antibiotika. Do jeho spektra účinku patří většina enterobakterií způsobujících komunitní infekce močových cest (*Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.) včetně kmenů produkujících širokospektré betalaktamázy. Vzhledem k nejistému účinku na skupinu *Proteus-Providencia* a na enterokoky je vhodné ověření vhodnosti podání kultivací a stanovením citlivosti.

Mecilinam je účinný v terapii nekomplikovaných infekcí dolních močových cest (3). Obrovskou výhodou tohoto antibiotika je možnost léčit cystitidy těhotných a kojících žen. Vzhledem k možnosti selekce rezistentních kmenů v průběhu terapie (a tím zvyšující se riziko selhání terapie) některé práce doporučují podávání vyšších dávek: preference 400 mg před 200 mg po 8 hodinách (4). Hansen et al. potvrdili dobrou účinnost v režimu tří denního podání intravenózního antibiotika a poté

Tab. 1. Základní charakteristika dostupných forem flucloxacilinu (1, 2)

	Flucloxacilin per os	Flucloxacilin i. v.
Dospělí a děti nad 12 let	500–1000 mg à 8 hod (max 3 g rozdělené à 6–8 hod)	1–2 g à 4–6–8 hod dle závažnosti infekce a tělesné hmotnosti
Děti do 12 let	50 mg/kg tělesné hmotnosti à 8 hod	50–100–200 mg/kg tělesné hmotnosti à 6–8 hod
Hlavní spektrum účinku	<i>Staphylococcus aureus</i> (β -hemolytické streptokoky)	<i>Staphylococcus aureus</i> (β -hemolytické streptokoky)
Hlavní indikace	Infekce kůže a měkkých tkání	Závažné stafylokokové infekce včetně endokarditidy a sepse (viz výše) – alternativa oxacilinu

použití mecilinamu jako step-down principu k doléčení febrilních infekcí močových cest provázených bakteremií (5). Ačkoliv některé současné práce naznačují také přijatelnou účinnost při léčbě akutní pyelonefritidy dospělých i dětí (6), v současných evropských postupech je doporučeno vyhnout se podávání, pokud nelze vyloučit pyelonefritidu vzhledem k nedostatečnému průniku mecilinamu do parenchymu ledviny (7). Toto antibiotikum v naší nemocnici s úspěchem využíváme ve vyšším dávkování 400 mg po 8 hodinách především k cílené terapii nekomplikované cystitidy při potvrzené laboratorní citlivosti původce.

Fosfomycin

Širokospektré antibiotikum fosfomycin je velmi staré léčivo, popsané již v roce 1969, které bylo pro český trh reinkarnováno v roce 2014. Patří do unikátní skupiny fosfonových antibiotik, která účinkují na bakteriální buněčné stěně, a vykazuje velmi dobrý účinek na enterobakterie včetně kmenů s produkcí betalaktamáz s rozšířeným spektrem (ESBL, AmpC) a dokonce i na kmeny bakterií produkující karbapenemázy (8). Podle studie z ČR vykazuje citlivost 95,8 % ESBL pozitivních klinických močových izolátů *Escherichia coli* (9). Fosfomycin má však mnohem širší spektrum účinku i na grampozitivní bakterie (*Staphylococcus aureus* včetně MRSA, streptokoky, enterokoky) a některé nefermentující tyčky (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*). Senzitivita těchto druhů bakterií je nejistá a je nutné ji potvrdit kultivací s laboratorním stanovením citlivosti. Fosfomycin není metabolizován a je vylučován močí v aktivní formě (10). Nežádoucí účinky jsou vzácné, má příznivý bezpečnostní profil.

V současnosti je v ČR k dispozici jako fosfomycin-trometamol ve formě granulí pro perorální suspenzi. Používá se k léčbě akutní nekomplikované cystitidy u dospělých a dospívajících žen a také jako perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty (Tab. 2). Průměrná koncentrace fosfomycinu v moči zůstává nad hraniční hodnotou MIC 128 µg/ml minimálně 24 hodin (10) a pro léčbu nekomplikovaných cystitid je určena jedna jediná dávka. Přestože SPC se

použití fosfomycinu pro léčbu infekcí močových cest u mužů (obecně považovanou za komplikovanou infekci) nedoporučuje, některé práce referují jeho účinek v léčbě komplikovaných včetně nemocničních infekcí močových cest v dávkovacím schématu tří dávek 1.–3.–5. den s velmi dobrými výsledky (11). Studie Fajfr at al. prováděná v českém prostředí ukázala 94,8% klinickou účinnost fosfomycinu u nekomplikovaných infekcí močových cest a 70,2% účinnost u komplikovaných infekcí, kdy nižší podíl selhání (bez účinku nebo relaps do tří měsíců) byl popsán při podání vícedávkového schématu (12). Perorální fosfomycin patří v naší nemocnici mezi oblíbená antibiotika vzhledem k jednoduchosti podání jedné dávky, léčba je úspěšná ve většině nekomplikovaných případů. Problematické zůstává jeho podání u cystitidy spojené s močovým katebrem, terapie cystitidy způsobené MDR bakteriemi, kdy podání tohoto antibiotika v jedné dávce nemusí být dostatečné ke zvládnutí infekce.

Nově je v ČR registrován a obchodován i intravenózní fosfomycin, který přináší mnoho nových možností. Díky malé molekule má rychlý a výborný průnik do většiny tkání těla, vysokých koncentrací je dosaženo v očích, kostech, svalech, kůži, podkoží, plicích, žluči i mozkomíšním moku při zánětu (13). Vzhledem k výbornému průniku do biofilmu je optimální volbou pro kombinační léčbu infekcí s podílem biofilmu (14). Jeho slabým místem je možný vznik rezistence v průběhu terapie selekcí méně citlivých až rezistentních mutantů. Proto by v intravenózní podobě nikdy neměl být podáván jako monoterapie, ale pouze v kombinaci. Pro tyto účely byl popsán synergický účinek s mnoha antibiotiky: meropenemem, piperacilin/tazobaktamem, některými cefalosporiny, kolistinem, ciprofloxacinem, tigecyklinem, oxacilinem, vankomycinem (14). Dobrá účinnost synergické kombinace přináší novou perspektivu v léčbě infekcí způsobených MDR patogeny (včetně *S. aureus* MRSA nebo některých kmenů MDR *P. aeruginosa*).

Denní dávka fosfomycinu se stanoví na základě indikace, závažnosti a místa infekce, citlivosti patogenů na fosfomycin (Tab. 3). Za pozornost ještě stojí vyšší obsah sodíku v antibiotiku: 1 g fosfomycinu obsahuje

Tab. 2. Základní charakteristika nových antibiotik pro léčbu močových infekcí (3,10)

	Mecilinam per os	Fosfomycin per os
Dospělí a děti nad 12 let	400 mg à 8–12 hodin	3 g jednorázově
Děti od 6 let	20–40 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená do 3 až 4 dávek	—
Hlavní spektrum účinku	Enterobakterie	Enterobakterie, <i>Enterococcus faecalis</i>
Indikace	Nekomplikovaná cystitida	Nekomplikovaná cystitida
Poznámka	Vhodné i pro těhotné a kojící ženy	Vhodné i pro těhotné a kojící ženy

Tab. 3. Základní charakteristika intravenózního fosfomycinu (13)

	Fosfomycin i. v.
Dospělí a dospívající (ve věku ≥ 12 let) (≥ 40 kg)	Startovací dávka 16 g dále 4 g à 8 h u méně závažných infekcí nebo 4 g à 6 h u meningitidy nebo 8 g à 8 h u závažných infekcí, špatně dostupných infekcí (CNS, absces, biofilm), patogeny s vyšší MIC (>16–32 mg/l), multirezistentní původci
Novorozenci, kojenci a děti ve věku < 12 let (< 40 kg)	100–400 mg/tělesné hmotnosti ve 2–4 dílčích dávkách v závislosti na věku
Hlavní spektrum účinku	Stafylokoky, streptokoky, enterokoky, enterobakterie, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Nutné in vitro potvrzení citlivosti!
Indikace	Komplikované infekce močových cest, infekční endokarditida, infekce kostí a kloubů, nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové, komplikovaná infekce kůže a měkkých tkání, meningitida, komplikované intraabdominální infekce, bakteriemie
Poznámka	Pro všechny věkové kategorie Vždy nutné v kombinaci s dalším účinným antibiotikem!

320 mg sodíku, což odpovídá 16 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku (13). Zajímavostí je také fakt, že při rekonstituci prášku fosfomycinu ve vodě pro injekce dochází k zahřátí roztoku, které může personál překvapit a zaskočit. Není však na překážku dalšímu ředění do 5–10% roztoku glukózy (vzhledem k vysokému obsahu sodíku není vhodné ředit ve fyziologickém roztoku).

Tento přípravek je registrován k terapii velkého množství infekcí: komplikované infekce močových cest, infekční endokarditidy, infekce kostí a kloubů, nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové, komplikované infekce kůže a měkkých tkání, meningitidy, komplikované intraabdominální infekce. Intravenózní fosfomycin nemá pro podání žádné věkové omezení: může být podáván od novorozence po dospělě. Prozatím s tímto antibiotikem nemáme mnoho zkušeností, ale pravděpodobně bude perspektivní v empirické kombinační terapii pacienta osídleného MDR enterobakteriemi, v kombinaci také v cílené terapii závažných infekcí a infekcí v obtížně dostupném terénu (kloubní, kostní, oční, chlopenní).

Ceftolozan/tazobaktam

Tento cefalosporin kombinovaný s osvědčeným inhibitorem betalaktamázy tazobaktamem je v ČR registrován a obchodován od roku 2017. Patří do skupiny betalaktamových antibiotik s rychlým baktericidním účinkem zaměřeným na *Pseudomonas aeruginosa* a gramnegativní tyčky. Tazobaktam do jisté míry chrání ceftolozan proti účinku širokospektrých betalaktamáz ESBL, v některých případech může být tato kombinace účinná i na MDR kmeny pseudomonád. Stafylokoky a streptokoky jsou přirozeně rezistentní, účinek na anaerobní bakterie je zanedbatelný (15).

Pro terapii je k dispozici pouze v intravenózní formě, která obsahuje 1 g ceftolozanu a 0,5 g tazobaktamu. Obě složky jsou eliminovány ledvinami, proto by dávka antibiotika měla být redukována při významném snížení renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min). Tak jako ostatní cefalosporiny má i ceftolozan/tazobaktam výborný bezpečnostní profil, nepatří mezi toxická léčiva. Bezpečnost a účinnost u dětí zatím nebyla stanovena.

Ceftolozan/tazobaktam je indikován pro léčbu infekcí ledvin a močových cest, komplikovaných intraabdominálních infekcí (v kombinaci

s metronidazolem) a nozokomiálních pneumonie včetně pneumonií spojených s umělou plicní ventilací (Tab. 4). Přestože účinkuje také na enterobakterie, jeho nespornou předností je protipseudomonádový účinek. Některé práce poukazují také na jeho dobrou účinnost v léčbě infekce kůže a měkkých tkání, infekcí kostí a kloubů způsobené MDR *P. aeruginosa* (16,17), pseudomonádových infekcí krevního řečiště (18). Americké IDSA guidelines toto antibiotikum doporučují při léčbě ventilátorové pneumonie způsobené *P. aeruginosa* (19) a obtížně léčitelných pseudomonádových infekcí (20). Toto antibiotikum bylo po dlouhou dobu v ČR nedostupné, proto i naše zkušenosti jsou omezené. V naší nemocnici bylo několikrát úspěšně použito v terapii závažných pseudomonádových infekcí (včetně sepse), při potvrzené citlivosti i u MDR kmenů. Toto antibiotikum se ukázalo být účinné i u léčby infekcí pacientů v neutropenii.

Ceftazidim/avibaktam

Kombinace známého cefalosporinu III. generace ceftazidimu s novým inhibitorem betalaktamázy nebetalaktamového typu avibaktamem je v ČR registrována a obchodována od roku 2019. Ceftazidim je zacílen na gramnegativní tyčky a *P. aeruginosa*, není účinný nebo má malou účinnost proti většině grampozitivních a anaerobních mikroorganismů. Tento přípravek přinesl do terapie nový typ inhibitoru betalaktamázy, který má rozšířené spektrum účinnosti: inhibuje nejen širokospektré betalaktamázy ESBL, AmpC, ale i na některé typy karbapenemáz (KPC a OXA-48) (21).

Intravenózní forma obsahuje 2 g ceftazidimu a 0,5 g avibaktamu, má dobrý bezpečnostní profil, je dobře tolerována, nežádoucí účinky odpovídají ceftazidimu samotnému a nejsou časté. Vzhledem k tomu, že obě složky se vylučují renálně, je nutné dávku redukovat při zhoršené funkci ledvin při clearance kreatininu < 50 ml/min (21).

Toto antibiotikum je registrováno pro léčbu komplikovaných infekcí ledvin a močových cest, komplikovaných intraabdominálních infekcí (v případné kombinaci s antibiotiky pro anaerobní a grampozitivní spektrum), nozokomiální pneumonie včetně pneumonie spojené s umělou plicní ventilací (případně v kombinaci s antibiotiky k léčbě grampozitivních bakterií) pro děti od 3 měsíců a dospělé pacienty (Tab. 4). Významným přínosem je fakt, že tento přípravek je možný užít

Tab. 4. Základní charakteristika nových kombinací cefalosporinů s inhibitory betalaktamázy (15, 21)

	Ceftolozan/tazobaktam i. v.	Ceftazidim/avibaktam i. v.
Dospělí	1,5–3 g à 8 hodin (60 min infuze)	2,5 g à 8 hodin (120 min infuze)
Děti	nestanoveno	3–5 měsíců 40 mg/kg + 10 mg/kg à 8 hodin (120 min infuze)
		6 měsíců – 17 let 50 mg/kg + 12,5 mg/kg (120 min infuze)
Hlavní spektrum účinku	Enterobakterie včetně ESBL +, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Enterobakterie včetně ESBL +, AmpC+, karbapenemáza (viz výše) +, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Indikace	Komplikované infekce ledvin a močových cest Komplikované intraabdominální infekce (+ metronidazol) Nozokomiální pneumonie	Komplikované infekce ledvin a močových cest Komplikované intraabdominální infekce (+ metronidazol) Nozokomiální pneumonie Ostatní infekce s omezenými léčebnými možnostmi
Výjimečná vlastnost	Účinek i na multirezistentní <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Účinek i na některé enterobakterie rezistentní ke karbapenemům

v terapii všech infekcí vyvolaných gramnegativními mikroorganismy u pacientů s omezenými léčebnými možnostmi (21). V literatuře jsou publikovány kauzistiky úspěšné léčby infekce kůže měkkých tkání u popáleného pacienta způsobené MDR kmeny enterobakterií (22), sepse novorozence (23), osteomyelitidy, meningitidy a katérové infekce způsobené MDR *P. aeruginosa* (24). IDSA guidelines přidala ceftazidim/avibaktam do první linie léčby obtížně léčitelných pseudomonádových infekcí (19). Diakos et al. také doporučují ceftazidim/avibaktam jako dobrou volbu empirické terapie pro pacienty v riziku MDR gramnegativní infekce včetně enterobakterií produkujících karbapenemázu (mimo MBL) a MDR *P. aeruginosa* (24). Toto antibiotikum bylo v naší nemocnici úspěšně použito k léčbě plicních infekcí způsobených ESBL-produkujícími enterobakteriemi, převážně *Klebsiella pneumoniae* (v několika případech i současně s *P. aeruginosa*) v situaci, kdy nebylo možno podat některý z karbapenemů (alergie, současné podávání valproátu). Dále jsme použili ceftazidim/avibaktam s dobrým efektem

v terapii nitrobršních infekcí komplikujících nekrotizující pankreatitidu, způsobených MDR karbapenem-rezistentními enterobakteriemi.

Závěr

Antibiotika dlouhodobě patří do skupiny léčiv, ve které se nové preparáty objevují zcela vzácně. Je to pravděpodobně způsobeno dlouhodobým podceňováním problému vzniku a šíření bakteriální rezistence a také malým zájmem o výzkum nových látek ze strany farmaceutických firem. To je způsobeno pravděpodobně vysokými náklady na preklinické a klinické zkoušení nových léčiv a malou návratností takto vynaložených financí. V současné době jsou nově v ČR registrována a obchodována další dvě antibiotika: imipenem/relebaktam a daptomycin, která přinášejí nové možnosti. Přesto však zůstává nezbytné při dodržení zásad správné antibiotické praxe umět plně využít potenciál stávajících antibiotik a také rychle rozeznat výhody a možnosti nových preparátů.

LITERATURA

- Summary of Product Characteristic: Flucloxacilina Azevedos, on-line dostupné z FLUCLOXACILINA AZEVEDOS, 500MG CPS DUR 24, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
- Summary of Product Characteristic: Flucloxacillin FRESENIUS KABI, on-line dostupné z FLUCLOXACILLIN FRESENIUS KABI, 2G INJ/INF PLV SOL 10, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
- Summary of Product Characteristic: Pivnorm, on-line dostupné z PIVINORM, 200MG TBL FLM 9 I, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
- Pinart M, Kranz J, Jensen K et al. Optimal dosage and duration of pivmecillinam treatment for uncomplicated lower urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis, *Int J Inf Dis*, 2017, Vol. 58:96-109.
- Hansen BÅ, Grude N, Lindbæk M et al. The efficacy of pivmecillinam in oral step-down treatment in hospitalised patients with E. coli bacteremic urinary tract infection; a single-arm, uncontrolled treatment study. *BMC Infect Dis* 2022, 22:478.
- Jansäker F. Mecillinam for the treatment of acute pyelonephritis and bacteremia caused by Enterobacteriaceae: a literature review, *Infect Drug Resist*. 2018 May 24;11:761-771.
- Bonkar G, Bartoletti R, Bruyère F et al. EAU Guidelines on urological infections, dostupné z <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf>
- Gupta V, Rani H, Singla N et al. Determination of Extended-Spectrum- β -Lactamases and AmpC production in uropathogenic isolates of Escherichia coli and susceptibility to Fosfomycin. *J Lab Physicians* 2013;5(2):90-93.
- Fajfr M, Iouda M, Paterová P et al. The susceptibility to fosfomycin of Gram-negative bacteria isolates from urinary tract infection in the Czech Republic: data from a unicentric study, *BMC Urol* 2017 Apr 26;17(1):33.
- Summary of Product Characteristic: Urifos, on-line dostupné z URIFOS, 3G POR GRA SOL 1, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
- Qiao LD, Zheng B, Chen S et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open* 2013;3(12):e004157.
- Fajfr M, Balik M, Cermakova E, Bostik P. Effective Treatment for Uncomplicated Urinary Tract Infections with Oral Fosfomycin, Single Center Four Year Retrospective Study. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Aug 13;9(8):511.
- Summary of Product Characteristic: Fomicyt, on-line dostupné z FOMICYT, 40MG/ML INF PLV SOL 10X4G, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomycin, *Clinical Microbiology Reviews* 2016, Vol. 29, No. 2.
- Summary of Product Characteristic: Zerbaxa, on-line dostupné z www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_cs.pdf
- Lipový B, Hanslianová M, Kaloudova Y et al. Ceftolozan/tazobaktam v terapii multifokální infekce způsobené multirezistentním kmenem *Pseudomonas aeruginosa* u těžce popáleného pacienta, *Klin Farmakol Farm* 2019;33(3):41-45.
- Maraolo AE, Mazzitelli M, Trecarichi EM et al. Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review of its efficacy and safety for off-label indications, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020; 55(3).
- Skoglund E, Ledesma KR, Lasco TM et al. Ceftolozane/tazobactam activity against meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection isolates. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Dec;11:154-155.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA et al. Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTRP, *aeruginosa*) online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amrguidance/>. Infectious Diseases Society of America 2022 Last updated March 7, 2022.
- Summary of Product Characteristic: Zavicefta, on-line dostupné z ZAVICEFTA, 2G/0,5G INF PLV CSL 10, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
- Hladík M, Lipový B, Hanslianová M et al. Ceftazidim/avibaktam v terapii infekčních komplikací kriticky popáleného pacienta s inhalačním traumatem, *Klin Farmakol Farm* 2020;34(4):175-178.
- Wiedermannová H, Zárubová P, Adámková V, et al. Ceftazidim/avibaktam v léčbě gramnegativní nozokomiální sepse u nezralého novorozence, *Pediatr. praxi* 2020; 21(6):426-428.
- Daikos DL, Cunha CA, Rossolini GM et al. Review of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Antibiotics* 2021,10(9),1126.