

Základy antimikrobní terapie 2023

1) Z historie chemoterapie a používání antibiotik

1.1. Vymezení pojmů antibiotikum a chemoterapeutikum

- Kdo je autorem pojmu antibiotikum
- Co zahrnuje pojem antimikrobikum z pohledu pokrytí různých skupin mikroorganismů

Znát a umět vysvětlit pojmy:

- Pojmy dezinficiens, antiseptikum
- Pojmy -statický vs -cidní
- Léčba, profylaxe (širší význam) + perioperační profylaxe, metafylaxe
- MIC (minimální inhibiční koncentrace, z EN Minimum Inhibitory Concentration)
- MBC (minimální baktericidní koncentrace, z EN Minimum Bactericidal Concentration)
- MPC (mutačně prevenční koncentrace, z EN Mutation Prevention Concentration)
- MSW (mutačně selekční okno, z EN Mutation selection Window)
- Hraniční hodnota:
 - o Tzv. CBP Clinical breakpoint vs ECOFF (Epidemiological cut off value)
 - o Rozdíl mezi klinickým (CBP) a epidemiologickým (ECOFF), účel jejich stanovení, kde lze nalézt informace

1.2. Historie chemoterapie

- Etapy, významné objevy (jen rámcově)
- Podíl CZ v rámci historických milníků (příklady)

1.3. Historie antibiotické terapie (až po současnost – nová antimikrobika)

- **Nová antimikrobika v humánní medicíně – update 2023** (zejména snímky 7, 9-18, 20-25, 26-29, 31-33);
- **Nová antimikrobika veterinární** – viz v přednášce **ATB-1 z historie chemoterapie a používání ...** (snímek 22)

Návodné otázky např.:

- Kde lze nalézt nejaktuálnější info o nově zaváděných léčivých látkách (US, EU)
- Být schopen uvést příklady nových konkrétních látek s velkým významem pro léčbu onemocnění, které činí velké ztráty na zdraví/životech:
 - o antituberkulotikum zavedené do praxe v poslední době
 - o antivirotikum proti chřipce A a B zavedeného do praxe (s novým mechanismem účinku)
 - o antivirotikum, původně neschválené proti koronaviru, ale v současnosti proti němu používané
 - o anti MRSA antibiotika (zejména nová antibiotika)
 - o anti ESBL (kombinace) – zejména nová antibiotika
- K jakému poznatku, kromě léčby může vést objev nového antibiotika (např. ve vztahu ke skupině kam taková látka patří, či příbuznosti s vybranými látkami)

2) Mechanismy účinku antimikrobních látek

- Popis jednotlivých mechanismů s příklady antimikrobik a schopností vysvětlit princip/podstatu základních mechanismů

2.1. Antibakteriální látky

- 2.1.1. Inhibice syntézy buněčné stěny
- 2.1.2. Poškození syntézy cytoplazmatické membrány
- 2.1.3. Inhibice proteosyntézy
- 2.1.4. Porucha syntézy nukleových kyselin
- 2.1.5. Antagonismus a kompetitivní inhibice

Návodné otázky např.

Ke každému mechanismu být schopen uvést antimikrobika a vysvětlení (klíčové téma předmětu!)

2.2 Antimykotika

- 2.2.1 Mechanizmy účinku
- 2.2.2 Pojmy:
 - 2.2.2.1 MEC = Minimální efektivní koncentrace
 - 2.2.2.2 PAFE = Postantifungální efekt
- 2.2.3 Skupiny antimykotik dle mechanismu účinku
- 2.2.4 Mechanizmy rezistence na vybrané skupiny antimykotik
- 2.2.5 Odběry vzorků k dg mykóz – základní pravidla

Návodné otázky např.

- systémová a lokální antimykotika – úskalí jejich použití
- ovlivnění hormonální balance, jaké látky, jaké hormony
- příklad antimykotik, která mají i antibiotické účinky
- v jakých léčivých přípravcích (vyber ze skupin systémové, lokální a z nich dále podrobněji) se často setkáváme s kombinací antimykotika a antibiotika a proč

2.3 Antituberkulotika

- 2.3.1 Esenciální antituberkulotika a jejich charakteristika
Antituberkulotika druhé volby
- 2.3.2 Typy terapie
- 2.3.3 Rezistence (vysvětlení MDR, XDR, TDR ...)
- 2.3.4 Rámcově možnosti vyšetřování, včetně vyšetření AMR

Návodné otázky např.

- situace s TB v rámci EU – kde lze nalézt informace,
- situace v ČR (přibližně počet pozitivních na 100tis obyv v posledních letech),
- který patogen a který typ TB převažuje mezi mykobakterii vyvolávajícími onemocnění lidí
- uveď příklad některého z tzv. atypických mykobakterií
- uveď příklad ko-infekce TB a ...doplň
- jaké antimikrobikum bývá stěžejně testováno souběžně s testem detekujícím pozitivitu TB

- vyjmenuj antituberkulotika základní (esenciální, první volba)
- uveď příklady antimikrobik, která lze řadit mezi léky druhé volby (viz též tab snímek 23), která lze použít pro léčbu MDR-TB
- uveď příklady recentních rychlotestů na TB
-

2.4 Antivirotika

- 2.4.1 Mechanizmy účinku virostatik
- 2.4.2 Metody používané pro hodnocení účinků antivirotik (snímek 9)
- 2.4.3 Základní info o imunomodulátorech
- 2.4.4 Základní rozdělení dle skupin virů, proti kterým působí a příklady virostatik

Návodné otázky např.

- Vyjmenuj základní principy/mechanizmy účinku virostatik a základní skupiny antivirotik s danými mechanizmy účinku
- Kde lze najít klasifikaci virů dle mechanismů účinku s pravidelnou každoroční aktualizací (dle kódů)
- Existuje mezi antivirotiky skupina, kde je pro vlastní účinek potřebná aktivace léčivé látky (fosforylace na nukleosid 3P)
- V terapii HIV dnes převažují individuální látky nebo kombinace
- Uveď antivirotika účinkující proti virům chřipky **A a B** a cíl jejich působení (viz např. snímek 49)

3) Rezistence na antimikrobní látky – pohled mechanismů

3.1. Primární (přirozená) rezistence

3.2. **Sekundární (získaná) rezistence**

Vysvětlení pojmů a schopnost uvést konkrétní příklady

3.2.1. Permanentní rezistence

3.2.2. Postupně mizící rezistence (Welchův fenomén)

3.2.3. **Získaná rezistence typy dle rychlosti a stupně** (důležité, včetně vysvětlení)

3.2.4. **Ko-selekce (ko-rezistence)** (důležité, včetně vysvětlení (příklady) a dopadů)

3.2.5. **Zkřížená rezistence** (důležité, vysvětlení (příklady) a vysvětlení rozdílu zkřížená rezistence vs ko-rezistence)

3.2.6. Faktory, které ovlivňují AMR

Návodné otázky např.

Vysvětlit rozdíl mezi ko-rezistencí a zkříženou rezistencí.

Jaké látky mohou ko-selektovat rezistenci kromě vlastních antibiotik

Co znamená získaná rezistence

Proč se penicilinovému typu vzniku rezistence říká vícestupňová (popiš postupný vznik)

Proč se streptomycinovému typu říká jednostupňová (popiš skokový vznik)

3.3. Mechanismy rezistence

Vysvětlení pojmů a schopnost uvést konkrétní příklady

3.3.1. Změna cílové struktury působení antibiotika

3.3.2. Impermeabilita

3.3.2.1. Efflux jako důležitá součást AMR nejen k “pravým antimikrobikům“

3.3.3. Produkce inaktivačních enzymů

3.3.4. Hyperprodukce cílové struktury

3.4. Mechanismy rezistence dle skupin antimikrobik

Návodné otázky např.

Uveď ke každému mechanismu rezistence konkrétní příklad

Vysvětli pojmy ESBL a AmpC

Uveď velmi častý mechanismus rezistence na aminoglykosidy

Vysvětli pojem efflux a uveď rozdíl oproti nepropustnosti (impermeabilitě)

4) Rezistence na antimikrobní látky – pohled genetiky a přenosu rezistence

4.1. Fenotypická adaptace

4.2. Genetické změny

4.2.1. Chromozomální

4.2.2. Extrachromozomální (včetně vysvětlení pojmů plazmid, MGE, transpozon, genová kazeta, inserční sekvence apod.; schopnost popsat níže uvedené mechanismy a jejich principy)

4.2.2.1. Konjugace

4.2.2.2. Transdukce

4.2.2.3. Transformace

4.3. Rezistentní mutanty a další změny, které ovlivňují atb terapii

Návodné otázky např.

Plazmidy, jaké geny kromě AMR mohou přenášet a proč je to důležité (viz též ko-selekce rezistence, těžké kovy, dezinfekční látky, faktory virulence a „host“ faktory)

Kde je v lidském těle významný „hot spot“ pro přenos genů rezistence a proč

Vysvětli význam *Cl. difficile* v přenosu AMR

5) Rezistence z hlediska terapie v humánní medicíně - komunity a nemocniční prostředí

5.1. Komunity

- Vysvětlení pojmu, příklady nejčastějších komunitních infekcí, kdy používána antimikrobika
- Doporučené postupy – dle skupin antimikrobik, dle typu infekcí (respirační, močové), rámcově znát jejich existenci => viz web stránky ČLS JEP (<http://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>)

Návodné otázky např.

Která antibiotika jsou nejvíce předepisována v komunitní praxi

Proč není vhodné používat jako lék první volby makrolid u tonsilitidy vyvolané *Str. pyogenes* a kdy je naopak možné jej použít

Co patří do kvalitní klinické diagnostiky s ohledem na AMR

Jaká je kategorizace antibiotik v humánní oblasti a proč (volná a vázaná)

5.2. Nozokomiální nákazy a jejich terapie

- Příklady nozokomiálních nákaz dle typu infekcí/postižených orgán soustav
- Příklady nejčastějších původců nozokomiálních infekcí
- Příklady antimikrobik, které je možno na tyto infekce použít

Návodné otázky např.

Vysvětlit pojem nozokomiální infekce

Vyjmenovat typy nemocničních infekcí

Uvést závažné původce a být schopen zdůvodnit, proč jsou tak zásadní (viz např. snímek 27, případně snímky 32,42,50)

Jaké izoláty monitoruje EARS-net (dle zdroje vzorků) - viz název snímku 27

Uvést příklady, kde lze hledat informace pro ČR pro Evropu

Uvést příklady s jakými katetry bývají spojené které typy nemocničních infekcí

Která antimikrobika se často používají pro léčbu nozokomiálních infekcí

Proč a pro které infekce je důležitý kolistin – např. snímek 28

6) Oblast veterinární medicíny – antimikrobika – používání – aktivity proti AMR

(projít ppt, znát základní pojmy, zejména:

- indikační omezení, pro jaké látky,
- antibiotické stimulatory růstu – příklady (viz také kapitola 9)
- Význam zkratk MRL (Maximální Limit Reziduí) – k čemu slouží, OL (ochranná lhůta, co to znamená, k čemu slouží), ADI (Acceptable Daily Intake) – přijatelný denní příjem ... proč se stanovují a k čemu slouží (umět vysvětlit)

Návodné otázky např.

Které 3 základní oblasti zahrnuje pojem „jedno zdraví“

Které 3 organizace se věnují mimo jiné i AMR a patří do tzv. tripartity

Jaké jsou programy sledování AMR ve veterinární oblasti (monitoring indikátorových /zoonotických) vs monitoring cílových patogenů

Vysvětlí pojmy a rozdíly mezi nimi: rezidua antibiotik – rezistence vůči antimikrobikům ve vztahu k bezpečnosti potravin pro zdraví lidí

7) Laboratorní kontrola antimikrobní terapie

7.1. Diluční metody

7.1.1. Agarová diluční metoda

7.1.2. Diluční mikrometoda

7.2. Difúzní metody

7.2.1. Kvalitativní –disková difúzní metoda

7.2.2. Kvantitativní – E – test

7.3. Speciální metody

- Screeningový test - HLAR
- Cefoxitin (oxacilin) – MRSA
- Makro E-test GISA a GRSA
- Betalaktamázy (standardní testy, inducibilní BLA)
- ESBL testy (screen + konfirmace)
- Screen karbapenemázy
- D – zóny (inducibilní rezistence ke klindamycinu)
- Kolistin – vícenásobná rezistence *Klebsiella* spp. a *Pseudomonas aeruginosa*

Návodné otázky např.

Umět vysvětlit principy jak základních metod, tak metod speciálních

Vědět, které metody jsou kvalitativní a které kvantitativní a proč

Znát pojmy (E-TEST, D-zóny, GRSA, MRSA, HLAR, ESBL, inducibilní BLA – vědět jak se testují a u kterých bakterií!)

7.3.1 Genetické metody detekce rezistence (přednáška Dr. Prátové)

Návodné otázky např.

Často používané genotypové metody

Vysvětlit multiplex PCR a kde se používá

Princip Sangerova sekvenování

Real time PCR- princip a příklady aplikací z pohledu detekce rezistencí

DNA- mikroarray – čipy: princip a příklad aplikace

MALDI-TOF

Stále rutinně používaná sérologie (u jakého rezistentního patogena je používána jak sérologie (aglutinační test)- co jím detekují, tak rovněž PCR (k detekci genu – jakého např.)

7.4. Půdy, kmeny, reagentie a jejich kontrola kvality

7.5. Kombinace a interakce

Návodné otázky např.

Kontrola kvality, sbírkové kmeny, proč se QC dělá

Vědět, kde najít metodiky, interpretační kritéria (CBP, ECOFF), expertní pravidla:

[Více k aktualizacím a platným laboratorním metodám web EUCAST – např. pro bakterie](http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/)

http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/

České odborné překlady [vybraných dokumentů EUCAST](http://www.szu.cz/eucast-dokumenty) zde <http://www.szu.cz/eucast-dokumenty>

8) Vybrané patogeny a jejich citlivost a rezistence

8.1. Specifika vyšetření podle typů mikroorganismů

8.2. Specifika vyšetření u antimikrobních látek používaných pouze ve veterinární medicíně

9) Přehled antimikrobních látek dle farmakologické příslušnosti a aspekty využití přípravků v humánní a veterinární medicíně

Wordovský dokument (včetně odkazů na konci! => pro aktualizace a následné využití v praxi, pozor při vyhledávání přes ATC a ATC vet, že antimikrobika mohou být zahrnuta nejen ve skupinách systémových antimikrobik, ale i jako dermatologika, otologika, oftalmologika ... či vet intramamární ... atp.)

U každé skupiny atb je v ppt ve stručnosti shrnuto a uvedeno:

- a) spektrum působení
- b) mechanismus účinku
- c) rezistence
- d) kinetika
- e) použití
- f) toxicita
- g) kontraindikace
- h) interakce

- 9-1 Peniciliny
- 9-2 Cefalosporiny
- 9-3 Ostatní betalaktamy + inhibitory betalaktamáz
- 9-4 Cykloserin, amfenikoly, tetracykliny
- 9-5 Polypeptidy, glykopeptidy, aminoglykosidy
- 9-6 Aminocyklitoly, makrolidy, linkosamidy
- 9-7 Ansamyciny, bambermyciny, peptolidy, diterpeny
- 9-8 Sulfonamidy, diaminopyrimidiny
- 9-9 Chinolony

Návodné otázky např.

U všech skupin být schopen přiřadit mechanismus účinku, příklad mechanismu rezistence, být schopen přiřadit do skupin zástupce a naopak uvést příklady antibiotik pro výše uvedené skupiny.

Významné vlastnosti a specifické nežádoucí účinky (např. anafylaxe, kde typické; fotosenzitivita, kde typické, ototoxicita, kde typické, poškození zubů a problémy s osifikací dětí/mláďata, poškození chrupavek a kloubů mláďata/děti), specifické fenomény (Gray syndrom, aplastická anemie), silné interakce s alkoholem, silná interakce s perorálními kontraceptivy. Které látky kontraindikovány pro těhotné a děti.

10) Zásady antimikrobní terapie

- 10.1. Proč a kdy podat antibiotika (znát obecné principy!)
(informativně v současnosti platné konsensy používání atb nebo léčby bakteriálních infekcí)
- 10.2. Volba antibiotik (co je pro volbu podstatné- znát principy)
- 10.3. Farmakokinetika antimikrobních preparátů – vyjmenovat a vysvětlit základní PK parametry !
- 10.4. Lékové formy a aplikace (informativně)
- 10.5. Kombinace antimikrobních preparátů (znát pojmy synergie, adice, antagonismus, indiference, příklady skupiny, které lze a nelze kombinovat)
- 10.6. Profylaxe, metafylaxe, perioperační profylaxe, terapeutické používání antimikrobik

11) Antibiotická politika v humánní a veterinární medicíně

- Existence Národního antibiotického programu a Akčního plánu – co to znamená ...
- Humánní medicína ATM volná a vázaná, veterinární medicína – indikační omezení
- Antibiotická střediska humánní medicína (str.5 dokumentu NÁRODNÍ ATB PROGRAM ČR)
- Rámcová znalost 6 hlavních oblastí AP
- Vědět, že existují surveillance spotřeb antimikrobik (veterina, humán),
- Vědět, že se monitoruje AMR (humán, EARS-net, jaké vzorky se odebírají), příklady patogenů (i viz výše nozokomiál inf);
- Vědět že ve vet se monitorují zoonotické/indikátorové (příklad zoonotických; příklad indikátorové bakterie) od jakých zvířat/masa z jakých zvířat; vědět, že v ČR máme i monitoring rezistencí cílových vet patogenů (skot, prasata, drůbež)

12) Nežádoucí účinky při užití antimikrobních preparátů

- 12.1 **Toxicita** (umět pojmenovat typy a uvést k nim příklady konkrétních antibiotik)
- 12.2 **Antibiotika v těhotenství**
 - Kategorie dle FDA pro léčiva (včetně ATM)
 - Podstatné info ke skupinám ATM- snímky 13- 18
 - Co ovlivňuje průnik placentou
- 12.3 **Specifika podávání antibiotik u novorozenců a dětí**
 - Která ATM kontraindikována u novorozenců
 - Proč se musí snižovat dávky zejména u novorozenců a kojenců,
 - Antibiotika a kojení
 - Výpočet dávky u dětí