

## Obsah

Dopad nadužívání antibiotik na stav bakteriální rezistence a potřeba vývoje antibiotik nových..... 1

# DOPAD NADUŽÍVÁNÍ ANTIBIOTIK NA STAV BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE A POTŘEBA VÝVOJE ANTIBIOTIK NOVÝCH

Aktualizace článku z FI 5/2011

Rezistencí bakterií k antibiotikům se odborníci z řad mikrobiologů i klinických lékařů zabývají zhruba již od poloviny minulého století, kdy bylo zahájeno léčebné používání penicilinu a dalších antibiotik. V té době byly v českých zemích zřizovány samostatné „penicilinové stanice“, předchůdci současných antibiotických středisek (AS), které měly sloužit k regulaci aplikace antibiotik a formulování prvních zásad antibiotické politiky.

V současné době je hlavní snahou antibiotické politiky vybrat pro léčbu dané bakteriální infekce tzv. „antibiotikum první volby“, které ve srovnání s ostatními má nejvyšší účinnost na původce infekce a současně co možná nejnižší vliv na stimulaci rezistence mikrobů, zajistit výdej antibiotik pouze na lékařský předpis, cílenou aplikaci antibiotika po kultivačně ověřeném etiologickém původci případné infekce a jeho citlivosti k antibiotikům a vyčlenit skupiny vázaných antibiotik, vydávaných pouze po konzultaci s AS. Faktem je, že díky této praxi patřila ČR do počátku 90. let minulého století v rámci Evropy k lokalitám s poměrně nízkou spotřebou antibiotik a do konce 90. let přetrvávala také nízká prevalence rezistentních bakteriálních původců infekcí. Ke změně došlo před třiceti lety po pádu železné opony, kdy jsme se otevřeli okolnímu světu, v lékařské praxi se objevila řada pro nás dosud nedostupných antibiotik, jejichž následně nadužívání pro léčbu a profylaxi v humánní i veterinární medicíně postupně přineslo nárůst bakteriální rezistence. Svůj negativní podíl nese i marketingová činnost některých farmaceutických firem. Čím častěji jsou antibiotika předepisována, tím větší je riziko výskytu infekcí vyvolaných odolnými původci, a to nejenom v nemocnicích, ale také v běžné ambulantní praxi v ordinacích primární péče a specialistů.

Existují nesporné důkazy o korelaci spotřeby antibiotik a následném vzestupu rezistence některých bakteriálních druhů (např. makrolidy/azalidy a *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, potencované aminopeniciliny a *Haemophilus influenzae*, fluorochinolony a cefalosporiny vyšších generací a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* produkující širokospektrou  $\beta$ -laktamázu, methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, glykopeptidy a *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, karbapenemy a *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* produkující metalo-beta-laktamázy a karbapenemázy). Koncem 20. století nejen u nás, ale celosvětově vznikla oprávněná obava ze ztráty

účinnosti této skupiny léků a tím potřeba vyvíjet antibiotika nová, účinná proti současným multirezistentním či panrezistentním bakteriím. Ztráta účinnosti antibiotik je v rámci Evropy i celosvětově natolik alarmující skutečností, že se stává i předmětem politických rozhodnutí na globální úrovni. Důkazem toho je vyhlášení dne 18. listopadu jako Evropského antibiotického dne a Světového antibiotického týdne pořádaného Světovou zdravotnickou organizací (WHO) v druhé polovině listopadu. Projekt EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), koordinovaný Evropským centrem pro prevenci a kontrolu infekčních onemocnění (ECDC), rutinně shromažďuje a analyzuje informace o aktuálním stavu antibiotické rezistence a jejích trendech u vybraných klinicky významných, invazivních bakterií.

Vzhledem k tomu, že antimikrobní rezistence (AMR) se stala v průběhu let globální hrozbou, koordinace přístupu k řešení této závažné hrozby pro ochranu veřejného zdraví se ujala WHO a vyzvala jednotlivé státy k tvorbě národních antibiotických programů a jejich akčních plánů proti AMR, založených na principu jednoho zdraví, pokrývajících aspekty ochrany veřejného zdraví, zdraví zvířat i ochrany životního prostředí před dopady této hrozby.

Součástí vládou ČR schváleného a aktuálně platného Akčního plánu Národního antibiotického programu ČR pro období 2019-22 je i inovace systému rutinní surveillance antimikrobní rezistence odpovídající hlavním epidemiologickým hrozbám. Součástí systému surveillance antimikrobní rezistence v ČR je zajištění kontinuálního dohledu v národních i mezinárodních projektech. Národní referenční laboratoř (NRL) pro antibiotika je národním koordinátorem EARS-Net a dále také periodické surveillance prováděné podle vlastní metodiky sběru a zpracování dat ve spolupráci s Pracovní skupinou pro monitorování rezistence (PSMR). Surveillance antibiotické rezistence se orientuje na molekulární dohled, tedy na detailní molekulárně-epidemiologickou analýzu kmenů pomocí celogenomové sekvenace. EARS-Net je síť, kde od roku 2018 tato rutinní periodická molekulární surveillance probíhá. Předpokladem realizace na národní úrovni je pak zajištění dostatečné personální a technické kapacity NRL pro antibiotika a Centra epidemiologie a mikrobiologie Státního zdravotního ústavu (CEM SZÚ), spolu s odpovídající finanční podporou programů surveillance s kapacitou odpovídající požadavkům ECDC.

Potřebu vývoje nových antibiotik si tedy vyžádaly nově a stále častěji se vyskytující rezistentní bakteriální druhy, jako jsou methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomycin-rezistentní *enterokoky* (VRE), penicilin-rezistentní *pneumokoky*, původci nozokomiálních infekcí z řad gram-negativních bakterií (včetně producentů širokospektrých beta-laktamáz/ESBL – extended-spectrum beta-lactamase, metalo-beta-laktamáz a karbapenemáz) – za všechny lze jmenovat *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* a další.

**Na tomto místě je nutné zdůraznit, že pouhý kultivační nálezh znamená důvod k aplikaci antibiotika. Vždy je nutný klinický a laboratorní korelát.**

WHO označila antimikrobní rezistenci za jednu z největších globálních hrozeb pro veřejné zdraví v současné době a její řešení za jednu z hlavních priorit na celosvětové úrovni. Situaci komplikuje i fakt, že vývoj nových antibiotik stagnuje a v budoucnu se tak bakteriální infekce mohou znovu stát významnou příčinou úmrtí. Účinná antibiotika jsou nepostradatelnou součástí konceptu moderní medicíny. Hrají důležitou roli v prevenci případných bakteriálních komplikací u řady chirurgických výkonů, jsou nezbytná v oborech, kde infekce může mít fatální důsledky, např. neonatologie, onkologie a intenzivní péče. Bakterie rezistentní k antibiotikům se šíří stejně jako bakterie k antibiotikům vnímavé. Znamená to, že se přenáší mezi lidmi, zvířaty, potravinami a prostředím. Tato vzájemná provázanost podmiňuje interdisciplinární přístup k řešení problému antibiotické rezistence. Je třeba, aby oba sektory, tj. humánní a veterinární medicíny, spolupracovaly a zabezpečily odpovědné používání antibiotik a preventivních opatření, která omezují potřebu antibiotik a šíření infekcí<sup>1/</sup>.

## Přehled „nových“ antibiotik cíleně aplikovaných v terapii infekcí způsobených multirezistentními kmeny podle původců

### 1. MRSA – Methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*

Mechanismus rezistence MRSA spočívá v přítomnosti *mecA* genu, který kóduje alteraci proteinu PBP<sub>2</sub> (penicilin binding protein – prakticky transpeptidáza, enzym nutný k tvorbě buněčné stěny/peptidoglykanu – jedinečné struktury prokaryot) na PBP<sub>2a</sub>, který antibiotikum (historicky methicilin, nyní oxacilin, a zároveň téměř všechna ostatní beta-laktamová antibiotika) nerozezná jako vazebné místo, nenaváže se a neúčinkuje<sup>2,3/</sup>.

K terapii infekcí způsobených MRSA se jako lék první volby užívá vankomycin, který pro svou velkou molekulu hůře proniká do plic a pro svou nefrotoxicitu jej nelze aplikovat pacientům s významnou renální insuficiencí. Dalšími zástupci glykopeptidových antibiotik s baktericidním účinkem vůči MRSA jsou *teikoplanin*, *dalbavancin* a *oritavancin*. Účinnost teikoplaninu v porovnání s vankomycinem při terapii MRSA bakteriemie je často diskutována, data získaná metaanalýzou z roku 2010 podpořila názor na srovnatelnost obou léčiv. Teikoplanin má ale menší nefrotoxicitu při dodržení maximální dávky 800 mg/den<sup>4,5/</sup>. Pro jeho vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny se obvykle podávají tři nasycovací dávky a zahájí se monitoring sérových koncentrací, které by se měly pohybovat v rozmezí 20–60 µg/ml.

U pacientů s významnou renální insuficiencí se používá linezolid – antibiotikum ze skupiny oxazolidinonů známých již od 70. let minulého století, dostupný v parenterální i perorální formě a působící rovněž na VRSA (vankomycin-rezistentní *Staphylococcus aureus*), VRE (vankomycin-rezistentní *Enterococcus faecalis*). Ve svém spektru nezahrnuje gram-negativní bakterie<sup>6/</sup>. K terapii závažných infekcí kůže a měkkých tkání (SSTI) je v ČR schválen *tedizolid*, antibiotikum příbuzné linezolidu, které díky strukturálním změnám v molekule účinkuje i na kmeny rezistentní vůči linezolidu<sup>7/</sup>. S jeho používáním však stále nejsou velké klinické zkušenosti.

Dalším antibiotikem k terapii infekcí způsobených MRSA je *tigecyklin* – antibiotikum ze skupiny glycylycyklinů, odvozených od minocyklinu, navazujícího na vývojovou řadu tetracyklinů. Svým spektrem účinku pokrývá gram-pozitivní koky, anaeroby a gram-negativní tyčinky s výjimkou rodu *Pseudomonas*, *Proteus* a *Providentia*. Je dostupný jen pro parenterální podání a je indikován v léčbě nitrobřišních infekcí, komplikovaných SSTI a nozokomiálních pneumonií. Použití k léčbě invazivních infekcí MRSA je kontroverzní, protože při standardním dávkování dosahuje nízkých sérových koncentrací<sup>8/</sup>.

Zdálo by se až paradoxní, že k terapii infekcí etiologie MRSA lze použít cefalosporin *ceftarolin*, který by obecně jako zástupce beta-laktamových antibiotik patřil k neúčinným. Baktericidní ceftarolin se řadí do 5. generace cefalosporinů, má *in vitro* účinek na MRSA, VISA (vankomycin-intermediárně citlivé stafylokoky), hVISA, VRSA i na gramnegativní bakterie. Aktivita proti MRSA je dána jeho afinitou k PBP<sub>2a</sub>, kde působí změny v konformaci aktivních molekul a blokuje enzymatickou aktivitu<sup>9/</sup>. V ČR je schválen k terapii SSTI způsobených MRSA a komunitní pneumonie.

Ze skupiny cyklických lipopeptidů, účinkujících pouze na gram-pozitivní bakterie, včetně MRSA, a na stafylokoky se sníženou citlivostí k vankomycinu<sup>10,11/</sup>, je používán *daptomycin*.

Působí rychle, baktericidně, účinkuje na buňky v klidovém stadiu a dobře proniká do biofilmu. Vzácný vznik rezistence je spojen se spontánními mutacemi; citlivost kmenů se snižuje také při prodloužené terapii<sup>12,13/</sup>. Daptomycin je indikován u SSTI a v kombináční terapii se objevuje v doporučeném postupu pro léčbu stafylokokové pravostranné infekční endokarditidy<sup>14/</sup>. Naopak není vhodný pro terapii pneumonie, neboť je inaktivován surfaktantem. Při podávání je nutno sledovat aktivitu kreatinkinázy, může totiž způsobit svalovou slabost až rhabdomyolýzu. Daptomycin je dobře tolerován v dávce 4–6 mg/kg jednou denně.

K dlouhodobé terapii infekcí MRSA je vhodný především *kotrimoxazol*. Tento kombinovaný sulfonamidový přípravek inhibuje metabolismus kyseliny listové a syntézu DNA, proto je kontraindikován v těhotenství, při kojení a u dětí ve věku do 2 měsíců. Obvyklé dávkování je 960 mg dvakrát denně a je dostupný pro parenterální i perorální podání. V přípravcích určených k lokálnímu použití při lehkých kožních infekcích je obsažen mupirocin, který u bakterií inhibuje syntézu RNA a proteinů. Využívá se také k topické dekolonizaci nosičství MSSA (meticillin-susceptible *Staphylococcus aureus*) nebo MRSA, jeho účinnost je v obou případech shodná<sup>15/</sup>. Uvádí

se, že je dosahováno 90% úspěšnosti dekolonizace v prvním týdnu po léčbě, 60% úspěšnosti pak v delším časovém odstupu. Jeho použití ztrácí na významu pro narůstající rezistenci, která je plazmidově vázaná.

Jednou z dříve používaných látek s prokázanou antistafylokokovou aktivitou je kyselina fusidová<sup>16/</sup>. Jedná se o léčivo s nízkou toxicitou a jedinečným mechanismem účinku (působí proti elongačnímu faktoru G [EF-G]), které postrádá významnou křížovou rezistenci vůči jiným třídám antibakteriálních léčiv.

## 2. Multirezistentní gram-negativní bakterie čeledi *Enterobacteriaceae*

Čeď *Enterobacteriaceae* je heterogenní skupina široce se vyskytující v přírodě. Představuje asi 80% gram-negativních izolátů zahrnujících množství patogenů odpovědných za vznik přenosných onemocnění u lidí, včetně močových infekcí, pneumonie, průjmových onemocnění, meningitid, sepse a dalších. Bakteriální druhy nejčastěji napadající člověka jsou *Escherichia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Yersinia*, *Shigella* a *Salmonella*.

*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* a *Enterobacter cloacae* jsou nejčastějšími producenty širokospektré beta-laktamázy (ESBL) tvořené v důsledku nesprávné a nadbytečné aplikace především cefalosporinů a chinolonů. Cefalosporiny vyšších generací lze dnes dle nových poznatků s jistou mírou rizika selhání léčby použít, pokud kmen laboratorně vykazuje citlivost k některému z těchto léčiv. Kombinace stabilního cefalosporinu s tazobaktamem získává na významu odolností vůči některým producentům ESBL. Je třeba ale dodat, že byly zjištěny nemalé geografické rozdíly v jeho míře účinnosti, a proto je v antibiotické léčbě nezbytné vycházet z lokálních nebo aspoň národních dat.

Lékem volby zůstávají karbapenemy, čímž se dostáváme do začarovaného kruhu, neboť zástupci této čeledi bakterií si již vyvinuli schopnost tvořit karbapenamázy, které hydrolyzují většinu β-laktamových antibiotik, včetně karbapenemů<sup>17,18,19/</sup>. Léčba infekcí způsobených těmito bakteriálními izoláty je výrazně omezena, nejsou výjimkou ani kmeny rezistentní ke všem dostupným antibiotikům.

Dalšími léčebnými možnostmi k terapii infekcí způsobených ESBL producenty lze uvést již výše zmíněný tigecyklin, u karbapenem-rezistentních infekcí v kombinaci. Karbapenemy lze dále kombinovat s *kolistinem* nebo aminoglykosidy, případně využít trojkombinaci obsahující karbapenemy, která vykazuje lepší účinek než monoterapie kolistinem, tigecyklinem či *fosfomycinem*<sup>20,21/</sup>.

V průběhu posledních let se objevily nové terapeutické možnosti v podobě *ceftazidim/avibaktamu*, *meropenem/varobaktamu*, *ceftazolonu s tazobaktamem*, *plazomicinu* a *eravacyklinu*<sup>22/</sup>.

Ceftazidim/avibaktam je díky originální molekule inhibitoru beta-laktamázy účinný kromě producentů ESBL a dalších širokospektrých beta-laktamázy typu AmpC i na kmeny produkující některé druhy karbapenamáz. Tyto enzymy představují díky schopnosti inaktivovat rezervní a k účinku ostatních beta-laktamázy vysoce stabilní karbapenemy jeden z největších problémů pro současnou antibiotickou léčbu.

Ojedinelé vlastnosti avibaktamu využívají také jeho další kombinace např. s aztreonamem, který přináší odolnost vůči metalo-beta-laktamázám (MBL), a proto si ponechává účinnost in na MBL-produkující bakterie<sup>23/</sup>.

## 3. *Pseudomonas aeruginosa*

Jedná se primárně o bakterii přirozeně geneticky vybavenou rezistencí k řadě antibiotik, která se ještě potence selekčním tlakem aplikovaných antibiotik (nozokomiální infekce). V poslední době narůstá rezistence ke karbapenemům jednak kvůli produkci metalo-beta-laktamázy, (enzymů rozkládajících karbapenemová antibiotika), jednak aktivním efluxem, či snížením počtu porinů (proteinových kanálků ve stěně bakterie), díky čemuž antibiotikum nemůže vstupovat do buňky. Mnohdy tak stojíme před volbou vhodného antibiotika ke zvládnutí infekce způsobené takovýmto typem bakterie a k použití zbývá pouze kolistin (někdy amikacin), tedy nefrotoxická antibiotika s omezeným průnikem.

V současné době jsou u nás na trhu tři karbapenemová antibiotika: meropenem, meropenem v kombinaci s vaborbaktamem, imipenem cilastatin, imipenem cilastatin v kombinaci s relebaktamem a ertapenem, který je však na *Pseudomonas aeruginosa* neúčinný<sup>24/</sup>.

*Pseudomonas aeruginosa* je rezistentní vůči mnoha cefalosporinům s výjimkou zástupců III. generace ceftazidimu a méně účinného cefoperazonu či cefoperazon sulbaktamu, jehož použití u pseudomonádových infekcí však vyžaduje kombinaci s jinými antibiotiky. Pro ceftazidim je léčba multirezistentních infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* indikací volby. Obdobné spektrum účinku jako ceftazidim má i jediný zástupce IV. generace cefalosporinů cefepim<sup>25/</sup>.

**Závěrem** lze shrnout fakt, že stav bakteriální rezistence je v naší zemi značně pokročilý a že jej lze zastavit nebo alespoň snížit pouze uvážlivou a pokud možno cílenou aplikací antibiotik. Snížením selekčního tlaku se obvykle sníží i stupeň rezistence, což dokázal audit praktických pediatrií provedený opakovaně v letech 2001–2005. V tomto směru jdou i aktivity nového Akčního plánu Národního antibiotického programu na období 2019–22, s vědomím toho, že pouze tak lze zachovat účinnost dostupných antibiotik a snížit i ekonomickou zátěž způsobenou terapií infekcí vyvolaných multirezistentními bakteriálními původci.

Je nezbytné mít na paměti, že problematika antimikrobiální rezistence je velice komplexní problém, související s používáním antibiotik i ve veterinární medicíně, s obsahem reziduí těchto léčiv v životním prostředí a excesivním používání dezinfekčních prostředků, což je aktuální zvláště nyní v období pandemie COVID-19. Tento problém je často opomíjen, ale je potřeba zdůraznit, že jakákoliv látka s antibakteriálními vlastnostmi má potenciál zvyšovat rezistenci bakterií<sup>26/</sup>.

## Literatura:

1. Akční plán Národního antibiotického programu České republiky (AP NAP) na období 2019–2022: [http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/akcni-plan-narodniho-antibiotického-programu\\_7725\\_2926\\_5.html](http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/akcni-plan-narodniho-antibiotického-programu_7725_2926_5.html).
2. Jehl F, Chomarat M, Weber M, Gérard A. From antibiogram to prescription, 2<sup>nd</sup> Edition 2004.

3. Meticilin-rezistentní stafylokoky: přehled terapie a antibiotická rezistence (Remedia 5/2017, MUDr. Kateřina Habalová, doc.MUDr.Helena Žemličková, <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2017/5-2017/Meticilin-rezistentni-stafylokoky-prehled-terapie-a-antibioticka-rezistence/e-2eF-2nS-2q8.magarticle.aspx>).
4. Yoon YK, Park DW, Sohn JW, et al. Multicenter prospective observational study of the comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 317–324.
5. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, et al. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD007022.
6. Finch G. *Antibiotic and Chemotherapy*, 8<sup>th</sup> Edition 2003.
7. Soriano A, Gómez J, Gómez L, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 353–356.
8. Rybak JM, Marx K, Martin CA. Early experience with tedizolid: clinical efficacy, pharmacodynamics, and resistance. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 1198–1208.
9. Otero LH, Rojas-Altuve A, Llarull LI, et al. How allosteric control of *Staphylococcus aureus* penicillin binding protein 2a enables methicillin resistance and physiological function. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110: 16808–16813.
10. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, et al. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 51–58.
11. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration > 1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1562–1569.
12. Silverman JA, Oliver N, Andrew T, et al. Resistance studies with daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1799–1802.
13. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, et al. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1079–1082.
14. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015; 36: 3075–3128.
15. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 922–930.
16. Farrell D. J., Mendes R. E., Castanheira M. et al. Activity of fusidic acid tested against *Staphylococci* isolated from patients in U.S. Medical Centers in 2014. *Antimicrob Agents and Chemother* 2016; 60 (6): 3827–3831, doi: 10.1128/AAC.00238-16.
17. Hrabák J. *Klinicky významné beta-laktamázy gramnegativních bakterií, Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*, 2007.
18. Glupczynski Y, Piérard D, Catry B, Gérard M., Simon A., Jans B. *Escherichia coli* multiX résistant, producteur d'unecarapénémase de type New Delhi Méta-lloXBetaXLactamase (NDMX1): un "premier cas importé dans un hôpital aigu" en Belgique. Rappel des consignes de prise en charge de patients transférés d'un hôpital situé dans un pays a haute endemicité de bacteries productrices de carbapénemases. Belgique, 2011.
19. Hrabák J, Žemličková H., Výskyt multirezistentních gramnegativních bakterií v českých nemocnicích – upozornění na problém šíření bakterií produkujících transferabilní karbapenemázy. NRL pro ATB SZÚ, Ústav mikrobiologie LF UK v Plzni, PSMR při NRL pro ATB.
20. Rafailidis PI, Falagas ME. Options for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(6):479–83.
21. Nørgaard SM, Jensen Skaarup C, Aalestrup J, Vandenbroucke-Grauls CMJE, de Boer MGJ, Pedersen Becic A, Choice of therapeutic interventions and outcomes for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens: a systematic review, *Antimicrobial Resistance & Infection Control volume 8*, Article number: 170 (2019).
22. Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR, Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria, 'Clinica Malattie Infettive, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, Udine, Italy, Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy, *Front. Med.*, 16 April 2019 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00074>.
23. Novinky a trendy v antibiotické léčbě, MUDR. Otakar Nyč, Ph.D., Ústav lékařské mikrobiologie FN Motol Praha – Interní medicína pro praxi/Interní Med.2017; 19(3); 142-144/ <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2017/03/08.pdf>.
24. Finch G. *Antibiotic and Chemotherapy*, 8<sup>th</sup> Edition 2003.
25. Česká lékařská společnost JEP, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). Cefalosporiny. *Praktický lékař* 2016; 96(1): 32-50.
26. Sach J. Pidot et al., Increasing tolerance of hospital *Enterococcus faecium* to handwash alcohols, *Science Translational Medicine* Vol.10, Issue 452, eaar6115.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomačka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

