



Antibiotická rezistence a očkování

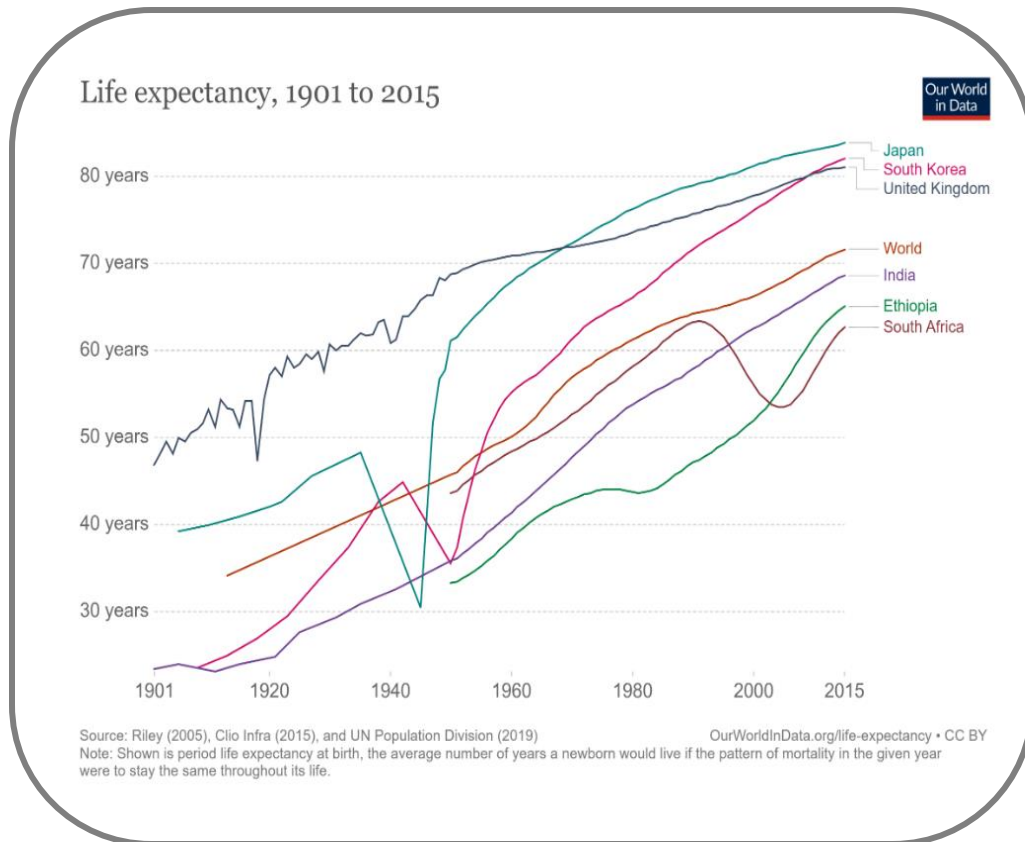
prof. MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

*přednostka Ústavu mikrobiologie 3. LF UK, FNKV a SZÚ, Praha
vedoucí NRL pro antibiotika, SZÚ*



UNIVERZITA KARLOVA
3. lékařská fakulta

Délka života



OČKOVÁNÍ ANTIBIOTIKA





○ Vakcíny
antivaxeři

6 of the 18 most alarming **antibiotic resistance threats** cost the U.S. more than **\$4.6 billion annually**

<p>Vancomycin-resistant <i>Enterococcus (VRE)</i></p>	<p>Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter species (CRAsp)</i></p>	<p>Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i></p>	<p>Carbapenem-resistant <i>Enterobacterales (CRE)</i></p>	<p>Extended-spectrum cephalosporin resistance in <i>Enterobacterales</i> suggestive of extended-spectrum β-lactamase (ESBL) production</p>	<p>Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
---	--	--	---	---	--

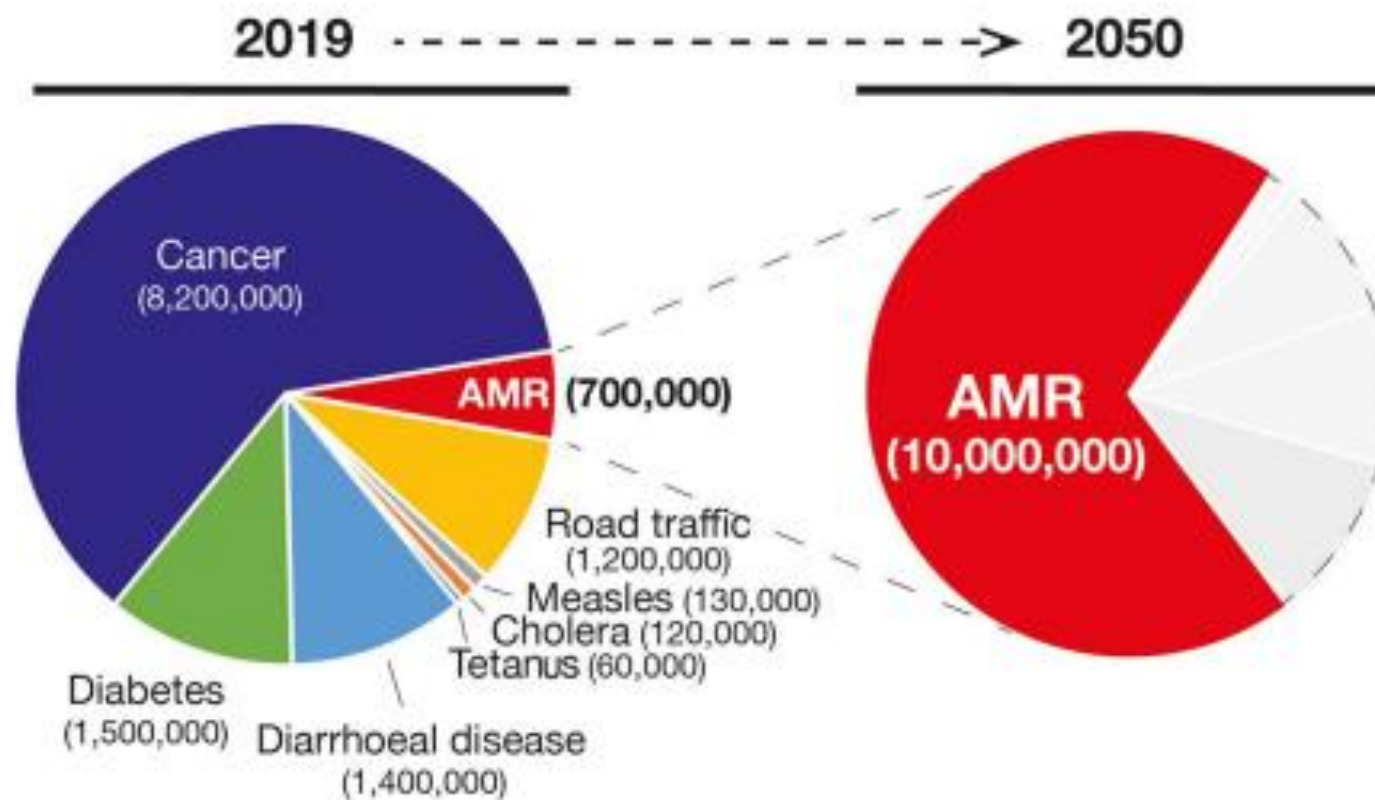
○ Antibiotika
rezistence

www.cdc.gov/DrugResistance



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

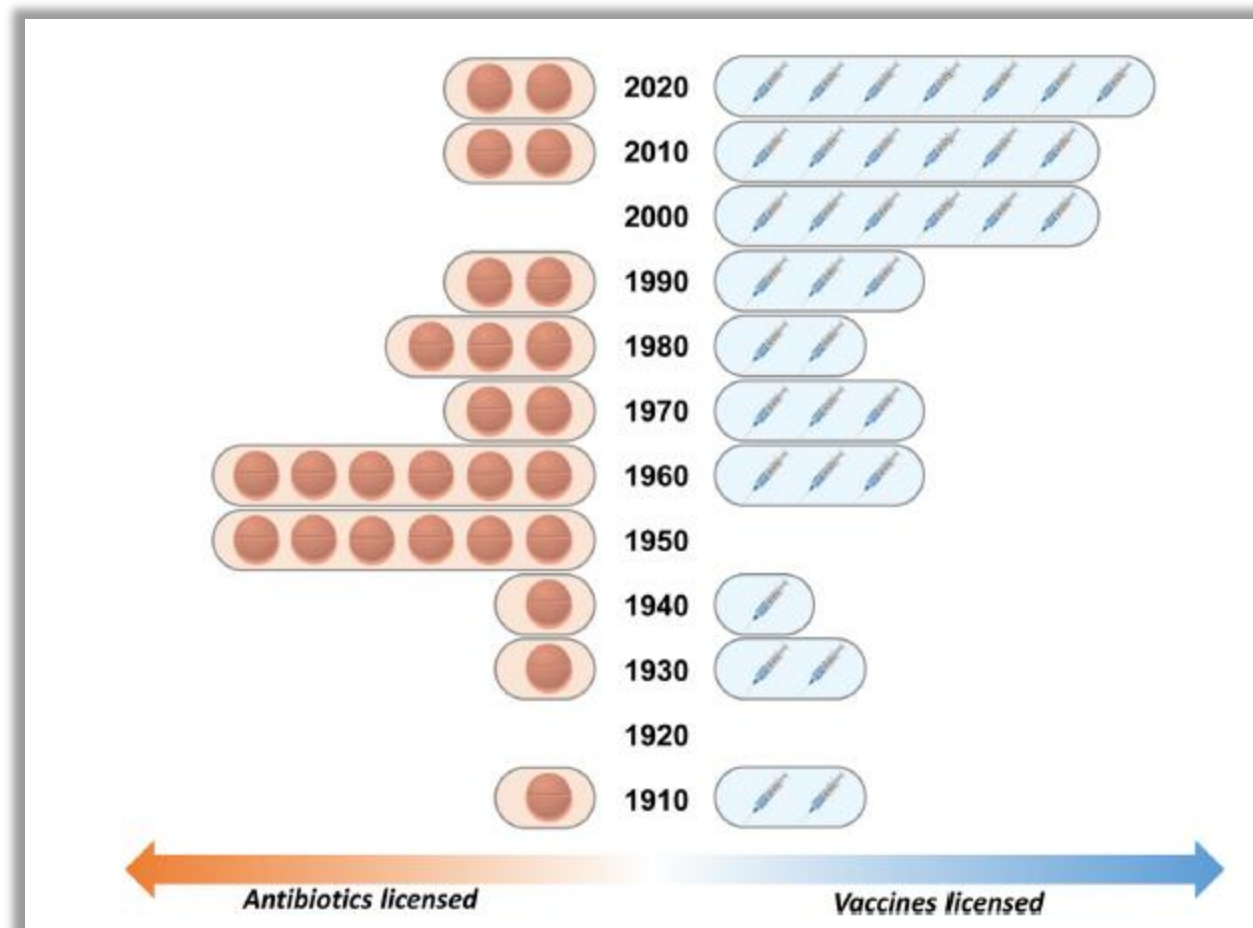
Projekce mortality asociované s AMR



Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* (2015) 40:277–83.

Micoli, F., Bagnoli, F., Rappuoli, R. *et al.* The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol* 19, 287–302 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00506-3>

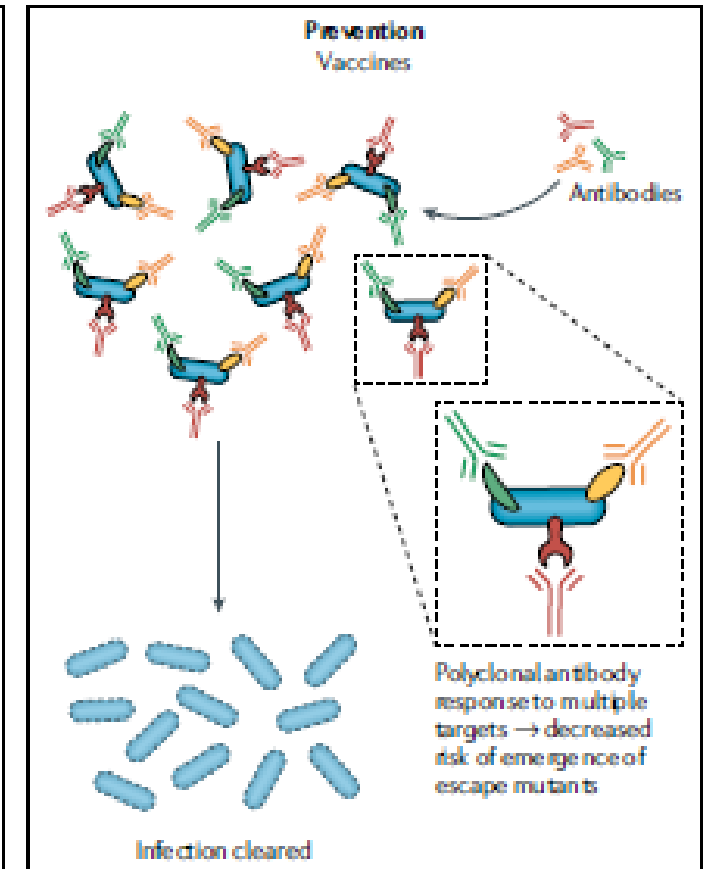
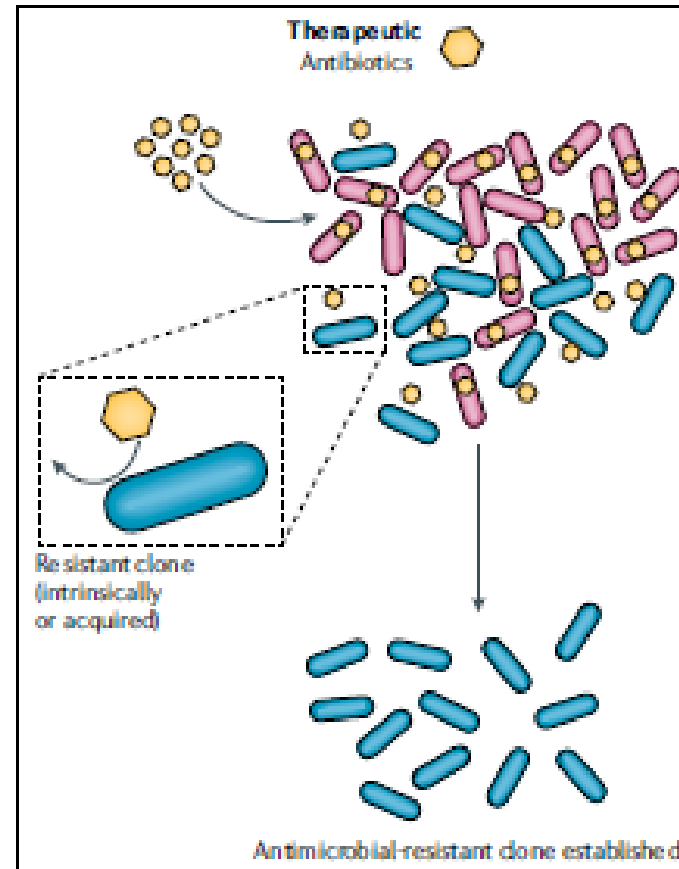
Jak se mění vývoj antibiotik a vakcín



ANTIBIOTIKA

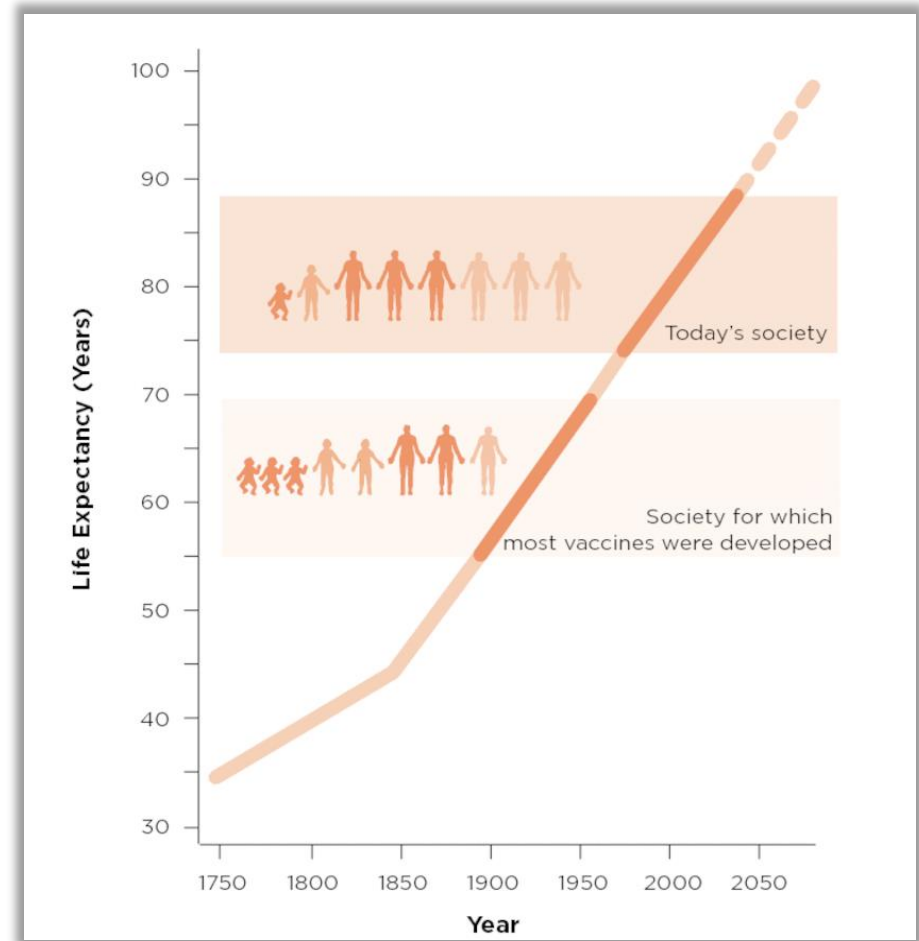
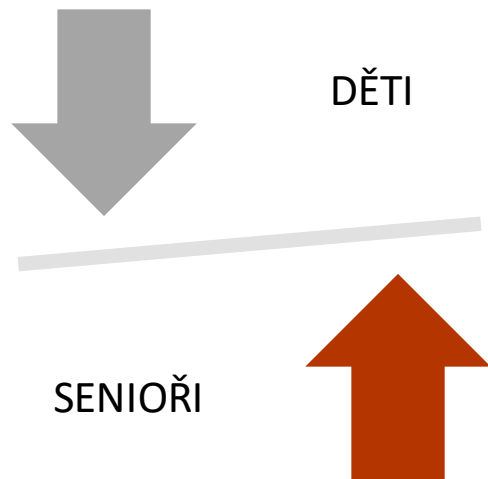
VAKCÍNY

Mechanismus působení antibiotik a vakcín na selekci AMR



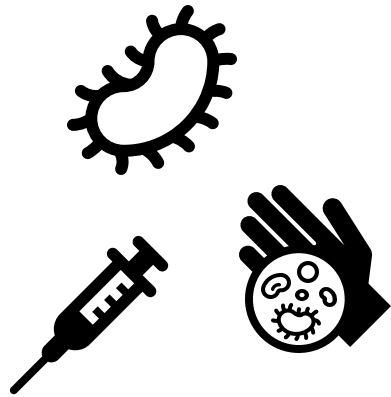
Nárůst délky života a rozložení populace ve věkových kohortách od roku 1750

Nyní používané vakcíny byly vyvinuté pro prevenci typických dětských infekčních onemocnění.



Stratifikace použití vakcín v 21. století

ROZVOJOVÉ ZEMĚ - CHUDOBA

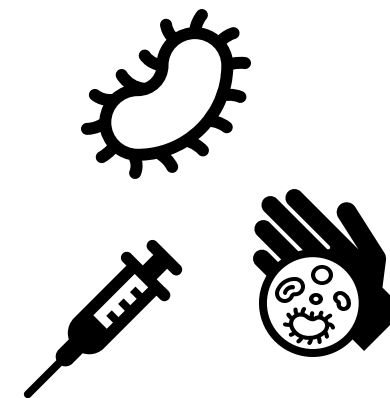
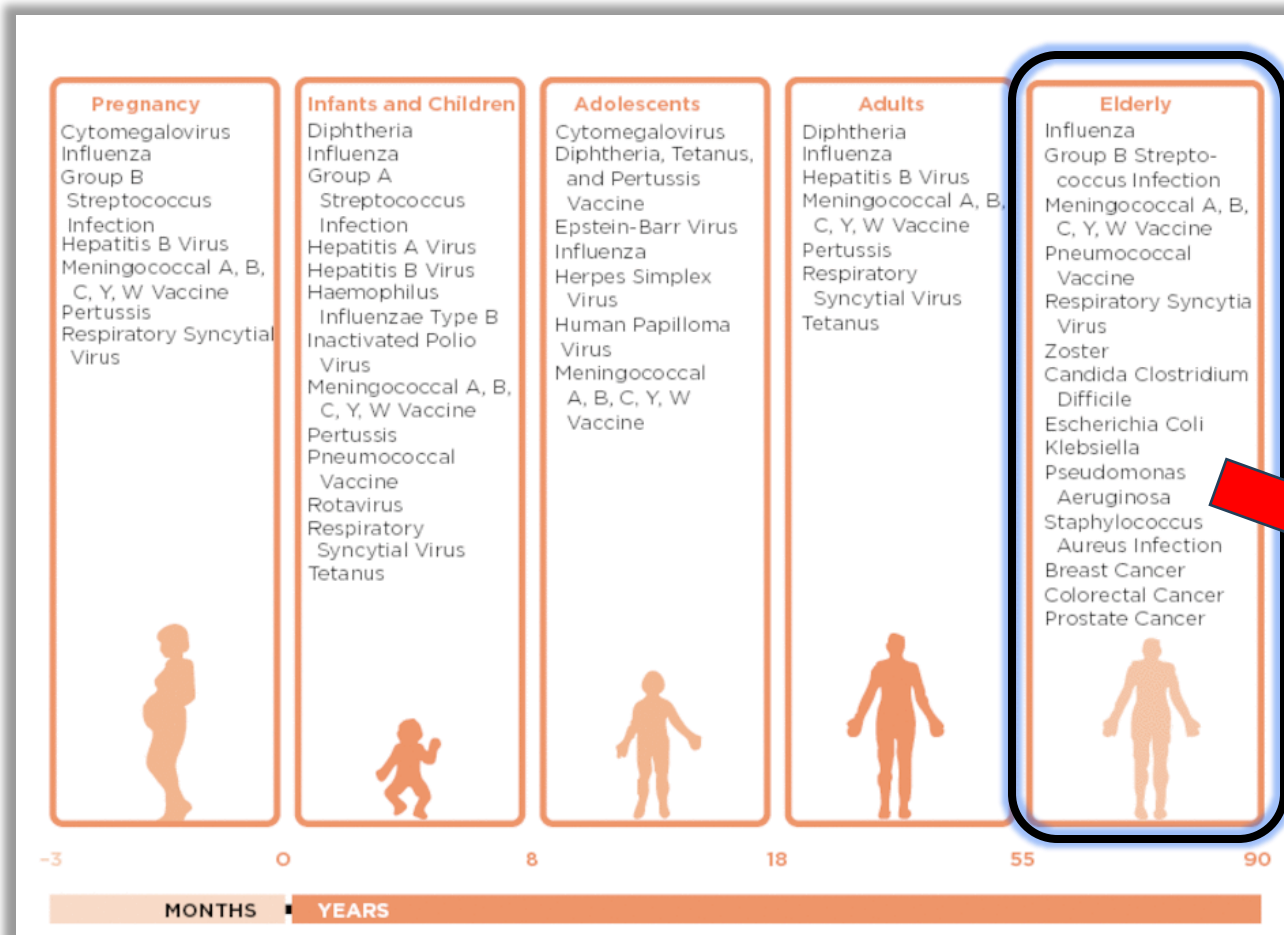


ETEC *Escherichia coli*
Salmonella ENTERICA,
 TYPHIMURIUM, TYPHI
Shigella

Poverty	Emerging Infections	Travelers	People with Chronic Diseases	People with HIV Infection
Cholera Dengue Enterotoxigenic <i>Escherichia Coli</i> Hepatitis A Virus Hepatitis B Virus Influenza Japanese Encephalitis Virus Malaria Meningococcal A Parasitic Infections Paratyphoid Rabies Rotavirus Salmonella Enterica Salmonella Typhimurium Shigella Tuberculosis Typhoid Fever Yellow Fever	AIDS Anthrax Avian Influenza Cholera Diphtheria Dengue Ebola Enterovirus 71 Malaria Meningococcal X Severe Acute Respiratory Syndrome Smallpox Tuberculosis West Nile	Cholera Dengue Enterotoxigenic <i>Escherichia Coli</i> Hepatitis A Virus Hepatitis B Virus Influenza Japanese Encephalitis Virus Malaria Meningococcal A Paratyphoid Rabies Shigella Tuberculosis Typhoid Fever Yellow Fever	Cytomegalovirus Influenza Fungal Infections Pseudomonas Aeruginosa Parainfluenza Respiratory Syncytial Virus Staphylococcus Tuberculosis	Influenza Pneumococcus Pneumocystis Tuberculosis

Stratifikace použití vakcín v 21. století

ROZVINUTÉ ZEMĚ – STARŠÍ POPULACE

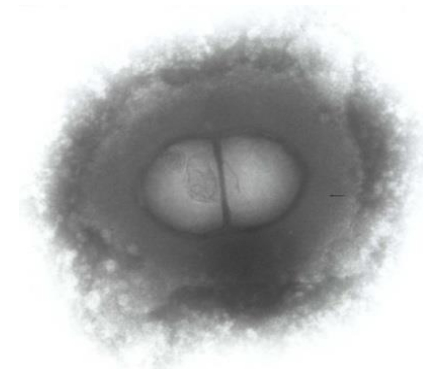


Escherichia coli
Clostridium difficile
Klebsiella
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus infekce

Jak mohou vakcíny omezit antibiotickou rezistenci?

- Prevence onemocnění (přímý dopad u „bakteriálních“ vakcín)
 - Na úrovni jedince
 - Na úrovni populace při dostatečném proočkování (herd-effect)
- Omezení cirkulace a proliferace bakterií (pokles expozice antibiotikům, snížení frekvence mutací)
- Extinkce bakteriální klonů asociovaných s AMR
- Vakcíny neovlivňují střevní mikrobiom – místo horizontálního přenosu genů AMR a rezervoár AMR genů
- Prevence nadužívání antibiotik (nepřímý efekt virových vakcín)
- Vývoj nových vakcín zaměřených přímo na patogeny spojené s AMR

Invazivní pneumokoková onemocnění



- Penicilin snížil mortalitu pneumokokové pneumonie ze 20-40% na 5%^{1,2}
- Bakterémie z 50-80% na 18-20%³

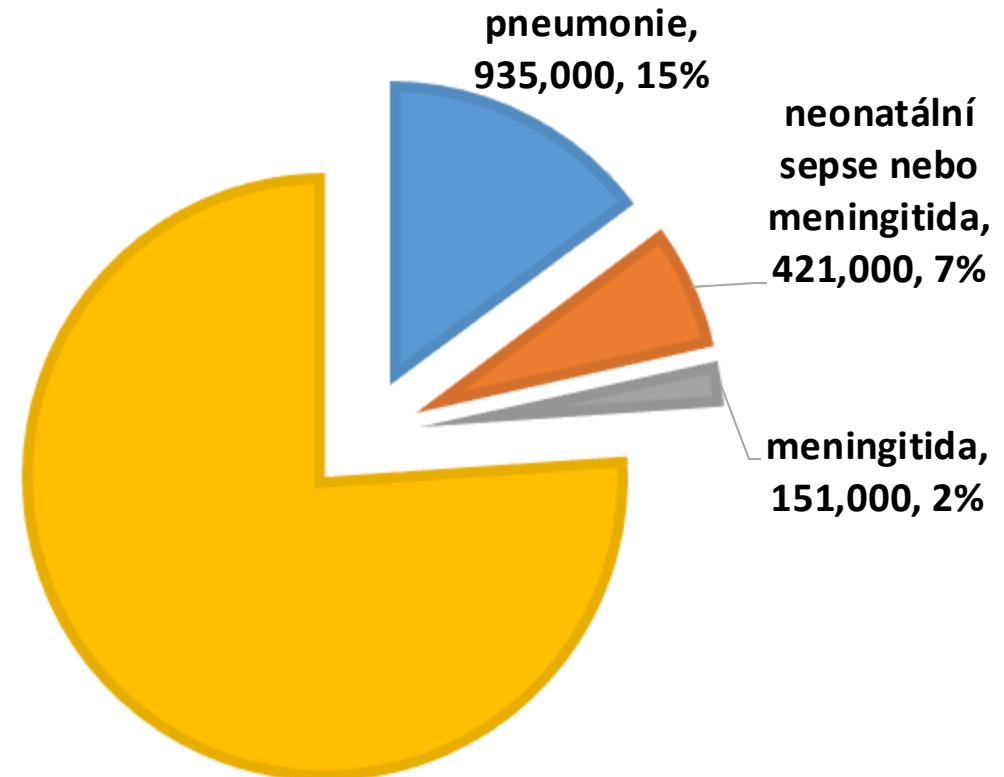
1. A Tomasz. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis, 24 (suppl 1) (1997), pp. S85-S88

2. RC Tilghman, M Finland. Clinical significance of bacteremia in pneumococcal pneumonia. Arch Intern Med, 59 (1937), pp. 602-619

3. A Ortvist, J Hedlund, M Kalin. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. Semin Respir Crit Care Med, 26 (2005), pp. 563-574

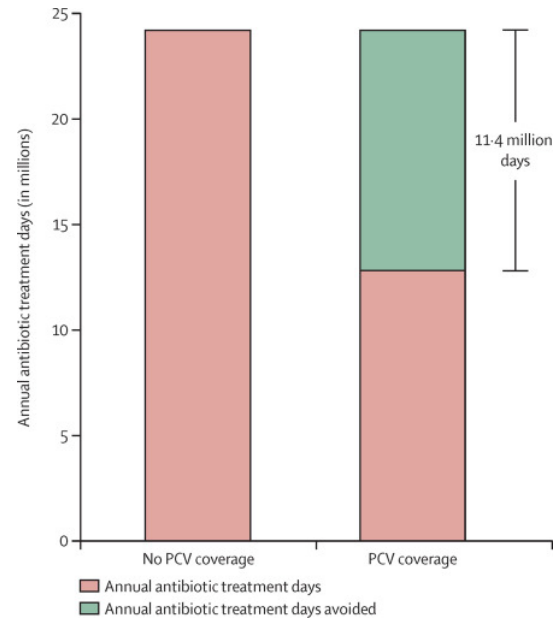
Vliv PCV vakcinace a přístupu k antibiotikům na dětskou úmrtnost

- Preventabilní infekční choroby jsou stále hlavní příčinou úmrtí u dětí <5 let
- V roce 2013 zemřelo 6,3 milionu dětí na **preventabilní** infekci



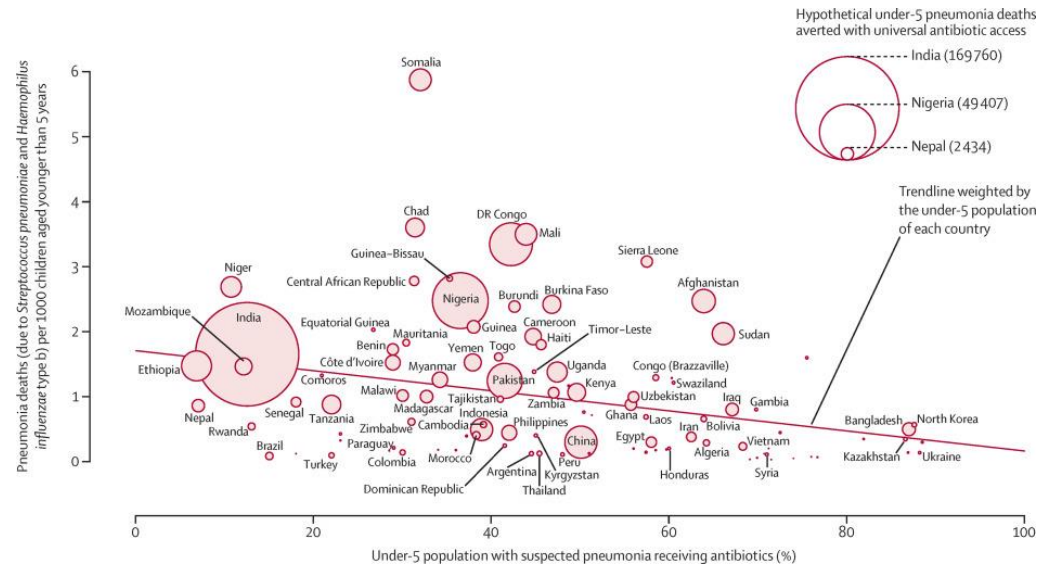
Vliv PCV vakcinace a přístupu k antibiotikům na dětskou úmrtnost

Dostupnost PCV



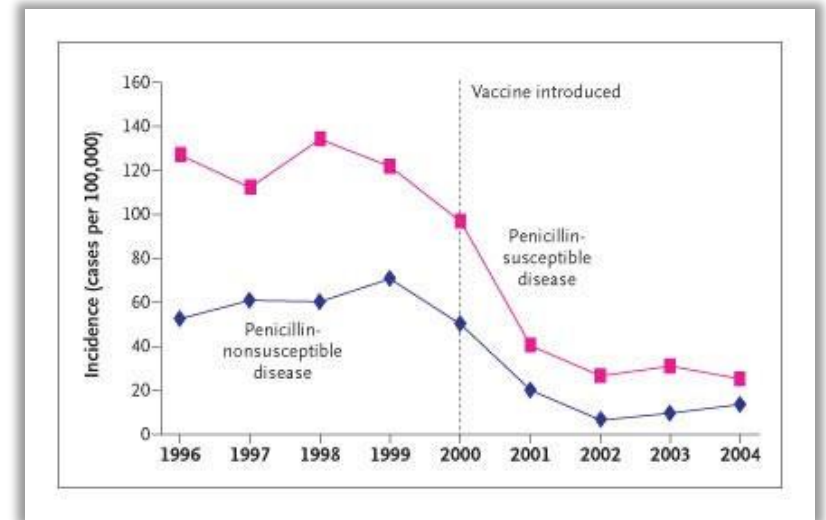
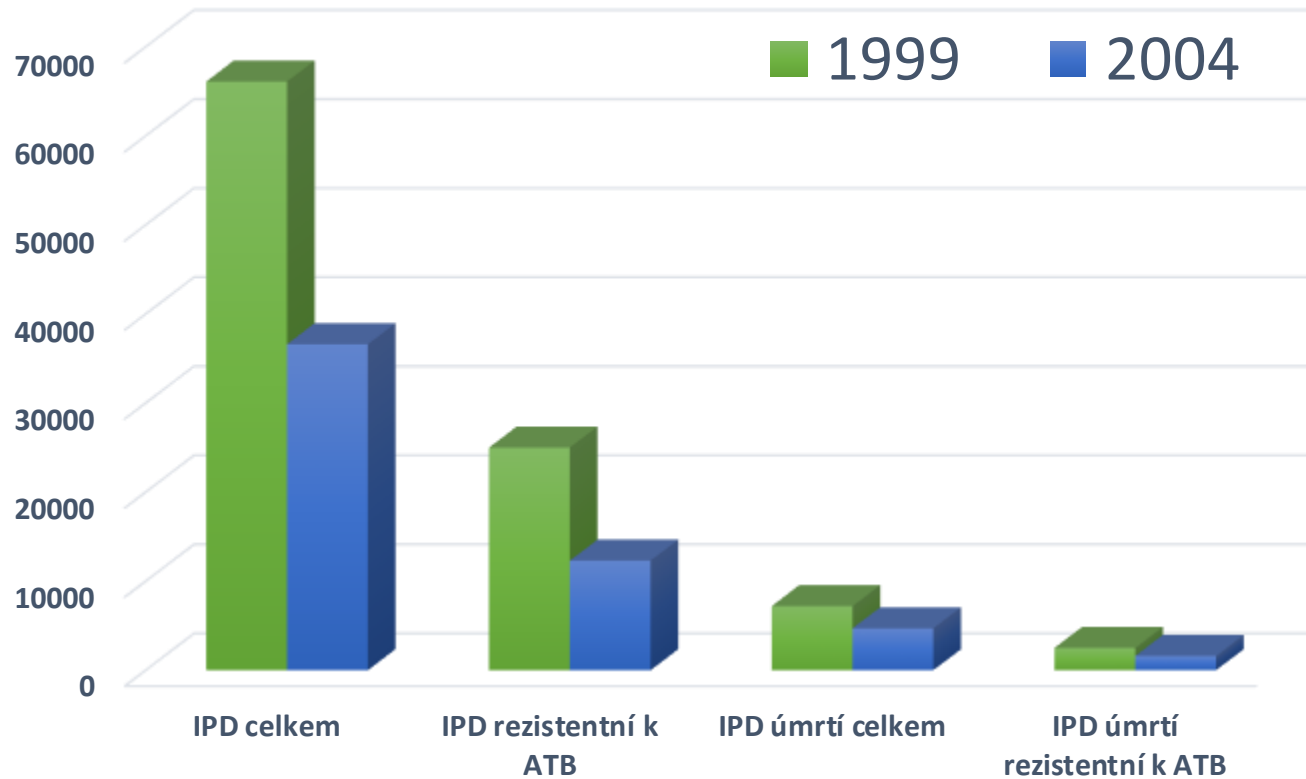
Pokles spotřeby antibiotik

Dostupnost antibiotik



Pokles dětské úmrtnosti na pneumonii vyvolanou pneumokoky a Hib

Efekt PCV7 na incidenci IPD spojenou s rezistencí k antibiotikům, USA



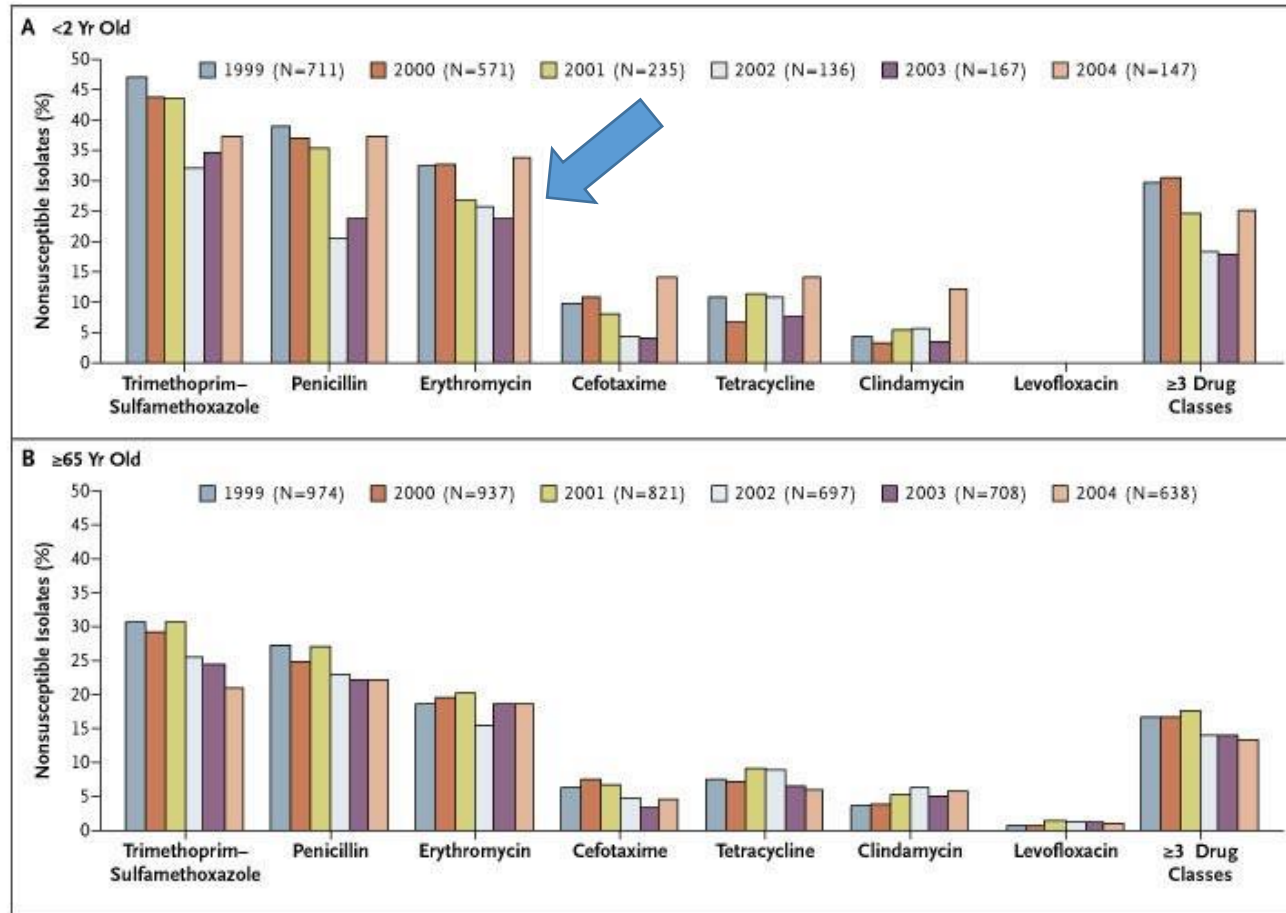
The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of *Medicine*

ESTABLISHED IN 1812 APRIL 6, 2006 VOL. 354 NO. 14

Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*

Moe H. Kyaw, Ph.D., M.P.H., Ruth Lynfield, M.D., William Schaffner, M.D., Allen S. Craig, M.D., James Hadler, M.D., M.P.H., Arthur Reingold, M.D., Ann R. Thomas, M.D., M.P.H., Lee H. Harrison, M.D., Nancy M. Bennett, M.D., Monica M. Farley, M.D., Richard R. Facklam, Ph.D., James H. Jorgensen, Ph.D., John Besser, M.S., Elizabeth R. Zell, M.Stat., Anne Schuchat, M.D., and Cynthia G. Whitney, M.D., M.P.H., for Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network

Efekt PCV7 na incidenci IPD spojenou s rezistenci k antibiotikům, USA



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 6, 2006

VOL. 354 NO. 14

Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*

Moe H. Kyaw, Ph.D., M.P.H., Ruth Lynfield, M.D., William Schaffner, M.D., Allen S. Craig, M.D., James Hadler, M.D., M.P.H., Arthur Reingold, M.D., Ann R. Thomas, M.D., M.P.H., Lee H. Harrison, M.D., Nancy M. Bennett, M.D., Monica M. Farley, M.D., Richard R. Facklam, Ph.D., James H. Jorgensen, Ph.D., John Besser, M.S., Elizabeth R. Zell, M.Stat., Anne Schuchat, M.D., and Cynthia G. Whitney, M.D., M.P.H., for Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network

Molekulárně-epidemiologická analýza pneumokoků rezistentních k antibiotikům

- Rozšíření nových sérotypů/genotypů po zavedení plošné vakcinace
- Průkaz schopnosti adaptace rezistentních klonů pneumokoků

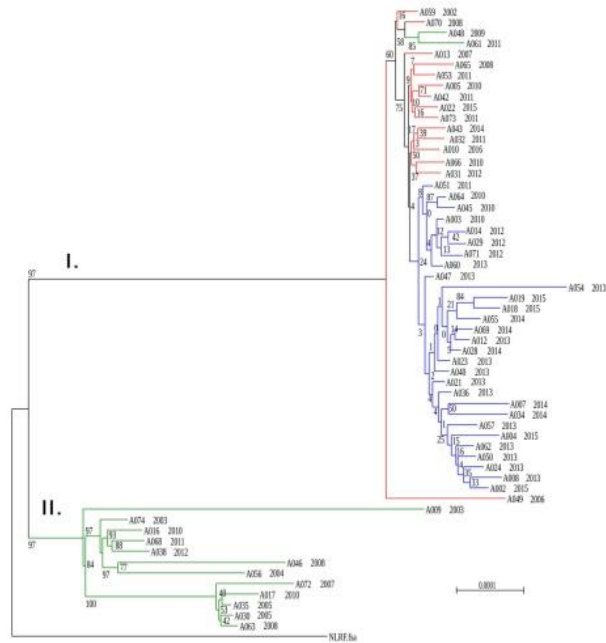


Fig. 1 SNP phylogeny of 58 *Streptococcus pneumoniae* ST416 isolates with Netherlands¹⁵⁸_37 as reference sequence. Branches are labelled with strain numbers and year of isolation. They are coloured according to the country of origin: in red those from Italy, in green from Portugal and in blue from the Czech Republic

JOURNAL OF MEDICAL MICROBIOLOGY

RESEARCH ARTICLE

Žemličková et al. *Journal of Medical Microbiology* 2018;67:1003–1011
DOI 10.1099/jmm.0.000765

MICROBIOLOGY SOCIETY

Molecular characterization of serogroup 19 *Streptococcus pneumoniae* in the Czech Republic in the post-vaccine era

Helena Žemličková^{1,2,*} Lucia Mališová,¹ Petra Španělová,¹ Vladislav Jakubů,¹ Jana Kozáková,¹ Martin Musilek¹ and I Matej Medvecký³ and Costas C. Papagiannitsis⁴

Spanelova et al. *BMC Microbiology* (2020) 20:224
<https://doi.org/10.1186/s12866-020-01909-1>

BMC Microbiology

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Check for updates

Whole genome sequencing of macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A sequence type 416

Petra Spanelova^{1*}, Vladislav Jakubu^{1,2}, Lucia Malisova¹, Martin Musilek¹, Jana Kozakova¹, Costas C. Papagiannitsis³, Ibrahim Bitar³, Jaroslav Hrabak³, Annalisa Pantosti⁴, Maria del Grosso⁴ and Helena Zemlickova^{1,2,5}

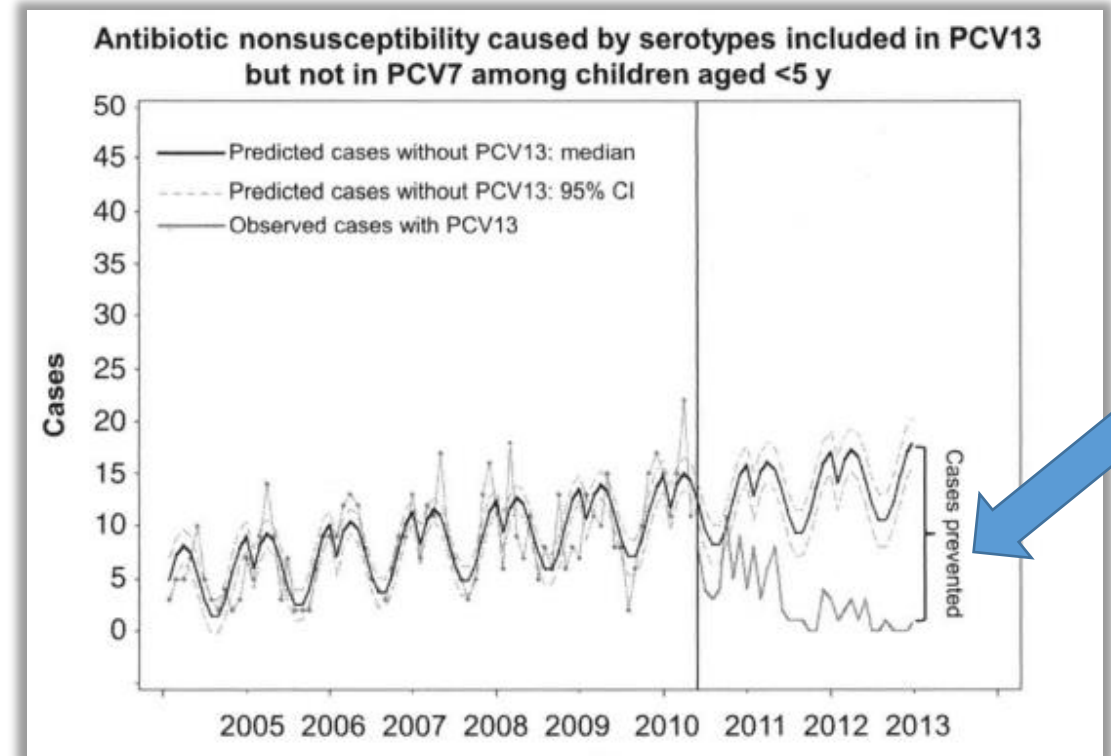
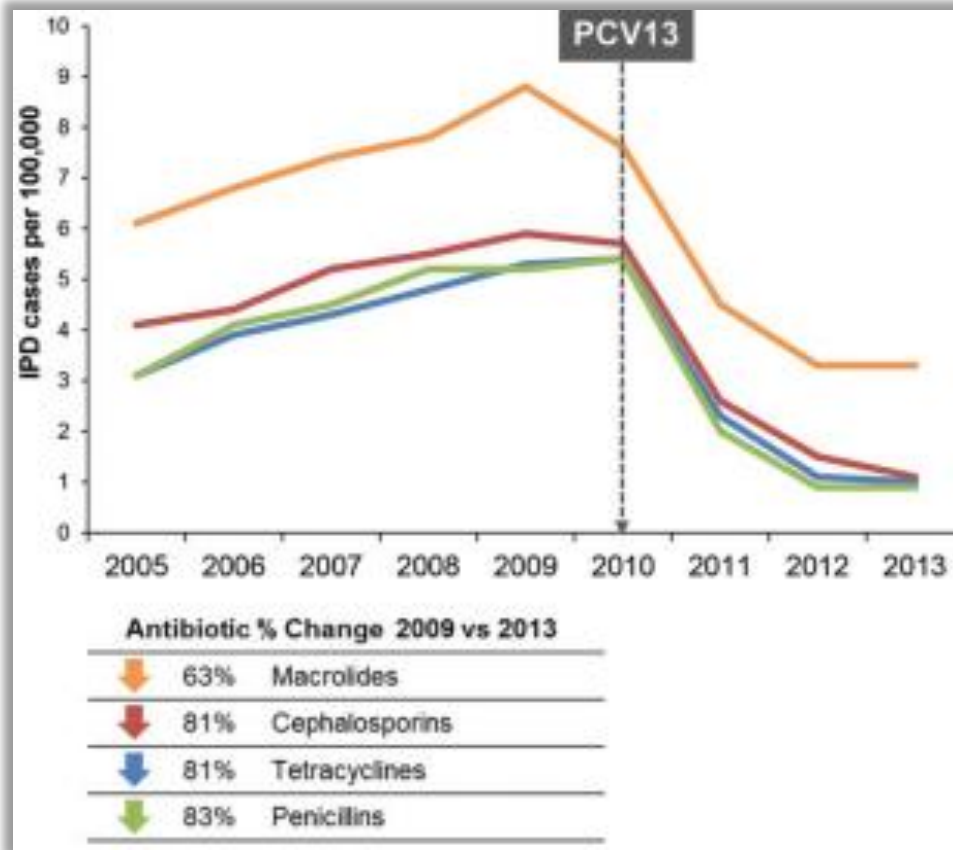
The association of pili with the emergence and replacement of the major antibiotic resistant pneumococcal clones

Check for updates

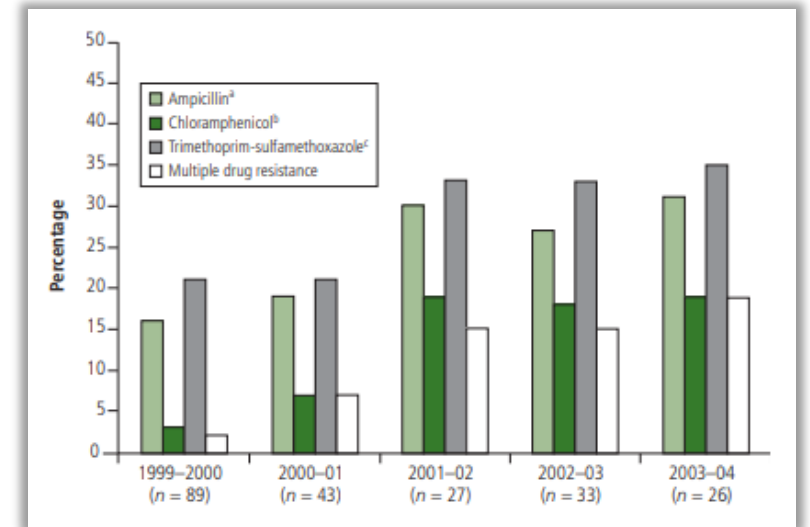
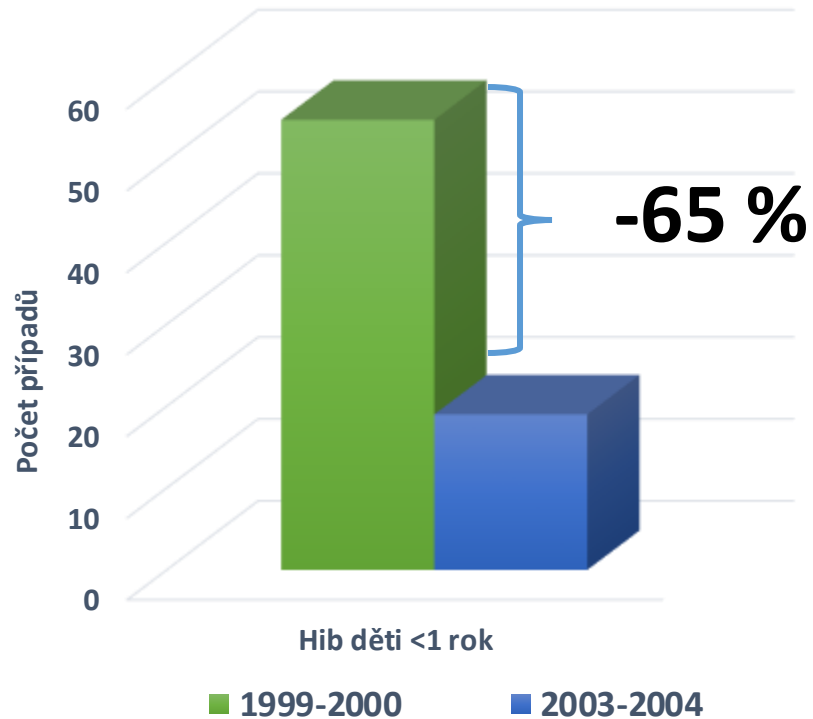
Helena Zemlickova^{a,b,*}, Vladislav Jakubu^a, Marta Fridrichova^a, Lucia Malisova^a, Martin Musilek^a, Milan Trojanecek^{c,d}

Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2020) 53, 690–695

Efekt PCV13 na incidenci IPD spojenou s rezistenci k antibiotikům, USA



Efekt Hib vakcinace na incidenci Hib spojených s rezistencí k antibiotikům, JAR



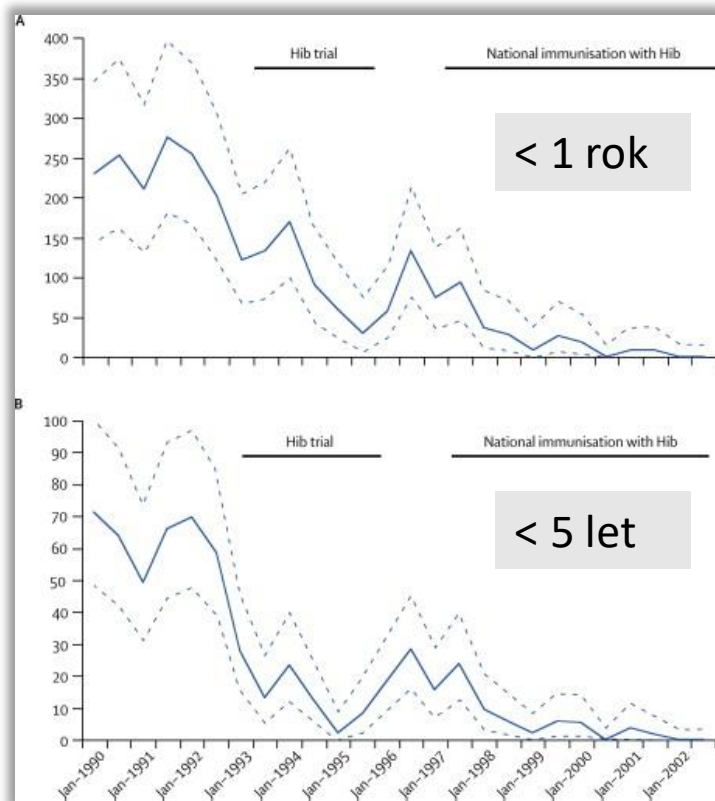
- Nárůst podílu ATB-R Hib u HIV pozitivních dětí

Impact of conjugate *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine introduction in South Africa

A von Gottberg,^a L de Gouveia,^a SA Madhi,^a M du Plessis,^a V Quan,^a K Soma,^a R Huebner,^a B Flannery,^b A Schuchat,^b KP Klugman,^c & the Group for Enteric, Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa (GERMS-SA)^d

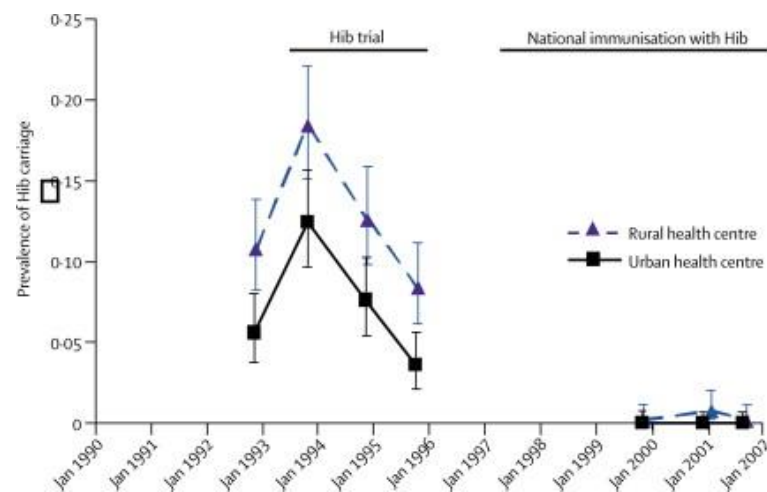
Efekt Hib vakcinace na incidenci Hib meningitidy a nosičství, Gambie

Incidence Hib meningitidy



Prevalence Hib nosičství

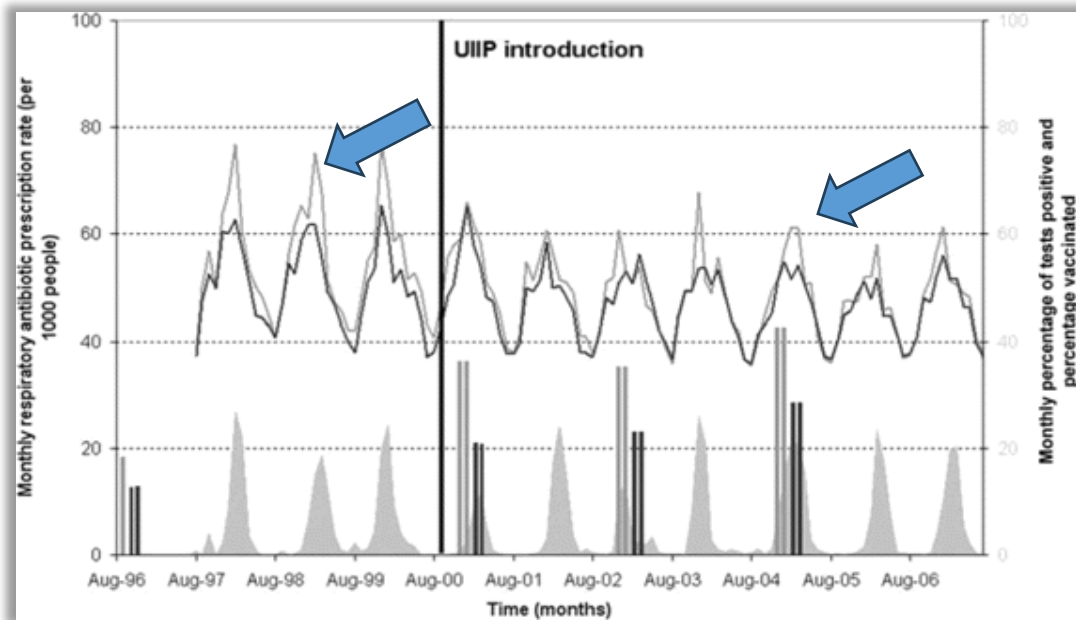
12% → 0,25%



Elimination of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study

Richard A Adegbola, Ousman Secka, George Lahai, Nellie Lloyd-Evans, Alpha Njie, Stanley Usen, Claire Oluwalana, Stephen Obaro, Martin Weber, Tumani Corrah, Kim Mulholland, Keith McAdam, Brian Greenwood, Paul J Milligan

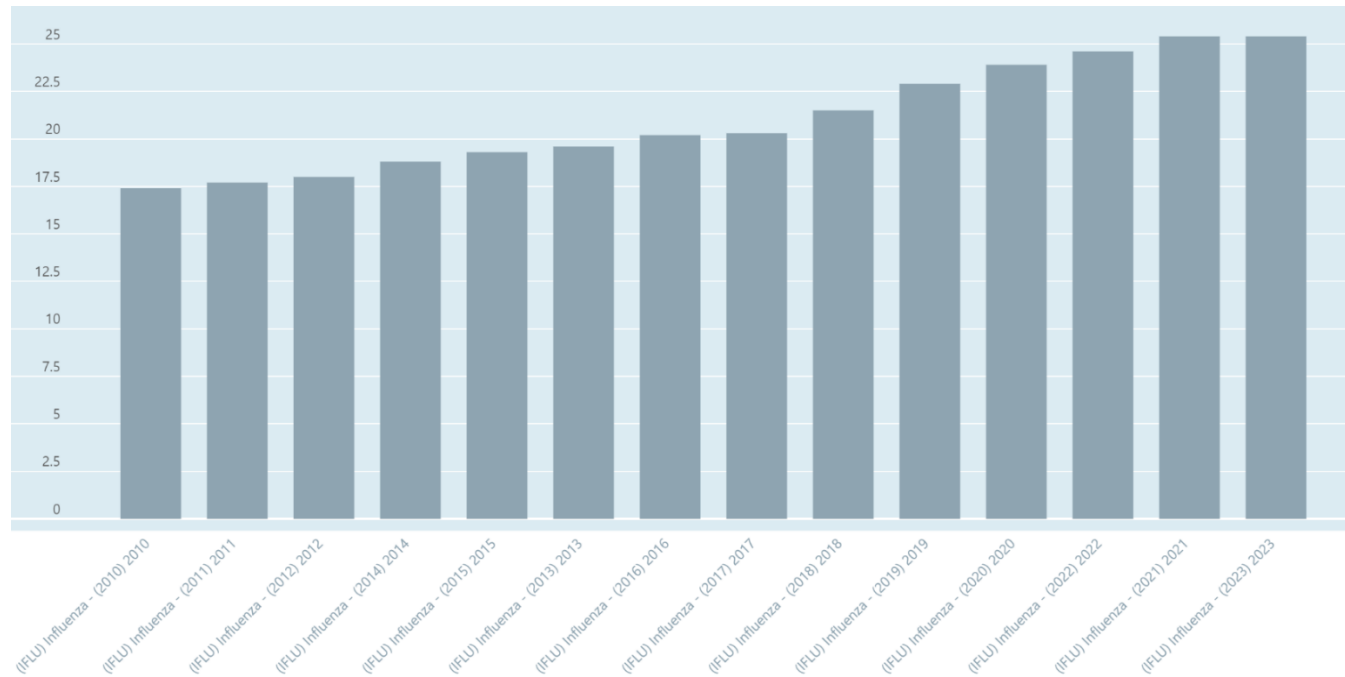
Efekt očkování proti chřipce na ATB preskripci, Ontario, Kanada



- Ontario – vakcinace zdarma pro všechny ≥ 6 měsíců
- 1996/97 - 2000, proočkovanosť stoupla z 18% na 38%
- ATB preskripce asociovaná s chřipkou klesla z 17,9 na 6,4 receptů na 1000 obyvatel (- 64 %)

Ušetřeno cca $\sim 144,000$ receptů na ATB ročně

Očkování proti chřipce - osoby >65 let, ČR



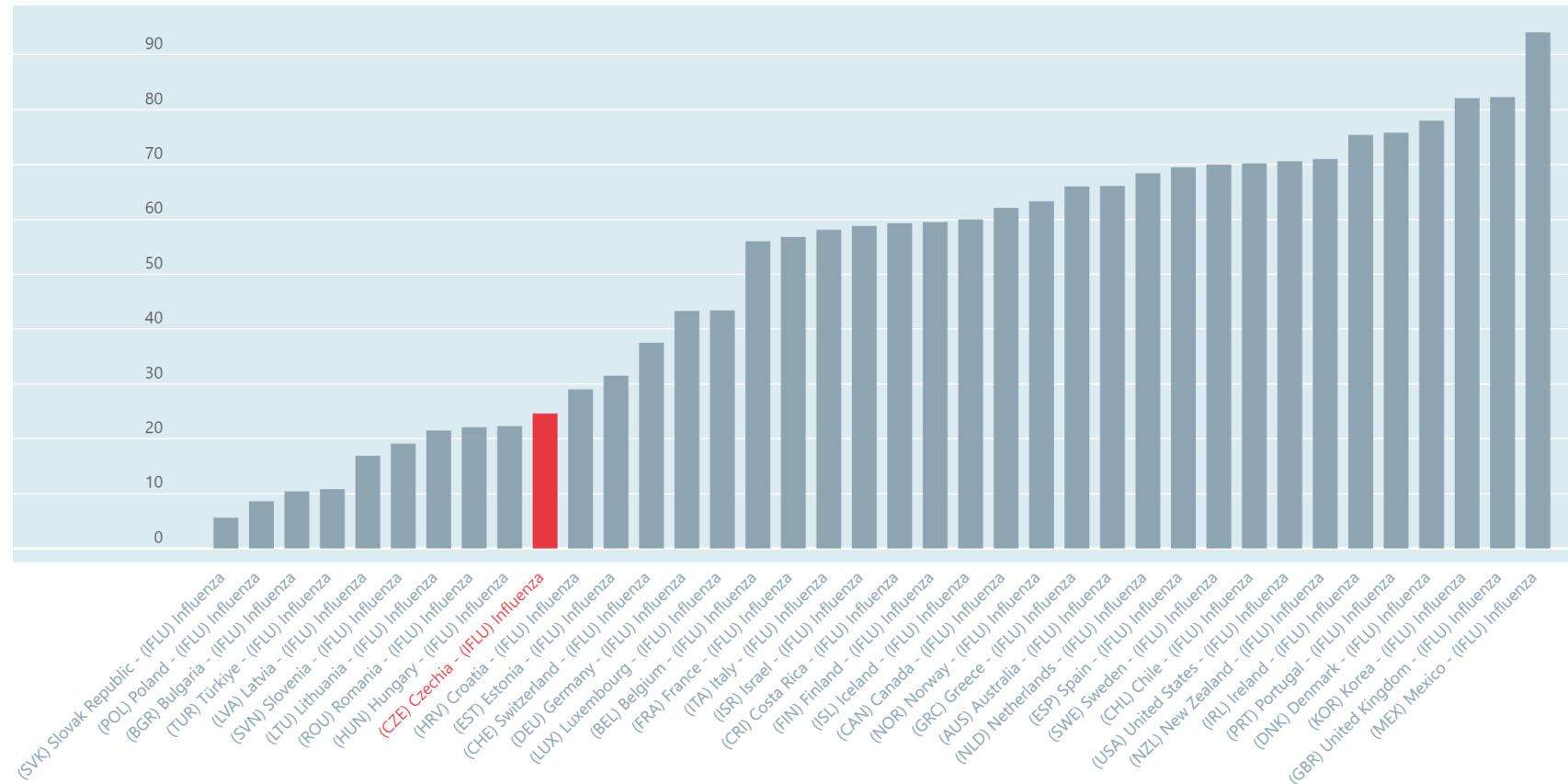
Změna proočkovanosti

17,5 % → 25 %

2010

2023

Očkování proti chřipce - osoby >65 let, 2022

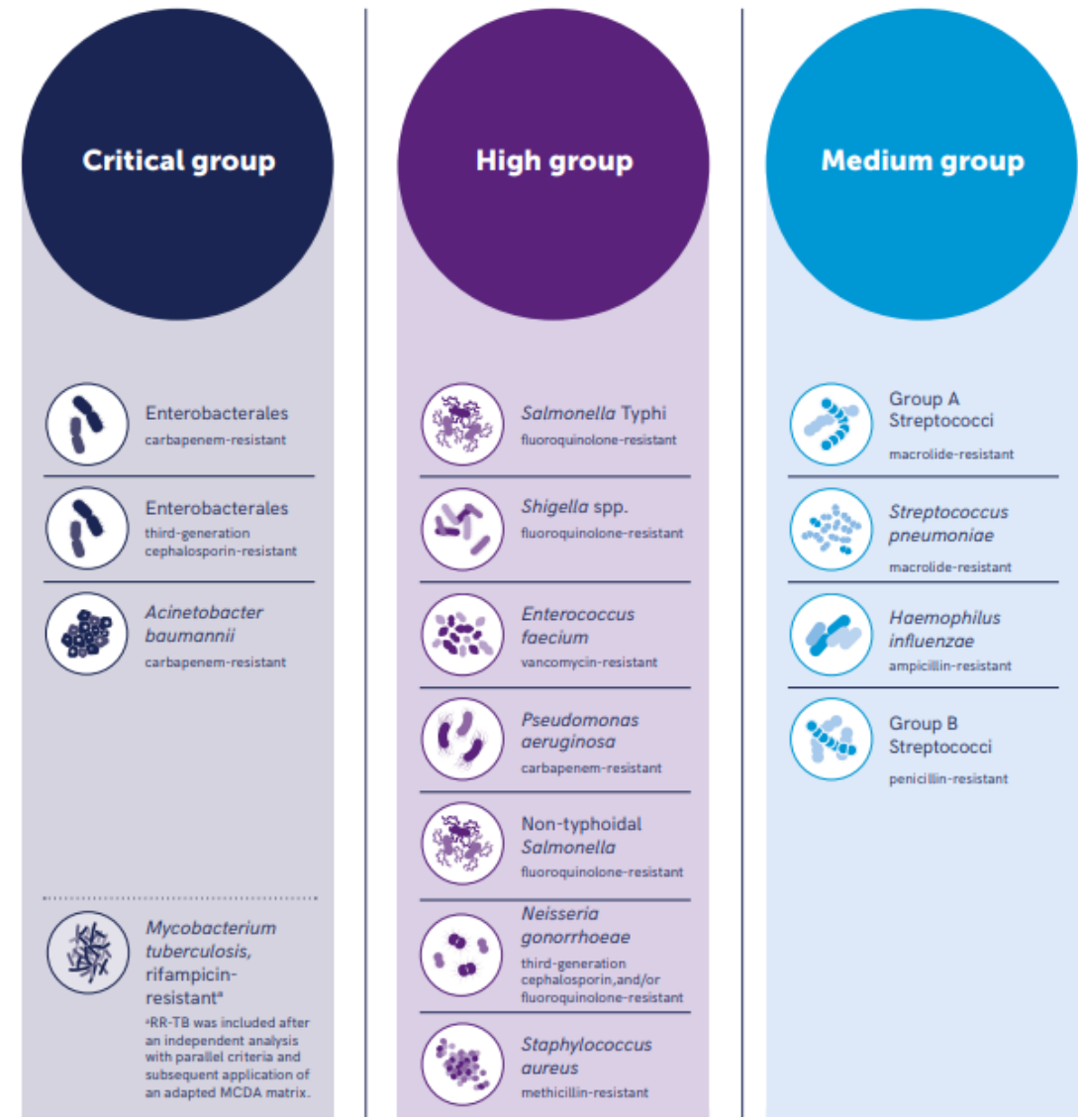


Budoucnost

Vývoj AMR specifických vakcín

WHO – priority pathogen list

Prioritizace výzkumu a vývoje v oblasti antibiotik s ohledem na veřejné zdraví



WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.

61 vakcín v klinické
fázi testování

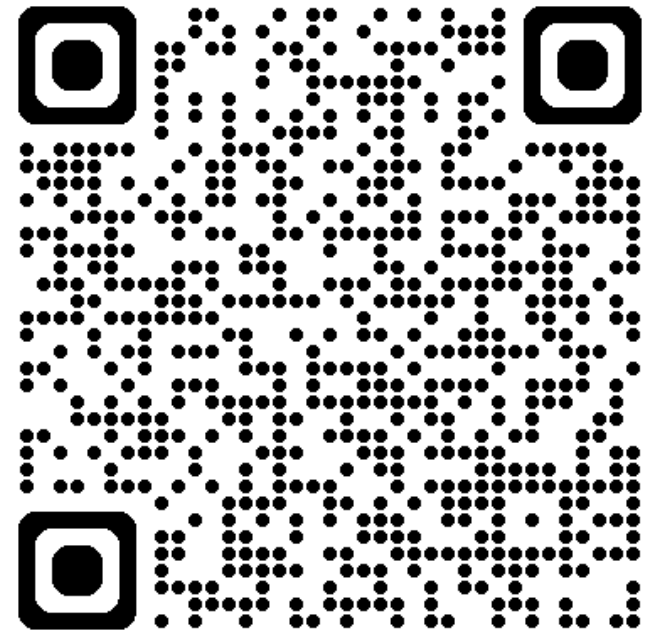
94 vakcín v
preklinické fázi

údaje 2022

Bacterial vaccines in clinical and preclinical development

4

KATEGORIE DLE stupně vývoje
vakcín, existence kandidátních
vakcín, fáze testování a
možnostmi vývoje vakcíny



A

- Salmonella Typhi
- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae type b
- Mycobacterium tuberculosis

Již existující vakcíny

B

- Escherichia coli (ExPEC)
- Salmonella Paratyphi A
- Neisseria gonorrhoeae
- Clostridioides difficile

III. Fáze testování

C

- Escherichia coli (ETEC)
- Klebsiella pneumoniae
- Non-typhoidal Salmonella
- Campylobacter spp.
- Shigella spp.

Časná fáze testování

D

- Acinetobacter baumannii
- Pseudomonas aeruginosa
- Enterobacter spp.
- Enterococcus faecium
- Staphylococcus aureus
- Helicobacter pylori

Nejsou kandidátní vakcíny

Vývoj vakcín pro nemocniční patogeny asociované s rezistencí je velmi omezený (D)

Technologie – typy vakcín zaměřené na AMR

Konjugované vakcíny (glykokonjugáty, biokonjugáty)

- *Streptococcus pneumoniae*, Hib; exPEC *E. coli*

Virus-like particles (reverzní vakcinace)

- *Salmonella*, *Escherichia coli* a *C. difficile* – preklinické studie

DNA vakcíny (plazmid nesoucí geny pro Ag)

- *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

Živé atenuované vakcíny

- *Salmonella*, *Acinetobacter baumannii*

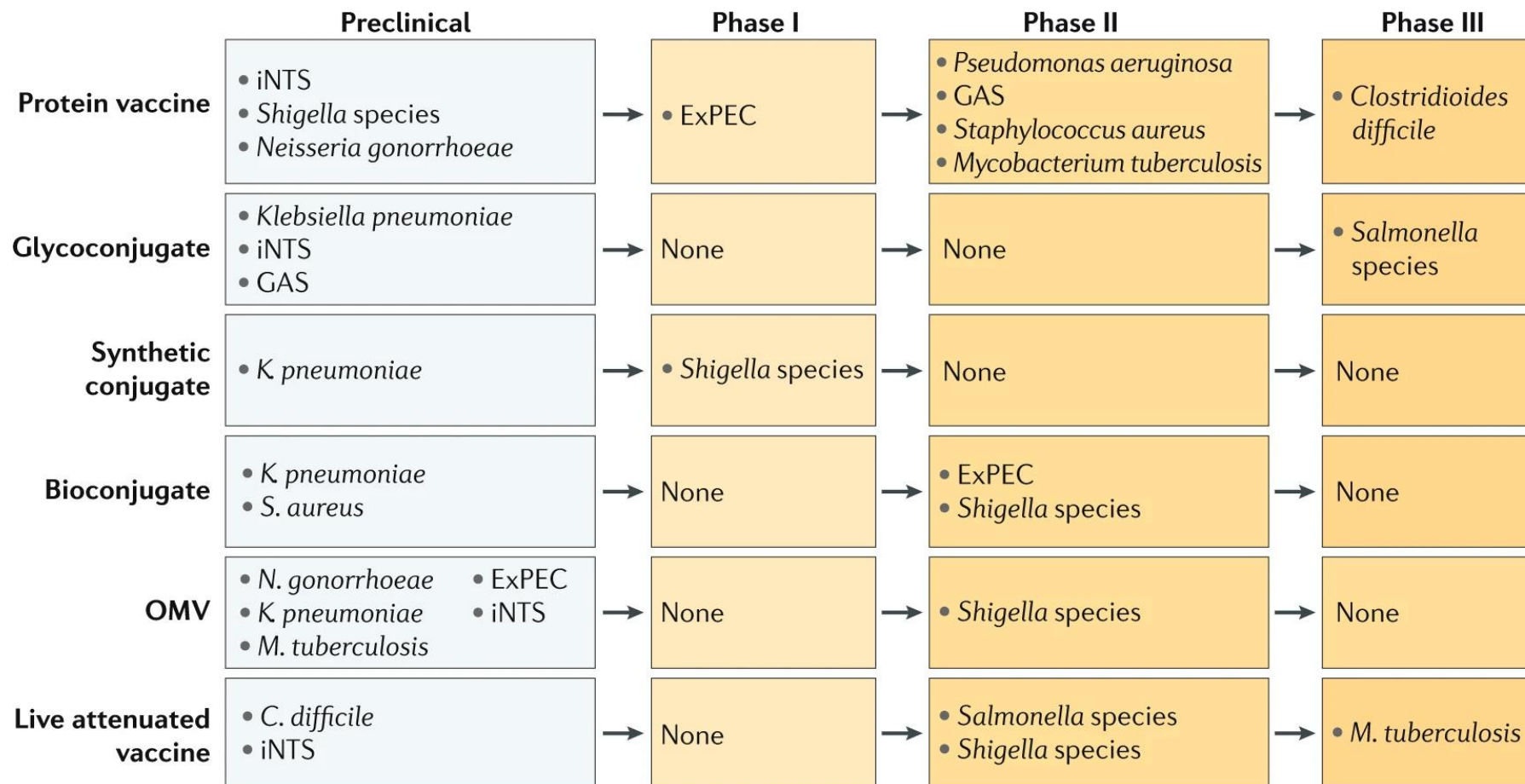
Adjuvantní podjednotkové vakcíny (rDNA)

- *Neisseria meningitidis* typu B, *Staphylococcus aureus*

Nová adjuvans

- *Mycobacterium tuberculosis*

Stav vývoje kandidátních vakcín pro AMR patogeny



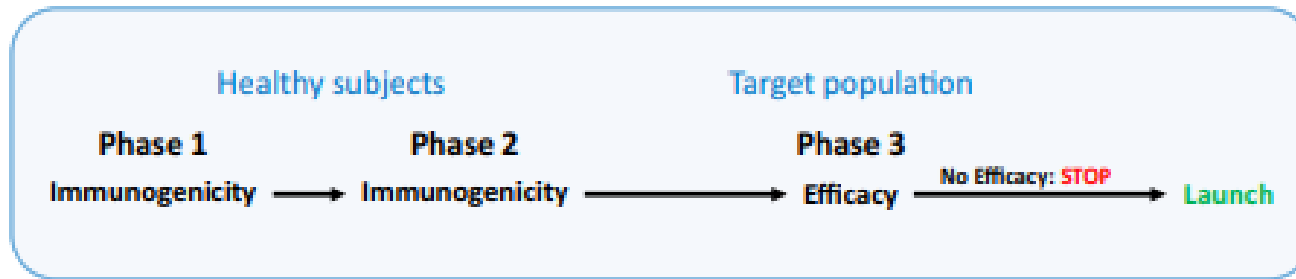
Vakcíny bez jasného korelátu ochrany – selhání v klinických studiích účinnosti

Target pathogen	Main affected populations	Main diseases	Correlate of protection	Vaccines failed in efficacy trials	Reference
<i>P. aeruginosa</i>	ICU, Surgical patients (elderly)	VAP, SSI	Not known	Vaccine failed in ICU setting	23
<i>S. aureus</i>	ICU, Surgical patients, patients with central lines, patients at risk of CA-SSTI (children and elderly)	CA-SSTI, SSI, VAP, BSI	Not established yet, potentially associated with functional Ab and T-cell response	4 vaccines failed to show efficacy against BSI and SSI	2–5
<i>C. difficile</i>	Subjects at risk of CDI	Diarhea, colitis, pseudomembranous colitis, toxic megacolon, sepsis	Not established yet, potentially associated with anti-toxin Ab	A vaccine failed to show efficacy against colitis	NCT03090191
<i>S. pyogenes</i>	Children, the elderly, and patients with underlying medical conditions	Pharyngitis, scarlet fever, blood stream infection, rheumatic heart disease (RHD), pneumonia, necrotizing fasciitis, and Streptococcal Toxic Shock Syndrome (StrepTSS)	Not established yet, potentially associated with functional Ab	In the 1940's a whole killed bacteria-based vaccine failed to prevent respiratory infections	24

ICU Intensive Care Unit, VAP Ventilator Associated Pneumonia, SSI Surgical Site Infection, CA Community Acquired, SSTI Skin and Soft Tissue Infection, BSI Bloodstream Infection, UTI Urinary Tract Infection, STD Sexually Transmitted Disease, CDI *C. difficile* Infection.

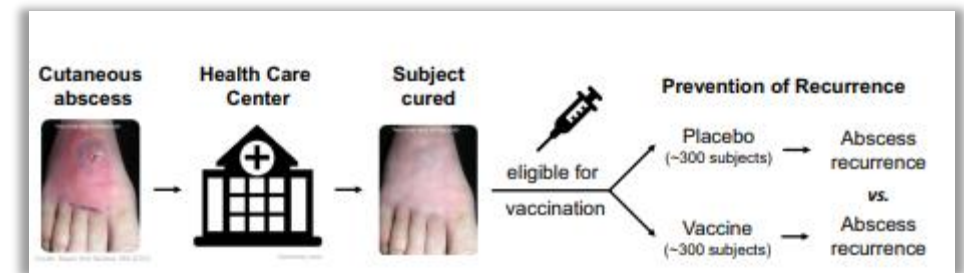
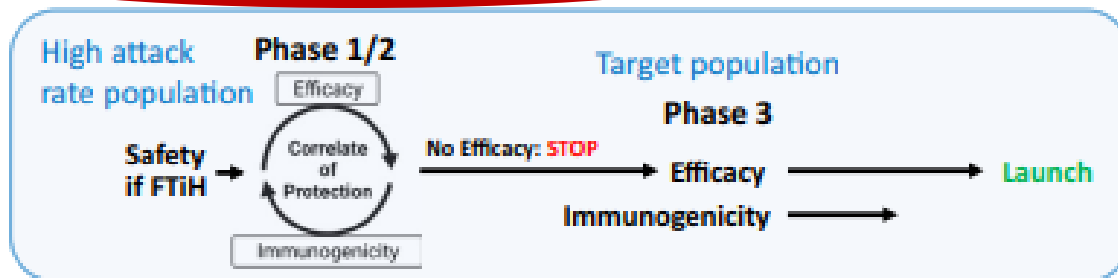
Změna schématu klinického testování

Standard Vaccine Development



Staphylococcus aureus vakcína
Infekce kůže a měkkých tkání

Reverse Vaccine Development



Závěry

- AMR představuje globální ohrožení veřejného zdraví „tichá pandemie“
- Vývoj nových ATB je omezený
- Vakcíny představují efektivní nástroj v přístupu k AMR
 - Na úrovni jedince
 - Na úrovni populace
 - U komunitních i HAI patogenů



Děkuji za pozornost