

PŘÍSPĚVEK K PROBLEMATICE RACIONÁLNÍ ANTIBIOTICKÉ TERAPIE SE ZAMĚŘENÍM NA NOVĚJŠÍ ANTIBIOTIKA

doc. MUDr. Václav Dostál

Oblastní nemocnice Jičín, LDN Nový Bydžov

Celosvětová situace nutí experty k zamyšlení nad zhoršující se situací v účinnosti antimikrobiální terapie. Mikrobiální rezistence narůstá u nemocničních i komunitních patogenů a týká se systémových i topických ATB (antibiotik). Jde o problém mezioborový. Nevhodně doporučená ATB (antibiotická) terapie s sebou nese riziko mikrobiální rezistence, lékové toxicity i jiných komplikací terapie. Zachování účinnosti antibiotické terapie i v budoucnu předpokládá racionální přístup k antimikrobiální terapii a vyžaduje kromě několika málo urgentních situací důsledné vyšetření nemocného. Na terapii by se měl podílet tým odborníků, ve kterém zaujímají významnou pozici antibiotická centra ve spolupráci s infektology. Potřeba nových antibiotik je nezbytná, jejich zařazení do běžné praxe však musí být uvážlivé. Lze doporučit jejich použití pouze ve vybraných situacích. Ve většině případů se vystačí s dosavadním spektrem přípravků, ať již v monoterapii nebo v kombinacích. Je podána charakteristika některých nových antibiotik i jejich potenciální indikace u infekcí vyvolaných „problémovými“ bakteriemi.

Klíčová slova: nová antibiotika, antibiotická rezistence, empirická terapie, „problémové“ bakterie, antibiotická politika.

RATIONALE ANTIBIOTIC THERAPY WITH A FOCUS ON THE NEWEST ANTIBIOTIC

Global situation forces experts to think about worsening situation in the efficacy of antimicrobial therapy. Antibiotic resistance increases in hospital and community pathogens both in systemic and local antibiotics. It is an interdisciplinary problem. An inappropriate antibiotic therapy causes a risk of antimicrobial resistance, drug toxicity and other complications of therapy. A preservation of antibiotic efficacy in future is determined by a rationale approach to anti-infective therapy and requires with a small number of exceptions a thorough patient examination. A team of specialists with a leading role of infectious diseases specialist should participate in the choice of antimicrobial therapy. The need for new antibiotic is necessary; their use however should be prudent. It is necessary to recommend their use only in selected situations. In most situations it is enough to use the current spectrum of medications, both in monotherapy or combinations. The paper reviews some of new antibiotics and their indications in infections caused by „problematic“ bacteria.

Key words: new antibiotics, antibiotic resistance, empirical treatment, „problem“ bacteria, antibiotic policy.

Interní Med. 2008; 10(1): 26–30

Úvod

Racionální antibiotická terapie v terénu i na nemocničních odděleních zasluhuje zvláštní pozornost nejen pro svůj bezprostřední příznivý efekt pro jednotlivé nemocné, ale i proto, že je nutno zajistit dlouhodobou prospěšnost, tj. účinnost těchto přípravků. Neuvážené nebo nevhodné používání ATB terapie vede k nárůstu rezistentních kmenů i ceny zdravotní péče. Narůstající mikrobiální rezistence se týká nemocničních i komunitních patogenů a stejně tak systémových i topických ATB (18). Problém se týká prakticky všech odborností a je znám již desítky let (19). Nevhodně doporučená ATB terapie s sebou nese zjevnou i skrytou daň ve formě lékové toxicity i jiných komplikací terapie, mnohdy i zamlžení odpovídající diagnózy. Je však třeba brát v úvahu i další okolnosti. Kortikoidy, antirevmatika a antipyretika mohou tlumit, ale obvykle ne zcela zakrýt známky zánětu. Výsledkem mohou být pouze diskrétní projevy infekce u nemocných užívajících tyto léky. Existenci byť potenciálního zdroje infekce, např. i v kanyly, je rovněž nutno vzít na zřetel. Pokud se nezačíná promptně ATB terapie u febrilního stabilizovaného imunokompetentního nemocného bez identifikovan

vané infekce, nedopustíme se většinou omylu. A to ani v případě okultní bakteriální infekce. Nelze však nikdy zapomenout na to, že při rozhodování o zamítnutí indikace či vysazení antibiotik je nezbytné provést pečlivé fyzikální vyšetření pátrající po zdroji infekce, rovnající se téměř „posedlosti“, spolu s individuálním rozбором přínosných laboratorních dat. Adekvátní zhodnocení anamnestických údajů je samozřejmostí. Zásadou je rovněž pozorné sledování nemocného. Rozhodnutí nezahájit antibiotickou terapii není nikdy konečné a mělo by být kontinuálně přehodnocováno (7).

Hrozba antibiotické terapie

Přes tyto potenciální nepříznivé důsledky existuje velký tlak na lékaře „léčit“ horečku. Jestliže dojde k rozvoji zjevného infekčního procesu u nemocného, jemuž byla odepřena či přerušena antibiotická terapie, příslušný lékař je obecně viněn z omylu, dokonce i v případě, že postup nemá negativní dopad na nemocného. Podobná odpovědnost ovšem neexistuje za zbytečné použití antibiotik a s ním spojené problémy. „Toxický vzhled“ ve spojení s horečkou a třesavkou je často udáván jako indikace k antibio-

tické terapii. Tento příznak je však nespecifický a je velmi obtížné jej definovat (může doprovázet např. i chřipku). Současná přítomnost leukocytózy s posunem doleva, případně ještě s toxickým změnám neutrofilů, budí velké podezření z bakteriálního původu infekce a usnadňuje indikaci k antibiotické terapii.

V racionální ATB terapii, která vyžaduje dodržování všeobecně známých zásad, zastává významné místo tým odborníků zabývajících se mikrobiologickou diagnostikou, farmakologií antiinfekčních látek a klinikou infekčních chorob. Ten přináší cenné informace i rady ošetřujícímu lékaři, který má rozhodující úlohu při terapeutické i profylaktické indikaci ATB terapie nemocného. Zde vystupuje do popředí postavení infektologa, který je trvale přítomen na pracovišti, a může být tak kdykoli přizván k vyšetření nemocného a k dohodě o aktuálním terapeutickém postupu.

Velkým nebezpečím, které hrozí antibiotické éře, je kombinace nepříznivých okolností – vysoká hladina rezistence významných patogenů, nerovnoměrný přístup k novým ATB a dramatický pokles počtu farmaceutických firem zabývajících se vývojem antimikrobiálních přípravků (20).

Novější antibiotika

Každé nové ATB se širokým spektrem a účinností proti rezistentním patogenům je vítáno v klinické praxi (16). Důvodem k hledání nových ATB nejsou jen narůstající rezistence, ale také diskrepance mezi velmi dobrou in vitro aktivitou některých ATB a významně nižší klinickou účinností. Názorným příkladem je nedostatečný efekt vankomycinu při infekcích dolních cest dýchacích vyvolaných kmeny *Staphylococcus aureus*, kontrastující s vysokou in vitro aktivitou glykopeptidů vůči stafylokokům (9).

Vývoj nových antibakteriálních látek v poslední době byl zaměřen hlavně proti grampozitivním infekcím. Riziko rezistence se jim však zřejmě rovněž nevyhne. Již tři roky používání linezolidu stačily k identifikaci časné rezistence (15) (tabulka 1).

Ceftobiprol – nový parenterální cefalosporin, jehož široké spektrum pojímá klinicky nejvýznamnější grampozitivní i gramnegativní bakterie (3, 5). Dosavadní studie prokázaly výbornou in vitro aktivitu proti rezistentním stafylokokům včetně MRSA (metilicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*), VRSA (vankomycin-rezistentní *Staphylococcus aureus*) a koaguláza-negativním stafylokokům. Srovnatelnou aktivitu mají pouze linezolid, quinupristin-dalfopristin a daptomycin. Cenné je zjištění, že ceftobiprol jeví pouze malý sklon k vývoji rezistence kmenů *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Tento fakt stojí za pozornost především proto, že rezistence na běžné přípravky beta-laktamové řady vzniká i u kmenů *H. influenzae*, které neprodukuje beta-laktamázu. Tyto netypovatelné kmeny by totiž v budoucnu mohly nahradit typ b *H. influenzae* mizející ze scény po zavedení očkování proti tomuto typu. Výsledky uvedené studie spolu s průkazem velmi dobré aktivity ceftobiprolu proti pneumokokům stavějí ceftobiprol do velice výhodné pozice v léčbě závažných komunitních respiračních infekcí v oblastech s vyšším výskytem pneumokoků rezistentních na penicilin a event. další ATB beta-laktamové řady. Zjištěné hodnoty MIC ceftobiprolu se pro multirezistentní kmeny pneumokoků včetně rezistence vůči cefalosporinům třetí generace pohybovaly do hladiny 0,5 µg/ml, zatímco hodnoty MIC pro ostatní ATB beta-laktamové řady dosahovaly o řád výše.

Tabulka 1. Charakteristika novějších ATB (1)

Skupina	ATB	Účinnost
cefalosporin	ceftobiprol	MRSA
glykopeptid	dalbavancin	MRSA, GISA, VRE
oxazolidinon	linezolid	MRSA, VRE
lipopetid	daptomycin	MRSA, GISA, VRE
glycylcyklin	tigecyklin	MRSA, ESBL producenti ne <i>Pseudomonas spp.</i>
karbapenem	ertapenem	ESBL producenti ne <i>Pseudomonas spp.</i>

Upraveno dle (1)

Dalbavancin je prvním ATB s dávkováním jednou týdně a širokou účinností vůči grampozitivním patogenům. Efekt srovnatelný s linezolidem byl ověřen rozsáhlou studií u nemocných s komplikovanými infekcemi kůže a měkkých tkání (13).

Linezolid (oxazolidinon) inhibuje proteosyntézu bakterií s významným efektem vůči grampozitivním, ale jen některým gramnegativním bakteriím a atypickým bakteriím. Penetruje dobře do tkání včetně CNS (17). Je indikován pro infekce spojené s bakteriemi, infekce kůže a měkkých tkání, nozokomiální pneumonie vyvolané stafylokoky, streptokoky, enterokoky, infekce MRSA a infekce způsobené *Mycobacterium tuberculosis* a *M. avium complex*. Má srovnatelný efekt s vankomycinem. Úprava dávky je nutná při středním stupni jaterní léze. Z vedlejších účinků stojí v popředí průjem, nauzea, bolesti hlavy, dále trombocytopenie (ústup po skončení terapie) a periferní a oční neuropatie, kde však regrese není konstantní. Interakce hrozí s antidepresivy a antihistaminiky.

Daptomycin, lipopeptidové ATB, je registrován pro klinické použití v USA od r. 2003, v Evropě od r. 2006 (14). Má odlišný mechanismus účinku proti grampozitivním bakteriím při srovnání s vankomycinem – narušuje buněčnou membránu s následnou inhibicí syntézy proteinu, DNA i RNA. Jeho baktericidní působení je závislé na koncentraci, důležitý je efekt nejen v růstové, ale také ve stacionární fázi rezistentních grampozitivních mikroorganizmů – MRSA, MRSE (metilicilin-rezistentní *Staphylococcus epidermidis*), GISA (*Staphylococcus aureus* s intermediární rezistencí vůči vankomycinu, glycopeptide-intermediate *S. aureus*), VRSA, VRE (vankomycin-rezistentní enterokoky). Tímto okruhem je dána i indikace z hlediska etiologie, z hlediska klinické indikace je daptomycin určen pro komplikované kožní infekce a infekce měkkých tkání a v USA ještě navíc pro léčbu bakteriémie a pravostranné endokarditidy vyvolané kmeny *Staphylococcus aureus* (8).

Daptomycin je slibná volba pro výše uvedené infekce, hodnocení je zatím zdrženlivé, poněvadž ve většině případů byla podávána s daptomycinem kombinovaná léčba. Vlastní zkušenosti s podáváním daptomycinu nemáme. Máme však nepříliš dobré zkušenosti s léčbou stafylokokových meningitid, epiduritid a epidurálních abscesů při podávání vankomycinu. Toto je situace, která by mohla být důvodem pro daptomycin jako lék volby (hlavně tam, kde by byla bytí relativní kontraindikace k použití jiných vhodných antibiotik). U našich nemocných jsme v posledních letech při stanovení těchto diagnóz podávali na Klinice infekčních nemocí FN a LF UK v Hradci Králové v iniciální terapii karbapenem, převážně imipenem, s velmi dobrými výsledky.

Daptomycin je dle dosavadních zkušeností dobře tolerován (11). Vedlejší reakce ustupují velmi rychle po vysazení ATB. Nebyly dosud pozorovány žádné významné lékové interakce.

Za pozornost stojí poměrně častý vývoj rezistence grampozitivních bakterií vůči daptomycinu, vázaný především na delší dobu podávání. To by mohl být velký problém, poněvadž používané i předpokládané podávání je relativně dlouhodobé, ať jde o stafylokokové endokarditidy, osteomyelitidy, meningitidy či epidurální zánětlivé procesy. Oblast, kde se zřejmě daptomycin neuplatní, jsou infekce dolních cest dýchacích vzhledem k jeho inhibici plicním surfaktantem (10). Eliminace daptomycinu je vázána hlavně na renální funkce, jimi se řídí případné omezení dávky.

Tigecyklin je glycylcyklinové širokospektré ATB s účinností proti grampozitivním i gramnegativním patogenům, ale také proti atypickým a anaerobním bakteriím včetně multirezistentních kmenů. Inhibuje syntézu proteinu a bakteriální růst. Jde o podobný mechanismus, jakým disponují aminoglykosidy, makrolidy, streptograminy a oxazolidinony. Důležitá je skutečnost, že zatím nebyly identifikovány, ať již v laboratoři nebo v komunitě, tigecyklin-rezistentní kmeny, což by mohlo znamenat, že je nepravděpodobný rychlejší vývoj rezistence proti tomuto ATB (16).

Uvažuje se i o kombinaci tigecyklinu s jinými antibakteriálními přípravky, např. v léčbě nozokomiální endokarditidy (2).

Novým přípravkem, který pokrývá široké spektrum grampozitivních i gramnegativních patogenů, je **ertapenem** vycházející z karbapenemové molekuly. Bohužel nemá účinnost vůči metilicilin či oxacilin-rezistentním grampozitivním izolátům a rovněž má nízkou aktivitu vůči *Pseudomonas spp.* (4).

Retapamulin (R) je nový semisyntetický pleuromutilin určený k topickému použití. Jeho účinná MIC byla ověřena vůči izolátům *S. aureus* i *S. epidermidis* včetně izolátů rezistentních na metilicilin i mupirocin (18). Výsledky léčby na zvířecích modelech chirurgických ran ukázaly slibný benefit pro humánní použití zvláště při infekcích kůže vyvolaných kmeny *Staphylococcus aureus* i pyogenního streptokoka s rezistencí vůči dosud používaným přípravkům.

„Problémové“ bakterie

Přehled významnějších tzv. problémových bakterií s doporučenou ATB terapií (1, 12):

- MRSA** (rezistentní i na některá další ATB)
 - lékem volby glykopeptidy, event. starší přípravky s odpovídající citlivostí, např. klindamycin, alternativa: oxazolidinony (linezolid), quinupristin/dalfopristin, tigecyklin, daptomycin.

VRE (infekce krevního řečiště s vysokým stupněm rezistence)

- při zachované citlivosti je možno použít aminopeniciliny, např. v případě kmenů *Enterococcus faecalis* s VanB fenotypem, jinak jsou lékem volby streptograminy (quinupristin/dalfopristin – *Enterococcus faecalis* je však rezistentní!), oxazolidinony, daptomycin nebo tigecyklin (obě posledně jmenovaná ATB jsou účinná vůči všem species enterokoků).

Bakterie produkující ESBL (širokospektré beta-laktamázy), např. *Escherichia coli* a *Klebsiella spp.* – nejvýznamnější patogeny v infekcích močových cest, GIT, raných infekcí, *Pseudomonas aeruginosa* – život ohrožující infekce imunodeficientních jedinců:

- léky volby: karbapenemy, aminoglykosidy, fluorochinolony; je nutno však brát v úvahu, že produkce ESBL je velmi často asociována s rezistencí k fluorochinolonom a někdy i k aminoglykosidům, alternativou může být i cefepim (pozor na AmpA ESBL a event. na falešnou citlivost).

Bakterie produkující AmpC beta-laktamázy (riziko přenosu plazmidy), např. *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, indukované beta-laktamovými ATB, jako jsou cefoxitin a imipenem, na rozdíl od cefalosporinů třetí či čtvrté generace, které je indukují hůře či vůbec ne.

- volba ATB odpovídá výše uvedenému postupu u infekcí vyvolaných bakteriemi produkujícími ostatní ESBL.

Bakterie produkující MBL (metallo beta-laktamázy) – gramnegativní patogeny, častá je produkce u *Stenotrophomonas maltophilia* a *Pseudomonas aeruginosa*, méně častá u *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* (narůstající příčina nozokomiálních pneumonií).

- léky volby: cotrimoxazol, kolistin, tigecyklin s omezenou účinností na kmeny *P. aeruginosa*.

Racionální léčba infekcí způsobených „problémovými“ bakteriemi závisí na moderní etiologické diagnostice, která je nemyslitelná bez úzké spolupráce s bakteriologií, potažmo antibiotickými centry.

Nová ATB najdou své místo i ve specifických situacích intenzivní péče, např. při febrilní neutropenii nemocných s imunodeficiencí (1). Ale i nadále je však třeba k nim přistupovat jako k alternativě, přechod z zkušenosti s narůstající rezistencí řady pato-

genů k tomu dávají racionální důvod. Ne vždy tzv. starší ATB jsou v kritických situacích nepoužitelná. Stačí připomenout recentní studie, které prokazují, že některá beta-laktamová ATB v monoterapii jsou při zmíněné febrilní neutropenii srovnatelná s kombinovanou terapií.

Strategii antimikrobiální léčby na jednotkách intenzivní péče lze shrnout takto:

- Indikovat účinnější přípravky na začátku terapie, ne však nezbytně přípravky s nejširším spektrem.
- Dodržovat adekvátní dávky, dávkové intervaly a délku podávání ATB.
- Těsněji spolupracovat s antibiotickými středisky, event. s infektology, jejichž pomoc může překonat jistou „mezeru“ dělicí dostupná doporučení a individuální potřeby nemocného, a tedy i zlepšit rozhodovací proces.

Budoucí antibiotická strategie

Celosvětová situace nutí experty k zamyšlení nad zhoršující se situací v účinnosti antimikrobiální terapie a k vytváření validních postupů, které by měly alespoň zpomalit nežádoucí vývoj. Příkladem může být aktivita americké infektologické a epidemiologické společnosti (6). Z jejich konsenzu vyplývá, že dosud není dostatečný počet randomizovaných klinických studií zaměřených na kontrolu antimikrobiální strategie a že z tohoto důvodu je i řada doporučení v jejich zprávě na úrovni důkazu III. Proto doporučují určité okruhy, které by se měly stát předmětem dalšího výzkumu a hodnocení, z nichž vyjímám:

- Cyklické podávání antimikrobiálních látek na úrovni pacienta, oddělení i zdravotnického zařízení s cílem zjistit, zda toto opatření je efektivní.
- Dlouhodobý dopad restriktivní antimikrobiální politiky na proces předběžného schvalování požadované ATB terapie i na vývoj rezistence.
- Zhodnocení dosavadních neefektivnějších doporučených postupů.

Literatura

- Bai AM, Gould IA. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced Febrile Neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 501–509.
- Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, et al. Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened? *Clin Infect Dis* 2004; 38: 843–850.
- Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2050–2057.
- Brink AJ, Feldman C, Grolman DW, et al. Appropriate use of the carbapenems. *S Afr Med J* 2004; 94: 857–861.
- Davies TA, Slang W, Bush K. Activities of Ceftobiprole and Other β -Lactams against *Streptococcus pneumoniae* Clinical Isolates from the United States with Defined Substitutions in Penicillin-Binding Proteins PBP 1a, PBP 2b, and PBP 2x. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2530–2532.
- Dellit TH. Antimicrobial stewardship guidelines. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159–177.
- Dostál V. Racionální antibiotická terapie. In Dostál V. a kol. *Infektologie*. Karolínka Praha 2004: 47–62.
- Enoch DA, Bygott JA, Daly M-L, Karas JA. Daptomycin. *J Infection* 2007; 55: 205–213.

- Posouzení vedlejších účinků ATB včetně neočekávaného ekologického dopadu se zaměřením na adekvátní intervence.
- Využití molekulární epidemiologie ke stanovení efektu preventivních opatření.
- Vývoj a legalizace automatizované surveillance nozokomiálních infekcí a monitoringu trendů rezistence v reálném čase.
- Vývoj rychlejších a citlivějších diagnostických testů k rozlišení bakteriální a virové infekce a k časnější identifikaci rezistentních bakterií se zvažováním vynaložených nákladů.
- Stanovení strategie vedoucí k podpoře výzkumu a vývoje nových antimikrobiálních látek, jak bylo navrženo IDSA (Infectious Diseases Society of America) jako kampaň „Bad Bugs, No Drugs“.
- Realizace edukačního programu pro infektology a farmaceuty zaměřeného na dohled nad antimikrobiální strategií a na management.
- Strategie směřující k ovlivnění farmaceutického průmyslu a antimikrobiální preskripce ve zdravotnických zařízeních.

ČR se zúčastní projektu Evropské unie Antibiotic Strategy (ABS) International z iniciativy Rakouska s účastí 9 zemí, původních i nových členů EU. Koordinátorem aktivity v ČR je nemocnice Na Homolce (primář V. Jindrák). Cílem je omezení vývoje mikrobiální rezistence. Prostředkem k dosažení tohoto cíle by mělo být vytvoření a ověření metod a nástrojů pro hodnocení a zlepšování kvality antibiotické léčby v nemocnicích. Významnou součástí projektu je i příprava edukačního programu pro zkušené lékaře v oblasti ATB terapie, kteří by pak poznatky předávali dále nejen v nemocnicích, ale komunikovali by i s ambulantními kolegy. Následovalo by vydání směrnic pro vytváření pravidel používání ATB v nemocnicích.

doc. MUDr. Václav Dostál
Oblastní nemocnice Jičín, LDN Nový Bydžov
Bolzanova 512, 506 01 Jičín
e-mail: VaclavDostalDoc@seznam.cz

9. Esposito S, Leone S. Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit (ICU) infections including the role of the infectious disease specialist. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 494–500.
10. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Papagelopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 202–209.
11. Fowler VG, Jr, Boucher HW, Corey GF, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653–665.
12. Hanson ND. AmpC β -lactamases: What do we need to know for the future? *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 2–4.
13. Chen AY, Zervos MJ, Vazquez JA. Dalbavancin: A novel antimicrobial. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 853–863.
14. Kern WV. Daptomycin: first in a new class of antibiotics for complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 370–378 D1–3.
15. Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in sequential *Staphylococcus aureus* isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of single copy of rRNA. *J Infect Dis* 2004; 190: 311–317, T1–7.
16. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 185–192.
17. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 296–308.
18. Rittenhouse S, Biswas S, Broskev J, et al. Selection of retapamulin, a novel pleuromutilin for topical use. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3882–3885.
19. Sykes RB, Matthew M. The β -lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1976; 2: 115–157.
20. Wenzel RP. The antibiotic pipeline—challenges, costs, and values. *N Engl J Med* 2004; 351: 523–526.