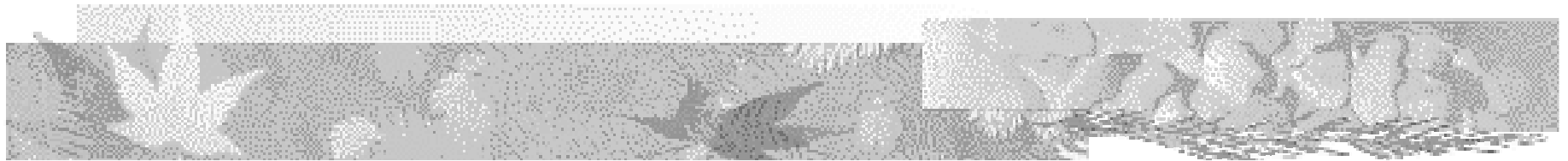


Epidemiologicky významné faktory rezistence



MUDr. Lenka Černohorská

Rezistence na ATB

- Přirozená – např. ampicilin u *K. pneumoniae* – je dobré je znát, lze se vyvarovat chyb v léčbě, i na slepo lze lépe medikovat
- Získaná – tu nám sdělí mikrobiolog po testování, podle těch měníme/necháváme stávající terapii, začínáme adekvátní terapii

Jak vzniká rezistence? Mutacemi.

Jak se mezi bakteriemi rezistence přenáší?

- Plasmidy
- Transpozony

Jaké jsou nejčastější mechanismy?

- Změna místa působení antibiotika (resp. cílové molekuly)
- Dochází k zábraně průniku ATB do buňky (+aktivní vyčerpávání ATB z buňky)
- Inaktivace antibiotika (enzymy)

Změna cílové struktury

- Makrolidy (erytromycin, azitromycin)
- Linkosamidy (linkomycin, klindamycin)
- β - laktamy (PNC, cefalosporiny)

Zábrana průniku do buňky/vyčerpávání z b.

- Aminoglykosidy (gentamicin, amikacin)
- Tetracykliny (doxycyklin)
- Chinolony (ciprofloxacin, ofloxacin)

Inaktivace enzymy

- Nejrůznější β -laktamázy, penicilinázy...

štěpí



- Aminoglykosidy (tobramycin, netilmicin)
- β -laktamy (PNC, cefalosporiny)

Jiné mechanismy vzniku rezistence

- Vznik biofilmu (bakterie přilne na pevný povrch, agregují a adherují další bakterie, produkují lepkavou slizovitou substanci-matrix- až vytvoří 3D strukturu zvanou biofilm



- Přejít do L-formy bakterií (diskutabilní)

Mechanismy rezistence u biofilmu

- Povrchový náboj biofilmu reaguje s nábojem ATB (*P. aeruginosa* - , gentamicin + : interakce a pokles účinné koncentrace léku)
- V biofilmu dochází ke snížení růstové rychlosti bakterií (neúčinkují antibiotika jako PNC)
- Biofilm funguje jako penetrační bariéra pro ATB
- Matrix biofilmu reaguje s ionty, krystalizuje a velké molekuly neprochází (např. gentamicin)
- Mění se fenotyp (aktivace různých enzymů)

Varující rezistence

- MRSA (methicilin rezistentní *S. aureus*)
- MRSCN (methicilin rezistentní koag. negat. stafylokoky)
- VRSA, VISA (vankomycin rezistentní/intermediárně rezistentní *S. aureus*)
- VRE (vankomycin rezistentní enterokoky)
- MLS (makrolidy, linkosamidy, streptograminy)
- Rezistence na FQ (fluorochinolony), aminoglykosidy, PNC, makrolidy (erytromycin aj)...
- obyčejné β -laktamázy (hemofily, neisserie, branhamelly)
- ESBL (širokospektré β -laktamázy)
- Metallo β -laktamázy (GNFB)

MRSA (methicilin rezistentní *S. aureus*)

Průkaz:

- půda s oxacilinem (málo)
- latexová aglutinace
- *mecA* genu pomocí PCR
- pomocí disků s oxacilinem a cefoxitinem – mikrob je rezistentní k oběma ATB

často pacienti LDN, ARK, chirurgičtí, DM!

Možnosti terapie

- Nepodáváme: oxacilin, cefalotin/cefuroxim, erytromycin, klindamycin ani amc (augmentin)!
- Podáváme glykopeptidy, rifampicin, linezolid, ev. chloramfenikol, cotrimoxazol (nedoporučuje se)
- U ulcerací používáme obložky s bacitracinem, mupirocinem, framykoinem
- U diabetiků je vhodný linezolid po dobu 10dní, 1. den inj., poté p.o. – není nutná hospitalizace)
- Hygienická opatření (rukavice, rouška, fonendoskop, speciální desinfekce). Nelze-li je zabezpečit, posíláme pacienta na KICH!

Screening+opatření při výskytu MRSA

- Před vstupem do zdravotnického zařízení provedeme výtěr z krku, nosu a rekta na vyšetření MRSA
- V případě positivity - nosiče izolujeme na samostatném pokoji, nosíme roušku, provádíme hygienická opatření (speciální desinfekci, rukavice, rouška, fonendoskop), konzilia zveme k pacientovi, bráníme kontaktu s jinými pacienty a zdravotníky, aby se infekce nešířila
- Neléčíme, a také pacienta se neštítíme!

MRSCN

Methicilin rezistentní koag. neg. stafylokoky

- Poměrně časté, volíme citlivý preparát - tedy glykopeptid, rifampicin, linezolid, quinupristin/dalfopristin...
- Individuálně zvažujeme nutnost podání – na kůži jsou stafylokoky běžné, na chlopni/v likvoru nikoliv
- Na chronické močové infekce lze doporučit vakcínu

VISA, VRSA a VRE hrozba z USA

- VISA, VRSA (vankomycin rez. *S. aureus*) – hrozba budoucnosti, vznikne-li u kmenů MRSA - zbývá k terapii jen linezolid, quinu/dalfopristin
- U nás se zatím nevyskytují, rezistence přenesena od enterokoků?
- VRE (vankomycin rezistentní enterokok), rezistence spjata s geny VanA,B,C (D,E,G)
- Průkaz: půdy s vankomycinem, PCR, nosiči často ve stolici
- Léčba je možná linezolidem, aj. Už k nám dorazily! Otázka nosičství je otevřená...

MLS – streptokoků a stafylokoků

- konstitutivní: vyřazuje makrolidy, linkosamidy i streptograminy
- indukovaná: k průkazu používáme disky s erytromycinem a klindamycinem - dochází k oploštění zóny - nepodáváme makrolidy, linkosamidy ani streptograminy
- efflux – zóna neoplošťuje, nepoužíváme makrolidy



FQ (fluorochinolony)

- Rezistence giganticky roste se spotřebou FQ
- Náprava: k léčbě močových infekcí použít furantoin, COT, cefalosporiny, v nutném případě ofloxacin (CIP není schopen dosáhnout nutných terapeutických koncentrací v moči)
- Ponechat FQ k léčbě plicních infekcí
- Nepoddávkovávat – falešná rezistence
- Jiný firemní název, stejná účinná látka, nestejný efekt, sledovat doporučení SUKLu
- Používat kombinace FQ+cefalosporinů

Aminoglykosidy

Protiopatření:

- Nepodávat nikdy samotné – výhodné jsou kombinace s cefalosporiny a peniciliny
- Správně dávkovat léky: u G⁺ infekcí 3x denně, u G⁻ infekcí 1x denně, zde se uplatňuje tzv. post antibiotický efekt
- + u onemocnění ledvin upravit dávkování

Betalaktamasa „obyčejná“

U hemofilů, neisserií, branhamell

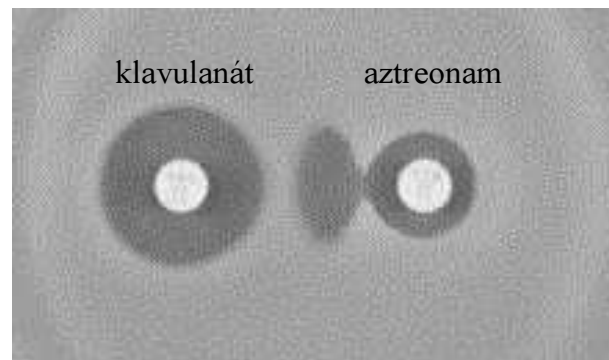
- Průkaz enzymu: pomocí papírku
- Nepředstavuje zásadní epidemiologický problém
- Lze léčit antibiotiky krytými inhibitorem betalaktamázy (AMC - augmentin, AMS - unasyn), popř. jinými citlivými ATB

ESBL – širokospektrá betalaktamáza

- U *E. coli*, *K. pneumoniae*, některých GNFB
- enzymy značíme různě – je v nich entropie – např. TEM (1. pacientka Temoniéra) (100typů), SHV, CTX...
- geny pro ně jsou uloženy v plasmidech, mutace v těchto genech jsou časté a tak vznikají stále nové varianty, hlavně s používáním cefalosporinů 3. generace

ESBL – screening

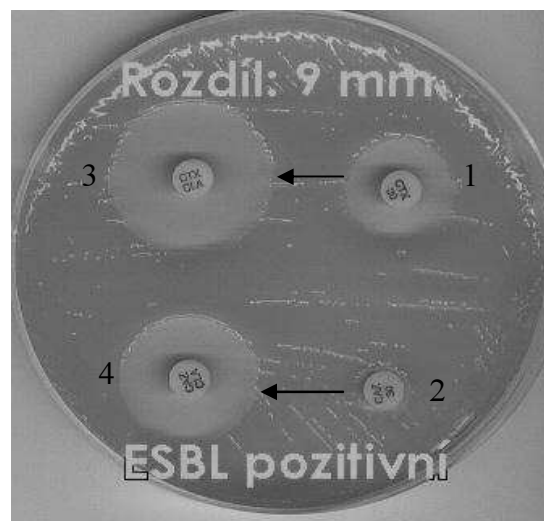
- Screening: synergie účinku klavulanátu s aztreonamem, vznik tzv. hříbku (inhibice růstu kmene mezi disky)



Průkaz ESBL

- Pomocí 4 disků: Cefotaximu (1) a ceftazidimu (2), cefotaximu s klavulanátem (3) a ceftazidimu s klavulanát (4)
- Rozdíl mezi nekrytými cefalosporiny (1,2) a krytými cefalosporiny (3,4) je více než 5mm

př. 1



Porovnáváme
1 s 3 a 2 s 4

Terapie a prevence

Terapie:

- Meronem, imipenem, aminoglykosidy – jsou-li citlivé (cefalosporiny 4. generace ani kryté inhibitory laktamáz se nedoporučují) náklady na tuto léčbu jdou do desítek tisíců/den
- Časté na urologii, interně, ARK – často nozokomiální a chronické (lze se pokusit o přípravu vakcíny)

Prevence:

- Dostatečná dezinfekce –skopů aj.

Rezistence k PNC a makrolidům

Rezistence k PNC: streptokoky, neisserie

- Stoupá, ale ne výrazně
- Terapie: jiné preparáty, bohužel např. u *Neisseria meningitidis* průnik makrolidů do likvoru selhává, což u dospělých řeší chloramfenikol, ale ne u dětí!

Rezistence k makrolidům: erytromycinu aj.

- V současné době se rezistence upravuje, pediatri předepisují méně i v případě alergií

Metallobetalaktamázy

Vyskytují se u G- nefermentujících bakterií

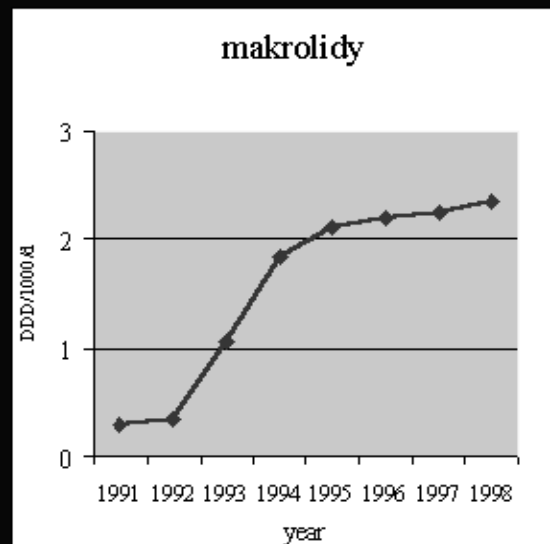
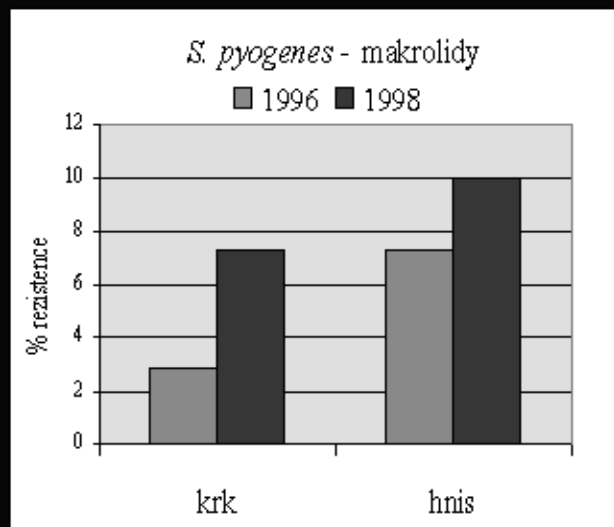
- rozštěpí karapenemy, peniciliny, cefalosporiny
- zbývají citlivé monobaktamy (aztreonam)
- málokdy u enterobakterií

Jiné rezistence

- Bakterie: TBC – nutné kombinované režimy HRZS, HRZE + pokr. terapie HR, HE
- Viry: rychlý vznik rezistence u retrovirů, proto u terapie HIV kombinujeme NRTI, NNRTI, PI. Vakcína zatím není
- Paraziti: malárie – chlorochin, meflochin!
Protiopatření: nová antimalarika a vakcína
- Kvasinky: často chronické infekce, v nouzi lze použít vakcínu z vlastního kmene či stockové vakcíny (směs kmenů)

Zvýšená spotřeba ATB se odrazí v selekci rezistentní populace!

Rezistence a spotřeba antibiotik-ČR



To znamená podávat je uvážlivě a správně!