

Úvod do antimikrobiální terapie

1

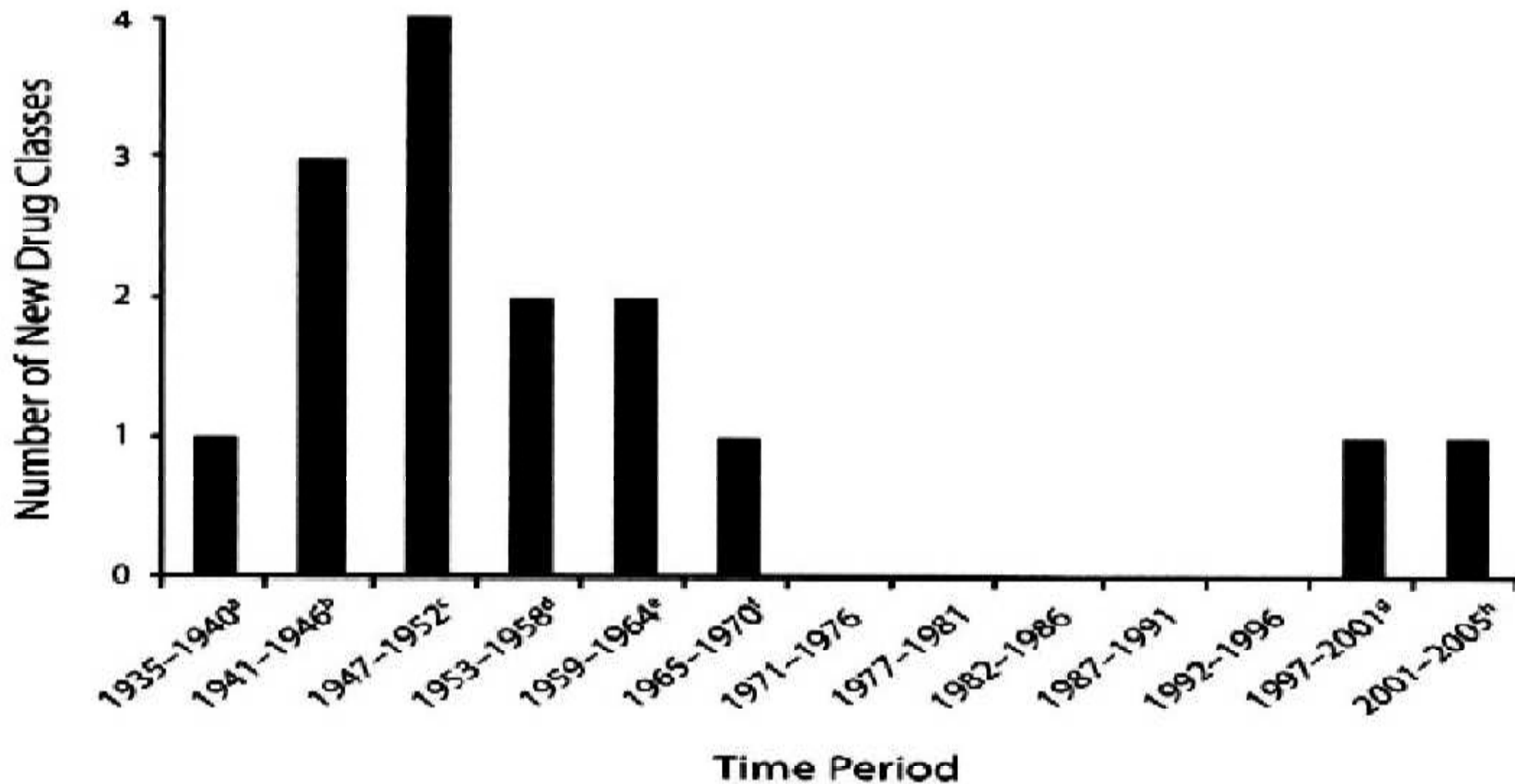
MUDr. Renata Tejkalová
Antibiotické středisko FNUSA 4.3.2009



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Narůstající bakteriální rezistence

- Závažný celosvětový **problém** (aktivity **ECDC** (European Centre for Disease Prevention and Control) a **WHO**)
- Doporučení pro členské země Evropské unie zavedení **Národních programů** s cílem zabránit dalšímu vzestupu **ATB rezistence** omezením nadužívání **ATB** a opatřeními zabráňujícími šíření **multirezistentních kmenů** (multisektorový charakter, oblast humánní i veterinární)
- **Multirezistentní kmeny** původci závažných infekcí i pouhá kolonizace (**často zbytečná aplikace antibiotik**)
- Situace na počátku 21.století je natolik hrozivá, že je současná doba často označovaná jako „**postantibiotické období**“
- Vývoj nových antibiotik zaostává



^a Sulfanomides.

^b Penicillins, aminoglycosides, cephalosporins.

^c Chloramphenicol, tetracyclines, macrolides, lincosamides, streptograms.

^d Glycopeptides, rifamycins.

^e Nitroimidazoles, quinolones.

^f Trimethoprim.

^g Oxazolidinones

^h Lipopeptides.

FIGURE 1—Number of new drug classes introduced between 1935 and 2005.

Česká republika

Lokální úroveň - **ATB střediska (AS)** -85% populace (nejvíc v Evropě)

Národní úroveň - **Pracovní skupina pro monitorování ATB rezistence (PSMR)**- vedoucí AS, koordinátor NRL pro ATB CEM (Centrum epidemiologie a mikrobiologie) SZÚ

ČLS JEP - **Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP)** – koordinuje mezioborové **Doporučené postupy pro používání ATB** a kontrolu ATB rezistence (mezioborová spolupráce odborných společností ČLS JEP).
<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

MZ – pracovní skupina (mikrobiologie, farmakologie, infekčního lékařství, klinické disciplíny a veterinárního lékařství) pro přípravu **Národního programu ATB politiky (NAP)**- (na doporučení expertů WHO a ECDC)

Akční plán Národního programu ATB politiky 2006,2007:

- Intervence ve prospěch snížení rezistence k chinolonům
- Plošná intervence ve prospěch zlepšení antibiotické preskripce v primární pediatrické péči
- Vzdělávací intervence ve prospěch kontroly výskytu MRSA

Akční plán Národního programu ATB politiky 2008,2009:

- ATB rezistence a organizace **ATB středisek**, legislativa ,kontrola šíření **multirezistentních mikroorganismů**)

Priority Národního programu antibiotické politiky

- Vycházejí z doporučení obsažených v základních dokumentech WHO a EU
- **Surveillance ATB rezistence** – PSMR (vedoucí AS) , centrální pracoviště NRL pro ATB CEM SZÚ, od r. 2000 nezávislý Evropský projekt antibiotické rezistence (**EARSS**)- **Ve FNUSA od 1.1. 09 čtvrtletní statistika vybraných rezistentních kmenů, nová směrnice**
- **Surveillance spotřeby ATB** v ČR špatná dostupnost, svázaná administrativou, rutinní surveillance spotřeby ATB neexistuje, data nedostupná, proto nelze spolupracovat v projektu Evropské surveillance antibiotické rezistence (ESAC) **Ve FNUSA od 1.1. 09 ke čtvrtletní statistice spotřeba ATB po klinikách**
- **Ovlivňování kvality používání ATB** – cíl: střídání používání, optimalizace ATB terapie i profylaxe, omezování rizika vzestupu ATB rezistence. **Doporučené postupy**-mezioborová spolupráce odborných společností na půdě ČLS JEP. Koordinátor je SKAP ČLS JEP **<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>**
- **Vzdělávání** odborné i laické veřejnosti **Ve FNUSA přednášky na klinikách 1x ročně**
- **Kontrola šíření rezistentních mikroorganismů** – mezioborové Pracovní skupiny pro NI **Ve FNUSA od 1.1. 09 tým pro NN schůzky 1x za čtvrt roku**

Projekty

- **EARSS** (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) - Evropská surveillace antibiotické rezistence
- **ESAC** (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) - Evropská surveillace antibiotické spotřeby
- **ABS International** (Antibiotic strategy) - Mezinárodní antibiotická strategie (vyspělost nemocnic v ATB politice)
- **IPSE** Improving Patient Safety in Europe – Zlepšení bezpečnosti pacienta (NI)

EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System)

www.earss.rivm.nl

Nezávislý dlouhodobý projekt surveillance antibiotické rezistence invazivních izolátů bakterií na národní a evropské úrovni

Cíle

Shromažďovat srovnatelné a validní **údaje o antibiotické rezistenci** původců invazivních infekcí, identifikovat vznik **nové rezistence** na území Evropy, využít výsledky s cílem **omezit vznik a šíření ATB rezistence**

Indikátorové kmeny (izolované z krve a likvoru):

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

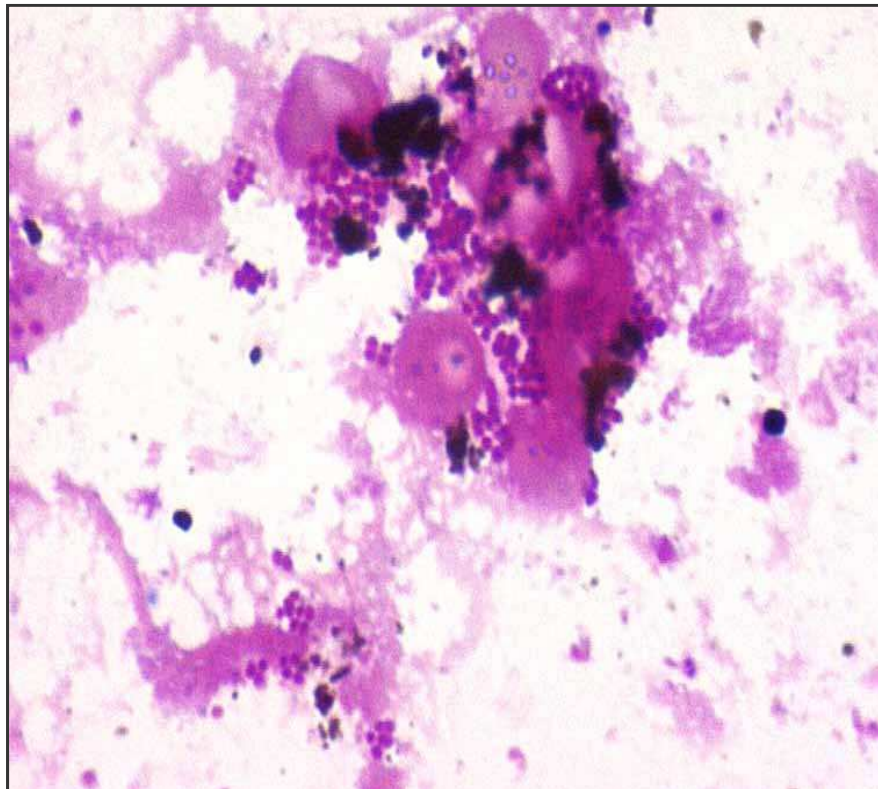
Escherichia coli

Enterococcus faecalis/faecium

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

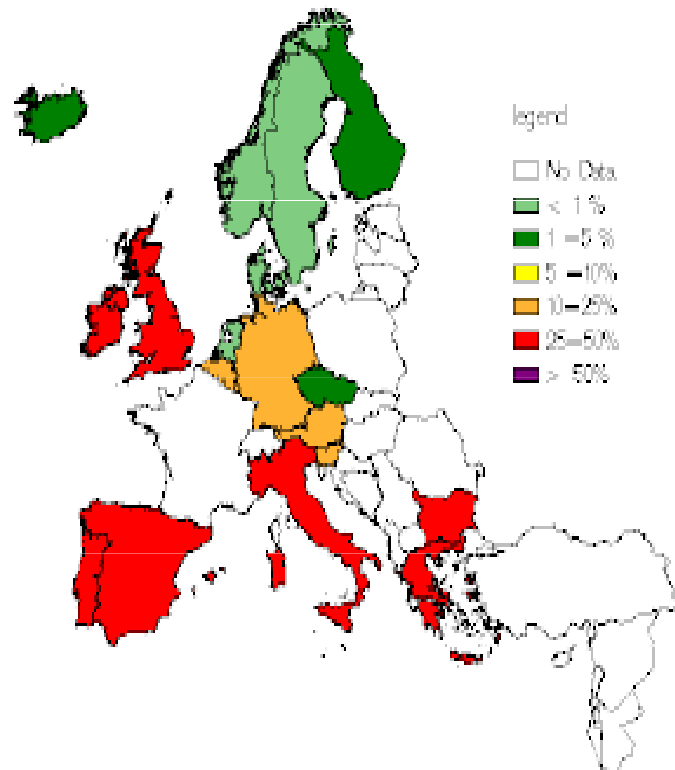


MRSA

2000 4,3%, 2006 13,2%, 2007 16,1%

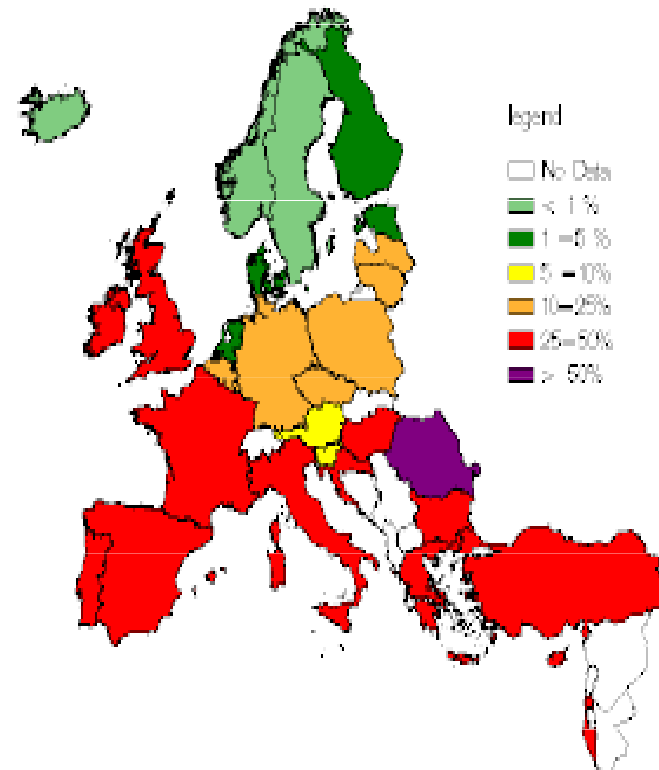
Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2000

(a) ECDC



Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2006

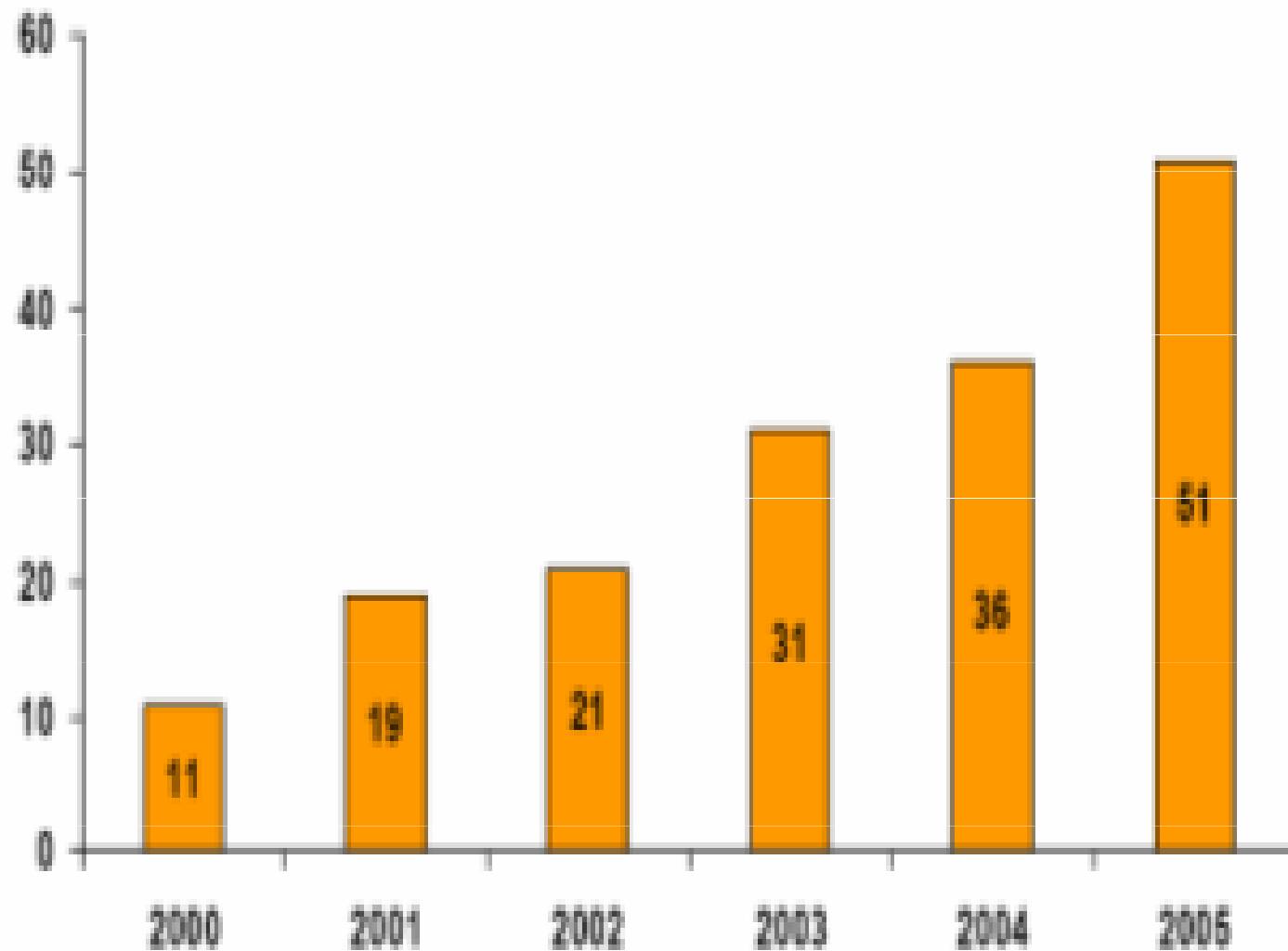
(c) ECDC



MRSA – výskyt dnes

- Výskyt MRSA je ve světě v současné době největší v **USA (asi 60%)**, podobně v státech jižní Evropy a Velké Británie
- V **ČR** je zaznamenán vzestupný trend výskytu MRSA- ze 4% v r. 2000 na **16,1% v r. 2007** (podle údajů NRL pro antibiotika)
- Výskyt MRSA v ČR v invazivních infekcích je od roku 2000 sledován celoevropským systémem **EARSS** (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). www.earss.rivm.nl

Nemocnice zasazene invazivnim MRSA v CR trend v letech 2000 - 2005



Gramnegativní bakterie

- **s produkcí širokospektrých betalaktamáz plazmidově i chromozomálně kódovaných**
- **s rezistencí na karbapenemy**
- **s rezistencí na fluorochinolony**
- **s rezistencí na aminoglykosidy**

Členění betalaktamáz

(podle uložení genů)

Chromozomálně kódované betalaktamázy např. **Amp C cefalosporinázy** u enterobakterií, které se objevovaly už před ATB érou. Aplikace betalaktamových ATB patří nyní k hlavním selektivním faktorům, ovlivňujících betalaktamázovou produkci u některých bakterií.

Plasmidově kódované betalaktamázy, pravděpodobně všechny betalaktamázy kódované plasmidy mají chromozomální původ. Nejčastěji se vyskytující enzym je TEM 1, dále TEM 2 a SHV 1, PSE 1 a PSE 4. V poslední době masivně **ESBL (Extended Spektrum Beta –Lactamases)**

Poznámka na průvodce ve FNUSA:

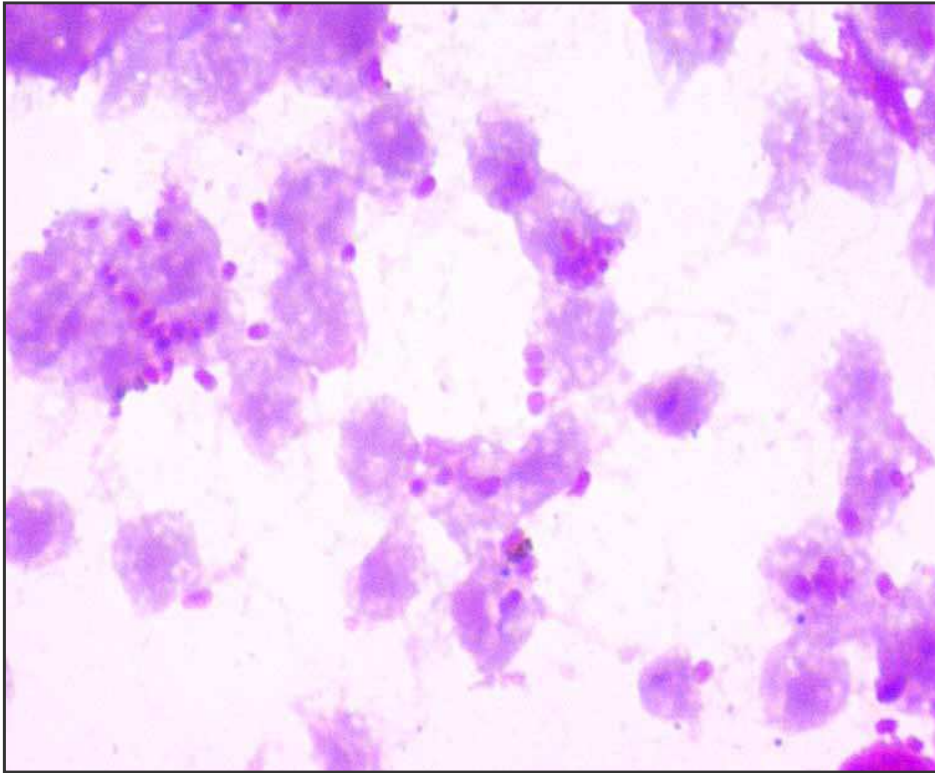
Kmen produkuje širokospektroú betalaktamázu ESBL.

Nedoporučujeme podávat beta-laktamová antibiotika (peniciliny a cefalosporiny). Účinná je terapie karbapenemy (Tienam, Meronem). Kmen je epidemiologicky závažný.

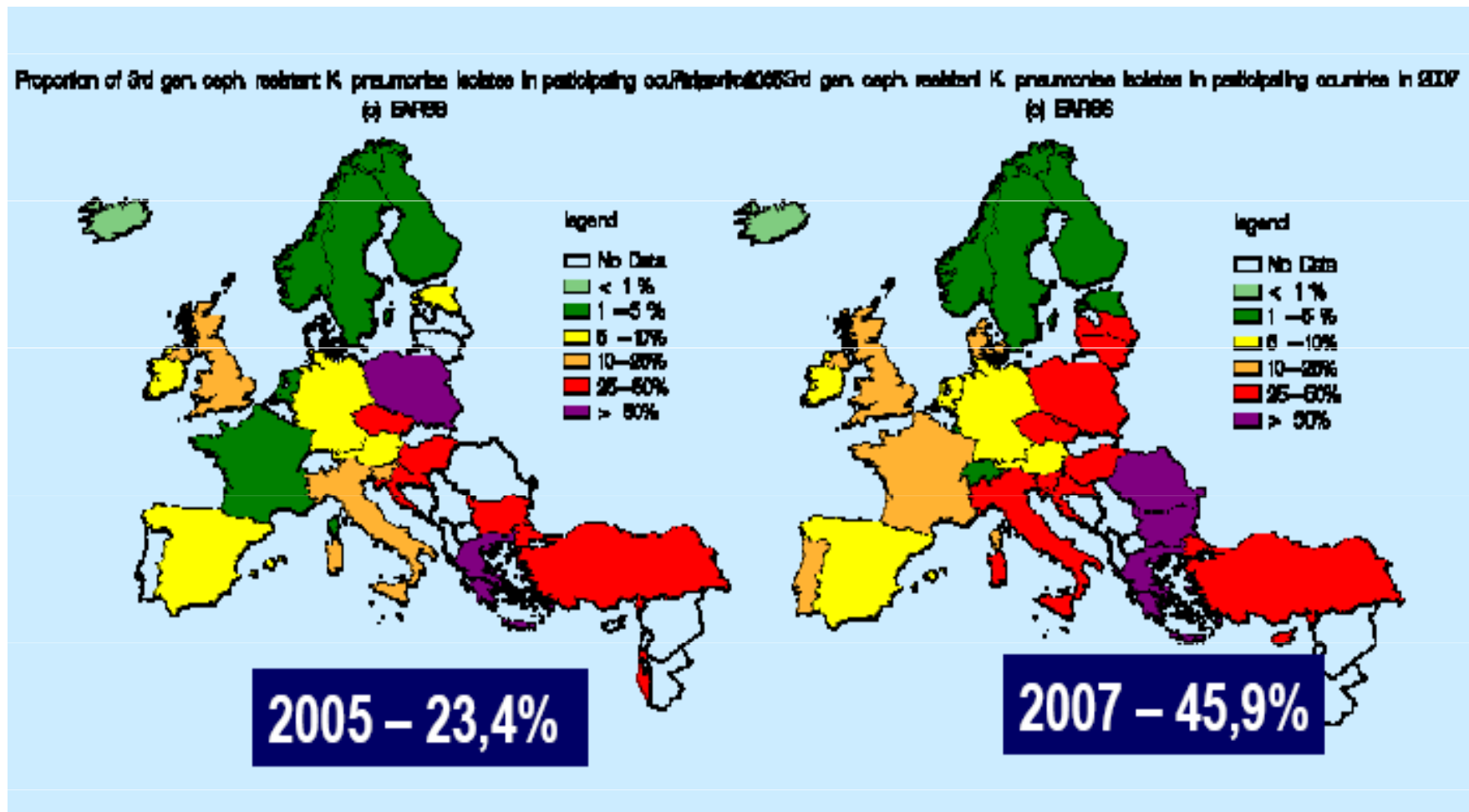
Kmen produkuje konstitutivní betalaktamázu typu AMP C.

Nedoporučujeme podávat beta-laktamová antibiotika (peniciliny a cefalosporiny s výjimkou cefepimu). Kmen je epidemiologicky závažný.

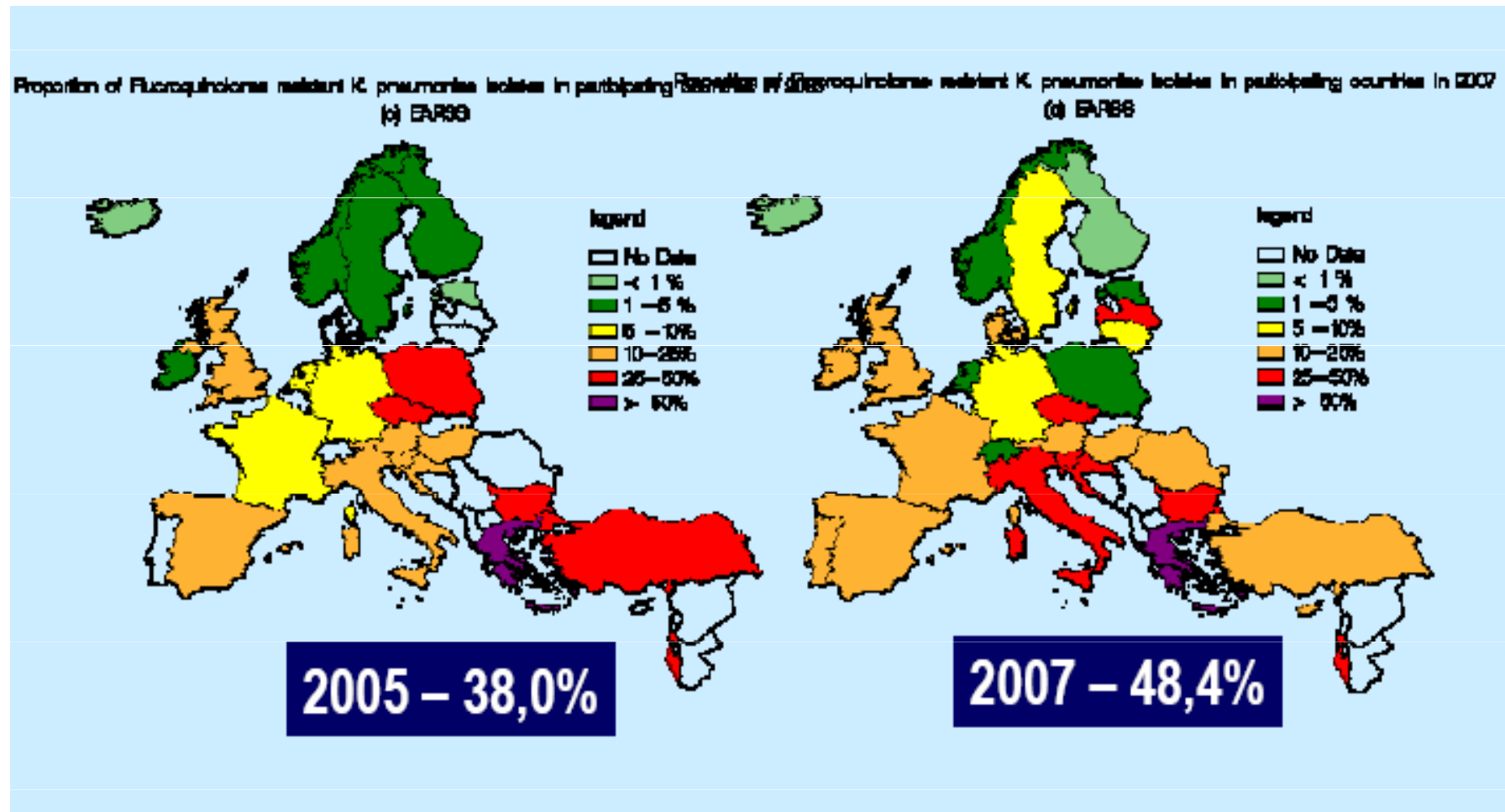
Klebsiella pneumoniae



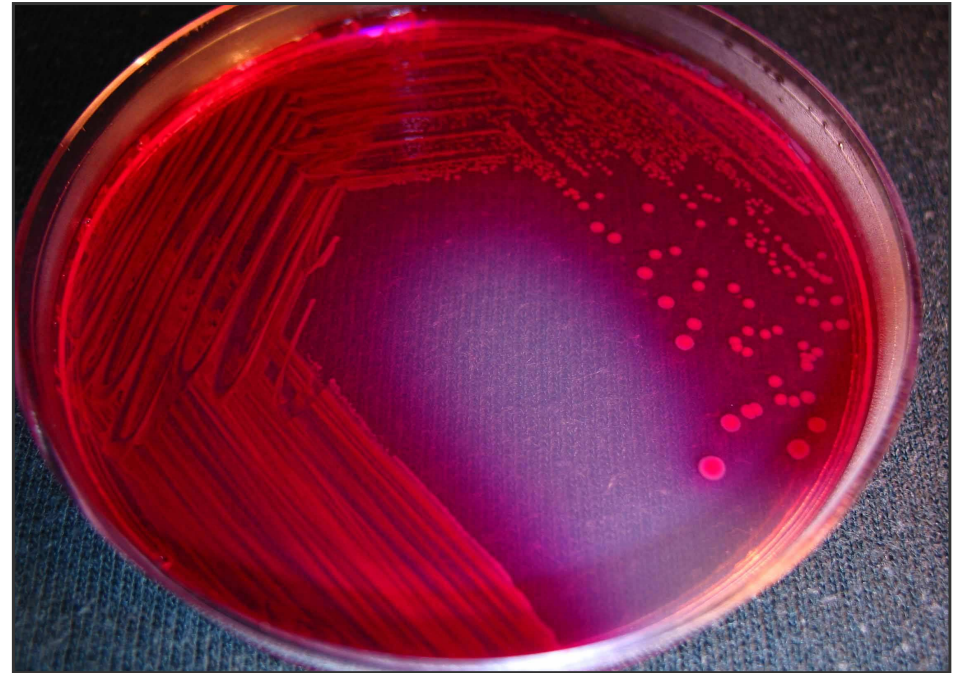
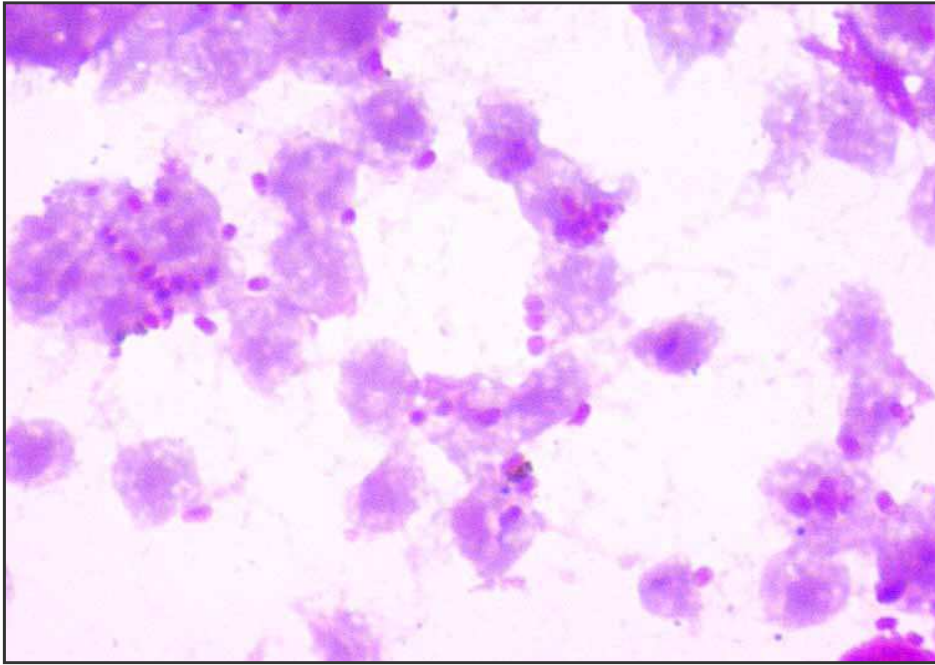
Klebsiella pneumoniae a cefalosporiny



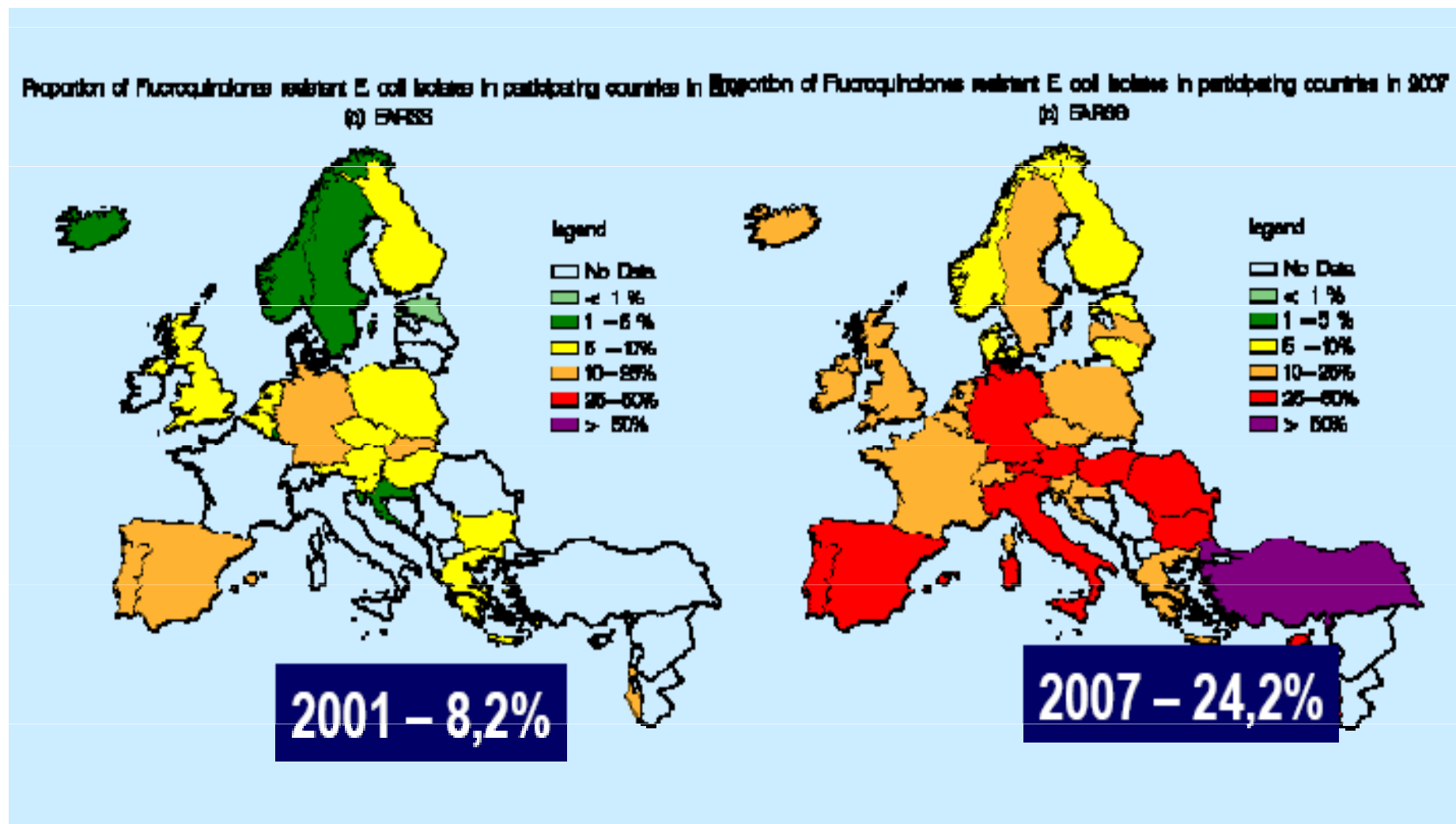
Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony



Escherichia coli



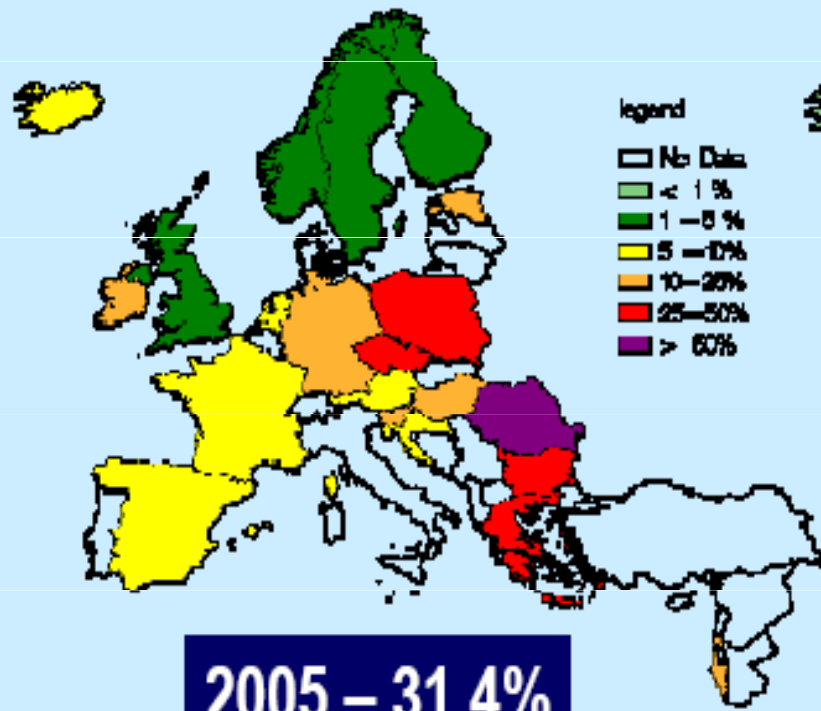
Escherichia coli a fluoroquinolony



Pseudomonas aeruginosa a ceftazidim

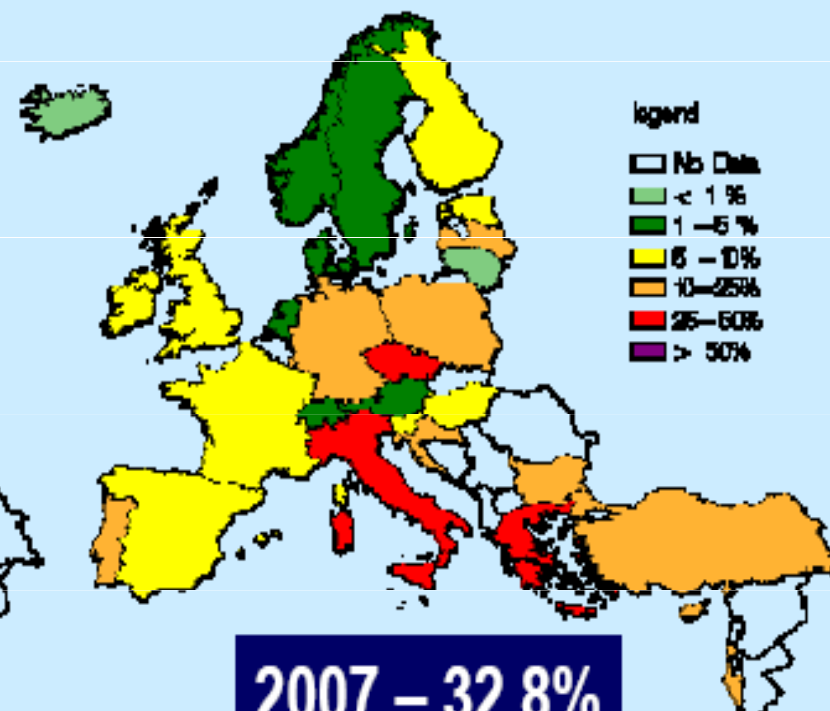
Proportion of Ceftazidime resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2005

(b) EARSS

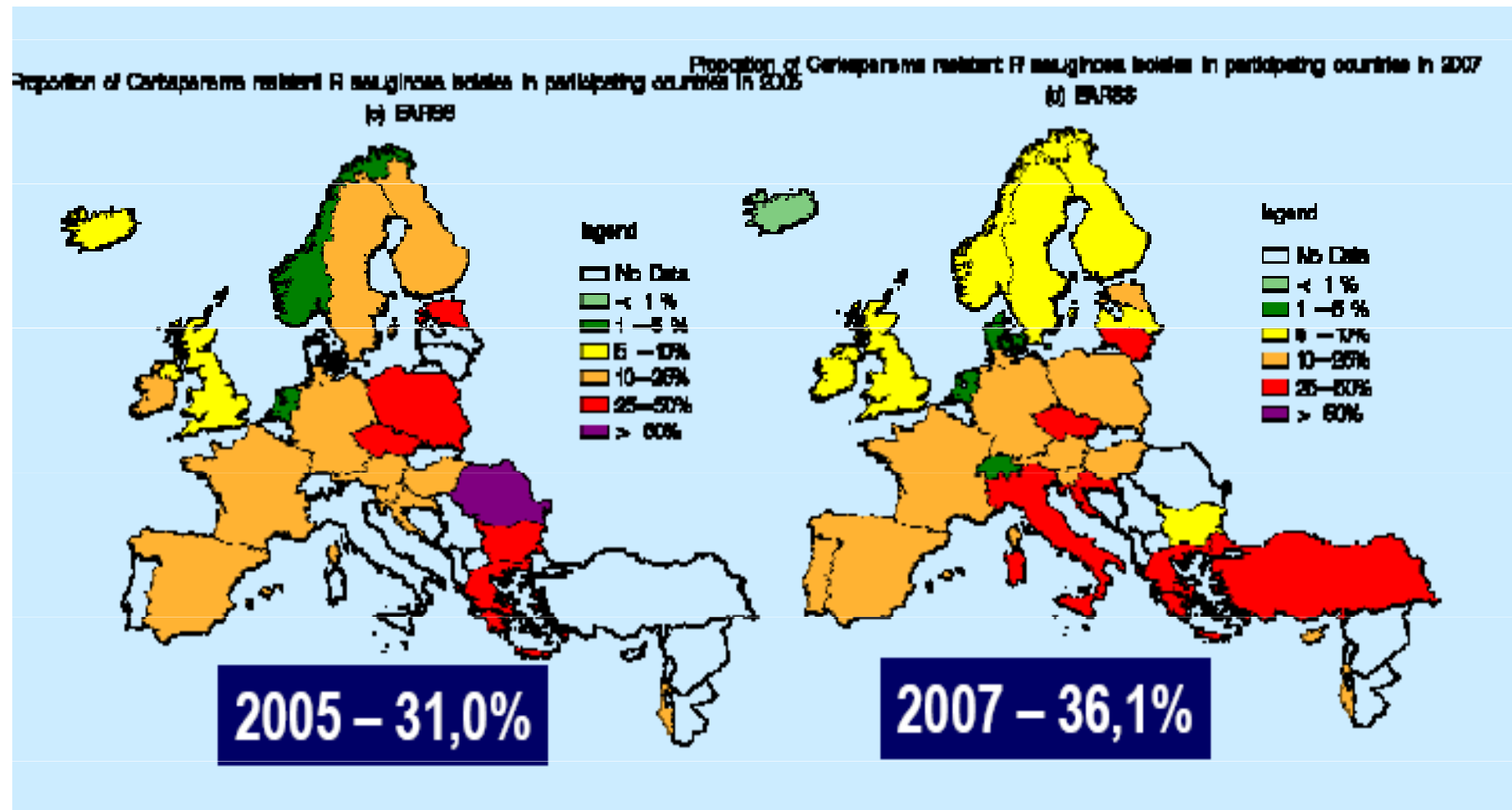


Proportion of Ceftazidime resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2007

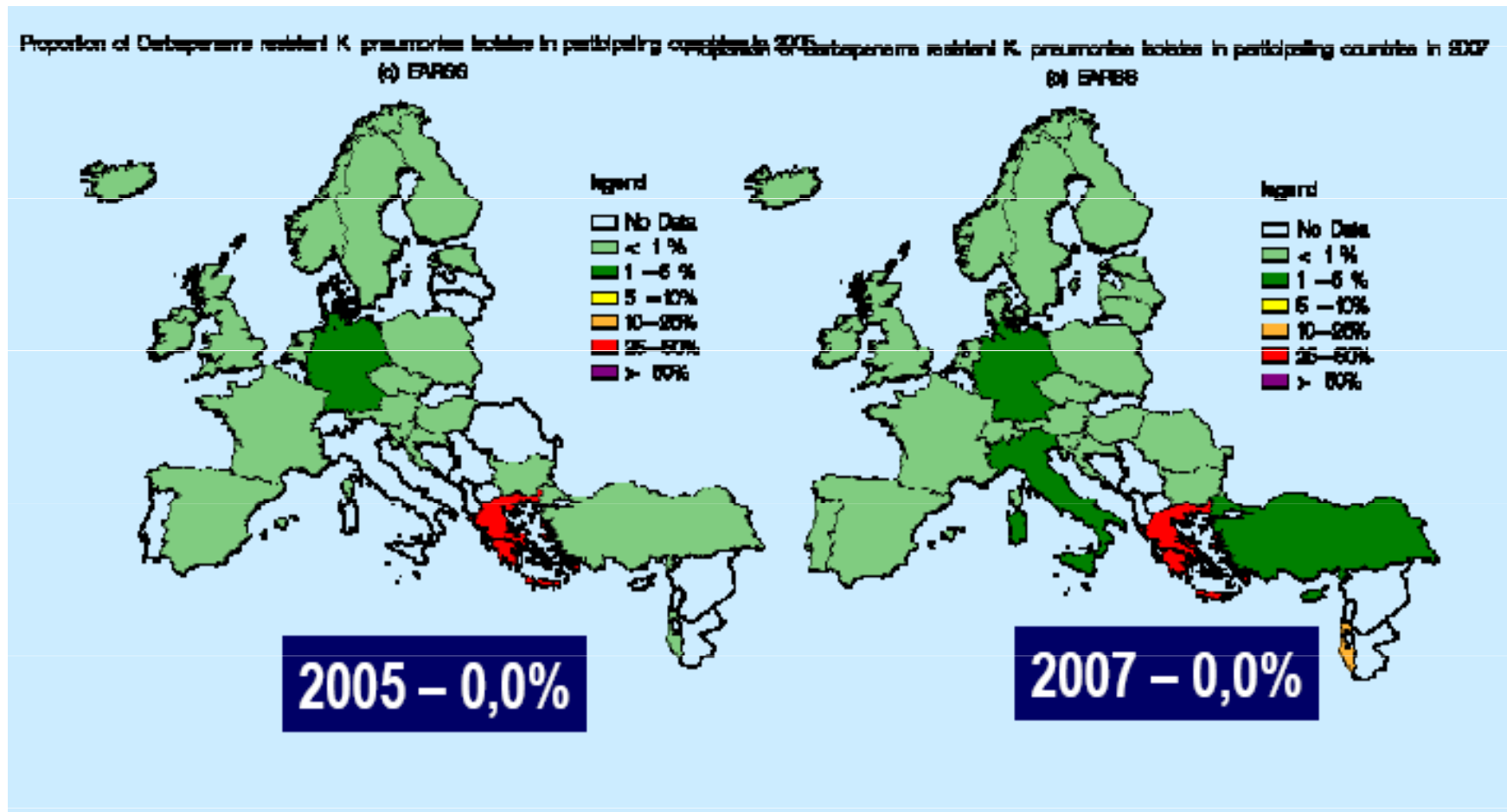
(c) EARSS



Pseudomonas aeruginosa a karbapenemy



Klebsiella pneumoniae a karbapenemy



- V České republice byly prokázány **všechny nebezpečné fenomény antibiotické rezistence**
- **Rezistence** má stále **vzestupnou tendenci**
- Současná **opatření** zabraňující dalšímu šíření jsou **nedostatečná**
- Další vývoj a šíření bakteriální rezistence závisí na **rychlosti a důslednosti účinné intervence, na porozumění problému a především na ochotě změnit některé hygienické návyky**

Antibiotická politika a správná antibiotická praxe (def. WHO)

- **ATB politika:** souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání ATB ve smyslu účinné, bezpečné a nákladově efektní léčby a profylaxe, při maximálním omezení rizika vzestupu ATB rezistence
- **ATB praxe :** Nákladově efektivní používání antibiotik, s maximální klinickou účinností a minimem nežádoucích účinků včetně vývoje antibiotické rezistence

Antibiotikum-definice

Substance biologického, semisyntetického nebo syntetického původu, která vykazuje selektivní toxicitu proti bakteriím a je tudíž potenciálně použitelná k léčbě infekcí.

Desinficiencia a antiseptika nejsou do této definice zahrnuty.

Mechanismus účinku antiinfektiv

Růst a množení mikrobů je podmíněno řetězem stavebních reakcí, při nichž základní substráty jsou získávány z okolí a syntézy jsou řízeny enzymy. Jestliže je některá součást nahrazena nesprávnou, reakce se zastaví.

Antiinfektiva jsou právě takovými „náhradami“, které vstupují do různých mikrobiálních stavebních dějů, které zastaví, což vede k smrti bakterií.

Třídění ATB

- přirozená vs. umělá
(ATB vs. chemoterapeutika)
- cidní vs. statická
- podle mechanismu účinku
- podle cílového agens
protistafylokoková, protipseudomonádová...)
- podle lokalizace infekce
(uroseptika, respirační chinolony)

Základní rozdělení podle mechanismu účinku:

- **poškození buněčné stěny**
- **postižení nukleových kyselin**
(vč. nespecifického poškození)
- **zásah do funkce ribozómů**

ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta

Účinek na makroorganismus – je neutrální nebo nežádoucí (ničení běžné mikroflóry, alergie, toxické účinky)

Antibiotika mají ve skupině léčiv unikátní postavení- jejich podání ovlivňuje nejen makroorganismus, jehož infekce je léčena, ale celou populaci

Poškození buněčné stěny

Inhibice tvorby peptidolykanu

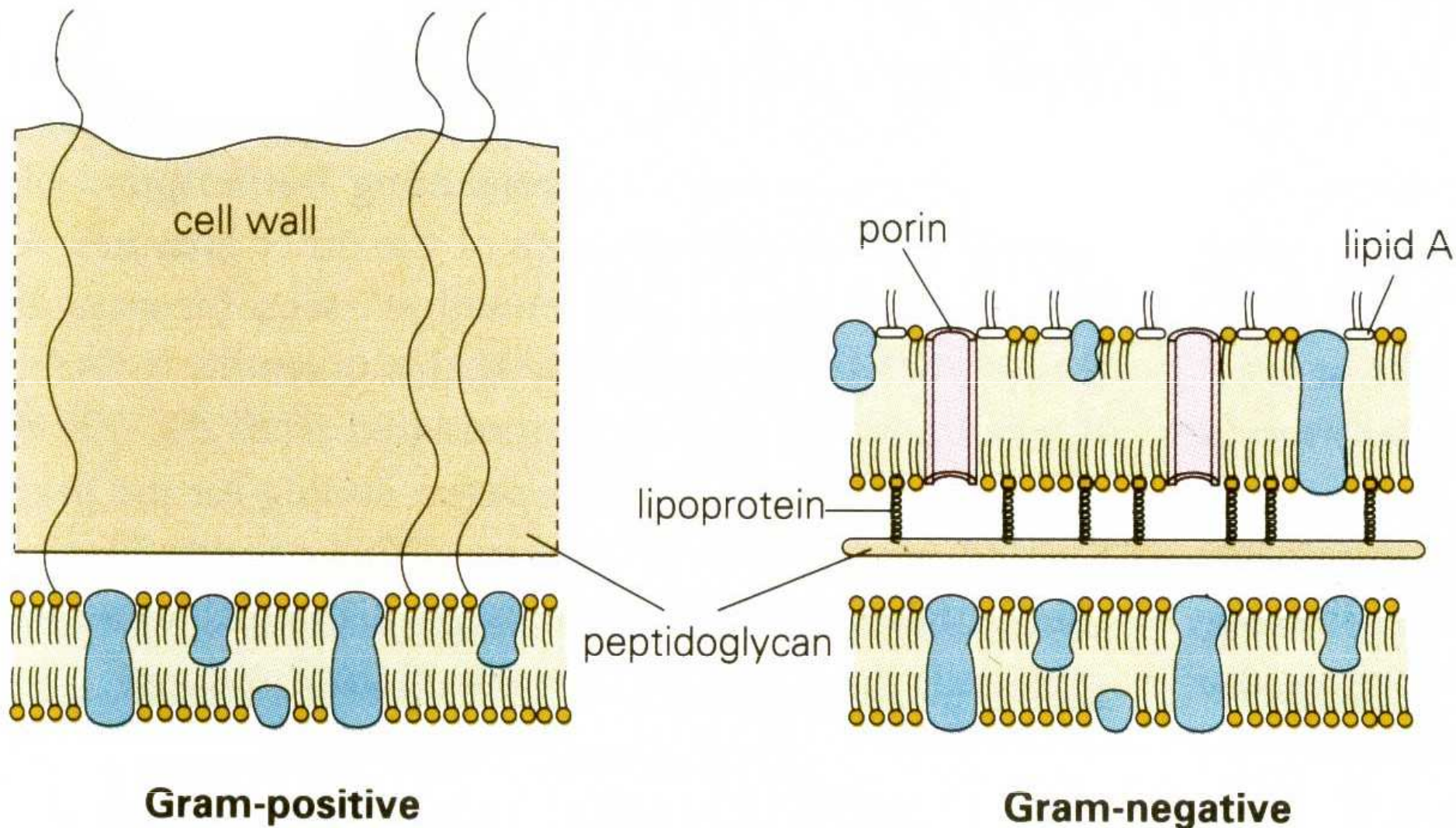
- β -laktamy
- glykopeptidy
- bacitracin
- fosfomycin
- D-cykloserin

Poškození cytoplasmatické membrány

- polypeptidy

Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

(Mims CA et al: Medical Microbiology. Mosby, 1993)



ATB s účinkem na DNA

specifický účinek

- **ansamyciny**
(= rifamyciny)
- **chinolony**

nespecifický účinek

- **blok kysel. listové**
 - **sulfonamidy**
 - **trimetoprim**
- **modifikace makromolekul**
 - **nitroimidazoly**
 - **nitrofurany**

ATB inhibující proteosyntézu

- **tetracykliny**
- **makrolidy**
- **linkosamidy**
- **chloramfenikol**
- **streptograminy**
- **oxazolidinony**
- **kyselina fusidová**
- **Mupirocin**
- **aminoglykosidy**

Proč testovat antimikrobní citlivost *in vitro* ?

- Předpoklad klinické účinnosti- volba optimálního přípravku
- Znalost trendů ve vývoji rezistence
- Epidemiologický význam (sledování NN)
- Odhad mechanismů rezistence
interpretativní přístupy (čtení)
- Vazba na PK a PD parametry (MIC)

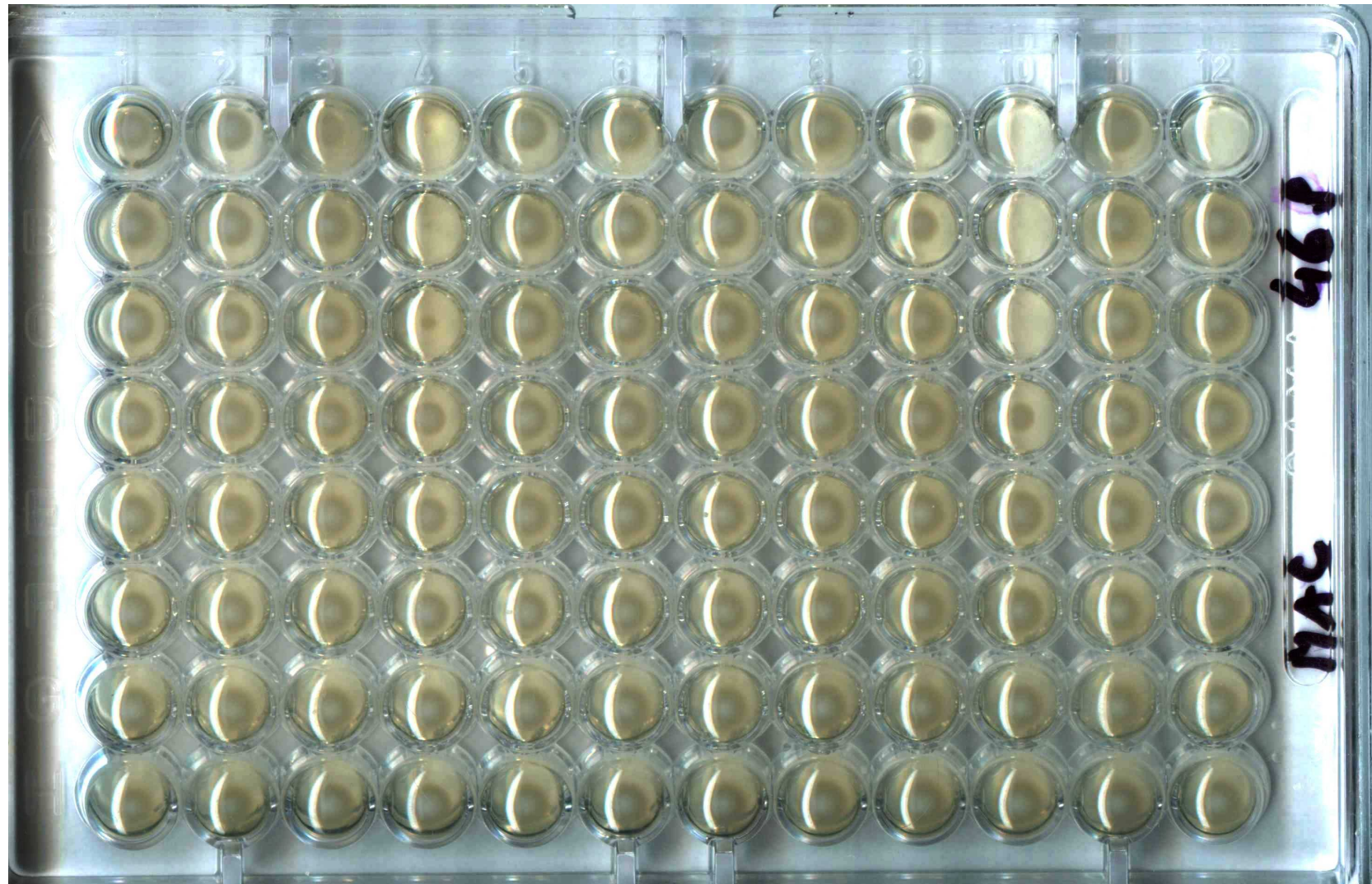
Hlavní metody testování citlivosti

- **Kvalitativní** : disková difusní metoda
- **Kvantitativní** :
 - diluční metody (agar, bujón)
 - diluční mikrometoda
 - E-test

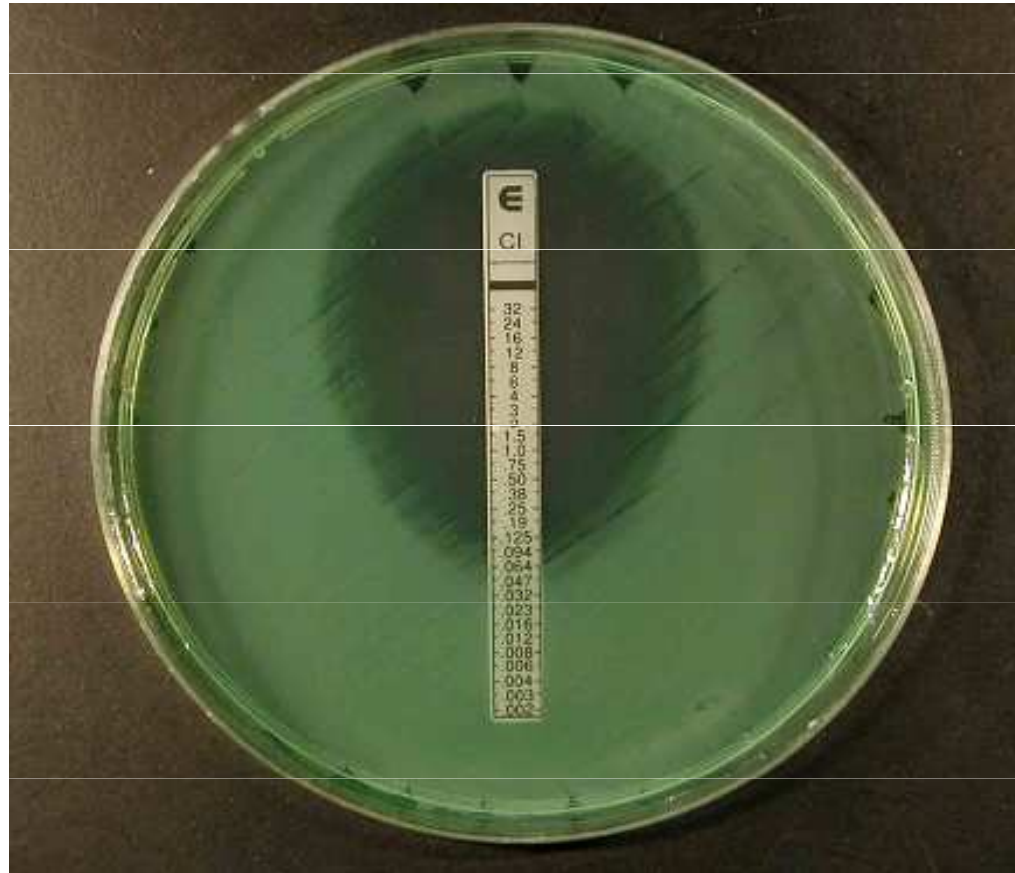
Testování citlivosti k antibiotikům



Testování citlivosti k antibiotikům



Testování citlivosti k antibiotikům



Diskově difusní metoda

- **Výhody :**
 - technická jednoduchost, cenová dostupnost, srozumitelná interpretace výsledku, flexibilita testovaných antibiotik
- **Nevýhody :**
 - omezené spektrum bakteriální spektrum
 - rozdílné požadavky na testovací média, inkubační atmosféru, délku inkubace... (*S.maltophilia*, *Bacillus spp.* ...)
 - nízká citlivost pro určení některých závažných fenotypů R (VISA, MRSA, VanB...)
 - vyšší nároky na standardizaci
 - kvalitativní hodnocení

MIC

- **Minimální inhibiční koncentrace**
 - nejnižší koncentrace látky schopná způsobit inhibici růstu testované bakteriální monokultury (v mg/l = $\mu\text{g/ml}$) – bez viditelného růstu po 16- 20 h inkubace při 35 °C

MBC

- **Minimální baktericidní koncentrace**
BC – nejnižší koncentrace ((mg/l =
μg/ml) schopná usmrtit 99,9 %
příslušné bakteriální populace v daném
inokulu (za stejných podmínek jako
MIC)

Cidní- mikrob může být usmrcen (mikrobicidní účinek) vs. **statická** pouze inhibován jeho růst (mikrobistatický účinek). ATB

Statická ATB:

velký rozdíl mezi MIC a MBC

Rozdělení je umělé

- **plynulá stupnice MBC/MIC**
- **záleží na druhu bakterie**
(CLMF, COT mohou být cidní)
- **cidní ATB lze použít ve statickém režimu**

rozdělení na baktericidní a bakteriostatická antibiotika (mikrobicidní a mikrobistatické antimikrobiální látky) není vždy jednoznačné
některé látky mají v nižších dávkách bakteriostatický účinek, ale lze ještě dosáhnout i baktericidních koncentrací, aniž by došlo k poškození pacienta
účinek antibiotika navíc ovlivňuje jak velikost jednotlivé dávky, tak také časové rozložení podávání – a to u každého antibiotika jinak

Výsledky testování a jejich interpretce

- **Citlivý** – kategorie přípravků použitelných pro léčbu (po splnění dalších kritérií), bez prokazatelného mechanismu R
- **Středně citlivý** – riziko léčebného selhání, přítomen nízký stupeň přirozené nebo získané R, možnost přizpůsobení (zvýšení) dávky
- **Rezistentní** – terapeutický efekt nepravděpodobný, přítomnost vysoké hladiny přirozené nebo získané R

Faktory ovlivňující úspěšnost léčby *in vitro* účinným lékem

- Základní onemocnění, stav imunity
- Farmakologické vlastnosti
- Místo infekce – absces, CNS, bronchiální sliznice
- Extra x intracelulární bakterie
- Přítomnost biofilmu...

Nevýhody- cidního účinku

- **Rychlé lýza bakteriální buňky - uvolnění endotoxinu**
- **Fragmenty buněčné stěny a pneumolysin u pneumokoků – zánětlivá reakce, prostaglandiny, edém mozku...**

Výhody – statického účinku

- Syndrom toxického šoku a účinek klindamycinu – vyšší klinická účinnost ve srovnání s peniciliny
- Schopnost působit na bakterie ve stacionární fázi a inhibovat produkci toxinu...