

Úvod do antimikrobiální terapie 1

MUDr. Renata Tejkalová
Antibiotické středisko MÚ FNUSA
8.3.2011



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně



**a stejně jsou to mikrobi, kdo budou
mít poslední slovo...**

Louis Pasteur

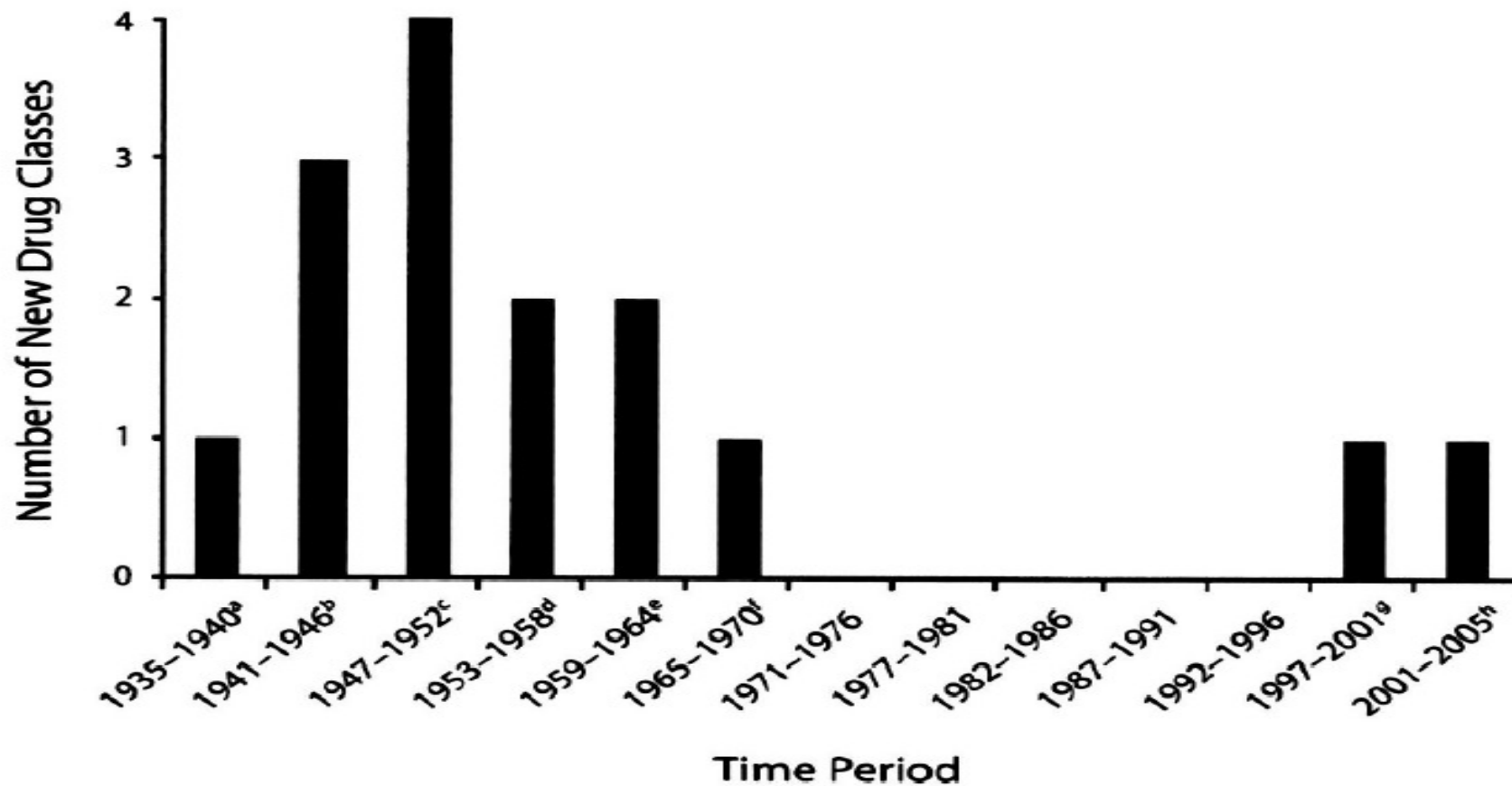
**Nejvýznamnější problémy antibiotické rezistence
v současnosti.**

**Antibiotická politika, nová doporučení a směrnice
v Evropě, v České republice i v naší nemocnici**



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) (na doporučení expertů WHO a ECDC). 18.12 2009 **Věstník MZ č.9/2009** – o usnesení vlády ČR o ustanovení **Národního antibiotického programu (NAP)**.

Činnost NAP je uskutečňována **Akčními plány:**

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)



Národní antibiotický program v ČR

18.12. 2009 Věstník MZ č.9/2009 – usnesení vlády ČR o ustanovení **Národního antibiotického programu (NAP)**.

Akční plán pro r. 2010 - 2013 zahrnuje 10 bodů základních priorit (surveillance ATB rezistence, spotřeba ATB, dop. postupy, kvalita užívání ATB, racionální proskripce, implementace nemocničních ATB programů, mediální kampaně, infrastruktura NAP, agenda infekcí spojených se zdrav. péčí aj.)

18.11.- Evropský antibiotický den- EAAD (European Antibiotic Awareness Day)-mediální kampaň zaměřená na bakteriální rezistenci a antibiotika

Doporučené postupy (ČLS JEP)

(vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR)

<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

- Konsensus používání antibiotik I. **Penicilinová antibiotika.**
- Konsensus používání antibiotik II. **Makrolidová antibiotika**
- Konsensus používání antibiotik III. **Chinolony**
- Doporučený postup pro antibiotickou léčbu **komunitních infekcí ledvin a močových cest** v primární péči
- Doporučený postup pro kontrolu výskytu kmenů *Staphylococcus aureus* rezistentních k oxacilinu (**MRSA**) a s jinou nebezpečnou antibiotickou rezistencí ve zdravotnických zařízeních
- Doporučený postup pro antibiotickou léčbu **komunitních respiračních infekcí** v primární péči



Antibiotická politika (def. WHO)

Antibiotika mají ve skupině léčiv **unikátní postavení**- jejich podání ovlivňuje nejen **makroorganismus**, ale **celou populaci**

Antibiotická politika je souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání antibiotik ve smyslu **účinné, bezpečné a nákladově efektivní léčby a profylaxe s maximálním omezením vzestupu antibiotické rezistence**

Smyslem je dlouhodobé zachování co nejširších možností **účinné a bezpečné léčby infekcí**

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 SZU, 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 CLS JEP. Koordinátor je SKAP CLS 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*



Základní principy antibiotické politiky

- omezení používání antibiotik na léčbu infekcí
- omezení profylaktického používání na nezbytné situace
- zvětšování prostoru cílené léčby na úkor empirické
- eliminace nevhodně nebo chybně indikované léčby
- eliminace nevhodné nebo chybné volby antibiotika
- eliminace chybného dávkování a délky podávání



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

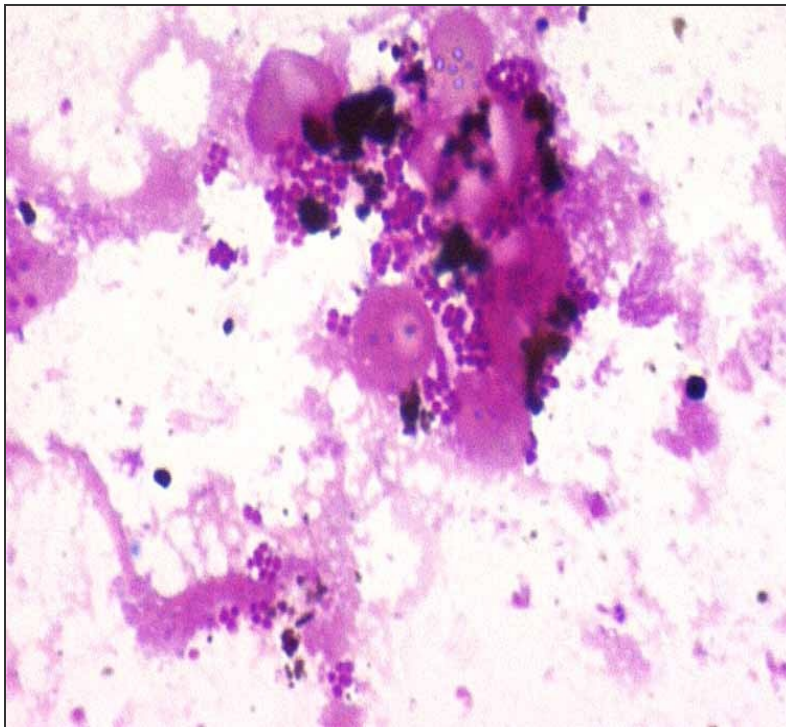
Escherichia coli

Enterococcus faecalis/faecium

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

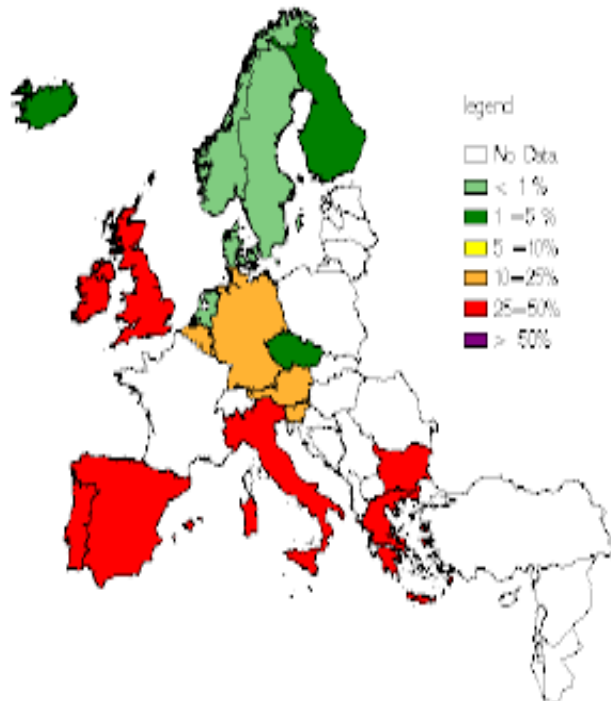


MRSA

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

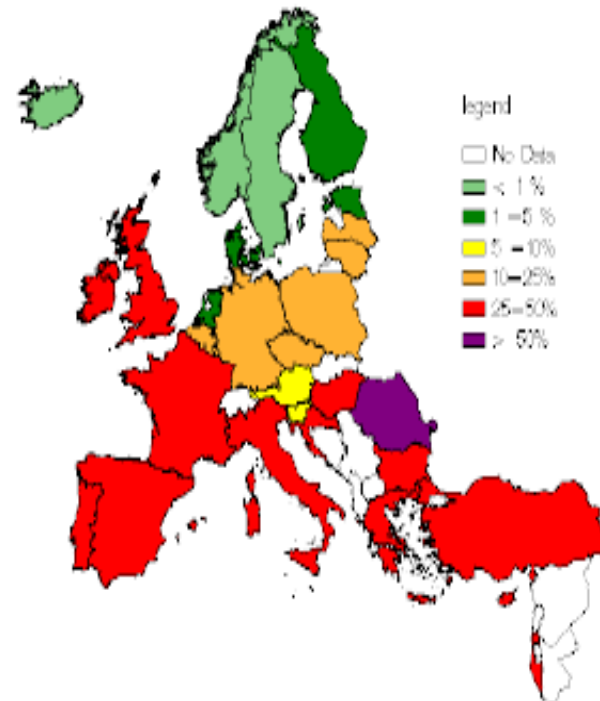
Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2000

(a) EARSS



Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2006

(b) EARSS

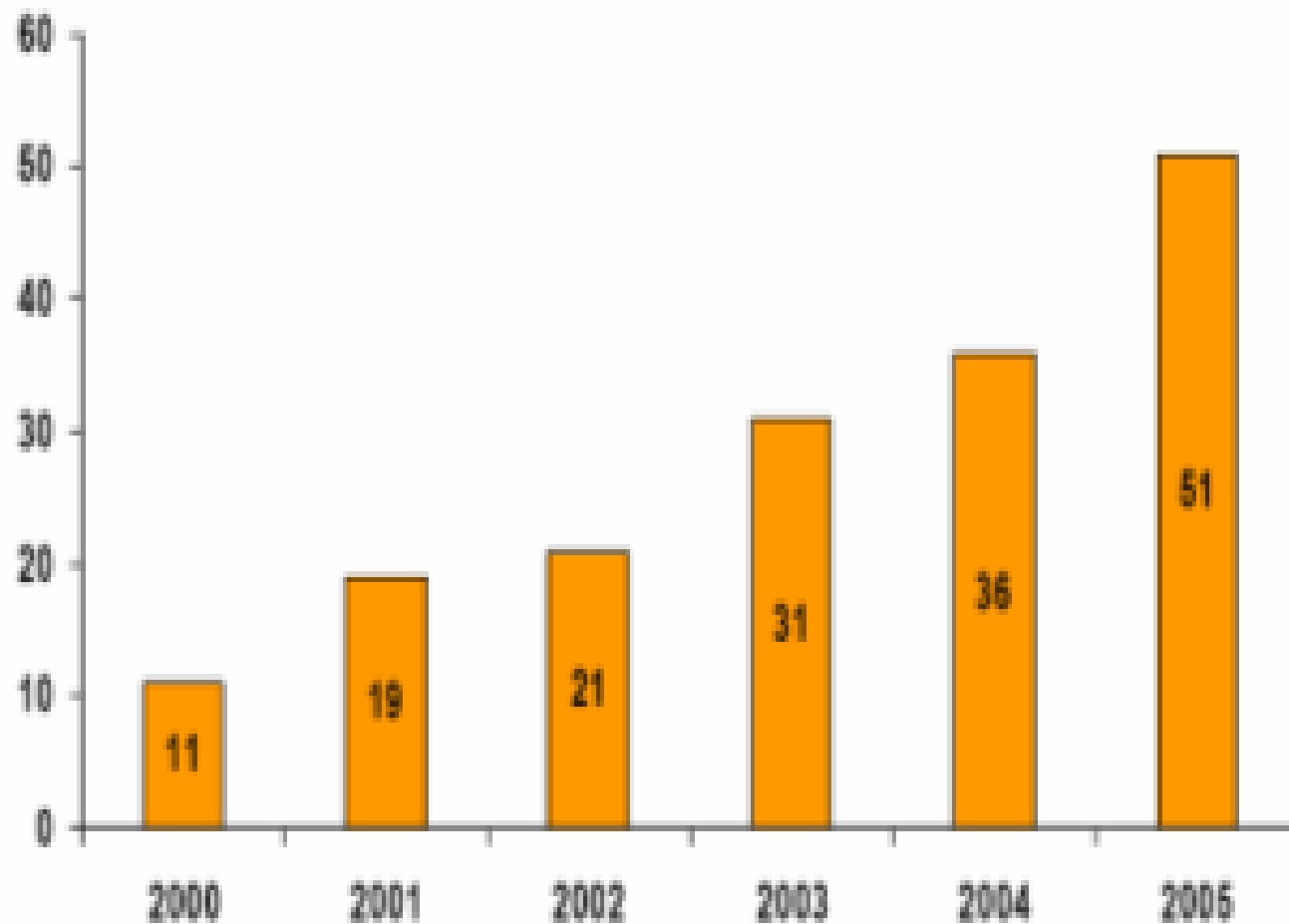


MRSA – výskyt dnes



- 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



Betalaktamázy gramnegativních bakterií

Produkce betalaktamáz je příčinou rezistence bakterií k betalaktamovým ATB zhruba v 80%.

- **Chromozomálně** kódované betalaktamázy **Amp C cefalosporinázy** u enterobakterií, které se objevovaly už před ATB érou
- **Plasmidově** kódované betalaktamázy, nejčastěji se vyskytující enzym je TEM 1, TEM 2 a SHV 1, PSE 1 a PSE 4... V poslední době masivně **ESBL (Extended Spektrum Beta –Lactamases)**
- **Metallo- β - laktamázy- (MBL)** především u kmenů *Pseudomonas aeruginosa*, ale popsány i u některých enterobakterií
- **Karbapenemázy – KPC (Klebsiella Producing Carbapenemase)**

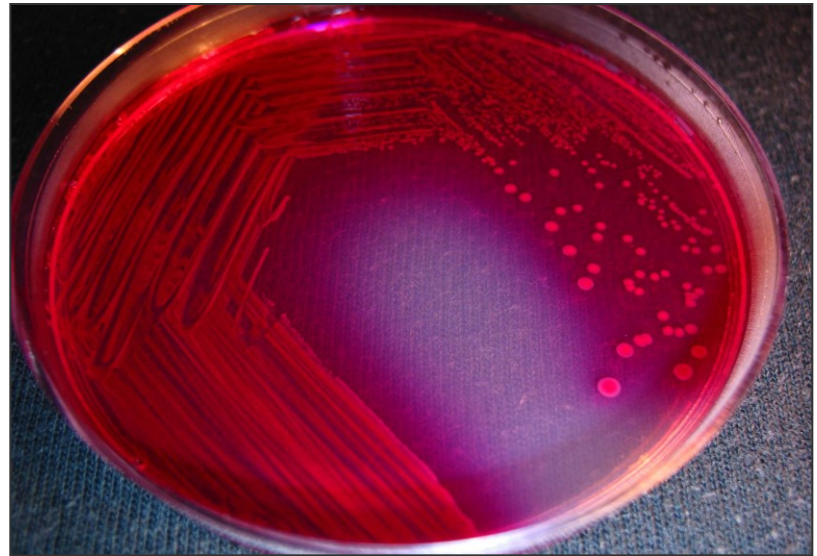
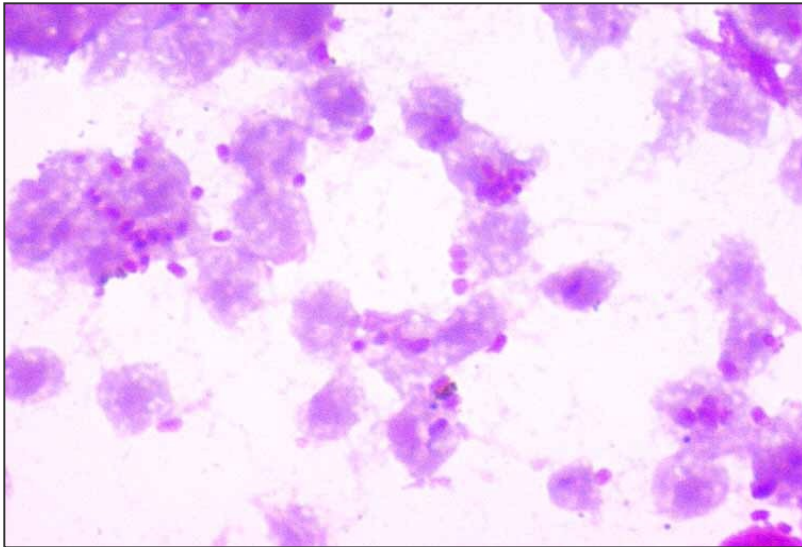
Poznámka na nález ve FNUSA Brno:

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

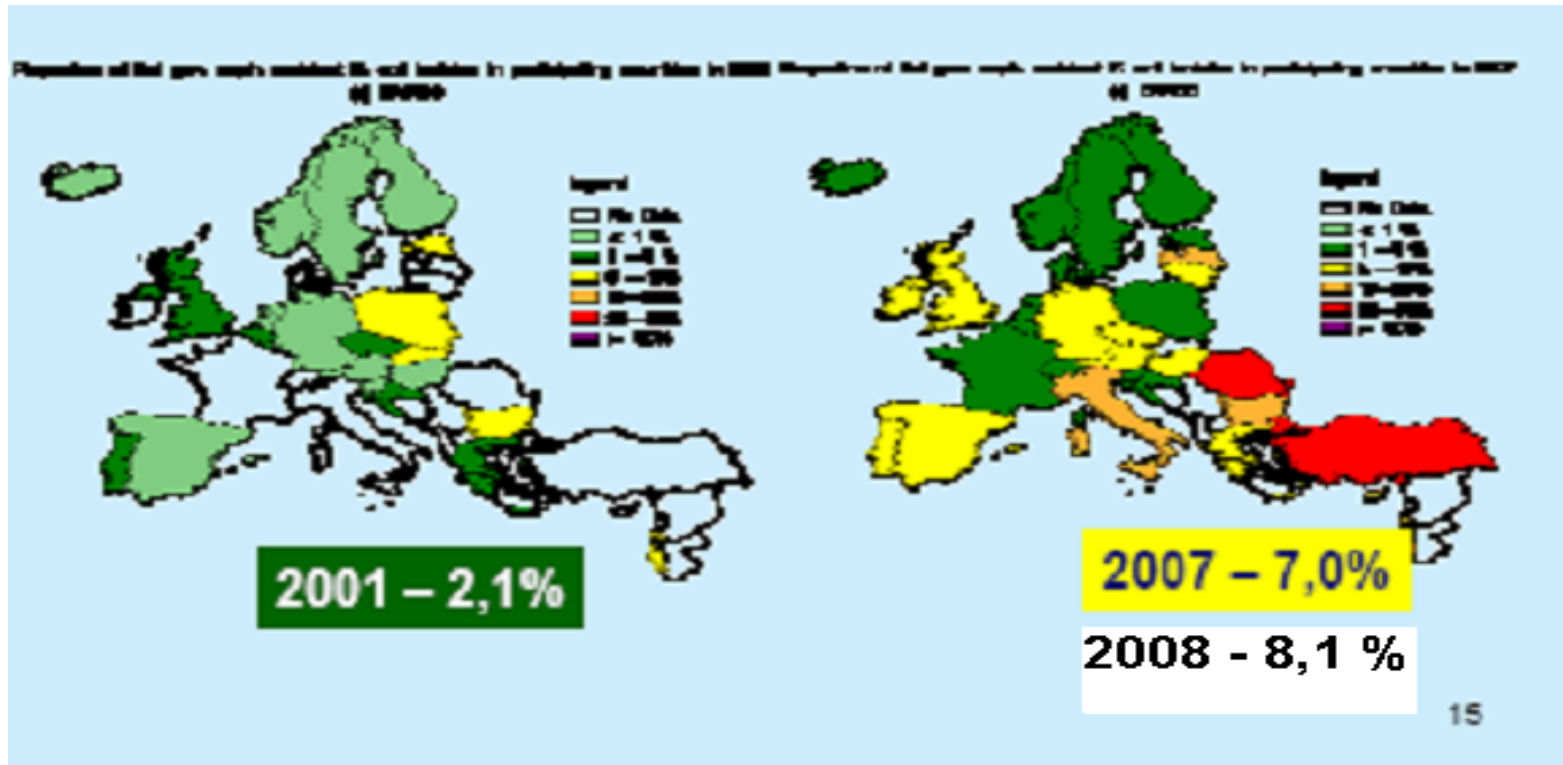
Kmen produkuje konstitutivní beta-laktamázu typu AmpC. Nedoporučujeme podávat beta-laktamová antibiotika (peniciliny a cefalosporiny s výjimkou cefepimu). **Kmen je epidemiologicky závažný.**



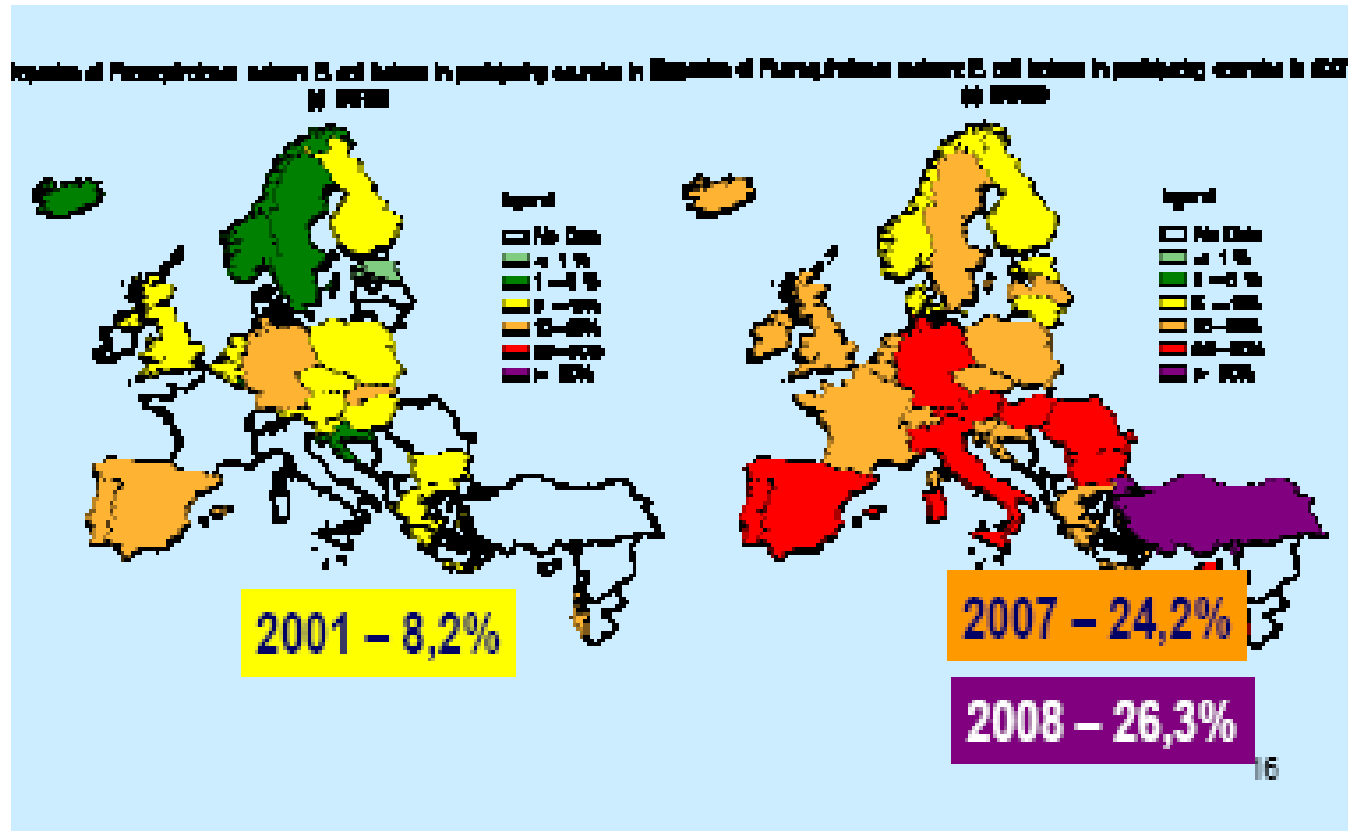
Escherichia coli



Escherichia coli a cefalosporiny

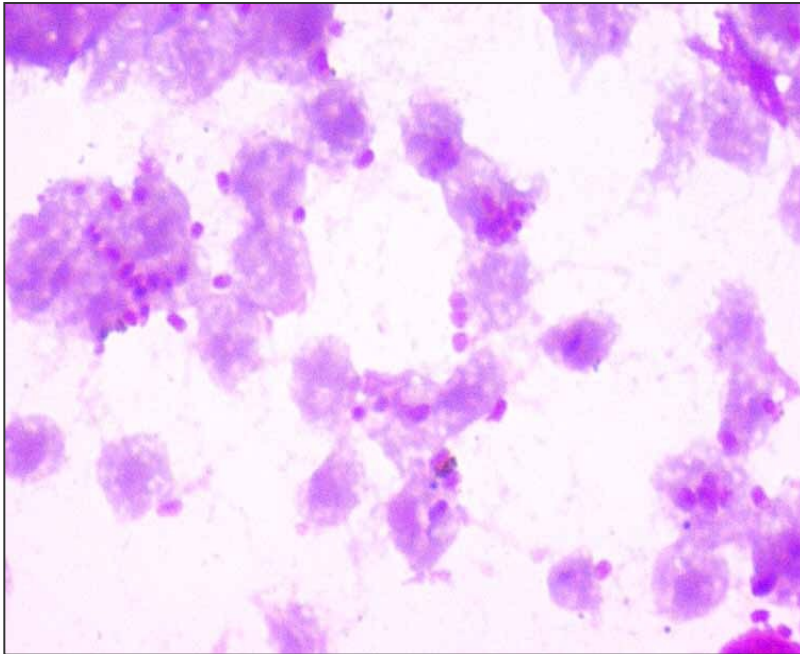


Escherichia coli a fluoroquinolony

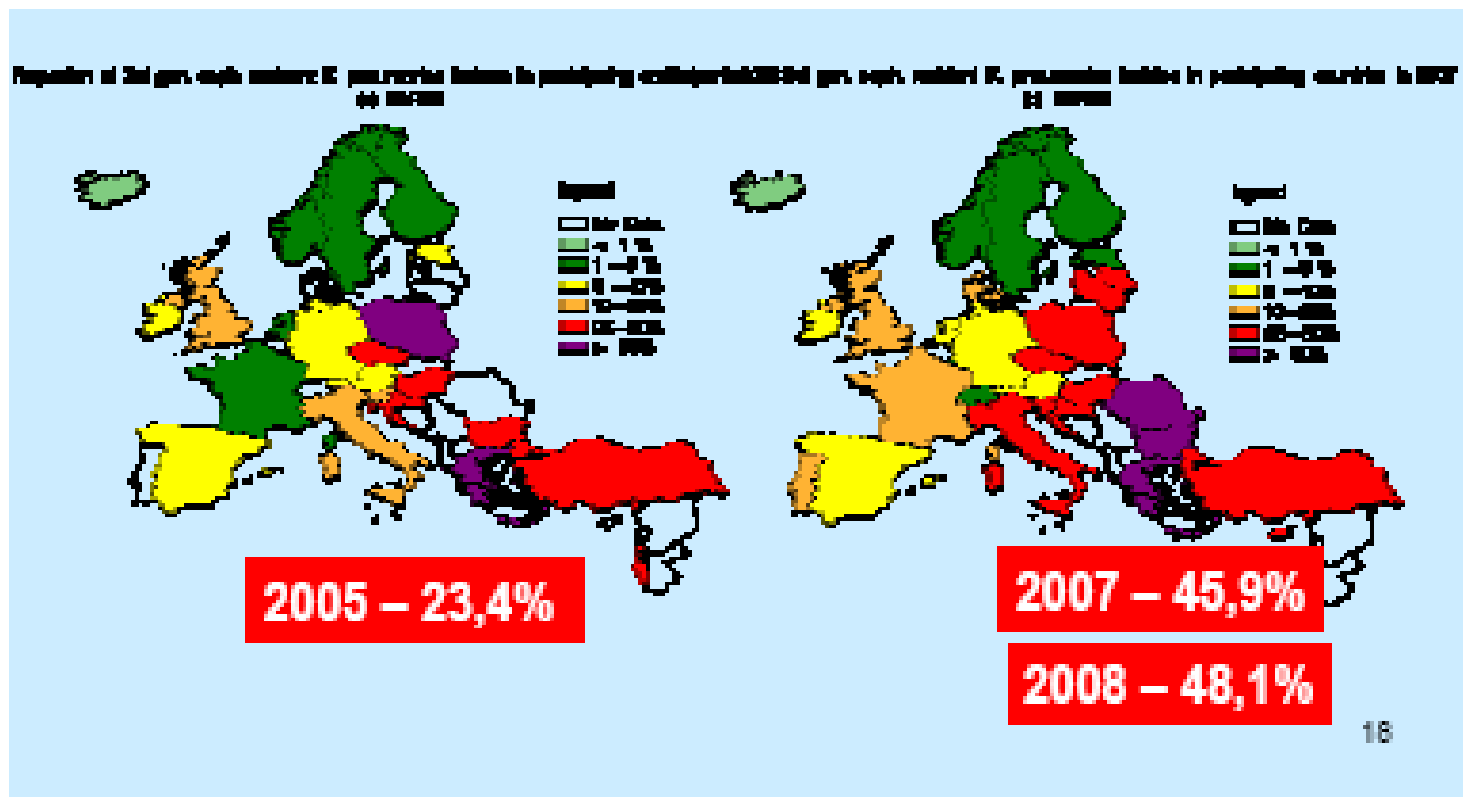




Klebsiella pneumoniae

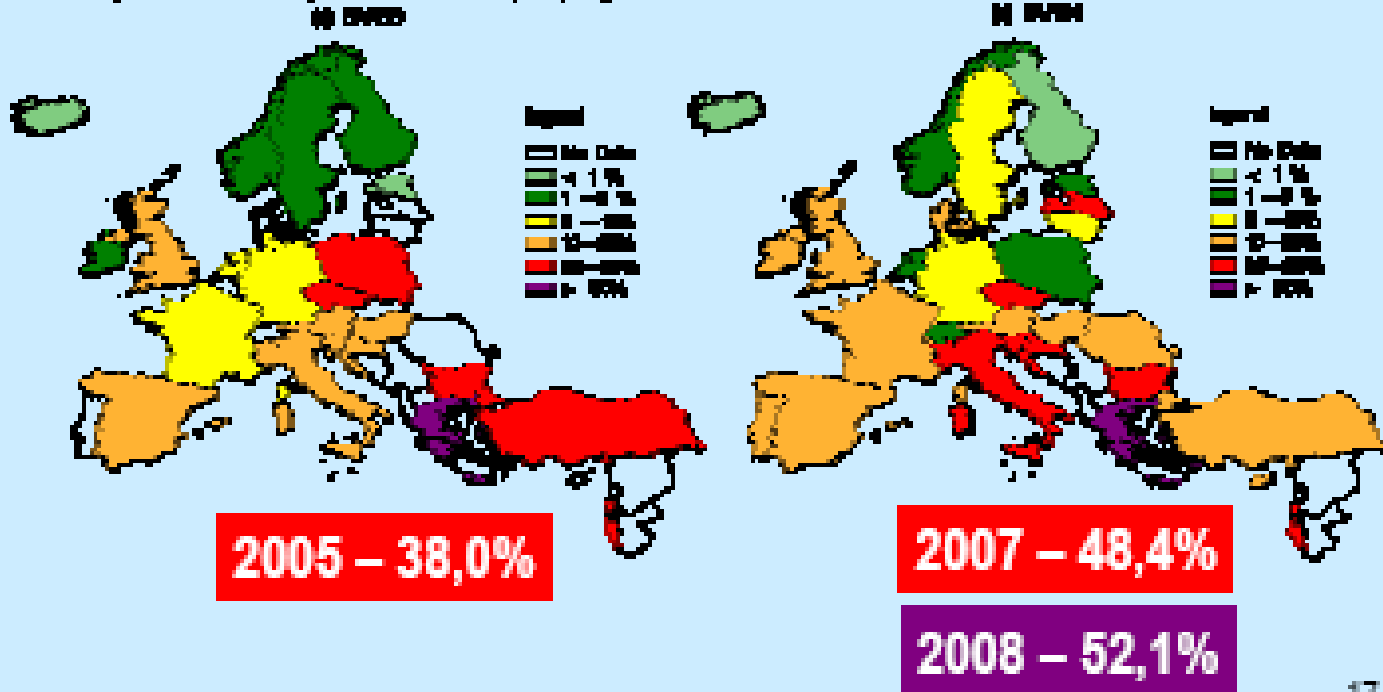


Klebsiella pneumoniae a cefalosporiny



Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony

Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* isolates in participating countries in 2005

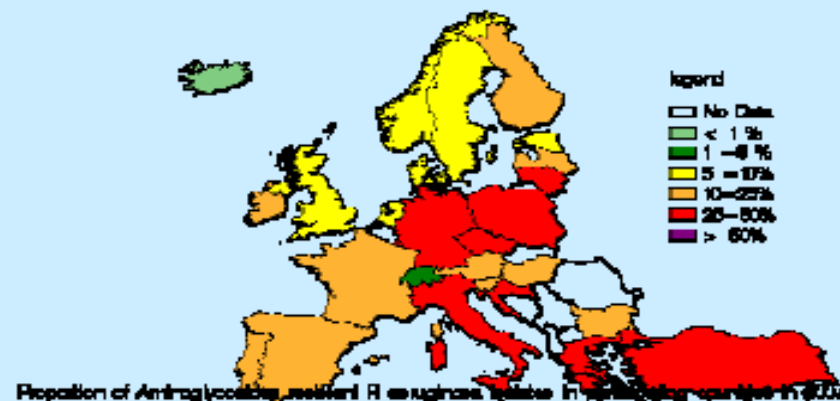




Pseudomonas aeruginosa – 2007

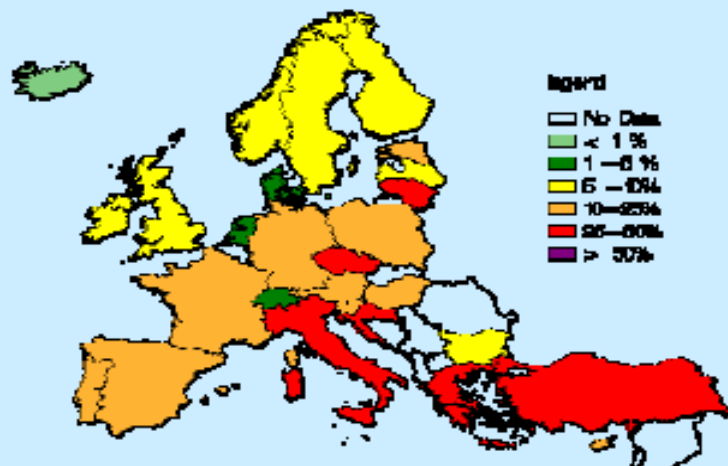


ceftazidim – 44,6%

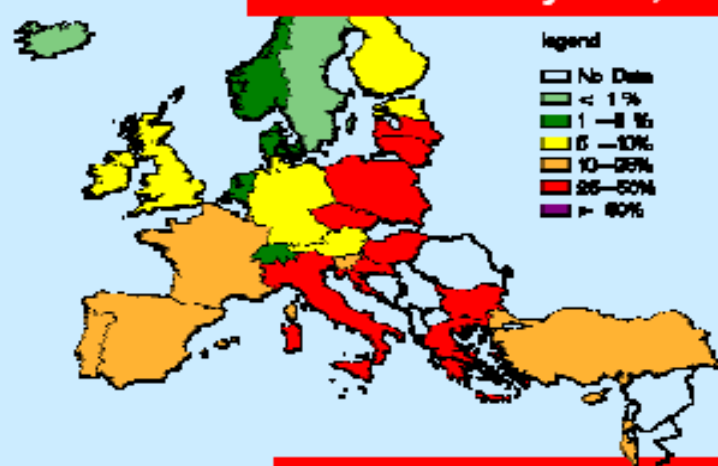


Prevalence of Aminoglycoside-resistant *P. aeruginosa* isolates in clinical specimens in 2007

fluoroquinolony – 42,7%



karbapenemy - 30,2%



aminoglykosidy – 32,7%

Metalo- β - laktamázy (MBL) a karbapenemázy (KPC)

enzymy, schopné hydrolyzovat β laktamová antibiotika, včetně karbapenemů
Kofaktorem nutným k otevření beta-laktamového kruhu je kov (např. Zn)

dva základní mechanismy rezistence ke karbapenemům:

- 1) snížení permeability vnější buněčné stěny** změnou exprese membránových **porinů**
- 2) enzymatická** hydrolýza molekuly karbapenemu **β laktamázami (MBL)**

Ad 1) rezistence obvykle jen dočasná- po vysazení ATB je obvykle rezistentní subpopulace nahrazena citlivou

Ad 2) rezistence z hlediska epidemiologického velice závažná, irreverzibilní, geny těchto enzymů jsou obvykle lokalizované na mobilních genetických elementech

!!! možný snadný horizontální přenos !!!

MBL především u kmenů *Pseudomonas aeruginosa*, posáno 38 případů v ČR

KPC u klebsiel, popsán 1 případ, import z Řecka 2009-Zprávy EM 2010; 19(6-7)

Prozatím z FNUSA vyšetřeno v NRL 23 rezistentních kmenů *P. aeruginosa* , z nich 5 confirmováno jako *P. aeruginosa* MBL +



Klebsiella pneumoniae – karbapenemy



Proportion of Carbapenem resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2005

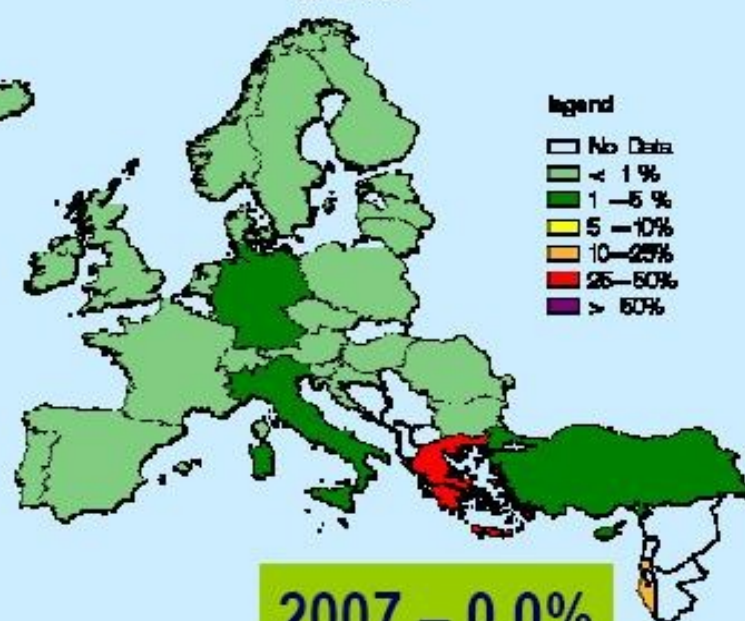
(c) EARSS



2005 – 0,0%

Proportion of Carbapenem resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2007

(c) EARSS



2007 – 0,0%

2008 – 0,5%



Cíle ve FNUSA Brno začátkem roku 2009:

Snaha o řešení problematiky narůstající bakteriální rezistence v naší nemocnici v souladu s NAP

- 1) Snížit spotřebu antibiotik, především chinolonů, event. dalších problematických skupin (cefalosporiny 3. gen...)**
- 2) Zastavit strmý nárůst polyrezistentních kmenů event. snížit jejich počet**
- 3) Začít podrobně sledovat výskyt enterokolitid vyvolaných kmenem *Clostridium difficile* toxin +**

Hodnocení mikrobiologických dat v naší nemocnici

Nová směrnice:

1) Režimová opatření pro kontrolu výskytu epidemiologicky závažných bakteriálních kmenů (dále EZBK) ve FN

Intranet (Vnitřní řídicí akty)

Prevence a kontrola šíření multirezistentních mikroorganismů

- **MRSA** (sledujeme dlouhodobě)
- **ESBL a Amp C** dtto
- **jiné než MRSA a ESBL, polyrezistentní PSAE, ACBA...**
- **toxin Clostridium difficile** (od letoška)

Poznámka na průvodkách (**Kmen je epidemiologicky závažný**)

Vždy informována hygiena

Vždy nutný podobný režim jako u MRSA

2) Antibiotika vázaná na povolení ATB střediska

Intranet (Vnitřní řídicí akty)

směrnice: Antibiotika vázaná na povolení ATB střediska **Intranet (Vnitřní řídicí akty), Pharma Sophis**

1) barevné rozlišení dle druhu ATB:

- a) zelené- volná(V) bez schválení**
- b) oranžové-vázaná(VÁ) dle mikrob. nálezu, empiricky, konzultovat**
- c) červené-záložní (VZ) a chinolony lze objednat výhradně až po předchozí konzultaci s ATB**

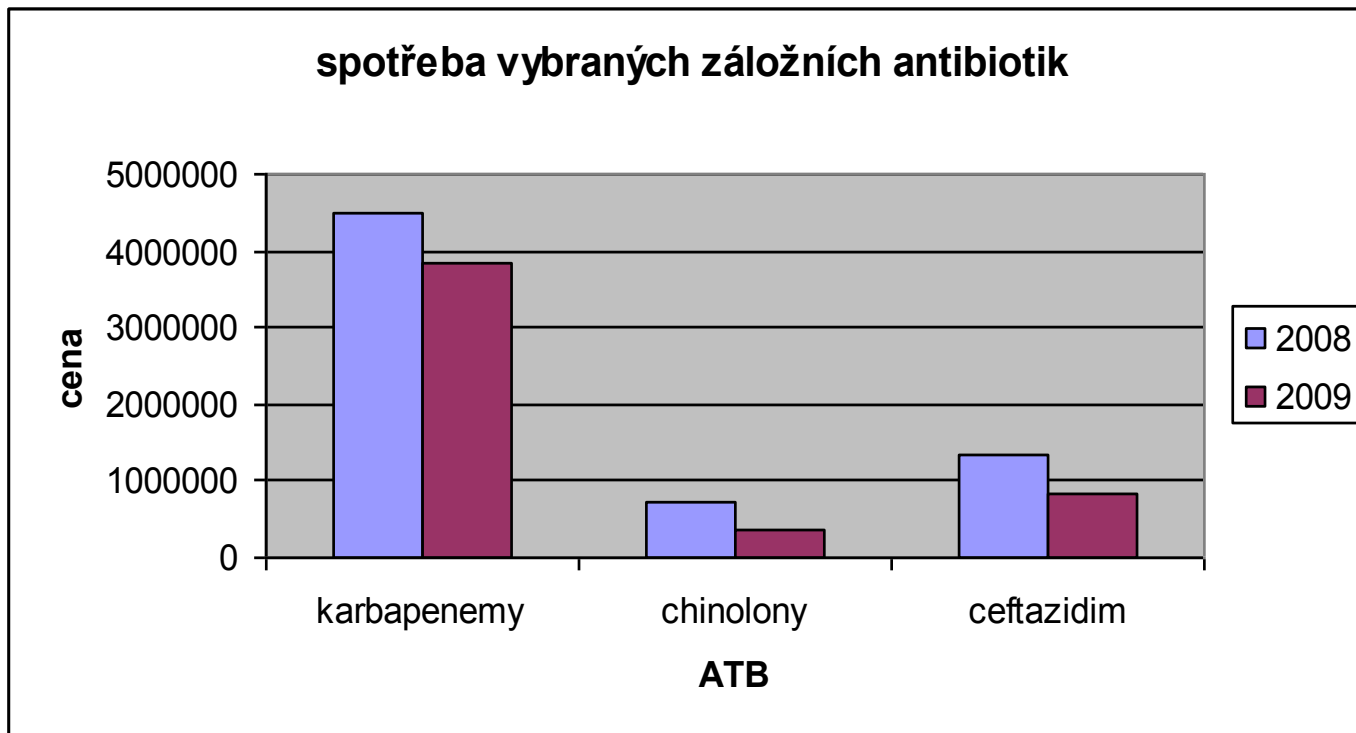
2) doplněn údaj o ceně a dávkování

3) redukce FQ na ciprofloxacin (ostatní selektují rezist.)

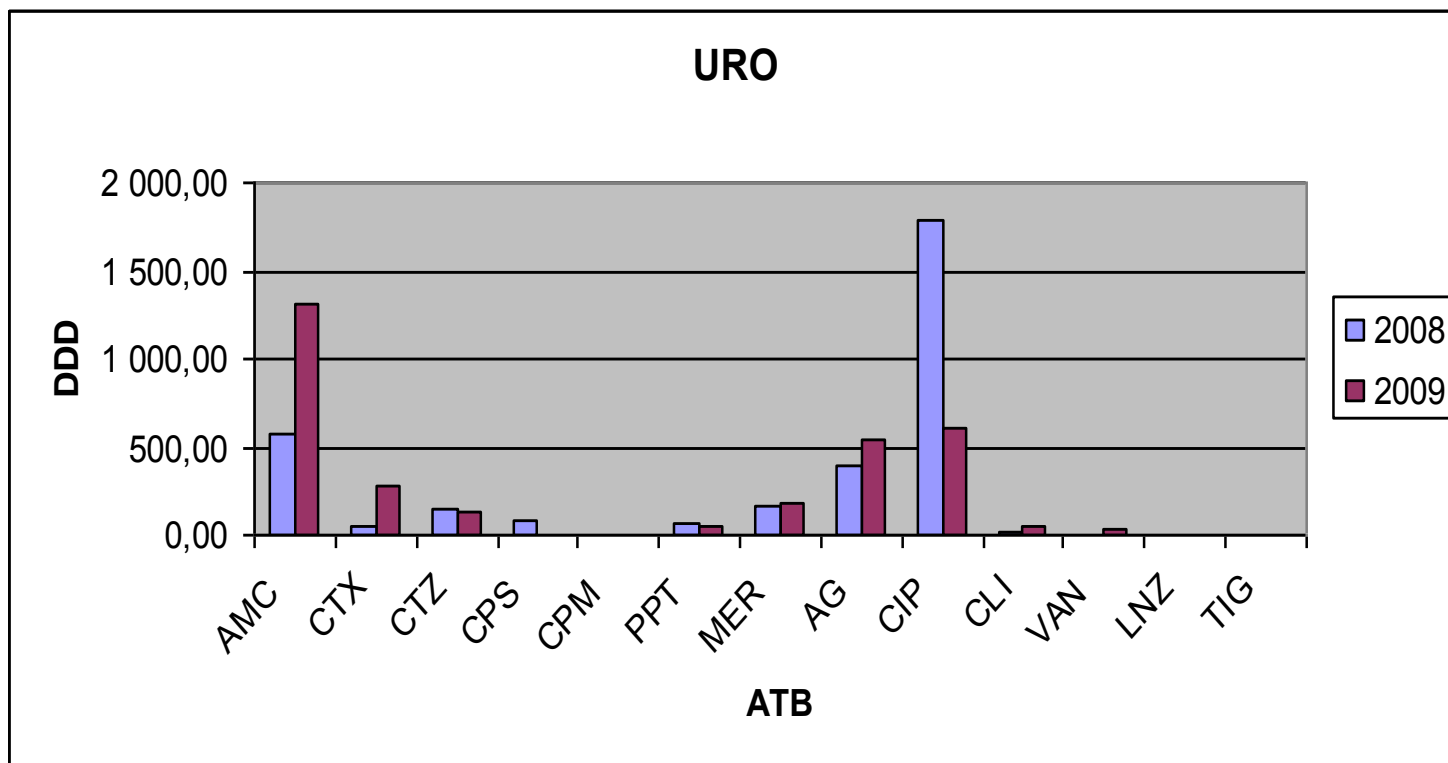
Všechna ATB lze nasadit mimo prac. dobu ATB střediska, ale při objednávání VZ a FQ nutná konzultace, jinak nebude potvrzeno

Intranet (Vnitřní řídicí akty), Pharma Sophis

1) Snížit spotřebu antibiotik ve FNUSA

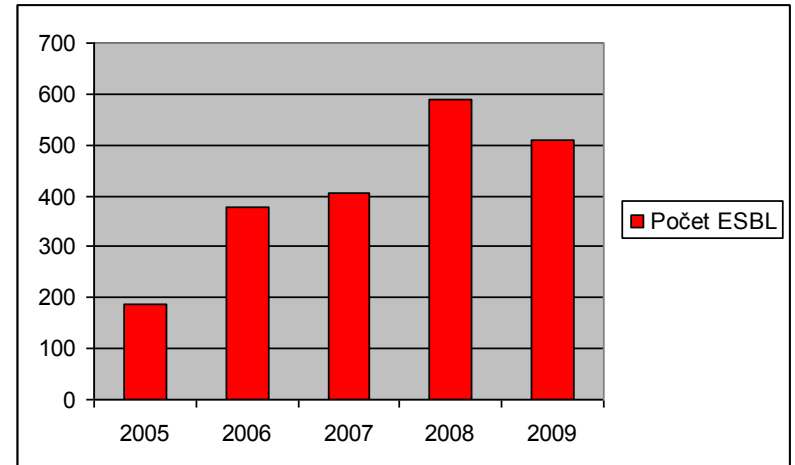
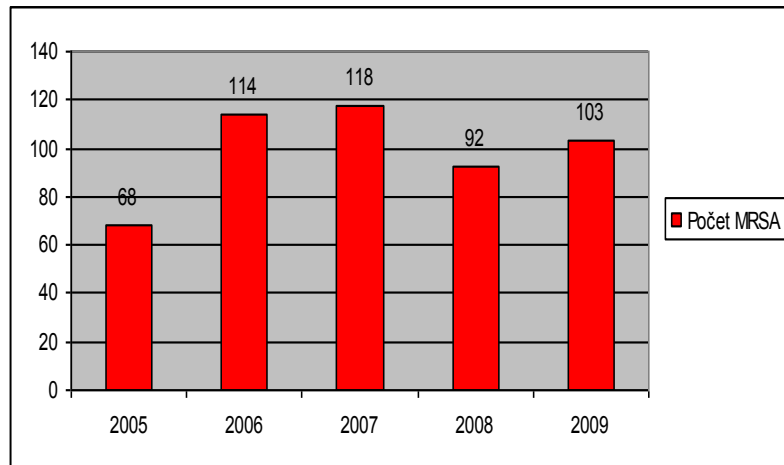


Srovnání spotřeby vázaných antibiotik na URO za období 2008 a 2009



2) Zastavit strmý nárůst polyrezistentních kmenů

Rok	2005	2006	2007	2008	2009	Rok	2005	2006	2007	2008	2009
Počet MRSA	68	114	118	92	103	Počet ESBL	186	376	404	589	508



3) Clostridium difficile ve FNUSA Brno

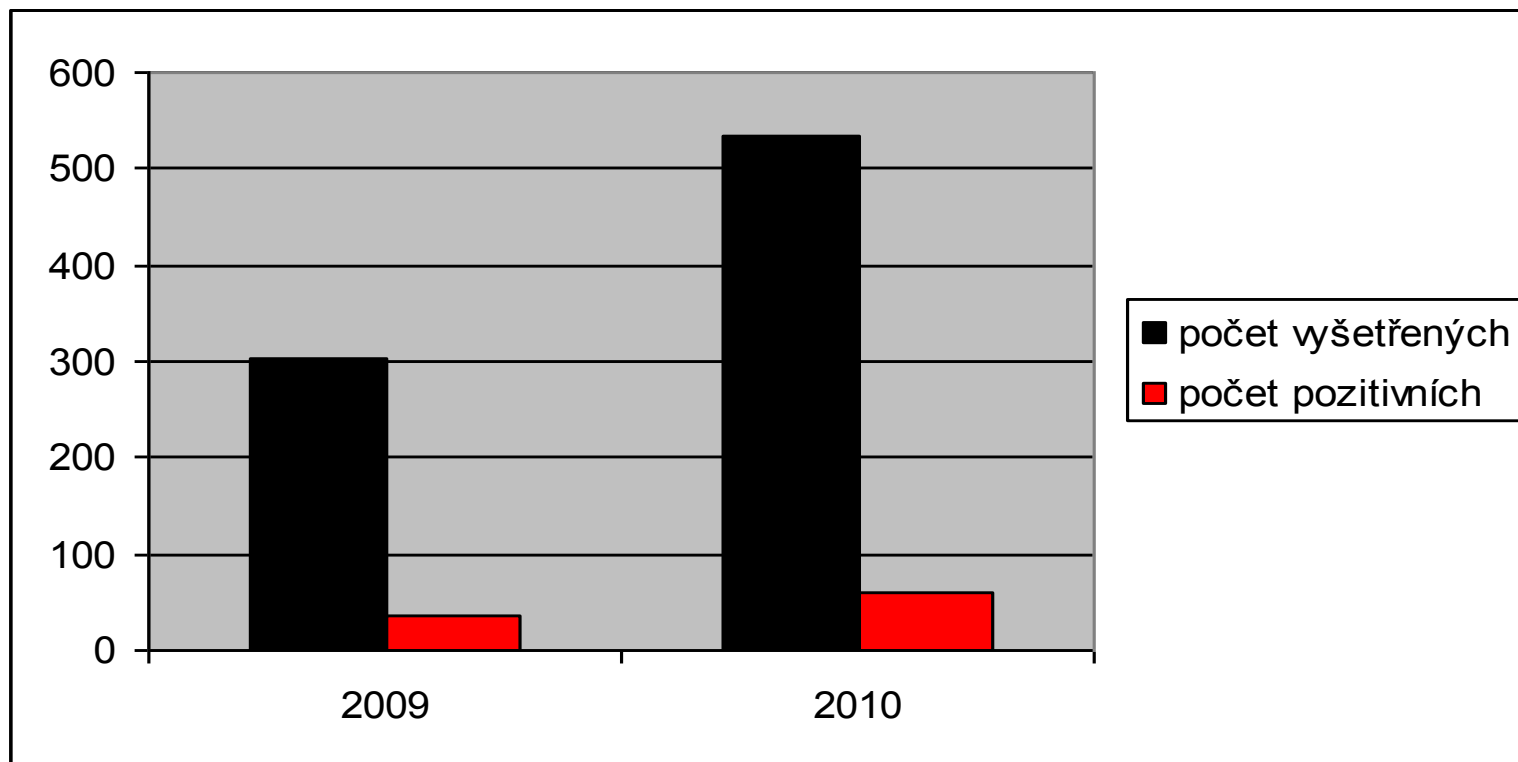
1.1.-31.12. 2009

1.1.-31.12. 2010

Počet vyšetření toxinu CD ve FNUSA
Počet pozitivních

304
35 (11,5%)

534
61(11,4%)





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.

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



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:



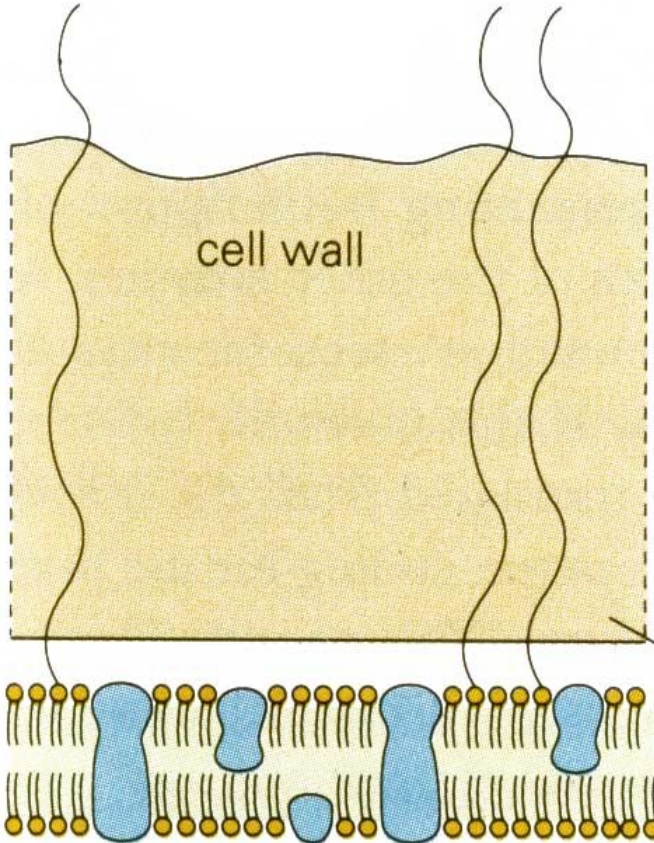
- **poškození buněčné stěny**
- **postižení nukleových kyselin**
(vč. nespecifického poškození)
- **zásah do funkce ribozómů**

ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta

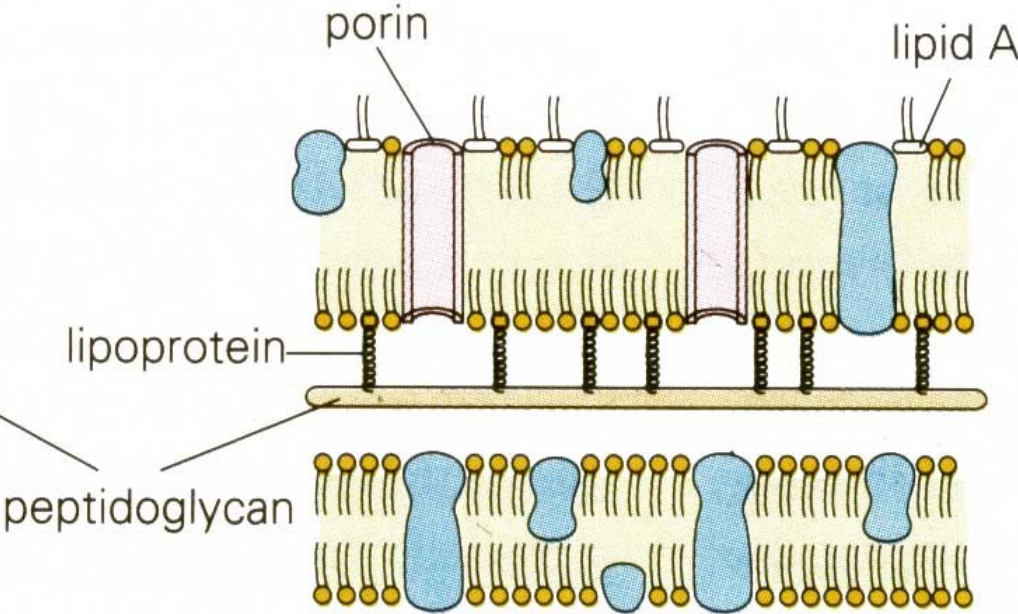
Účinek na makroorganismus – je neutrální nebo nežádoucí (ničení běžné mikroflóry, alergie, toxické účinky)

Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

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



Gram-positive



Gram-negative

Základní rozdělení podle mechanismu účinku:



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

ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta



Poškození buněčné stěny

Inhibice tvorby peptidolykanu

- **β-laktamy**
- **glykopeptidy**
- **bacitracin**
- **fosfomicin**
- **D-cykloserin**

Poškození cytoplasmatické membrány

- **polypeptidy**

Základní rozdělení podle mechanismu účinku:



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

ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta



ATB s účinkem na DNA

specifický účinek

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

nespecifický účinek

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



Základní rozdělení

podle mechanismu účinku:

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

ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta



ATB inhibující proteosyntézu

tetracykliny

makrolidy

linkosamidy

chloramfenikol

streptograminy

oxazolidinony

kyselina fusidová

Mupirocin

aminoglykosidy



Proč testovat antimikrobní citlivost in vitro ?

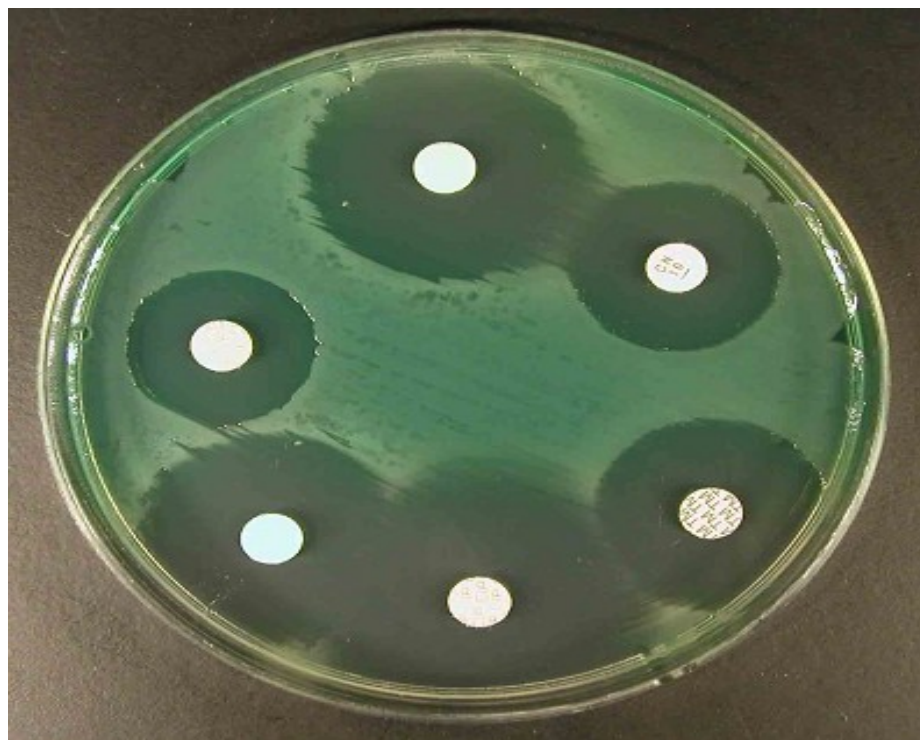
- Předpoklad klinické účinnosti- volba optimálního přípravku
- Znalost trendů ve vývoji rezistence
- Epidemiologický význam (sledování NN)
- Odhad mechanismů rezistence
interpretativní přístupy (čtení)
- Vazba na PK a PD parametry (MIC)



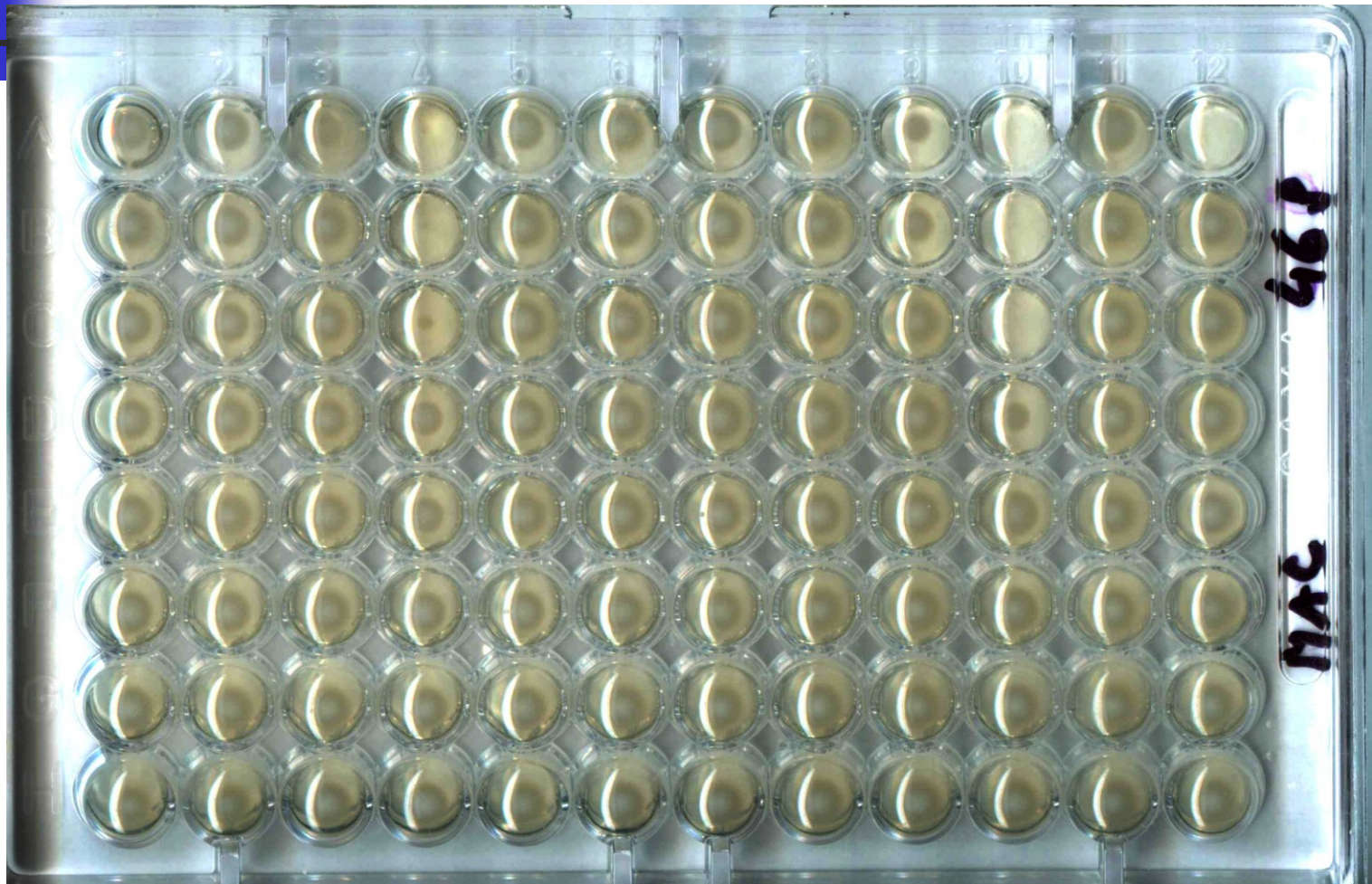
Hlavní metody testování citlivosti

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

Testování citlivosti k antibiotikům (disková difusní metoda)

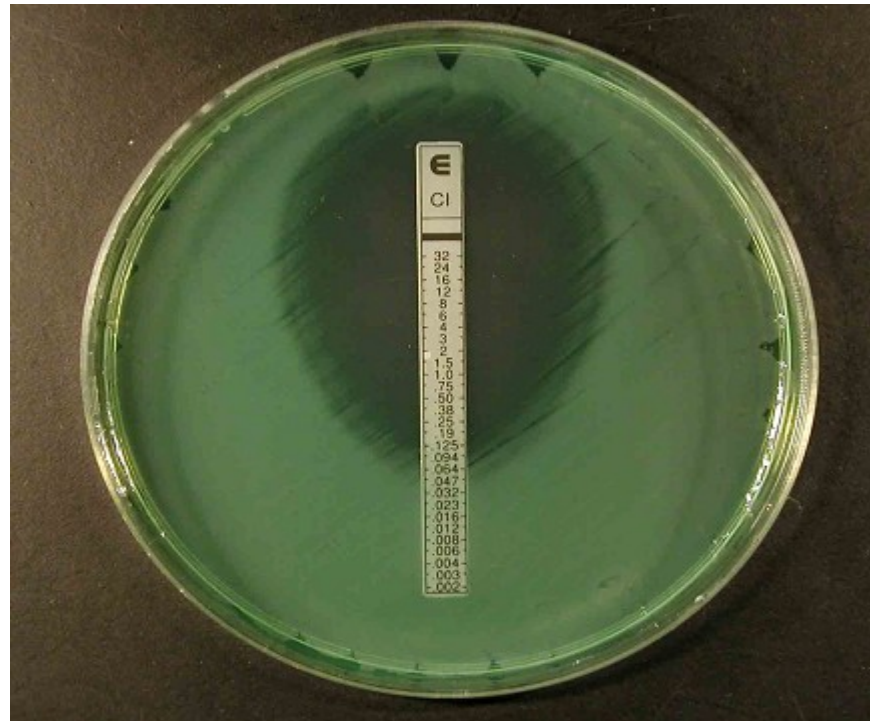


Testování citlivosti k antibiotikům diluční mikrometoda (MIC)



Testování citlivosti k antibiotikům

E-test





Diskově difusní metoda

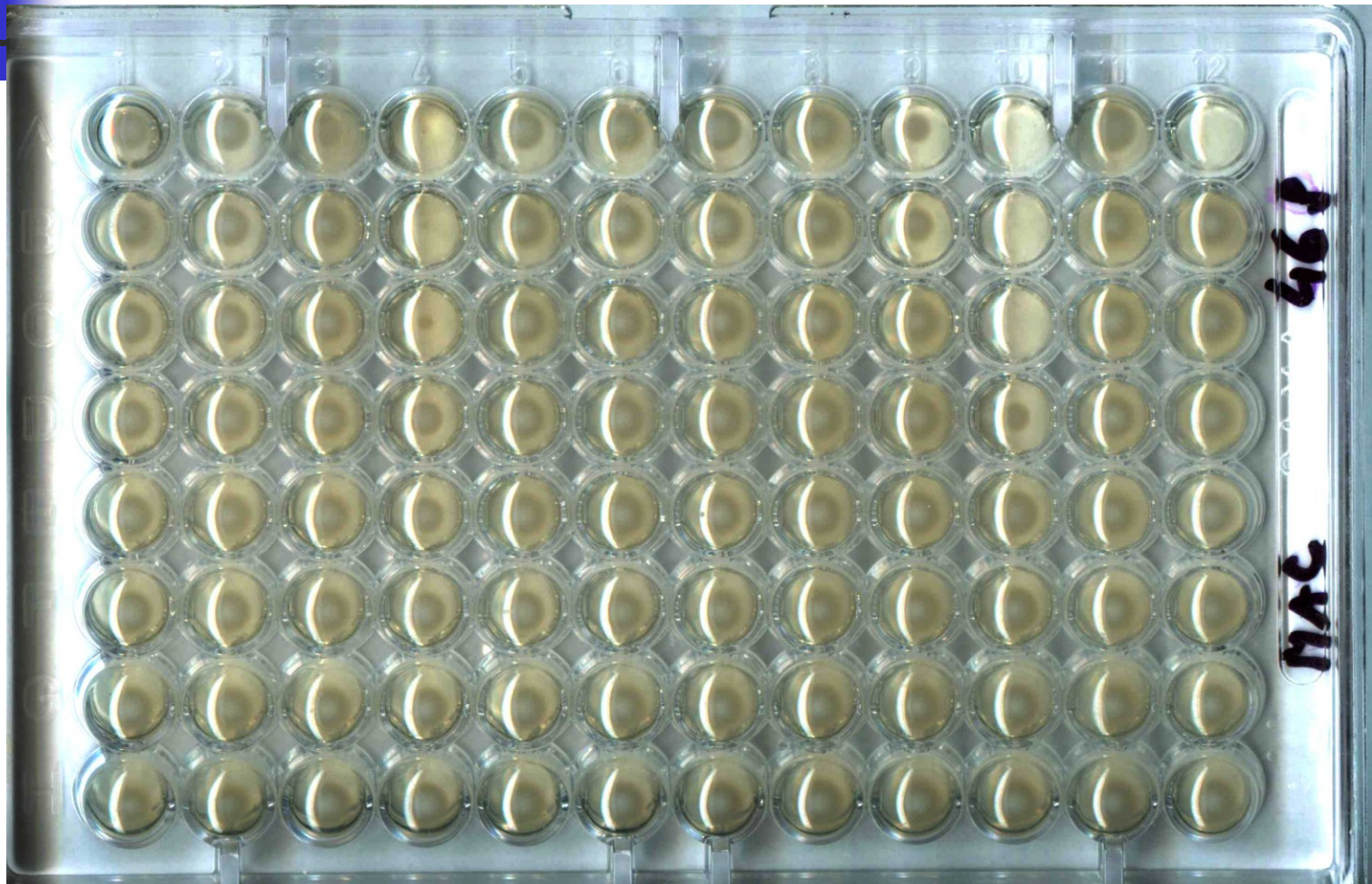
- **Výhody :**

- technická jednoduchost, cenová dostupnost, srozumitelná interpretace výsledku, flexibilita testovaných antibiotik

- **Nevýhody :**

- 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

Testování citlivosti k antibiotikům diluční mikrometoda (MIC)





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 = $\mu\text{g/ml}$) schopná
usmrtit 99,9 % příslušné bakteriální populace
v daném inokulu (za stejných podmínek jako
MIC)



Antibiotika

- **cidní**- mikrob může být usmrcen - mikrobicidní účinek
- **statická**- pouze inhibován jeho růst- mikrobistatický účinek
(velký rozdíl mezi MIC a MBC)

Rozdělení je umělé

- **plynulá stupnice MBC/MIC**
- **záleží na druhu bakterie**
(CMP, 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



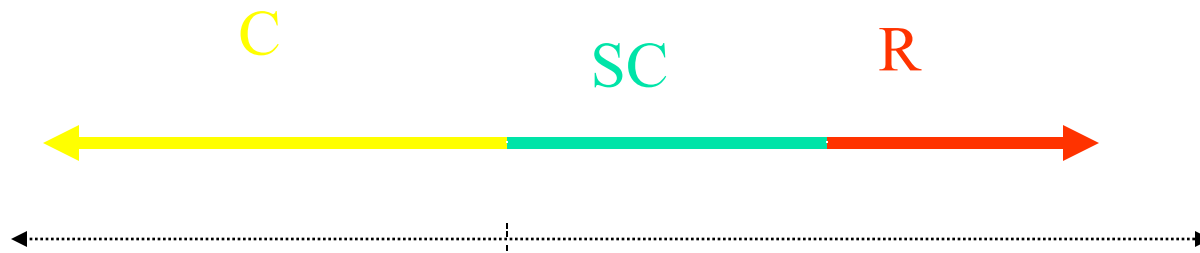
Výsledky testování a jejich interpretce

- **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

Hraniční koncentrace = „Breakpoints“ (BP)

Definované hodnoty koncentrací určující, odpovídá-li MIC pro daný kmen kategorii C, R event. SC

(ampicilin AMP 10 ≥ 22 ≤ 18)





Hlavní zdroje pro vytváření BP

Distribuce citlivosti (rezistence) pro daný bakteriální druh a příslušné antibiotikum –
mikrobiologické BP

Farmakologické vlastnosti přípravku –
farmakologické BP

Data o **klinické účinnosti**



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...



Závěr I.

V České republice byly prokázány **všechny nebezpečné fenomény antibiotické rezistence**, patříme mezi nejhorší země v Evropě (rezistence gramnegativních bakterií)

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



Závěr II:

!!! Antibiotickou profylaxi omezit na nezbytné minimum, použít pouze v indikovaných případech a rozhodně zbytečně neprotahovat

!!! Antibiotickou terapii omezit na nezbytné minimum (přednostně cílená terapie s užším spektrem)

!!! Důsledná epidemiologická opatření

Děkuji za pozornost

