



Základy antimikrobiální terapie

úvod

25.2. 2014

Renata Tejkalová

Mikrobiologický ústav LF MU a FN 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**)

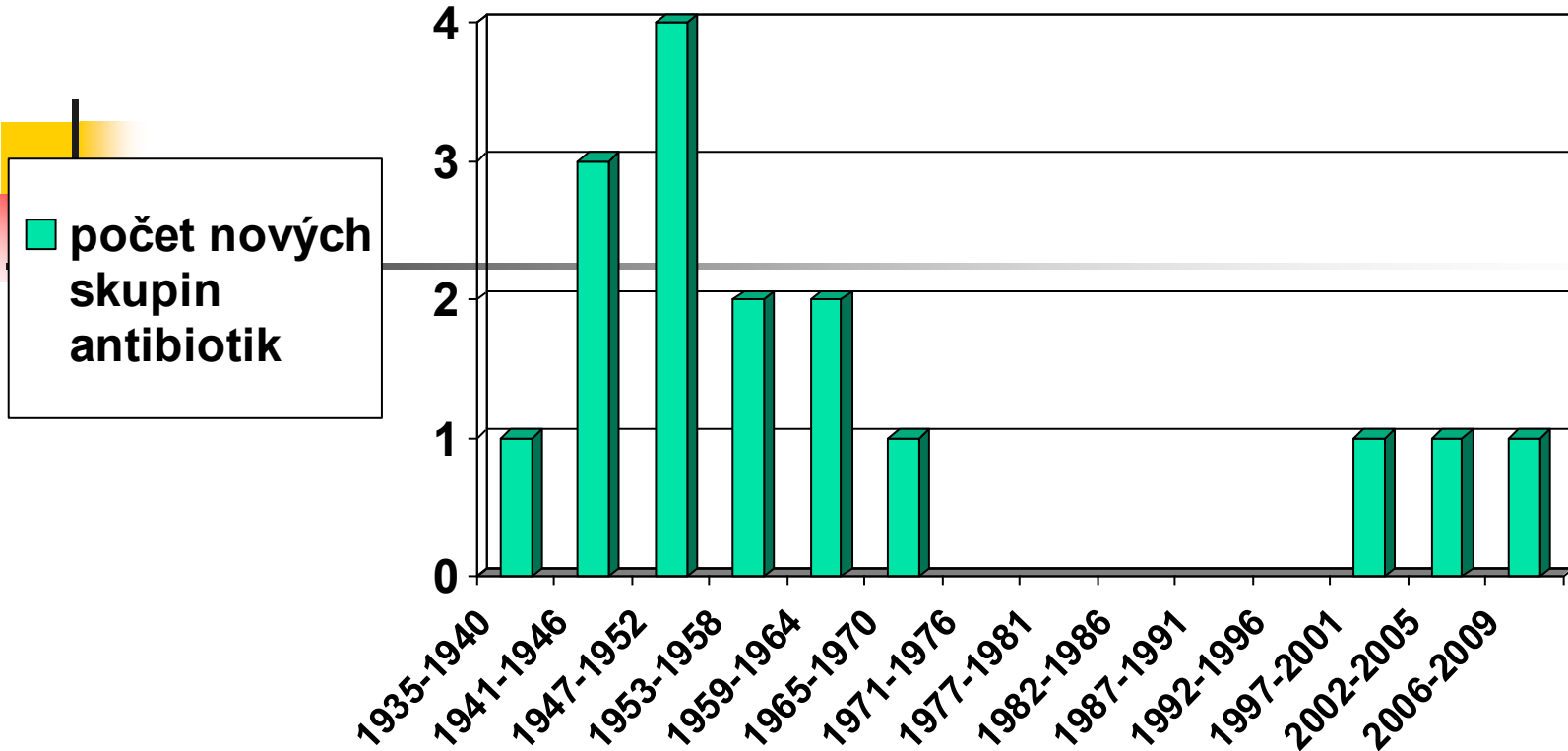
Situace na počátku 21.století je natolik hrozná, že je současná doba často označovaná jako „**postantibiotické období**“

Vývoj nových antibiotik zaostává



Příčiny vzniku a šíření bakteriální rezistence

- Selektivní tlak antibiotik
- Rekombinační procesy vedoucí k výměně genetického materiálu bakterií
- Klonální, horizontální šíření identického multirezistentního kmene



1935-1940: sulfonamidy

1941-1946: peniciliny, aminoglykosidy, cefalosporiny

1947-1952: chloramfenikol, tetracykliny,
makrolidy, linkosamidy

1953-1958: glykopeptidy, rifamyciny

1959-1964: nitroimidazoly, chinolony

1965-1970: trimetoprim

1997-2001: oxazolidinony

2002-2005: lipopeptidy

2006-2009: glycylycykliny

EARS-Net www.ears-net

(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)

- **nezávislý** dlouhodobý projekt surveillance antibiotické rezistence
- **mezinárodní síť národních systémů surveillance antibiotické rezistence** u nejčastěji se vyskytujících invazivních bakterií na území Evropy
- původně vznikl na popud Evropské komise jako holandská iniciativa, v letech 1999 - 2009 jako EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System)
- od r. 2010 přešel **pod ECDC jako EARS-Net** (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)



EARS-Net www.ears-net

(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)

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

Acinetobacter baumannii



Multirezistentní bakterie

Grampozitivní

- *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA)
- *Enterococcus faecium* (VRE)
- *Clostridium difficile*

Gramnegativní

a) enterobakterie

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli* (ESBL, AmpC, MBL, CPE)
- *Enterobacter cloacae*

b) nefermentující tyčinky

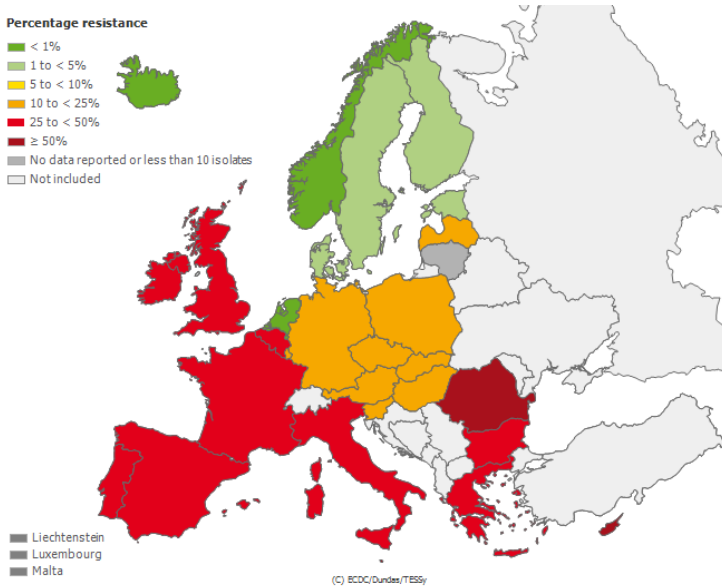
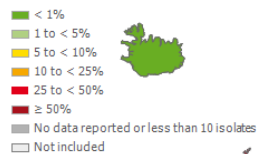
- *Pseudomonas aeruginosa* (MBL)
- *Acinetobacter baumannii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Burkholderia cepacia*

Staphylococcus aureus methicilin rezistentní (MRSA)

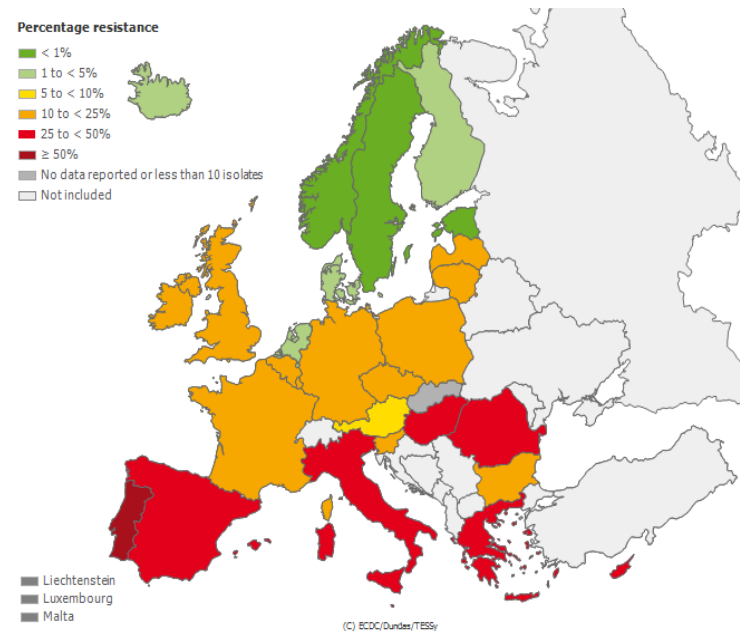
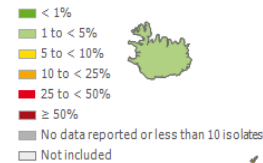
2005 13%

2010 13%, **2011 14%**

Percentage resistance



Percentage resistance

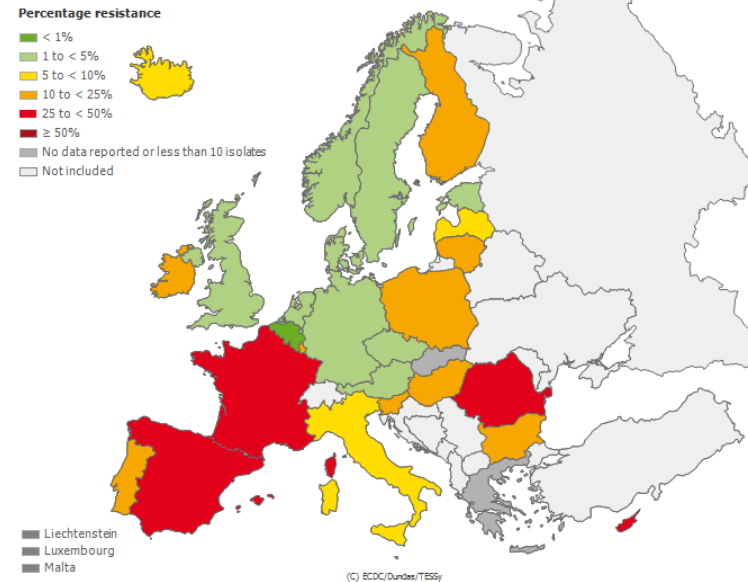
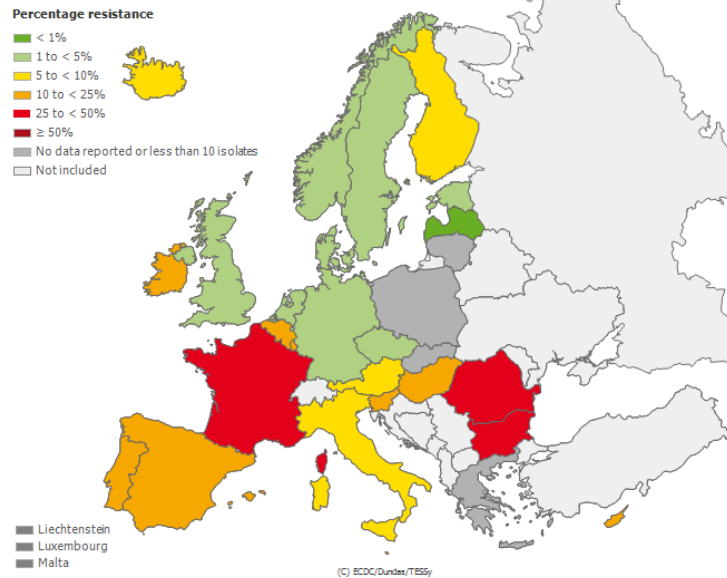


Streptococcus pneumoniae a penicilin

2005 R:0%, I:4%

2010 R:0%, I:5%

2011 R:0%, I:4%



Enterococcus faecium a vankomycin

2005 14%

2010 5%, **2011 8%**

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundas/TESSy

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

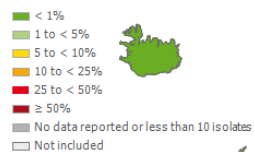
(C) ECDC/Dundas/TESSy

Escherichia coli a cefalosporiny

2005 2%

2010 11%, **2011 11%**

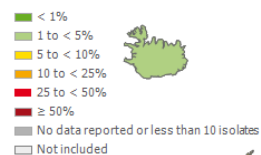
Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Durden/TESSy

Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Durden/TESSy

Escherichia coli a fluoroquinolony

2005 20%

2010 27%, 2011 24%

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Onderstepoort/TESy

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

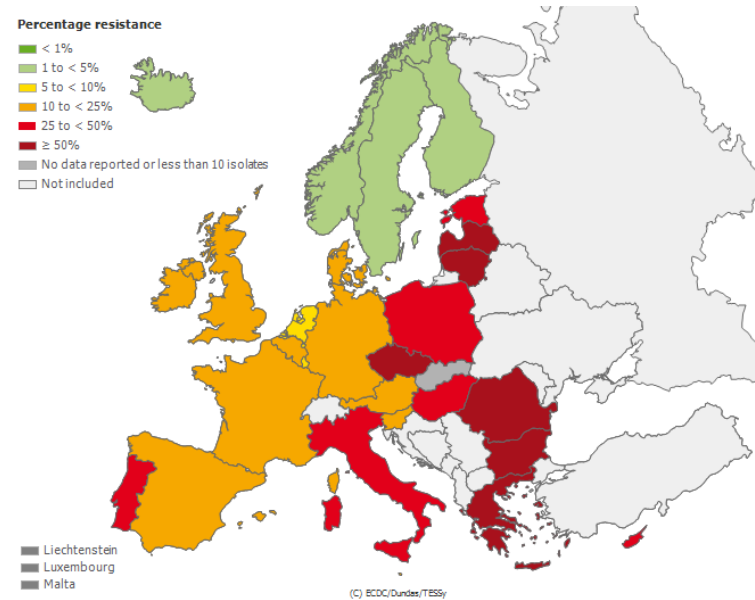
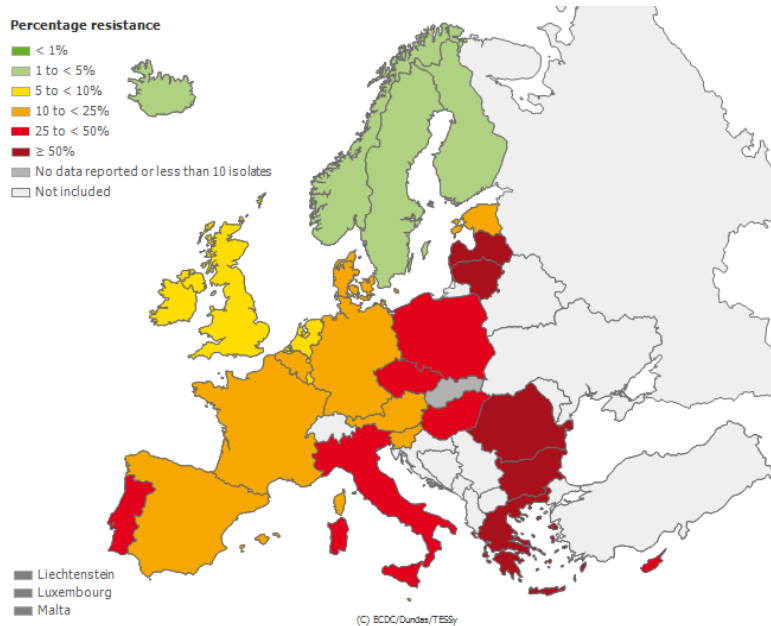
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Onderstepoort/TESy

Klebsiella pneumoniae a cefalosporiny

2005 32%,

2010 52%, **2011 44%**



Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony

2005 38%

2010 59%, **2011 53%**

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

(C) ECDC/Durdat/TESSy

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

(C) ECDC/Durdat/TESSy

G- nefermentující tyčinky

Pseudomonas aeruginosa a ceftazidim EARS-Net 2011, ČR 20 %

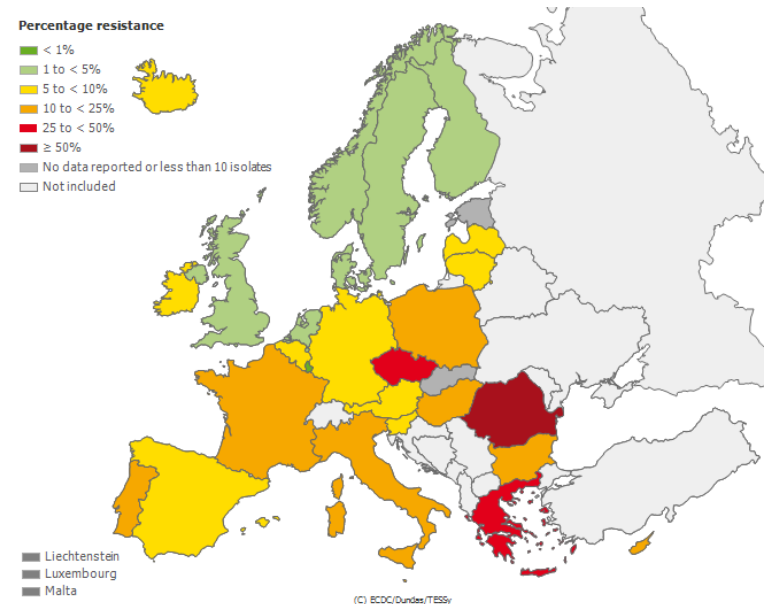
- nenáročné
- přirozeně rezistentní (různé mechanismy rezist.)
- + získaná rezistence
- u subakutních/chronických infekcí: biofilm

Pseudomonas aeruginosa: nejvíc patogenní
poslední ATB: AMI, COL

Acinetobacter baumannii: AMI, COL, TIG,
(SLB)

Burkholderia cepacia: AMI, COL, TIG

Stenotrophomonas maltophilia: COT, (TIG)

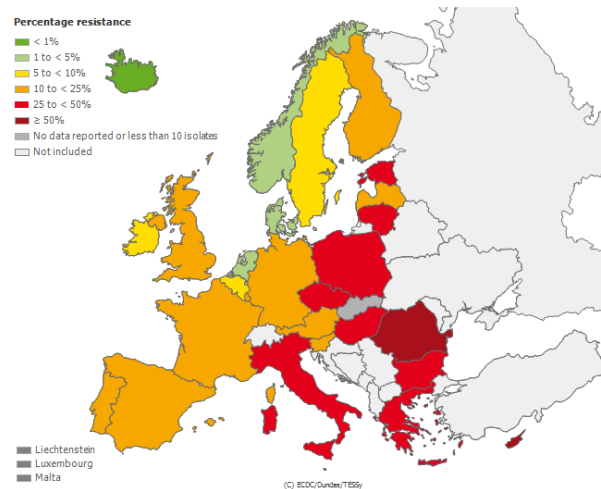
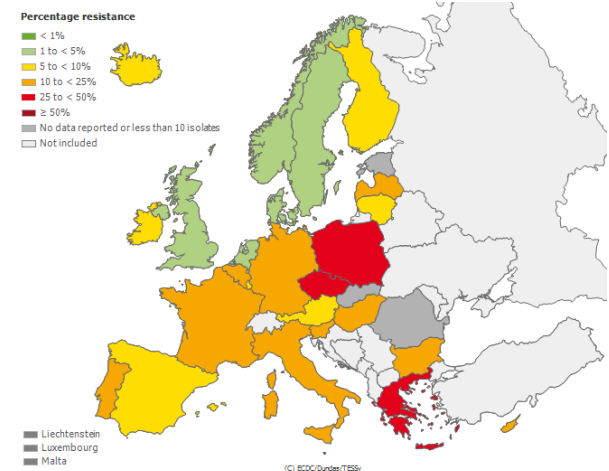
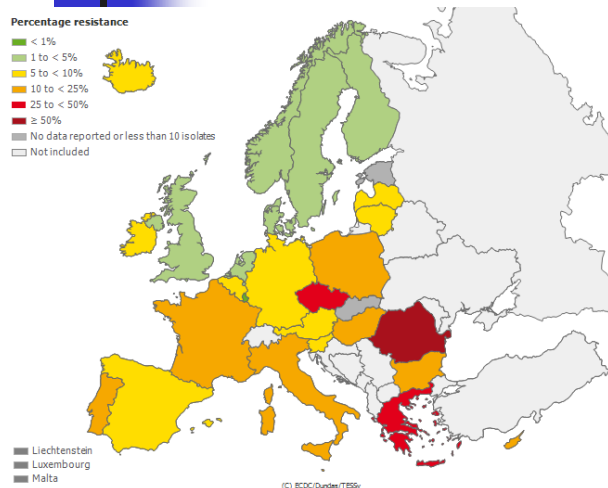


Pseudomonas aeruginosa

ceftazidim 2010 29%, **2011 20%**

piperacilin/tazobactam 2010 28%, **2011 22%**

karbapenemy 2010 36%, **2011 13%**





Rezistence bakterií je způsobena řadou odlišných mechanismů

Produkcí **bakteriálních enzymů**, které rozrušují nebo modifikují strukturu ATB

Alterací bakteriální stěny vedoucí ke snížení její permeability (zhoršený průnik antibiotika do buňky)

Modifikací **cílových míst** ATB (změna cílové molekuly)

Zvýšeným vylučováním ATB z bakteriálních buněk (aktivní bakteriální **efflux**) jako prevence jeho intracelulární kumulace



Enzymy/proteiny zodpovědné za rezistenci u G- tyček

1. β -laktamázy
2. Aminoglykosidové transferázy, Rmt C
3. Qnr (rezistence k fluorochinolonům)
4. ADP ribosyltransferázy (rifampicin)



Betalaktamázy gramnegativních bakterií

- **ESBL (Extended Spektrum Beta –Lactamases)**

plasmidově kódované betalaktamázy, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, inhibovatelné kys. klavulanovou

- **Amp C cefalosporinázy**

chromozomálně kódované betalaktamázy enterobakterií, které se objevovaly už před ATB érou, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, neinhibovatelné kys. klavulanovou

- **Karbapenemázy**

- **MBL (metalo- β -laktamázy)**

hydrolyzují všechny β -laktamy (včetně karbapenemů) kromě aztreonamu

- **KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase),**

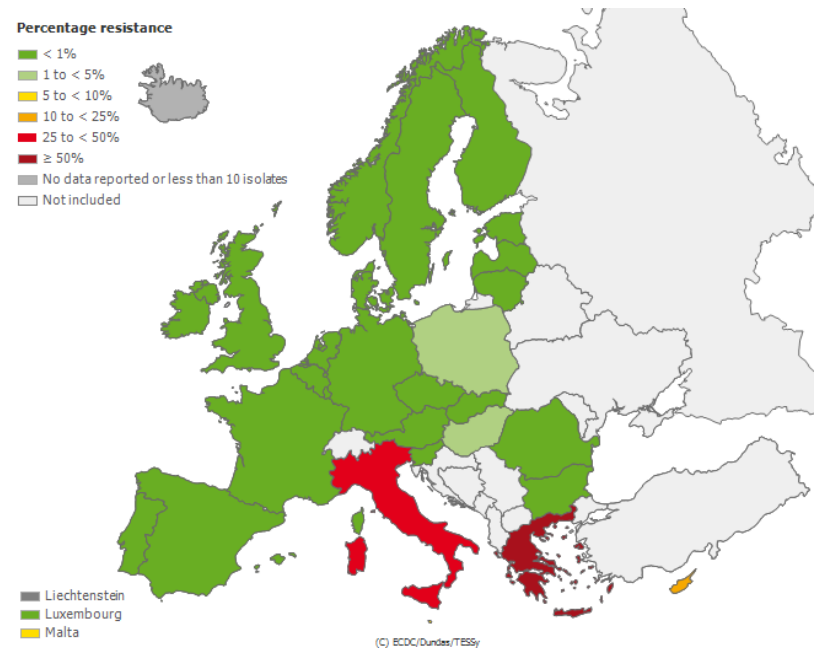
- **CPE (Carbapenemase Producing**

***Enterobacteriaceae*)** hydrolyzují všechny β -laktamy včetně karbapenemů, nezbyývají už žádná antibiotika

Gramnegativní bakterie rezistentní ke karbapenemům

K. pneumoniae a karbapenemy EARS-Net 2011, ČR 0,5%

- KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
- CPE - (Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*) – ostatní G- bakterie
- MBL- metalo-beta-laktamázy G- bakterií



Rok 2010: **Řecko 50%, Itálie 15%, Maďarsko 5%**
Rok 2011: **dtto 30%**

Karbapenemázy

Skupina dle klasifikace podle Bush/Amblera, označení	Označení karbapenemáz	Bakteriální druhy u nichž byly tyto enzymy nalezeny
Skupina 2f / A	KPC, GES, SME, IMI, NMC	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
Skupina 3 / B, metalo- β -laktamázy	VIM, IMP, GIM, SIM, NDM, SPM, AIM, KMH, DIM, TMB	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
Skupina 2d / D OXA	OXA-48 Skupiny OXA-23, -58, -40	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> ; <i>Acinetobacter baumannii</i>



Metallo- beta- laktamázy

100 miliónů Indů, kteří mají v GIT bakterie tvořící metallo-beta-laktamázu (NDM-1)

Příčinou tohoto šíleného rozšíření multirezistentních bakterií mezi chudými Indý, kteří jistě neužívají moderní širokospektrá ATB, je zřejmě skutečnost, že v Indii mají své filiální různé farmaceutické firmy (nízká cena práce, minimální nároky na ekologii provozů) a ty zřejmě vypouštějí zbytky antibiotik - určených pro světové trhy - do odpadních vod.

Tím se vyselektují multirezistentní bakterie, které se následně dostávají do pitné vody, protože vodní zdroje tam nejsou tak chráněné jako jinde v Evropě či u nás.

J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1–3

doi:10.1093/jac/dkr378 Advance Access publication 12 October 2011



Situace v České republice

Metallo- β -laktamázy:

V ČR ověřeno > 50 izolátů

- relativně pomalé šíření - nalezeny i u enterobakterií (snadnější horizontální přenos)

KPC karbapenemázy:

- Importované případy - Řecko - KPC 2 ST 258
 - Itálie - KPC 3 ST 515
 - Egypt - *Acinetobacter baumannii* NDM-1 ST1
(přenos na pacienta hospit.ve stejném pokoji)
- Naše české KPC
 - Praha – MBL VIM u enterobakterií
Serratia marcescens a *Klebsiella pneumoniae*



Země s endemickým výskytem karbapenemáz

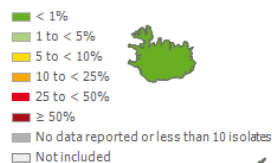
- Indie, Pákistán, Turecko, Izrael
- Řecko, Itálie, Španělsko
- Egypt, Maroko, Tunisko, Libye
- východní pobřeží USA
- Kolumbie, Brazílie

Klebsiella pneumoniae a karbapenemy

2005

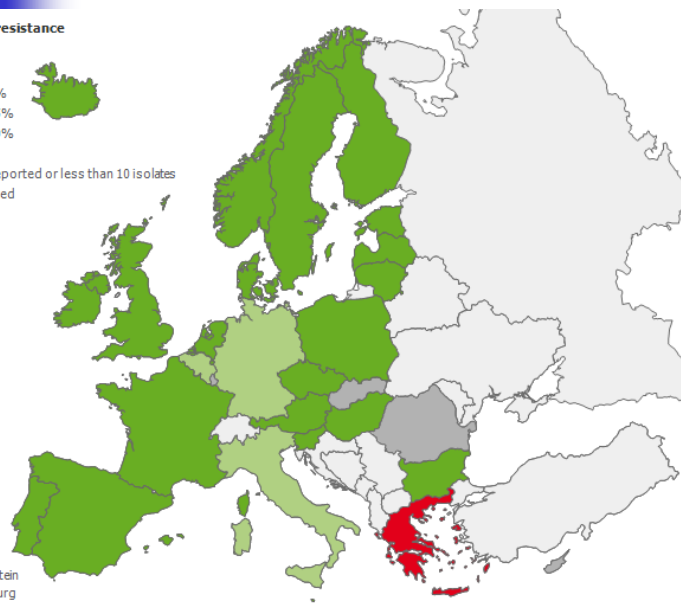
2010 0%, 2011 0,5%

Percentage resistance

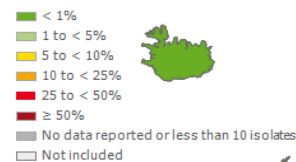


■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

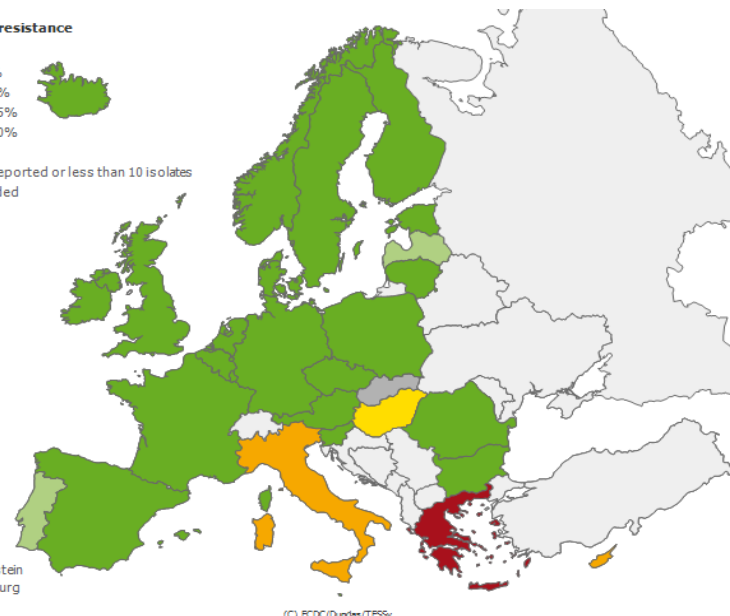


Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy



Rok 2010: Řecko > 50%, Itálie 15%, Maďarsko 5%,
Rok 2011: Itálie 33%



V České republice

- V ČR byl ve spolupráci s PSMR vytvořen **Konsensuální dokument pro aktivní vyhledávání producentů karbapenemáz**. Vychází z doporučení, která vedla ke snížení producentů karbapenemáz (Polsko, Izrael) a je v souladu s opatřeními v USA

(Výskyt multirezistentních gramnegativních bakterií v českých nemocnicích - upozornění na problém šíření bakterií produkujících transferabilní karbapenemázy)

<http://www.szu.cz/doporuzeni-k-aktivni-surveillance>)

Bylo ustanoveno Národní referenční centrum pro infekce spojené se zdravotní péčí (Dr. V. Jindrák, Dr. D. Hedlová, Dr. J. Prättingerová)

- **Metodický postup pro kontrolu výskytu importovaných případů Kolonizace a/nebo infekce CPE** (J. Hrabák, FN Plzeň, H. Žemličková, V. Jindrák, D. Hedlová, J. Prättingerová, SZÚ)
publikován ve Věstníku MZČR č. 08/2012

http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnikc8/2012_6865_2510_1_1.html



Závěr:

- I v České republice už dochází k šíření producentů karbapenemáz
- Diagnostika produkce karbapenemáz není snadná
- Ve světě dnes nejsou výjimkou kmeny rezistentní úplně ke všem antibiotikům včetně kolistinu
- Pokud nejsou učiněna žádná opatření, dochází k nekontrolovatelnému šíření
- Opatření pro zabránění šíření jsou založena na bariérovém přístupu a aktivní surveillance
- Význam antibiotické politiky pro zabránění šíření producentů karbapenemáz je sporný



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

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 statistka 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 statistika spotřeby ATB na jednotlivých 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*

Shrnutí:

Vývoj bakteriální rezistence v České republice

- prokázány **všechny nebezpečné fenomény** antibiotické rezistence
- **v rezistenci gramnegativních bakterií patříme mezi** nejhorší země v Evropě a je zde stále vzestupná tendence
- kromě multirezistentních kmenů (ESBL, Amp C) už máme i kmeny **panrezistentní** (KPC, MBL), kdy **zbývá jen kolistin**
- **stoupá rezistence ke kolistinu**
- **začínají nám chybět antibiotika** - multirezistentní kmeny ale i výpadky v distribuci (cefotaxim, pendepon...)

21.století = „postantibiotické období“?