



---

# **Základy antimikrobiální terapie**

## **úvod**

**24.2. 2015**

**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 zabraňujícími 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**“

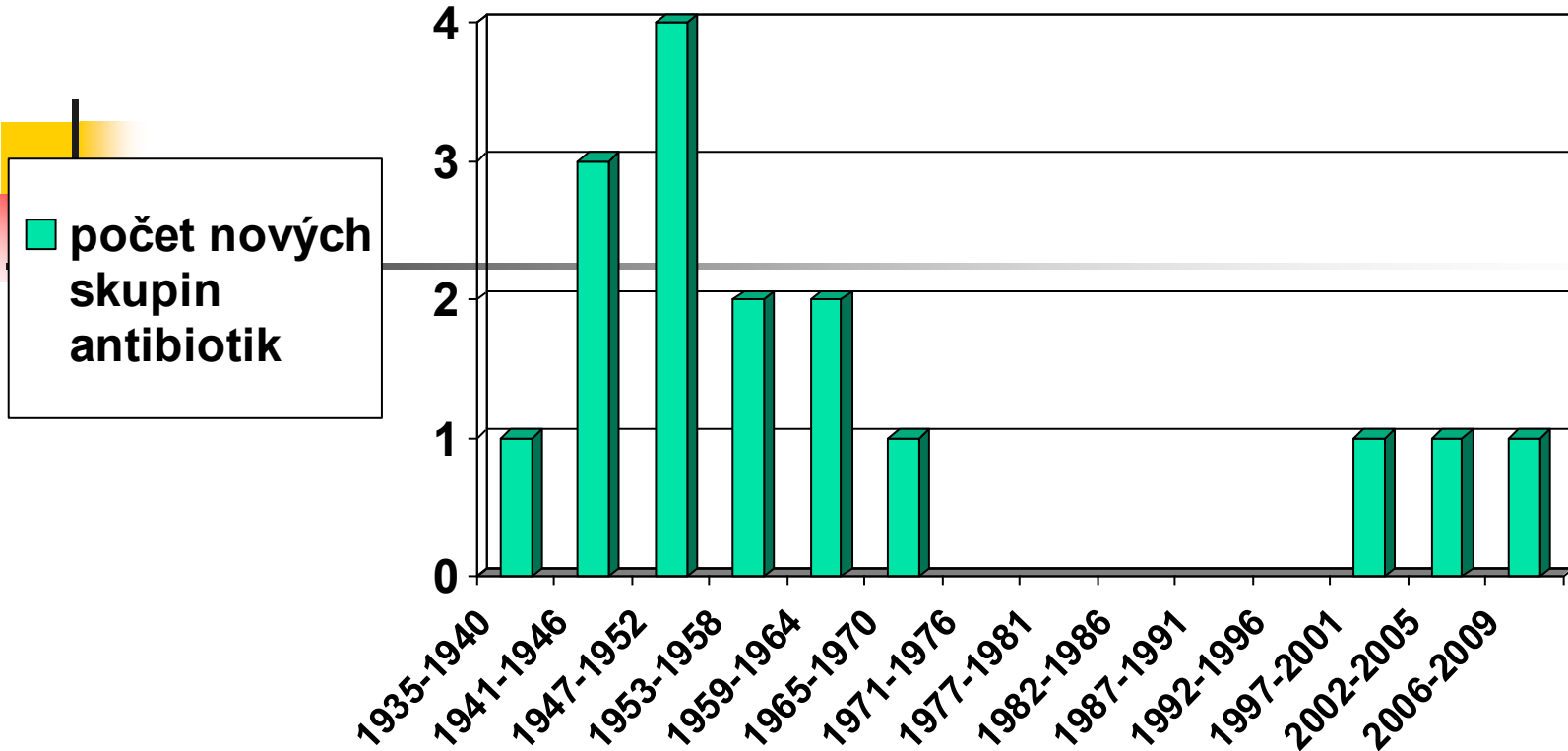
Vývoj nových antibiotik zaostává



# Příčiny vzniku a šíření bakteriální rezistence

---

- Selekční 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](http://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](http://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*

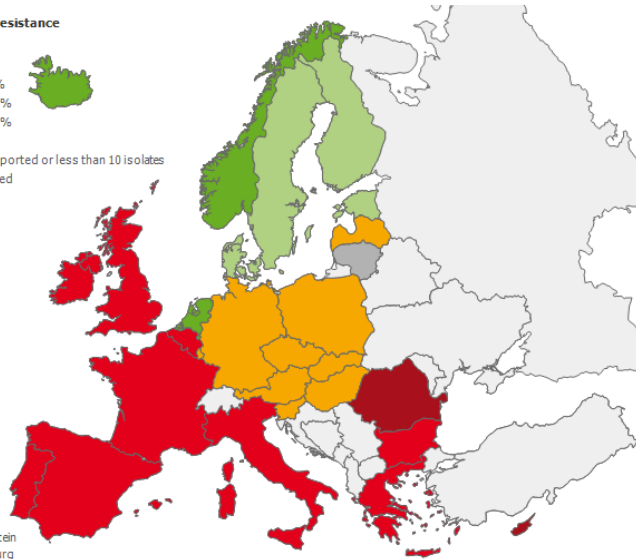
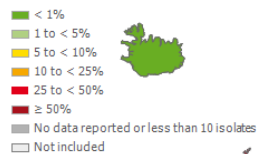


# *Staphylococcus aureus* methicilin rezistentní (MRSA)

2005 13%

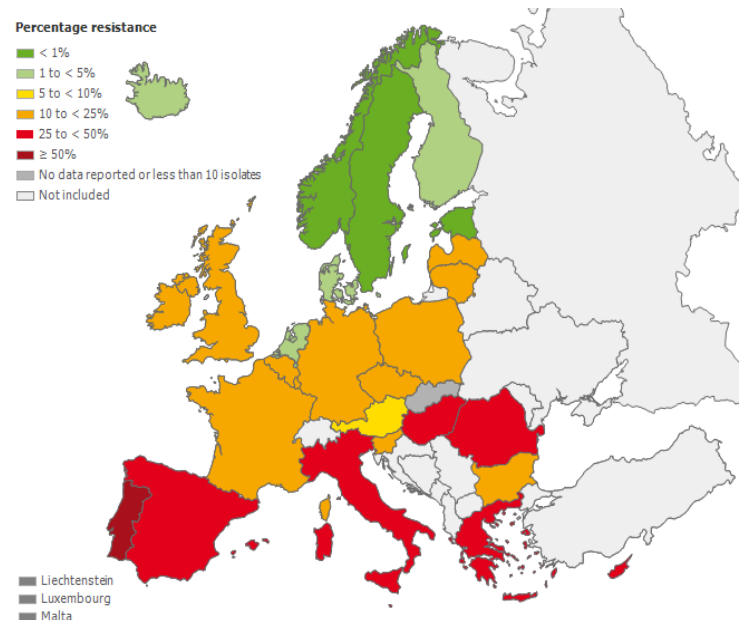
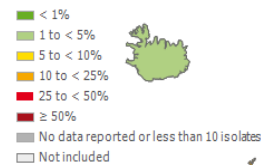
2013 14%

## Percentage resistance



(C) ECDC/Onderstepoort/TESSy

## Percentage resistance



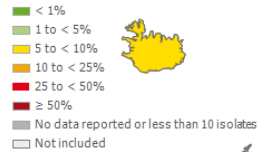
(C) ECDC/Onderstepoort/TESSy

# *Streptococcus pneumoniae* a penicilin

2005 R:0%, I:4%

2013 R:0%, I:2%

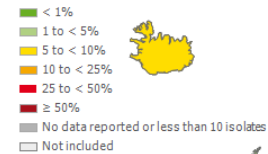
## Percentage resistance



■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

## Percentage resistance



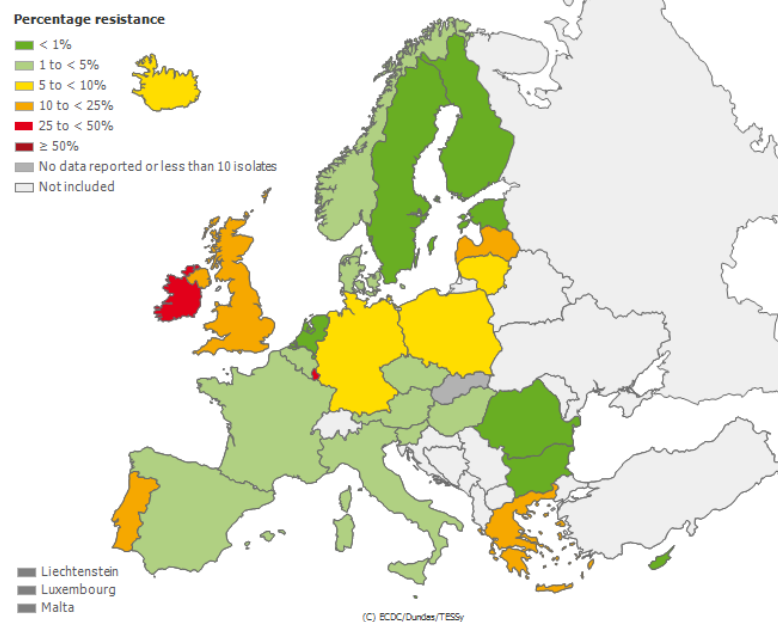
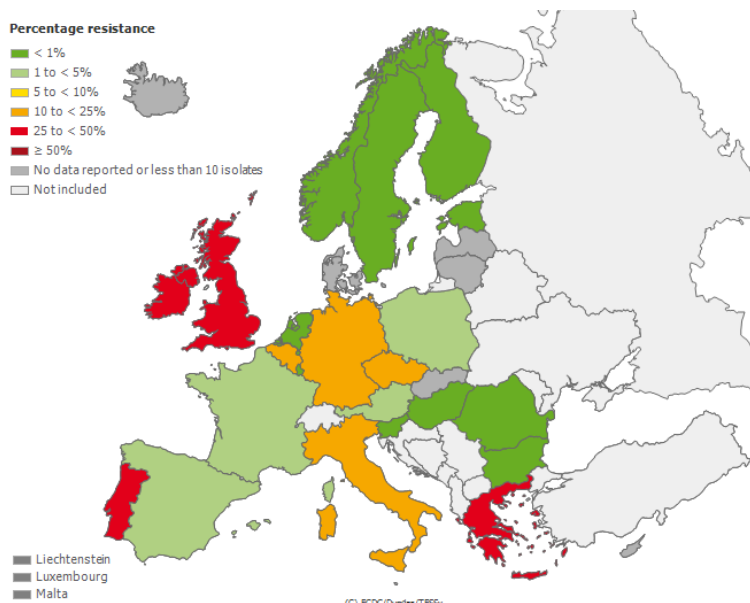
■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

# *Enterococcus faecium* a vankomycin

2005 14%

2013 9%

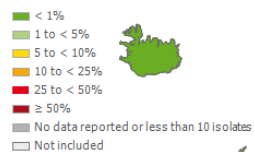


# *Escherichia coli* a cefalosporiny

2005 2%

2013 13%

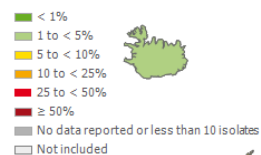
## Percentage resistance



■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

(C) ECDC/Durden/TESSy

## Percentage resistance



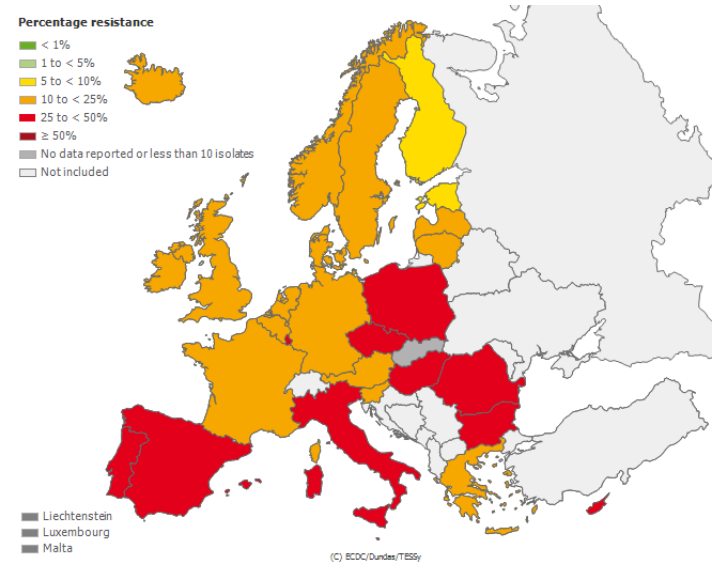
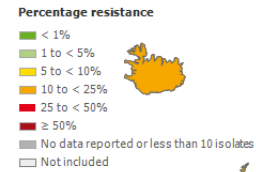
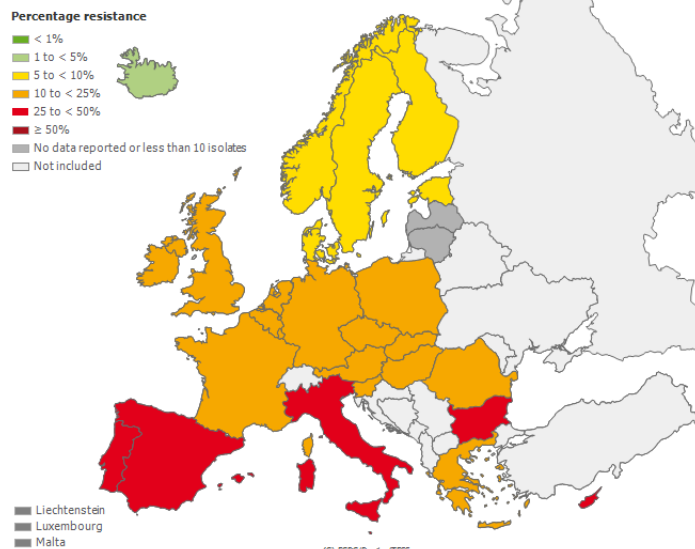
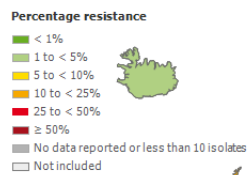
■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

(C) ECDC/Durden/TESSy

# *Escherichia coli* a fluoroquinolony

**2005 20%**

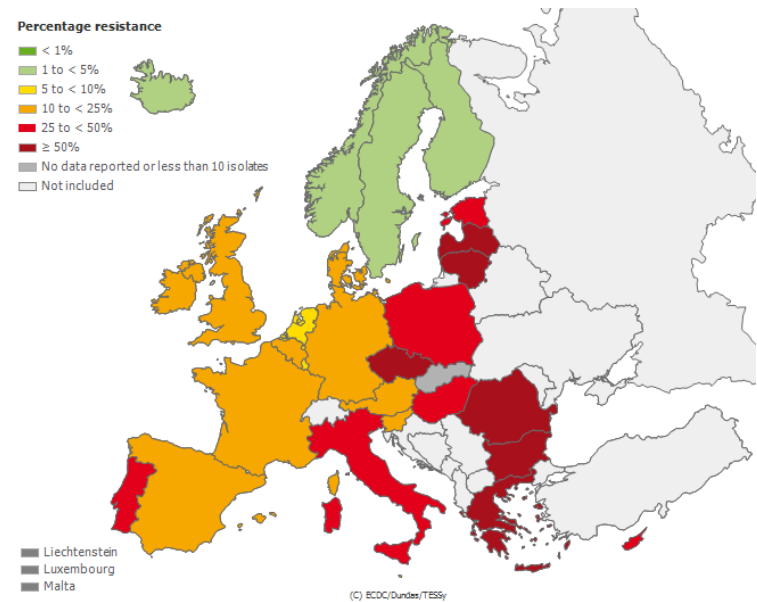
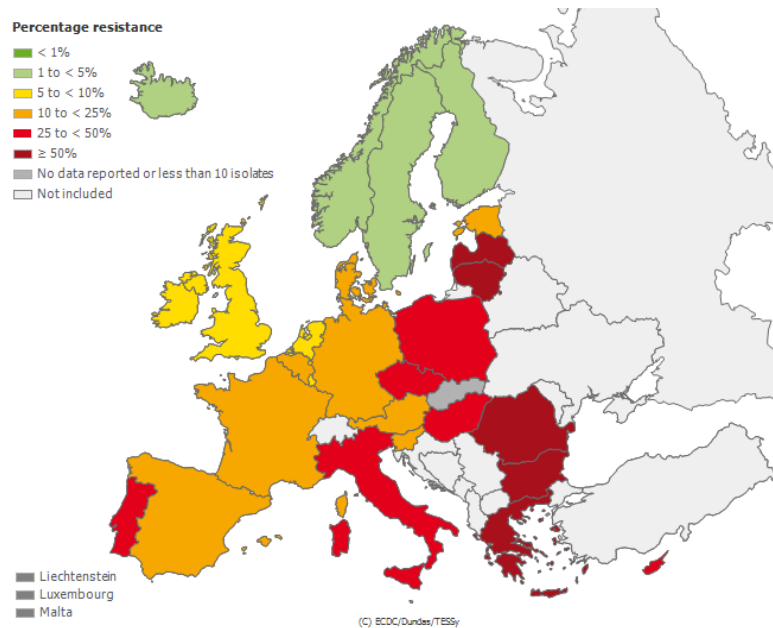
**2013 21%**



# *Klebsiella pneumoniae* a cefalosporiny

2005 32%,

2013 51%



# *Klebsiella pneumoniae* a fluorochinolony

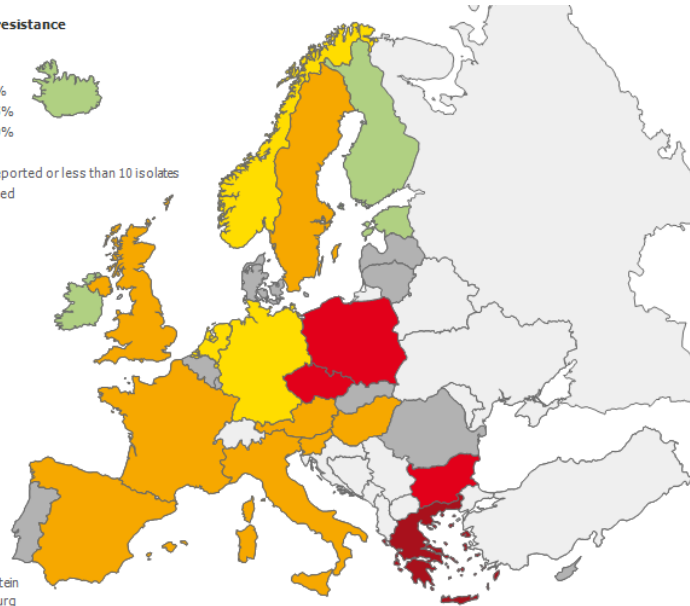
2005 38%

2013 48%

## 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

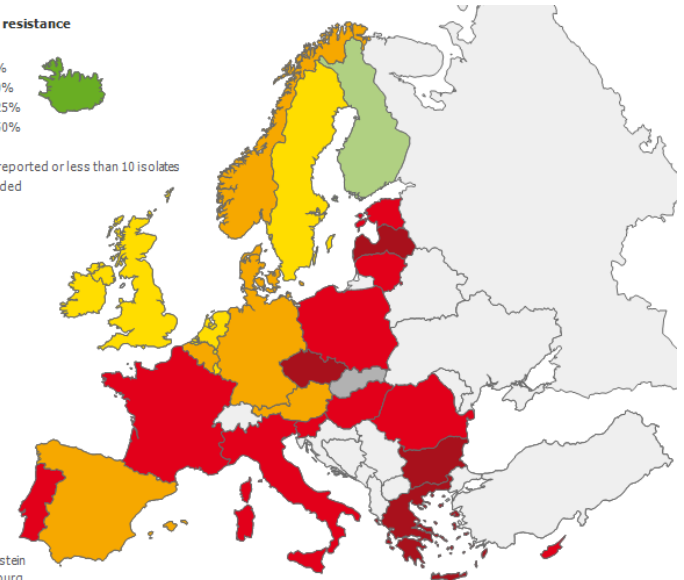


(C) ECDC/Durdat/TESSy

## 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

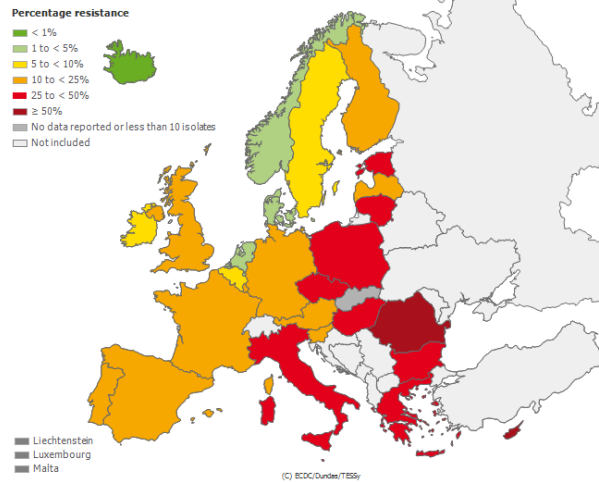
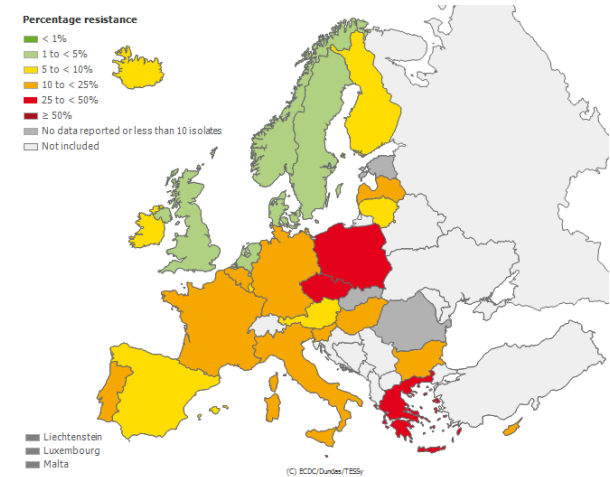
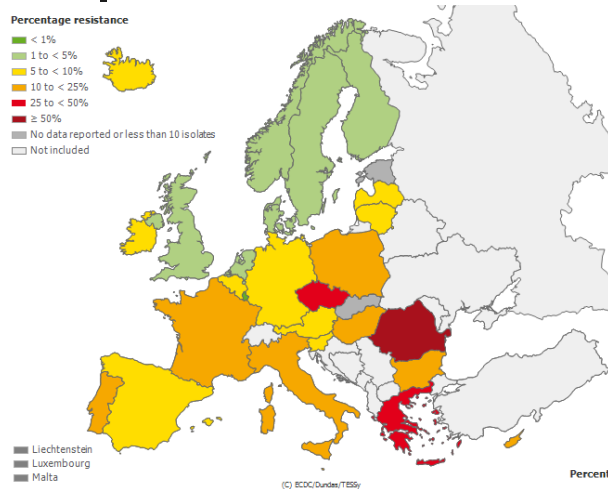
# *Pseudomonas aeruginosa*

ceftazidim **2013 24%**

piperacilin/tazobactam **2013 29%**

karbapenemy **2013 16%**

fluorochinolony **2013 34%**







# 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.  $\beta$  -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

## - **Karbapenamázy**

### - **MBL (metalo- $\beta$ -laktamázy)**

hydrolyzují všechny  $\beta$ -laktamy (včetně karbapenemů) kromě aztreonamu

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

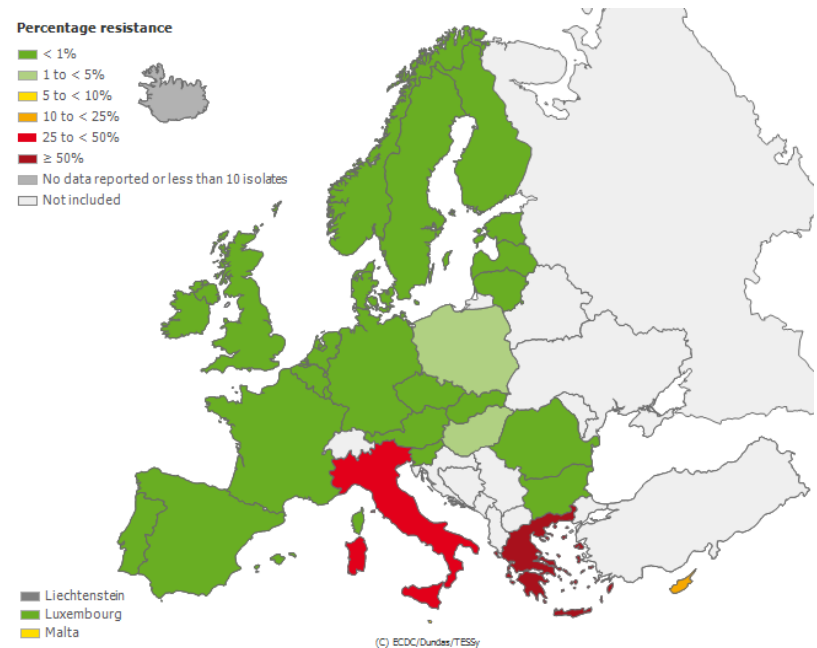
### - **CPE (Carbapenemase Producing**

***Enterobacteriaceae*)** hydrolyzují všechny  $\beta$ -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- $\beta$ -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- $\beta$ -laktamázy:**

- 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
  - u enterobakterií (*Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae...*)



# Země s endemickým výskytem karbapenemáz

---

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

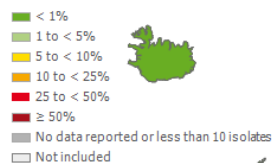


# *Klebsiella pneumoniae* a karbapenemy

## 2005

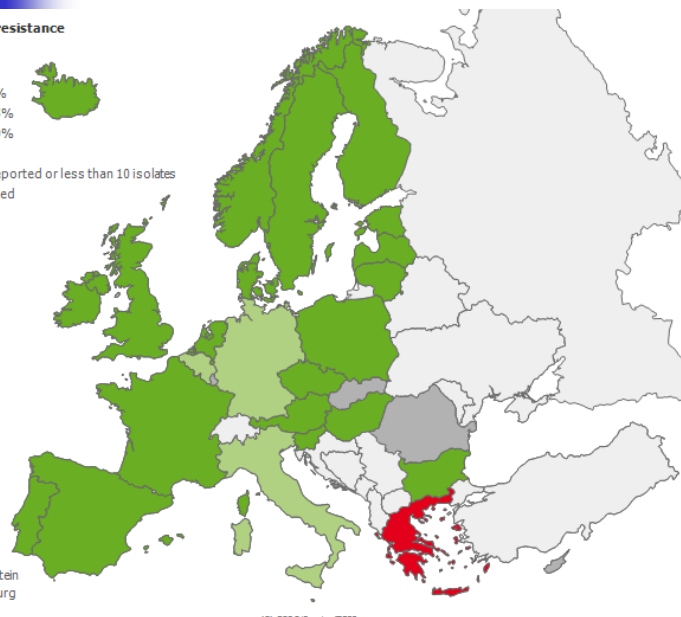
## 2010 0%, 2011 0,5%

### Percentage resistance

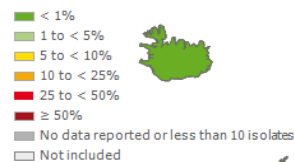


■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

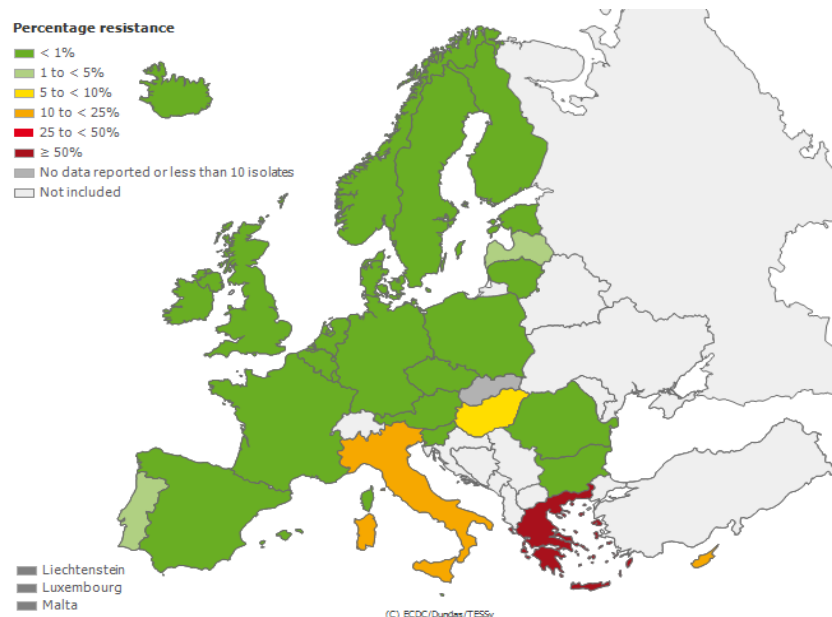


### Percentage resistance



■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy



Řecko > 59%, Itálie 34% Maďarsko 5%,  
Rok 2013: Řecko > 59%, Itálie 34%

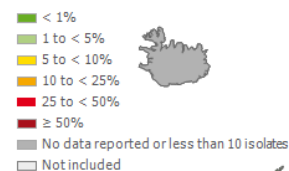
# *Klebsiella pneumoniae* a karbapenemy

**2013**

## Procento pozitivita KPC v některých zemích

	2010	2011	2012	2013
Řecko	49	68	60	<b>59</b>
Itálie	15	26	29	<b>34</b>
ČR	0,1	0,1	0,3	<b>0,5</b>

Percentage resistance



— Liechtenstein  
— Luxembourg  
— Malta

(C) ECDC/Dundas/TESSy



## 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](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) SZU

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 na určité období**

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

# Priority Národního programu antibiotické politiky

Vycházejí z doporučení obsažených v základních dokumentech WHO a EU

- **Surveillance ATB rezistence v ČR** – PSMR (vedoucí AS), centrální pracoviště NRL pro ATB CEM SZÚ, od r. 2000 nezávislý Evropský projekt antibiotické rezistence (EARS- Net)-
- **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)
- **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**
- **Kontrola šíření rezistentních mikroorganismů** – mezioborové

# 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

## 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 (prostaphylin, furantoin, cefotaxim, pendepon...)

**21.století = „postantibiotické období“?**