

Základy antimikrobiální terapie 1

3.3.2020

Renata Tejkalová

Antibiotické středisko

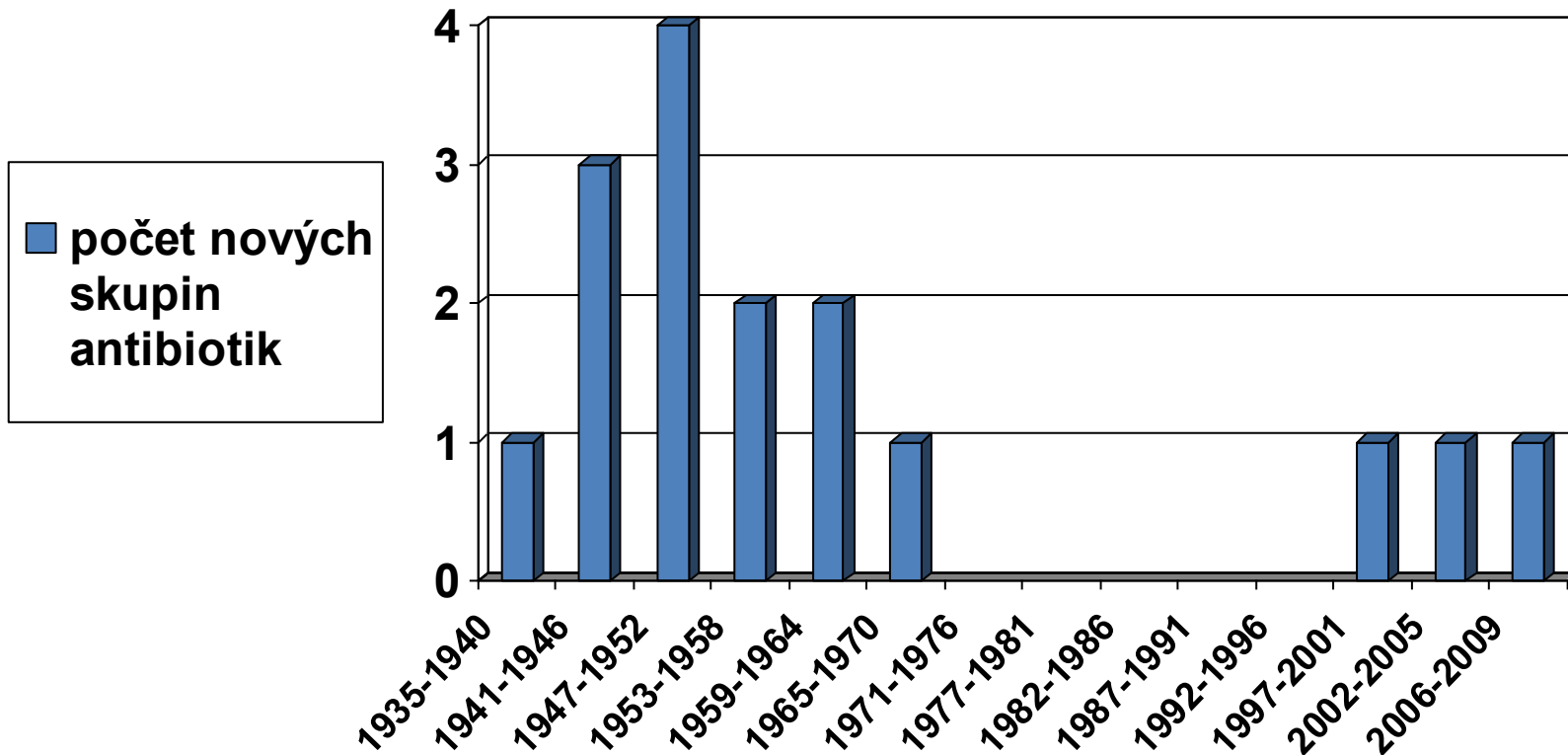
Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

...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**



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

Nově registrovaná antibiotika (10 let)

Ceftarolin 2010 (MRSA)

Fidaxomicin 2011 (CDI)

Tedizolid (G+)2014

Dalbavancin (G+) 2014

Ceftolozan/ tazobaktam 2014 (PSAE..)

Ceftazidim/avibaktam 2015 (ESBL, AmpC, KPC..)

Delaxloxacin 2017 (FDA)

Eravacyklin 2018

Plazomocin 2018 (FDA)

Meropenem/vaborbaktam 2018 (ESBL, AmpC, KPC..)

Antibiotika a bakteriální rezistence

Antibiotikum je substance biologického, semisyntetického nebo syntetického původu, která vykazuje selektivní toxicitu proti bakteriím a je tudíž potenciálně použitelná k léčbě infekcí (definice WHO)

Primární rezistence:

dána druhem bakterie a jeho genetickou výbavou. Jedná se o přirozenou vlastnost bakterií, která je nezávislá na lidské činnosti

Např. *Pseudomonas aeruginosa* je přirozeně rezistentní k penicilinu, *Proteus* spp. ke kolistinu, *Enterococcus faecalis* k cefalosporinům...

Získaná rezistence:

Je epidemiologicky závažnější. Baktérie disponují obrovským počtem různých genetických mechanismů k vytvoření rezistence k antibiotikům.

Získaná rezistence

Vzniká buď jako důsledek **mutací genu na bakteriálním chromozomu**, nebo **získáním genu rezistence od jiné bakterie** buď jeho přímou výměnou tj. konjugací, přes extrachromosomální plazmidy, přes bakteriofágy tj. transdukcí, nebo získáním nové DNA transformací.

Takto získané genetické informace umožní baktériím **vytvořit rezistenci** vůči antibiotikům **různými mechanismy** např. **produkcí enzymů**, které mají schopnost inaktivovat nebo zničit antibiotikum, **změnou cílového místa** vazby antibiotika, nebo **zabráněním přístupu antibiotika k cílovému místu**.

Některé typy rezistencí vznikají spontánně genetickou mutací, jiné mechanismy jsou komplexnější, s genetickým zakódováním schopnosti baktérií vytvářet **vysoce specifické enzymy**, mající schopnost inaktivovat antibiotika pomocí **širokospektrých betalaktamáz**.

Bakteriální rezistence - historie

4. století n.l. první nemocnice v Evropě = první NI

1848 Ignaz Semmelweis - první známé protiepidemické opatření v nemocničním prostředí = zavedení dezinfekce rukou lékařů před kontaktem s rodičkou (omývání rukou chlorovanou vodou)

První termín použitý pro nozokomiální nákazu byl hospitalismus - James Young Simpson (pacienti hospitalizovaní po amputaci končetiny umírali podstatně více než ti, kteří byli ošetřováni doma)

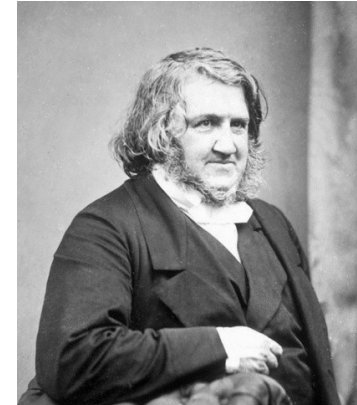
30. a 40. letech 20. st. objev penicilinu (A. Fleming) a sulfonamidů (G. Domagk) = významný pokles NI. Řada odborníků se tehdy domnívala, že problém NI je jednou provždy vyřešen

Dnes se nemocniční bakteriální kmeny často vyznačují vysokou rezistencí na dezinfekční i antimikrobní přípravky. NI jsou považovány za významný indikátor kvality péče zdravotnických zařízení

Průměrná incidence NI: ve světě 5 - 7 % ,
v ČR 3 - 10 % , na JIP (23 - 45 %)



Ignaz Philipp Semmelweis (1818-65).



J.Y.Simpson



Bakteriální rezistence - opatření

Dlouhodobé aktivity Světové zdravotnické organizace (WHO) a Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC)

USA: CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

2006 **Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings**

2007 **Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings**

Evropa: ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)

2014 **ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients**

ARHAI program (Antimicrobial Resistance nad Healthcare Associated Infections program) : **EARS-Net** (s. bakteriální rezistence), **HAI-Net** (s. infekce spojené se zdravotní péčí) a **ESAC-Net** (s. spotřeba antibiotik)

Česká republika: spolupracuje ve všech těchto parametrech a následuje evropská doporučení.

2009 na podnět MZ byl ustanoven **Národní antibiotický program (NAP)**

2012 **Národní referenční centrum pro infekce spojené se zdravotní péčí**

Česká republika a antibiotická politika

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 na určité období**

Národní referenční centrum pro infekce spojené se zdravotní péčí 2012

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 úplně 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

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) www.ears-net

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)

Cíl:

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

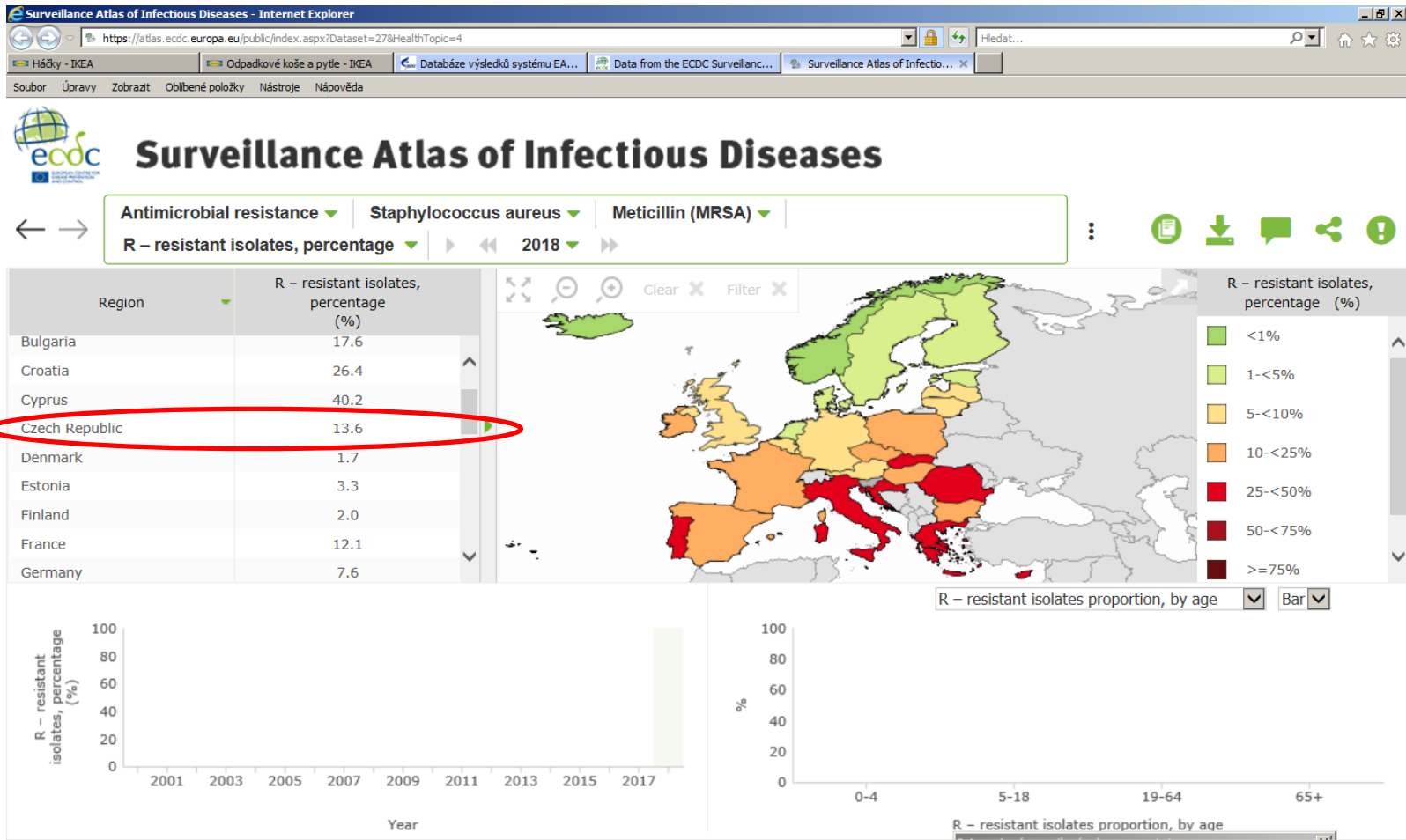
Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

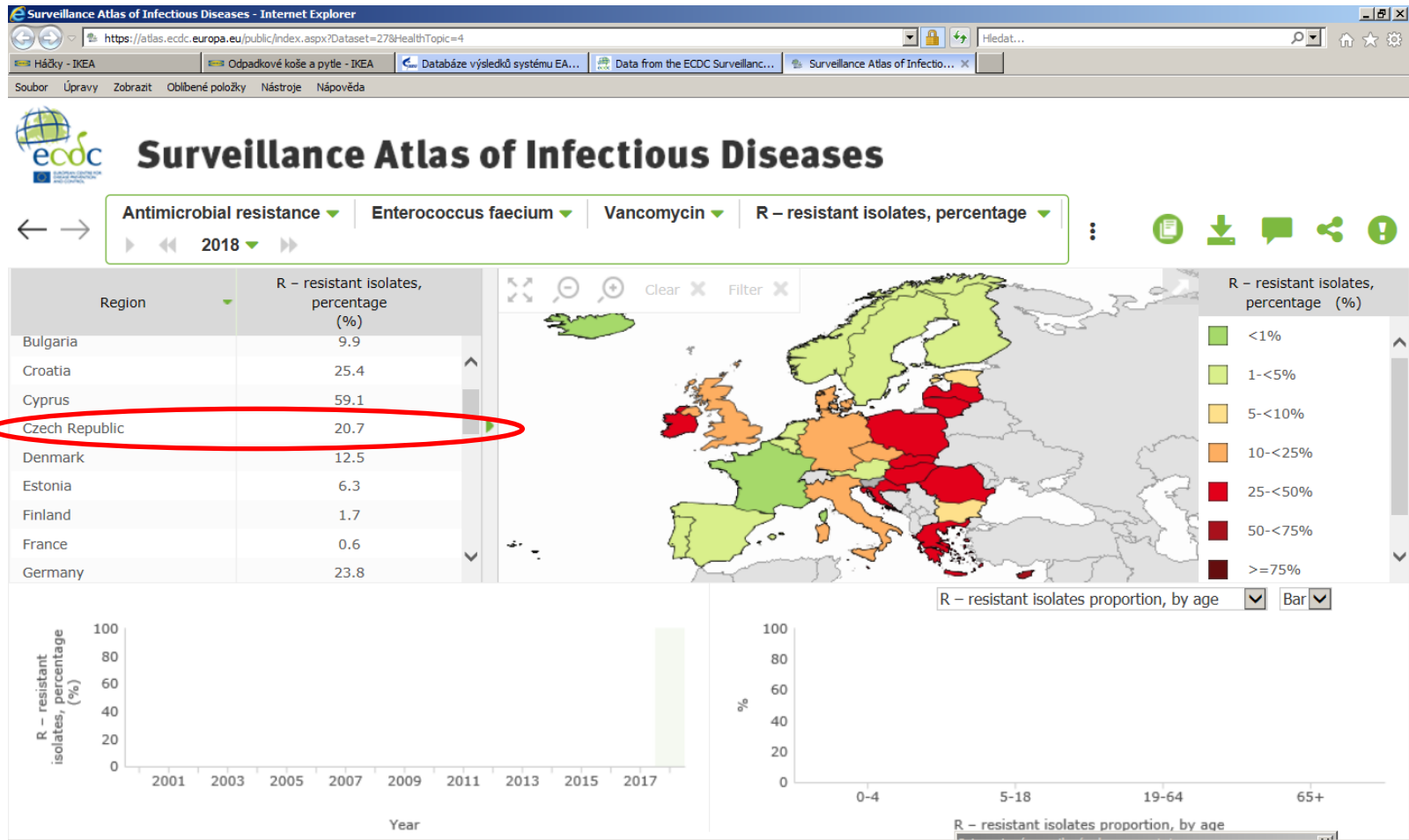
Staphylococcus aureus methicilin rezistentní- MRSA

ČR 2018-14%



Enterococcus faecium - vankomycin (VRE)

ČR 2018-21 %



MRSA a VRE

Výskyt MRSA je ve světě v současné době největší v některých státech USA (cca 60%), v některých státech jižní Evropy a Velké Británie

V Evropě většina zemí pod 20 % ale velké rozpětí od 0,8 % (Švédsko) po 57 % (Rumunsko) - severojižní gradient

V ČR sledován od roku 2000 postupně vzestupný trend (v r. 2000 4% v r. 2015 14%), nyní **dlouhodobě stagnuje kolem 14%**

Výskyt VRE velké rozdíly mezi státy Evropy, **průměr 8,1%**

rozpětí od 0 % (Bulharsko, Chorvatsko, Nizozemí, Švédsko) do 44 % (Irsko)

V ČR sledován od roku 2000

Rezistence k vankomycinu v rámci evropského průměru

značně kolísá v r. 2005 14%, v r.

2014 4,4% , v r. 2015 10% v r. 2018 21%

Rezistence gramnegativních bakterií - Beta laktamázy

Nejvýznamnější mechanismus rezistence k betalaktamům , přes 2800 různých enzymů majících rozdílnou afinitu i spektrum aktivity, nemocniční kmeny často produkují více druhů

ESBL (Extended Spektrum Beta –Lactamases)

plasmidově kódované betalaktamázy, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, jsou inhibovatelné inhibitory betalaktamáz(kys. klavulanová, tazobactam,sulbactam)

Amp C cefalosporinázy

chromozomálně kódované betalaktamázy enterobakterií, které se objevovaly už před ATB érou, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, nejsou inhibovatelné inhibitory betalaktamáz

Karbapenemázy

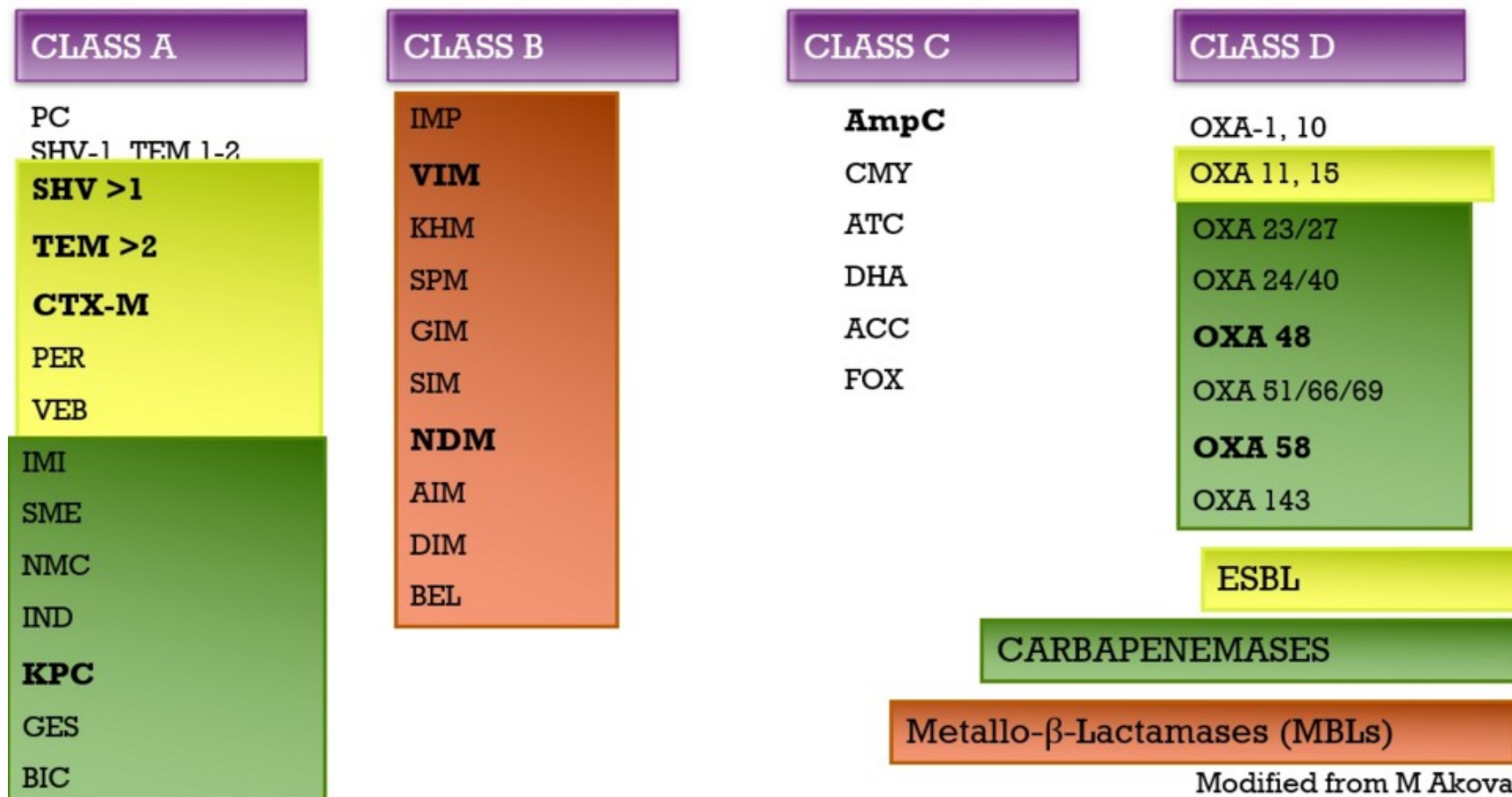
- MBL (metalo- β -laktamázy)

hydrolyzují všechny β -laktamy (včetně karbapenemů) kromě aztreonamu

- KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase),

- CPE (Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*) hydrolyzují všechny β -laktamy včetně karbapenemů, nezůstávají už žádná betalaktamová antibiotika

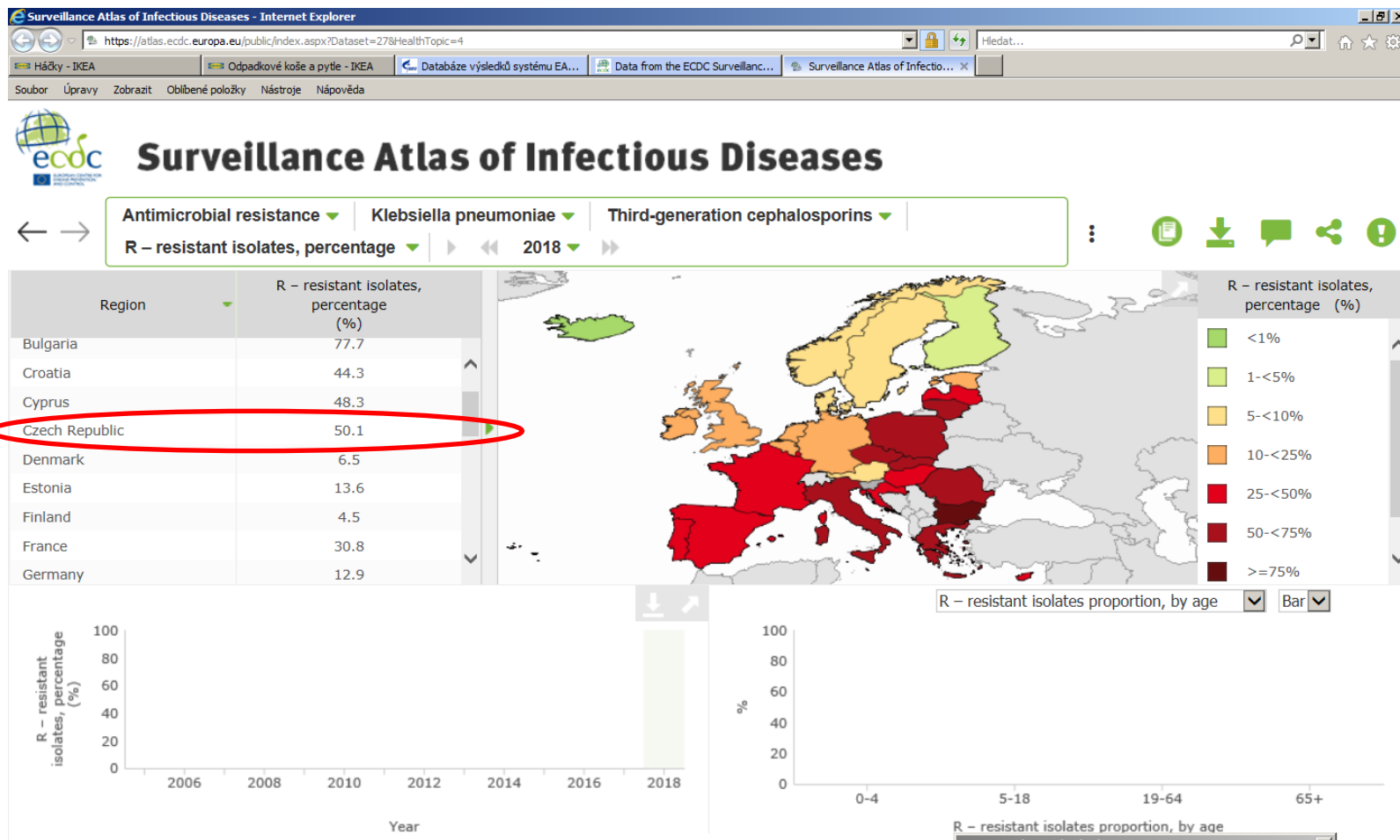
B-LACTAMASES AMBLER CLASSIFICATION



Třídy A,C,D patří mezi **serinové proteázy** (v jejich aktivním centru je serin)
Třída B jsou enzymy, jejichž proteolytická aktivita je založena na přítomnosti **zinečnatého iontu** v centru molekuly

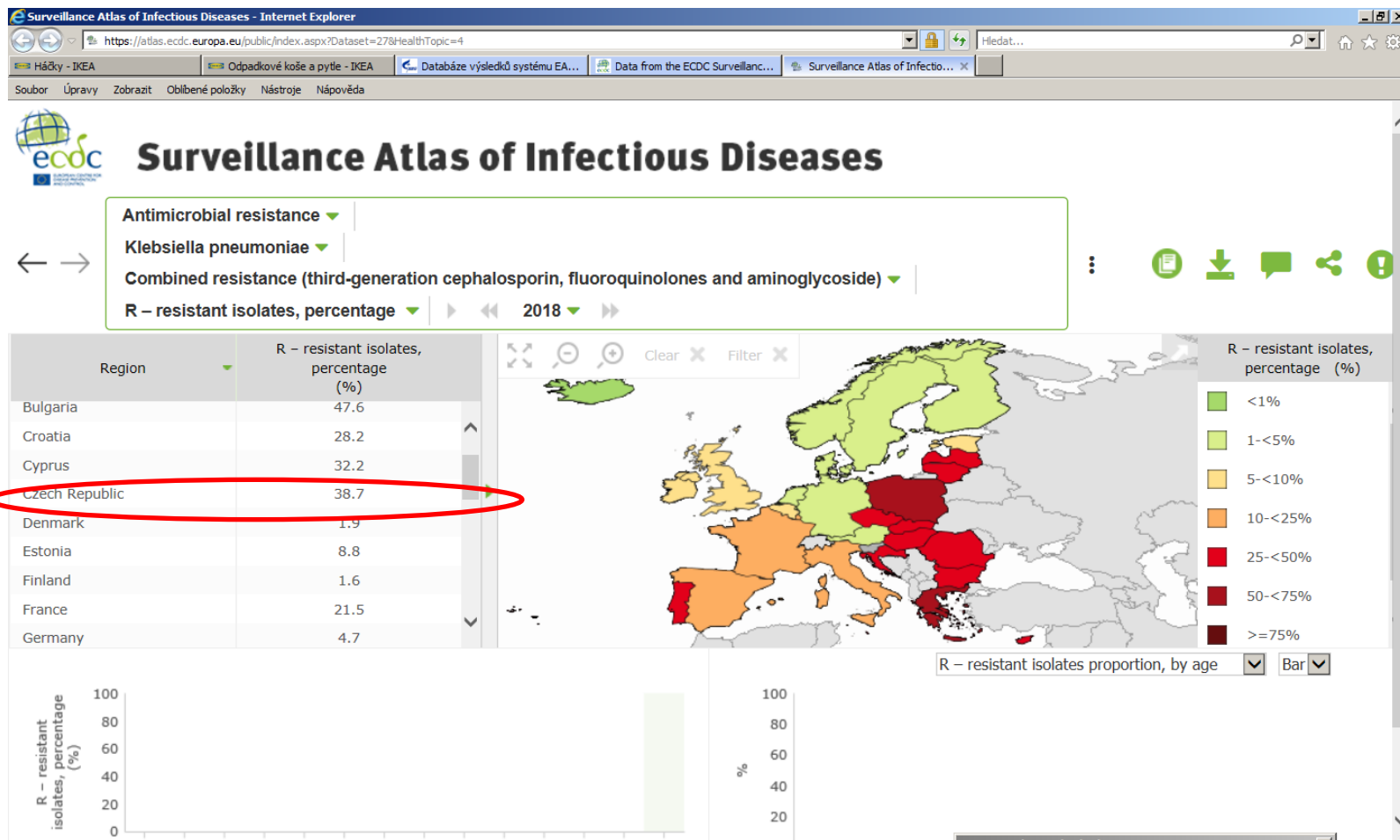
Klebsiella pneumoniae

ČR 2018 CEF III 50 %



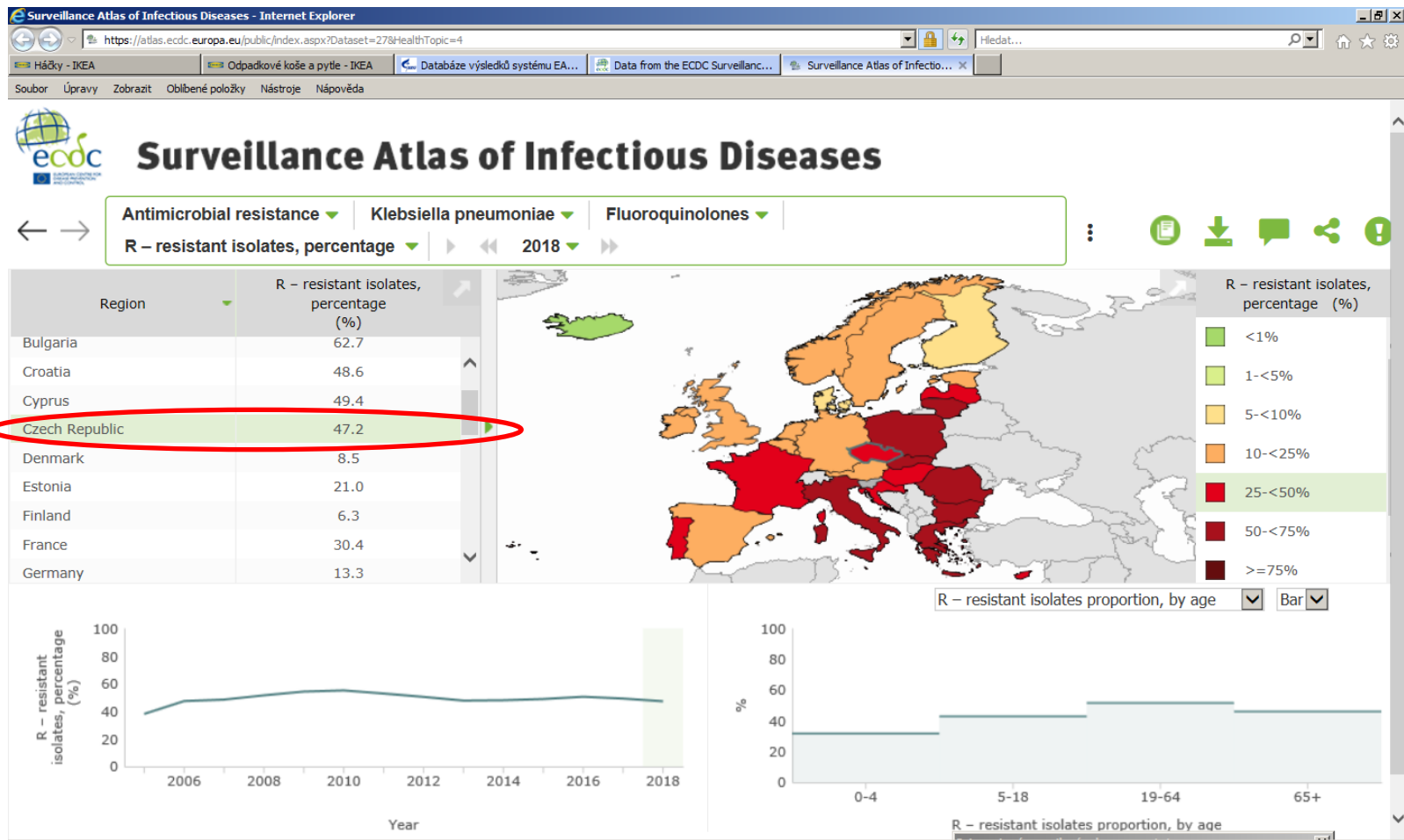
Klebsiella pneumoniae

ČR 2018 kombinovaná rezistence CEF III, FQ, AG 39 %



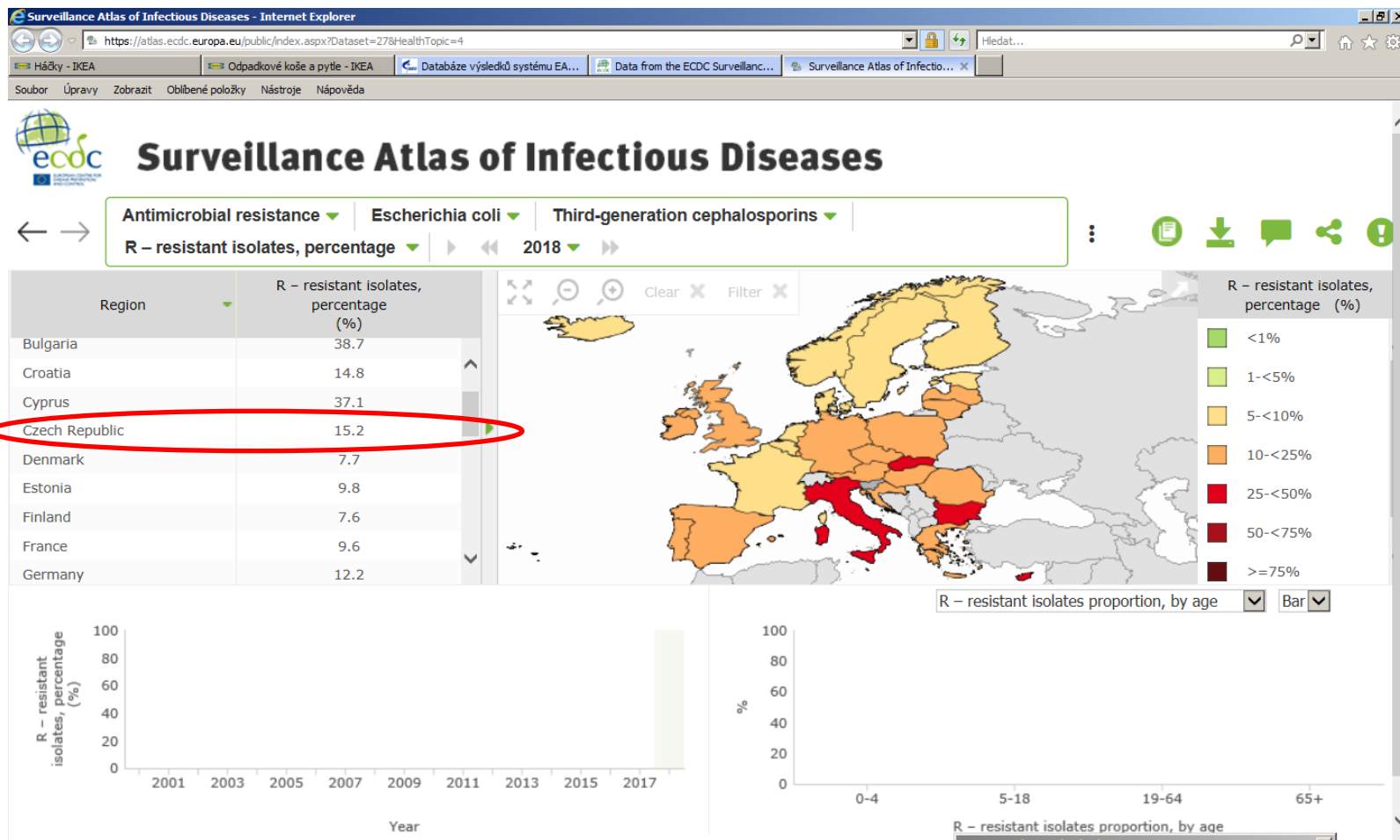
Escherichia coli

ČR 2018 FQ 47 %



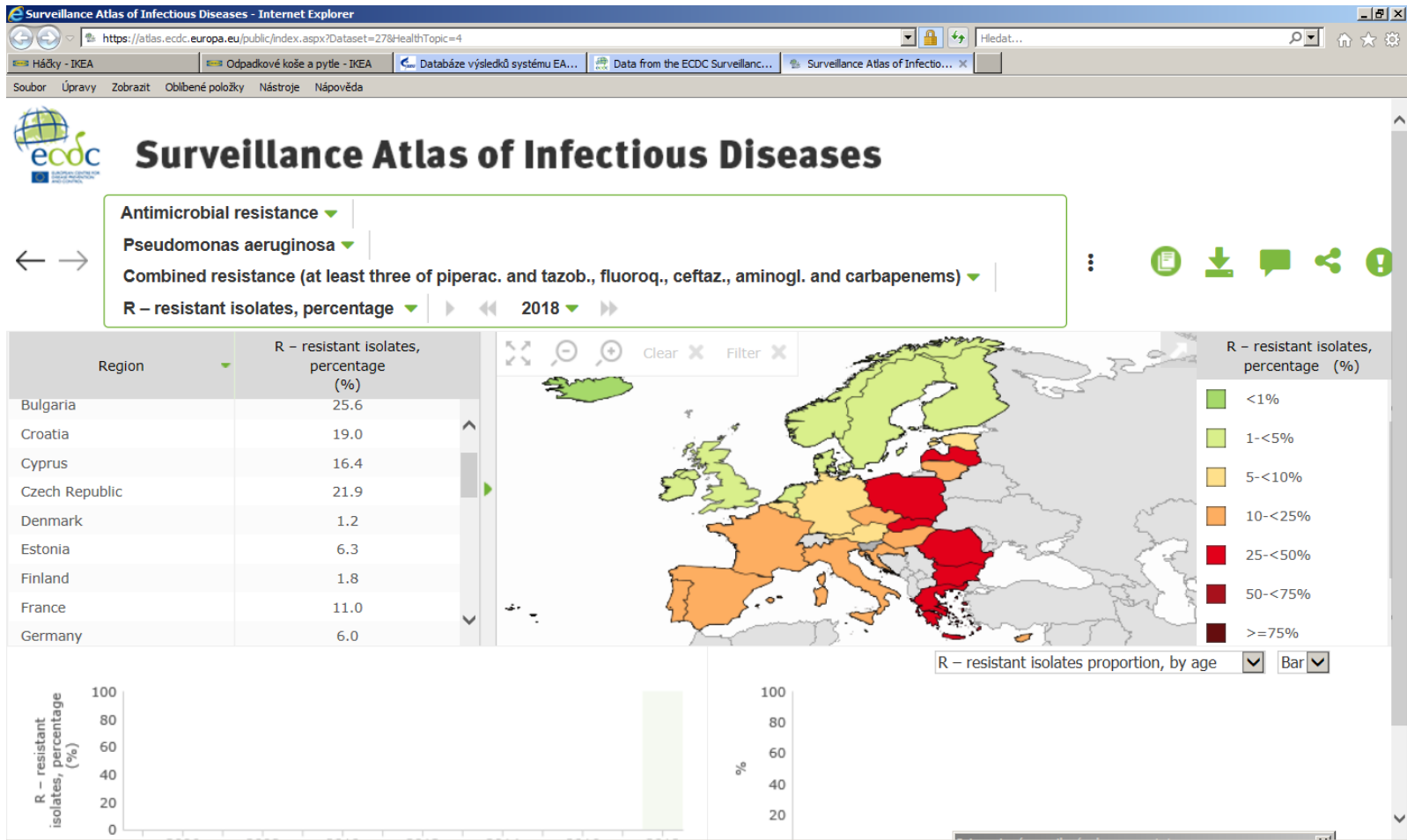
Escherichia coli

ČR 2018 CEF III 15%



Pseudomonas aeruginosa

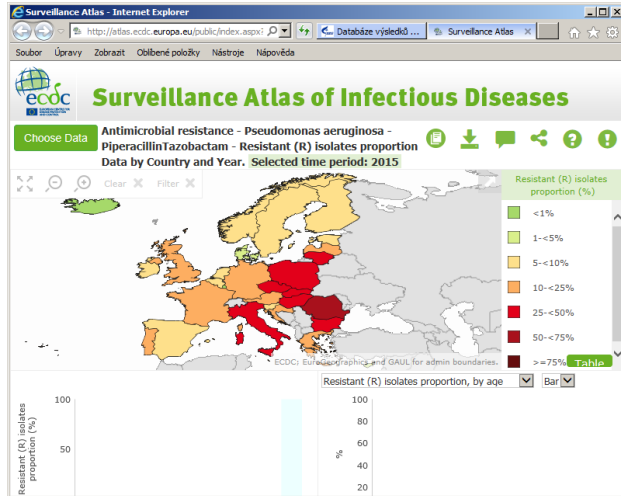
ČR 2018 kombinovaná rezistence PIP/TAZO, CEF III,
FQ, AG, KP 22 %



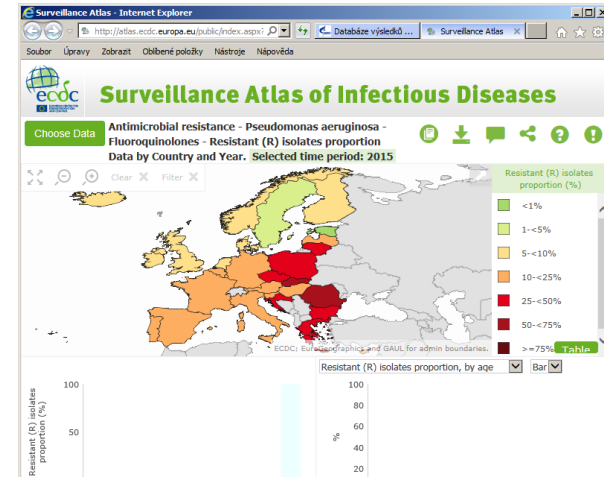
Pseudomonas aeruginosa

ČR 2018

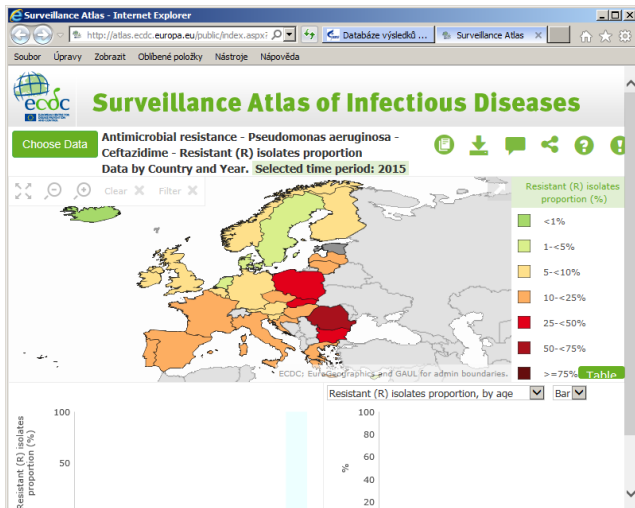
piperacilin/tazobactam **23%**



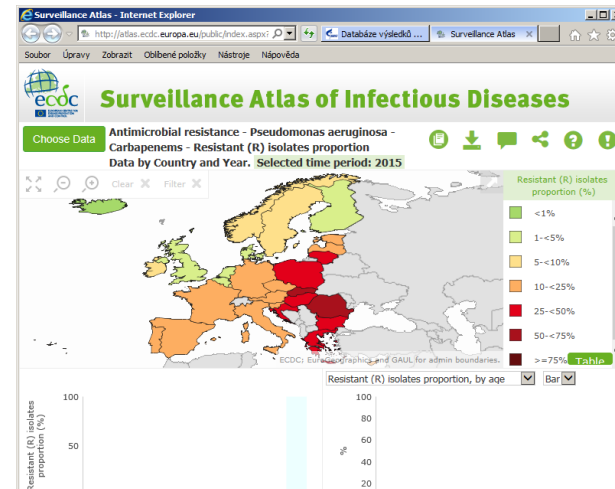
fluorochinolony **33%**



ceftazidim **20%**



karbapenemy **18%**

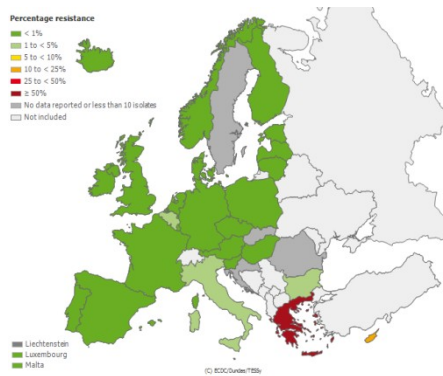


Karbapenemázy

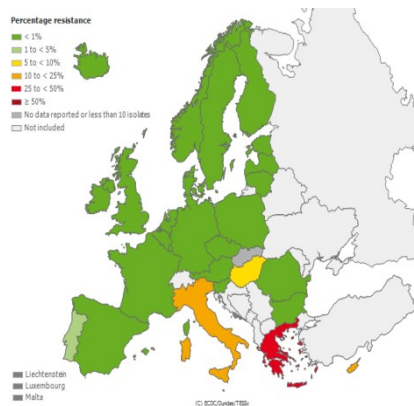
Skupina dle klasifikace podle Bush/Amblera, označení	Označení karbapenemáz	Bakteriální druhy u nichž byly tyto enzymy nalezeny
Skupina 2f / A	KPC, GES, SME, IMI, NMC	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</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>

Rezistence *Klebsiella pneumoniae* ke karbapenemům, EARS-net, srovnání

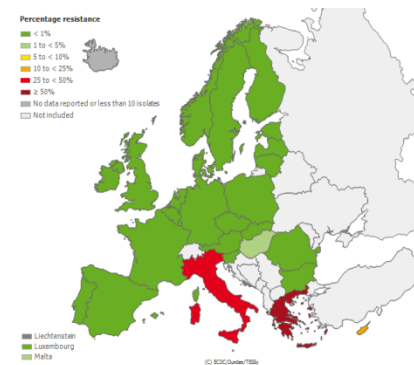
2009



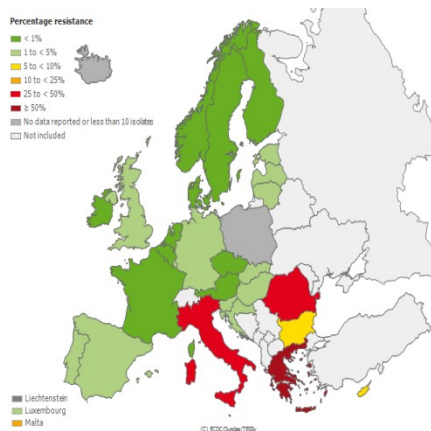
2010



2011



2018



Procento pozitivita KPC v některých zemích

	2009	2010	2015
Řecko	43,5	49	64
Itálie	1,3	15	27
ČR	0,2	0,1	0,3

Země s endemickým výskytem karbapenemáz

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

Cca **100 miliónů Indů má ve svém GIT bakterie, tvořící CPE nebo MBL**

Příčinou tohoto rozšíření multirezistentních bakterií mezi chudými Indý, kteří jistě neužívají moderní širokospektrá ATB, je zřejmě skutečnost, že v Indii mají své pobočky 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

Doporučení týkající se postupu při výskytu kmenů *Enterobacteriaceae* produkujících karbapenemázy typu KPC* ve zdravotnických zařízeních Polska

Recommendations on the steps to be taken in case of the emergence of KPC carbapenemase-producing strains of Enterobacteriaceae in healthcare settings in Poland*

Waleria Hryniewicz

Doporučení vypracované Prof. dr hab. n. med. Walerií Hryniewicz z polského Národního ústavu léků – národní konzultantkou v oblasti lékařské mikrobiologie, v rámci zdravotního programu financovaného z prostředků Ministra zdravotnictví – „Národní program ochrany antibiotik“.

Jedná se o opatření doporučené ministrem zdravotnictví Polska. Warszawa, 2010

Ve Zprávách EM publikováno se svolením autorky.

Přeložili:

Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D., Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice v Plzni

RNDr. Pavla Urbášková, CSc., Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav v Praze

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. Pratteringerová)

- **Metodický postup pro kontrolu výskytu importovaných případů kolonizace a/nebo infekce CPE**
(J. Hrabák, FN Plzeň, H. Žemličková, V.

Jindrák, D. Hedlová, J. Pratteringerová, SZÚ)

publikován ve Věstníku MZČR č. 08/2012

http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnikc8/2012_6865_2510_1.html

Situace v České republice

Metallo- β -laktamázy:

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

Karbapenamázy (CPE) :

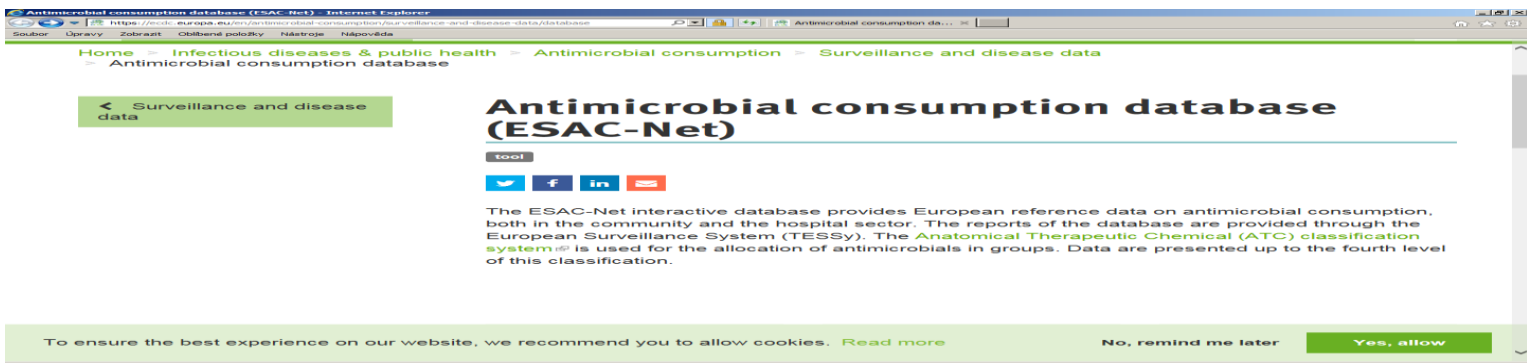
- Importované případy - Řecko
 - Itálie
 - Egypt - *Acinetobacter baumannii* NDM
(přenos na pacienta hospit.ve stejném pokoji)
- Naše české KPC - u enterobakterií (*Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*...)

Bakteriální rezistence v České republice

- Byly prokázány **všechny nebezpečné fenomény** antibiotické rezistence
- **V rezistenci u gramnegativních bakterií patříme mezi nejhorší** země v Evropě se stále vzestupnou tendencí
- Kromě multirezistentních kmenů (ESBL, Amp C) máme i **kmeny panrezistentní (KPC, MBL), kdy do terapie zbývá jen kolistin (stoupá rezistence ke kolistinu)**
- **Laboratorní diagnostika** produkce **karbapenemáz** se sice významně zlepšuje, ale stále **není snadná** a řada kmenů uniká
- **Začínají nám chybět antibiotika** - multirezistentní kmeny ale i výpadky v distribuci základních antibiotik (prostaphylin, furantoin, cefotaxim, pendepon...)
- Opatření pro zabránění šíření jsou založena na **bariérovém přístupu a aktivní surveillance**. Pokud nejsou učiněna žádná opatření, dochází k nekontrolovatelnému šíření rezistentních kmenů
- Význam antibiotické politiky pro zabránění šíření producentů karbapenemáz je **sporný**

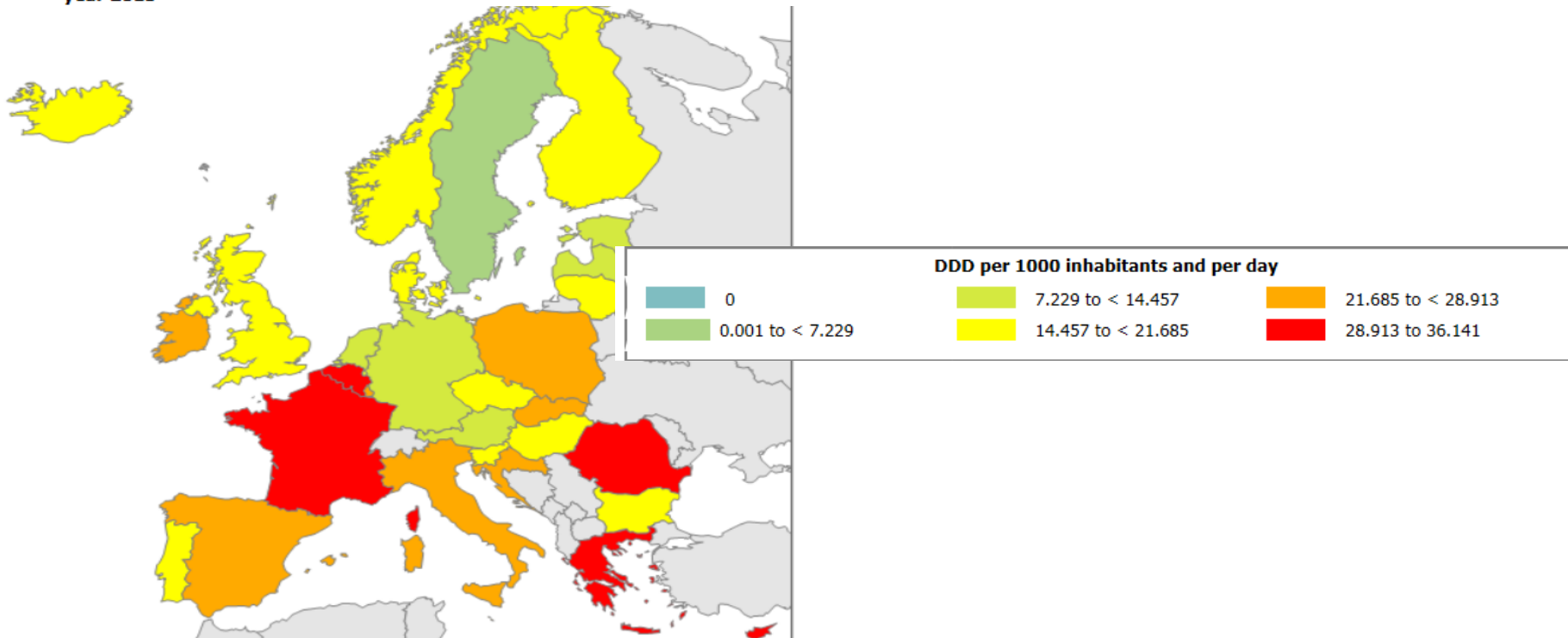
Závěr EARS-Net

- Závažný celosvětový problém představující **globální hrozbu pro zdravotní stav populace**
- Celosvětový nárůst rezistence bakteriálních kmenů k antibiotikům volby i rezervním
- Multirezistentní a dnes i panrezistentní kmeny původci závažných infekcí, ale i kolonizace (často zbytečná aplikace antibiotik)
- Situace na počátku 21.století je natolik hroživá, že je současná doba často označovaná jako **„postantibiotické období“**
- Vývoj nových antibiotik zaostává



Geographical distribution of the consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2015

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2015



Rates by country - Internet Explorer

Home - Infectious diseases & public health - Antimicrobial consumption - Surveillance and disease data - Antimicrobial consumption database - Rates by country

Rates by country

Year: 2015

Antimicrobials: - J01 Antibacterials for systemic use

Type of care: Community (Primary Care Sector) **Filter**

To ensure the best experience on our website, we recommend you to allow cookies. [Read more](#) **No, r**



Rates by country - Internet Explorer

https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country

Soubor Úpravy Zobrazit Obíbené položky Nástroje Nápořveda

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2015

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2015

Country	DDD per 1000 inhabitants and per day
Austria	14.0
Belgium	29.3
Bulgaria	21.4
Croatia	21.8
Cyprus	31.1
Czech Republic	19.5
Denmark	16.1
Estonia	11.6
Finland	17.2
France	29.9
Germany	14.4
Greece	36.1
Hungary	17.0
Iceland	19.9
Ireland	25.6
Italy	27.5
Latvia	13.3
Liechtenstein	-

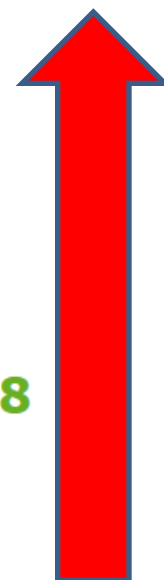
DDD per 1000 inhabitants and per day

0	7.229 to < 14.457	21.685 to < 28.913
0.001 to < 7.229	14.457 to < 21.685	28.913 to 36.141

To ensure the best experience on our website, we recommend you to allow cookies. [Read more](#) **No, remind me later** **Yes, allow**



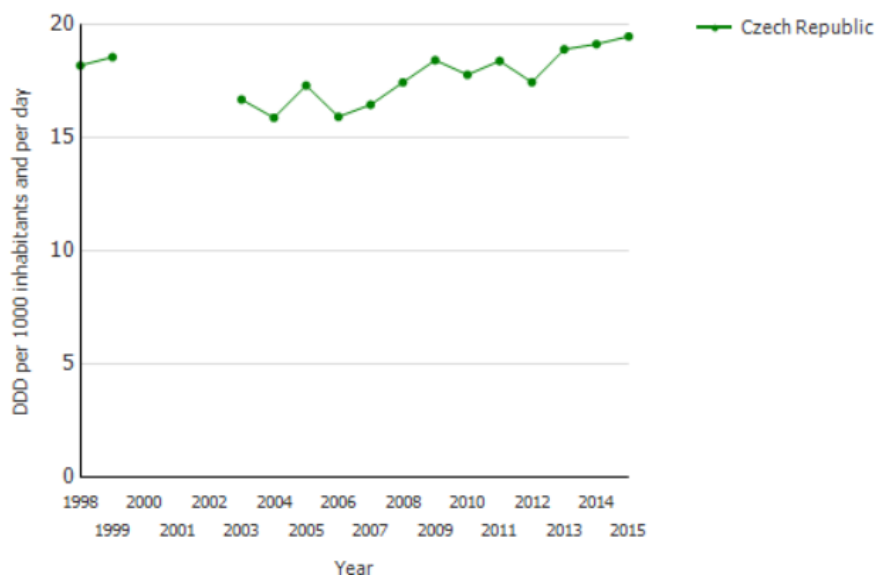
Trend of the consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Czech Republic from 1998 to 2015



Trend of the consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Czech Republic from 1998 to 2015

Year	Czech Republic
1998	18.2
1999	18.6
2003	16.7
2004	15.9
2005	17.3
2006	15.9
2007	16.5
2008	17.5
2009	18.4
2010	17.8
2011	18.4
2012	17.5
2013	18.9
2014	19.1
2015	19.5

Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01 (antibacterials for systemic use) in the community (primary care sector) in Czech Republic from 1998 to 2015



Antimicrobial consumption in Czech Republic, 2015

Data source

Health care	Data type	Coverage*	Data source (consumption)	Population (under surveillance)	Data source (population)
Community (primary care sector)	Reimbursement	100%	Ministry of Health	10 421 308	National Statistics Agency

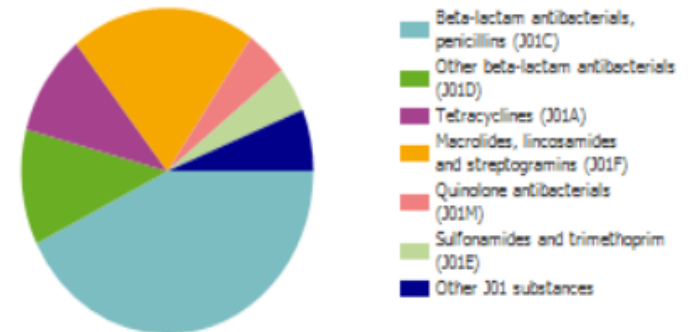
* Proportion of total country population under surveillance.

Antibacterials for systemic use (ATC group J01)

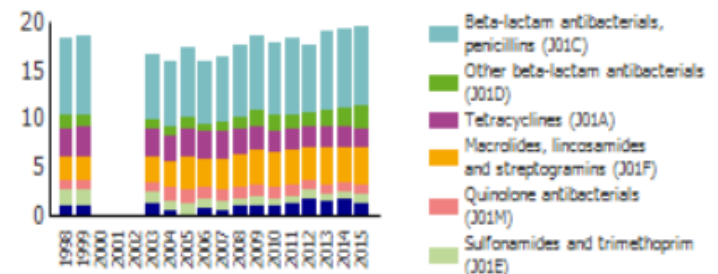
Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) and the hospital sector expressed in DDD per 1000 inhabitants and per day in 2015

ATC group J01	Community (primary care sector)	Hospital sector
Beta-lactam antibacterials, penicillins (J01C)	8.32	-
Other beta-lactam antibacterials (J01D)	2.23	-
Tetracyclines (J01A)	1.98	-
Macrolides, lincosamides and streptogramins (J01F)	3.98	-
Quinolone antibacterials (J01M)	0.91	-
Sulfonamides and trimethoprim (J01E)	0.88	-
Other J01 substances	1.20	-
Total	19.49	-

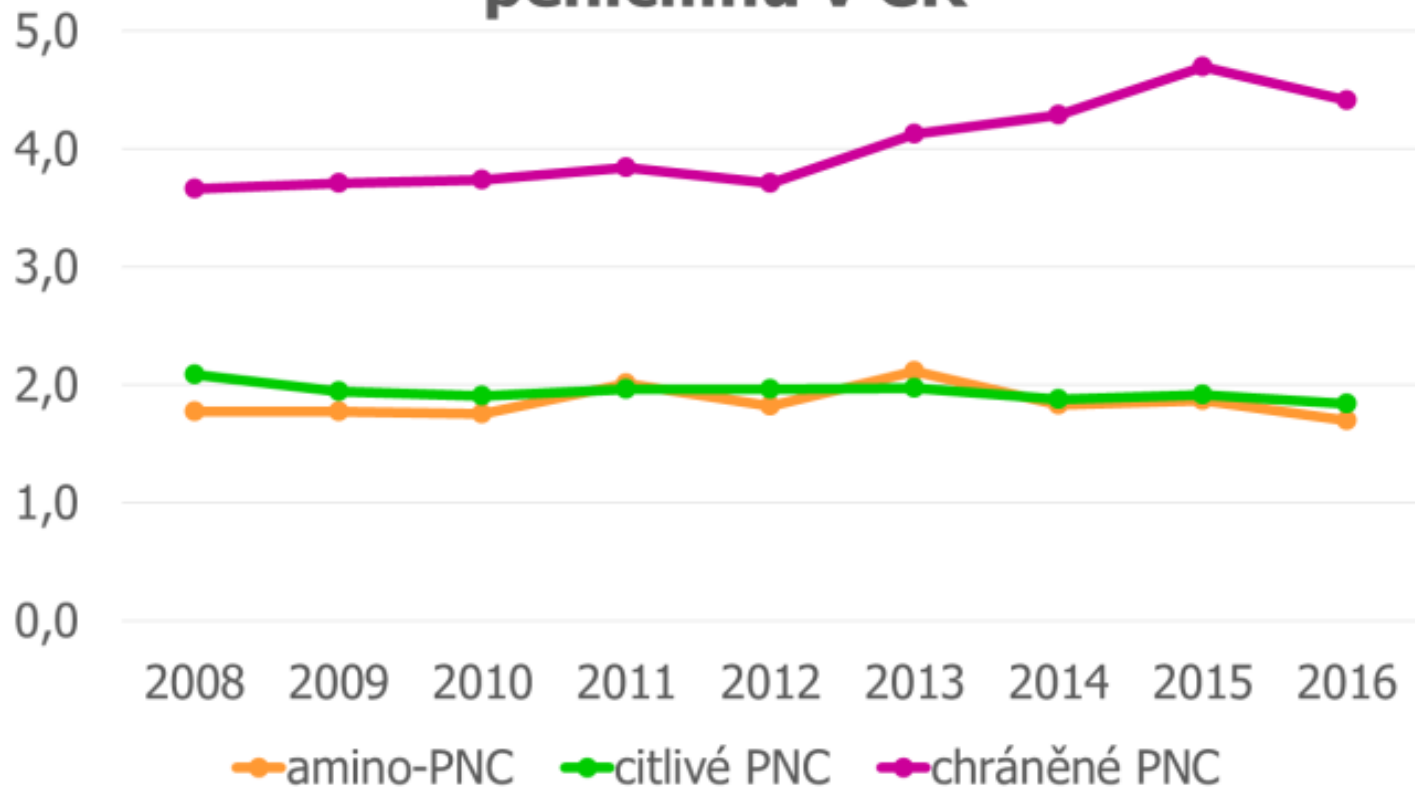
Distribution of the consumption in the community (primary care sector) of ATC group J01



Trend of the consumption in the community (primary care sector) of ATC group J01 expressed in DDD per 1000 inhabitants and per day



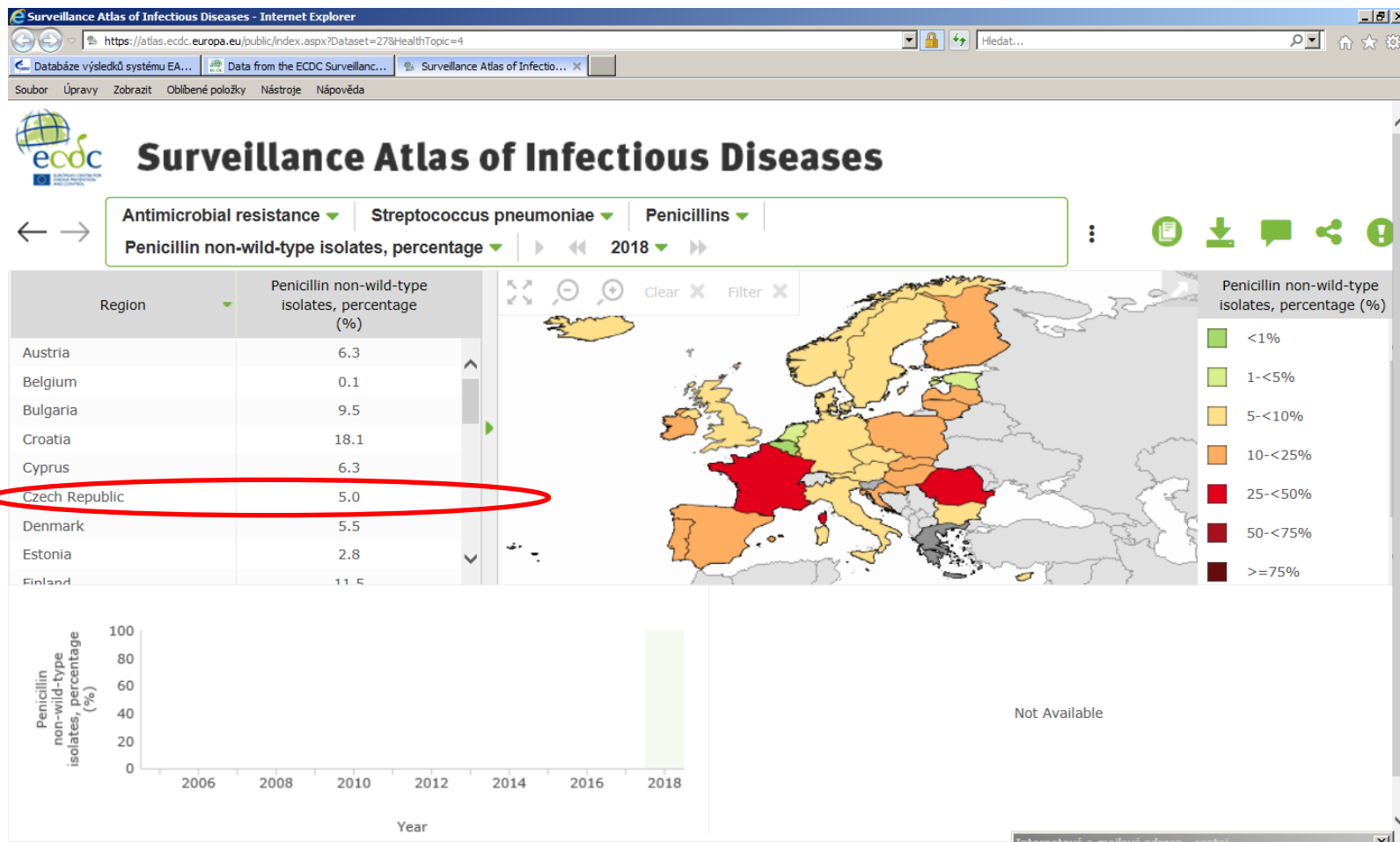
Spotřeby jednotlivých podskupin penicilinů v ČR



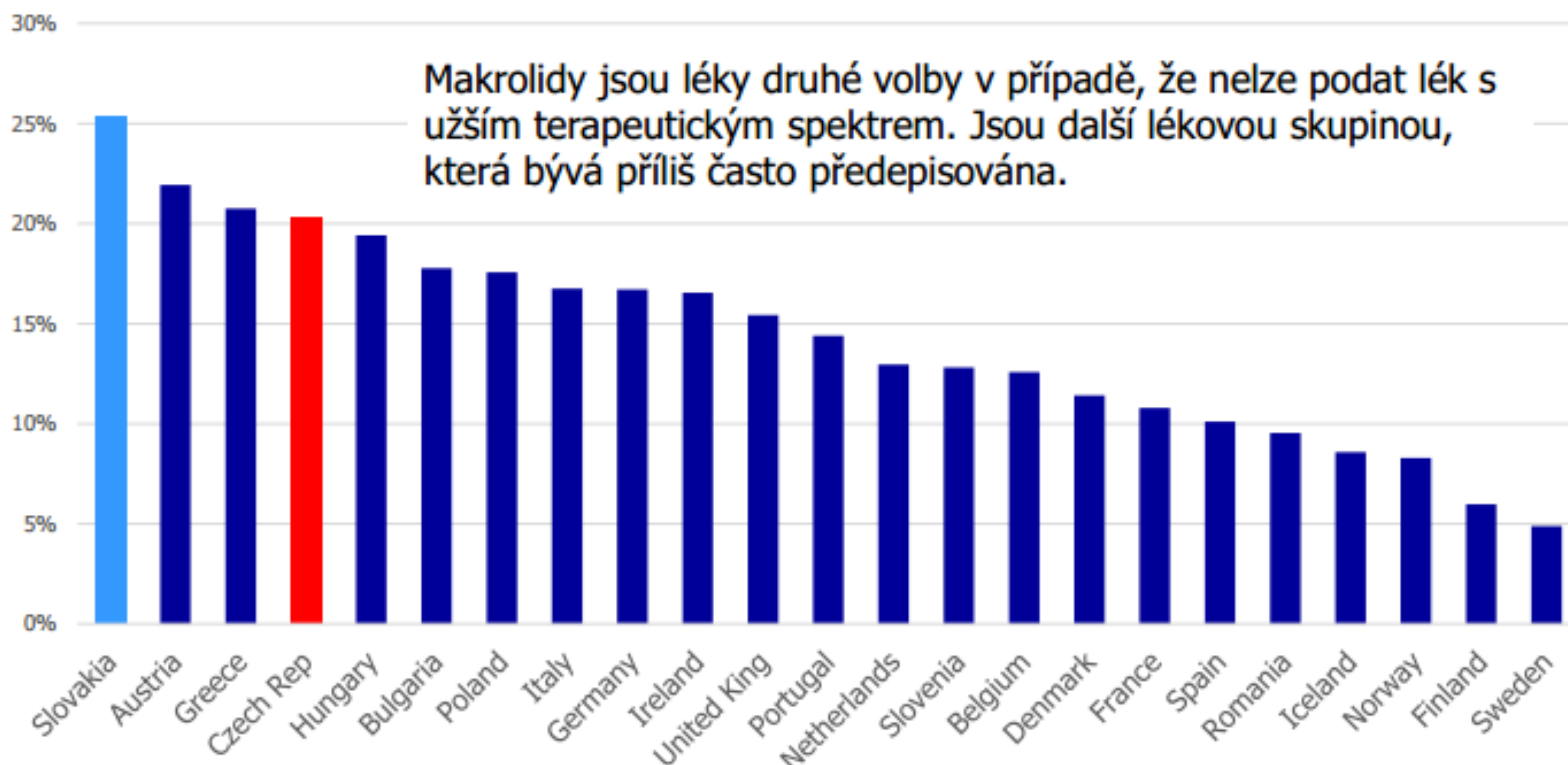
Ve většině případů předpis chráněného PNC
nebývá odůvodněn

Streptococcus pneumoniae a penicilin

ČR: 2018 R:5%



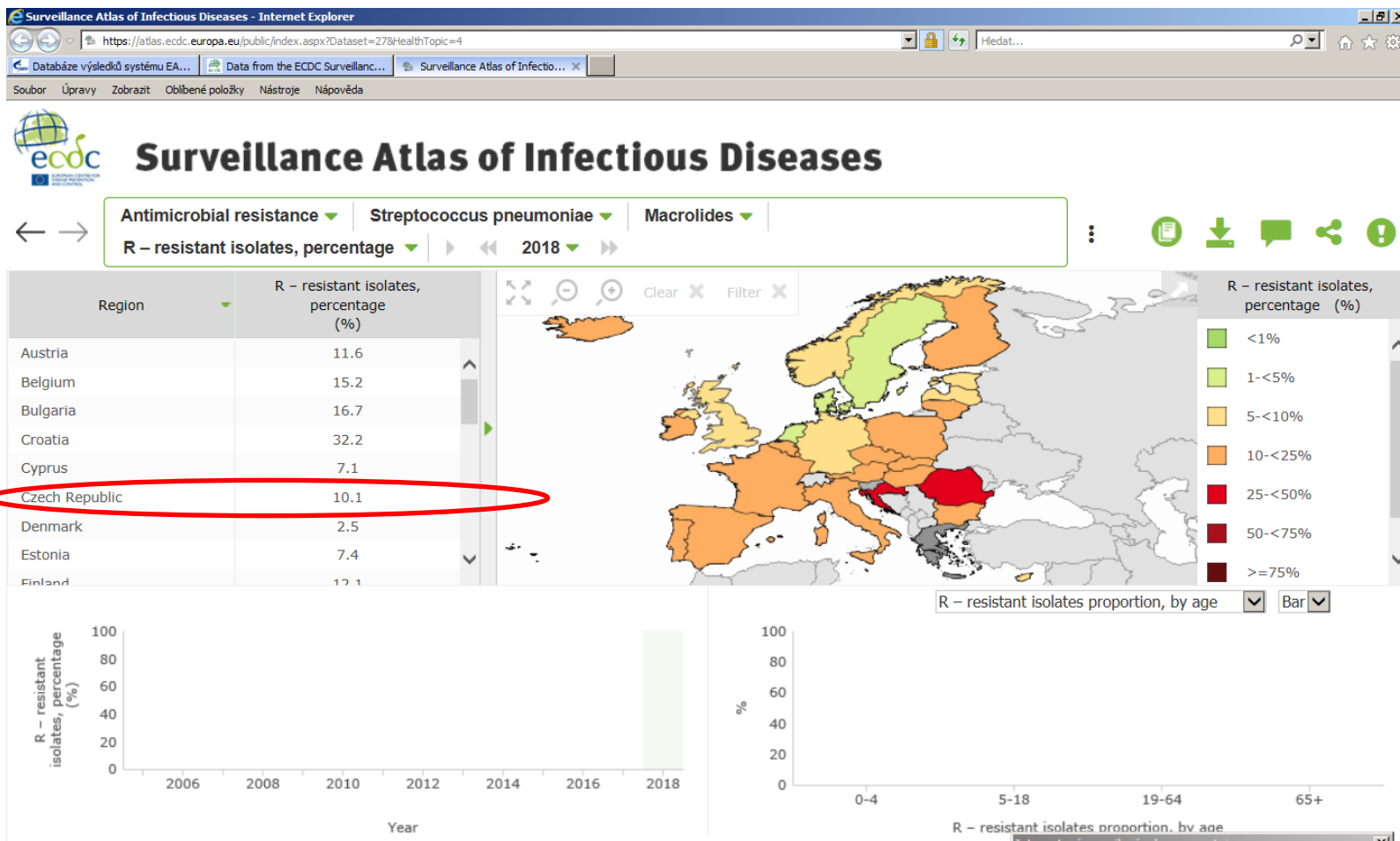
Podíl makrolidů na celkové spotřebě ATB ve vybraných zemích Evropy v roce 2015



Relativní i absolutní spotřeba makrolidů v roce 2015 je v ČR příliš vysoká, činila 4,1 DDD/TID. Nejvyšší absolutní spotřeby má Řecko se 7,5 DDD/TID, na druhém místě je Slovensko se 6,2 DDD/TID.

Streptococcus pneumoniae a makrolidy

ČR: 2018 R:10%



Type of care

Hospital Sector



Filter



Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector in Europe, reporting year 2015

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector in Europe, reporting year 2015

Country	DDD per 1000 inhabitants and per day
Austria	-
Belgium	1.67
Bulgaria	1.37
Croatia	1.90
Cyprus	-
Czech Republic	-
Denmark	2.34
Estonia	1.69
Finland	2.50
France	2.18
Germany	-

V České republice existují údaje o spotřebě antibiotik pouze z terénního sektoru. Zatím stále neexistuje způsob, jak přinutit nemocnice, aby sdělovaly jejich spotřebu

Závěr ESAC- Net

Vysoká spotřeba antibiotik vede k rozvoji vyšší rezistence bakterií

Bylo prokázáno, že preskripce antibiotik ve většině zemí neodpovídá reálné potřebě

Přes 90% antibiotik je předepisováno v komunitě (70% pro respirační infekce, na druhém místě močové infekce)

Česká republika patří k zemím s průměrnou spotřebou antibiotik