

Základy antimikrobiální terapie 1

5.3.2024

Nejvýznamnější problémy antibiotické rezistence v současnosti
Antibiotická politika, nová doporučení a směrnice v Evropě a v ČR
Antibiotika, obecné rozdělení, PK/PD parametry, interpretace

Renata Tejkalová

Antibiotické středisko

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

OSTATNÍ LÉKY

versus

ANTIBIOTIKA

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

Louis Pasteur



Léky působí na buňky a tkáně lidského těla

Dávkování jednotné
ohledy pouze na:

- individuální snášenlivost
- farmakokinetiku
- lékové interakce

Antibiotika mají působit pouze na bakterie


Dávkování různorodé
ohledy jako u všech léků

- + citlivost bakterií
- + stav imunity
- + lokalizace infekce
- + charakter ložiska

Soustavné podávání antibiotik vede k rozvoji bakteriální rezistence a postupné ztrátě účinku. Je tedy třeba uplatňovat rozdílné přístupy k indikaci léčby a brát v úvahu **nejen hledisko pacienta, ale i hledisko celé populace**

Bakteriální rezistence a nové možnosti antibiotické terapie

GLOBAL A failure to address the problem of antibiotic resistance could result in:



10m
deaths
by 2050

Costing
£66
trillion

From Public Health England | Guidance – Health Matters: Antimicrobial Resistance



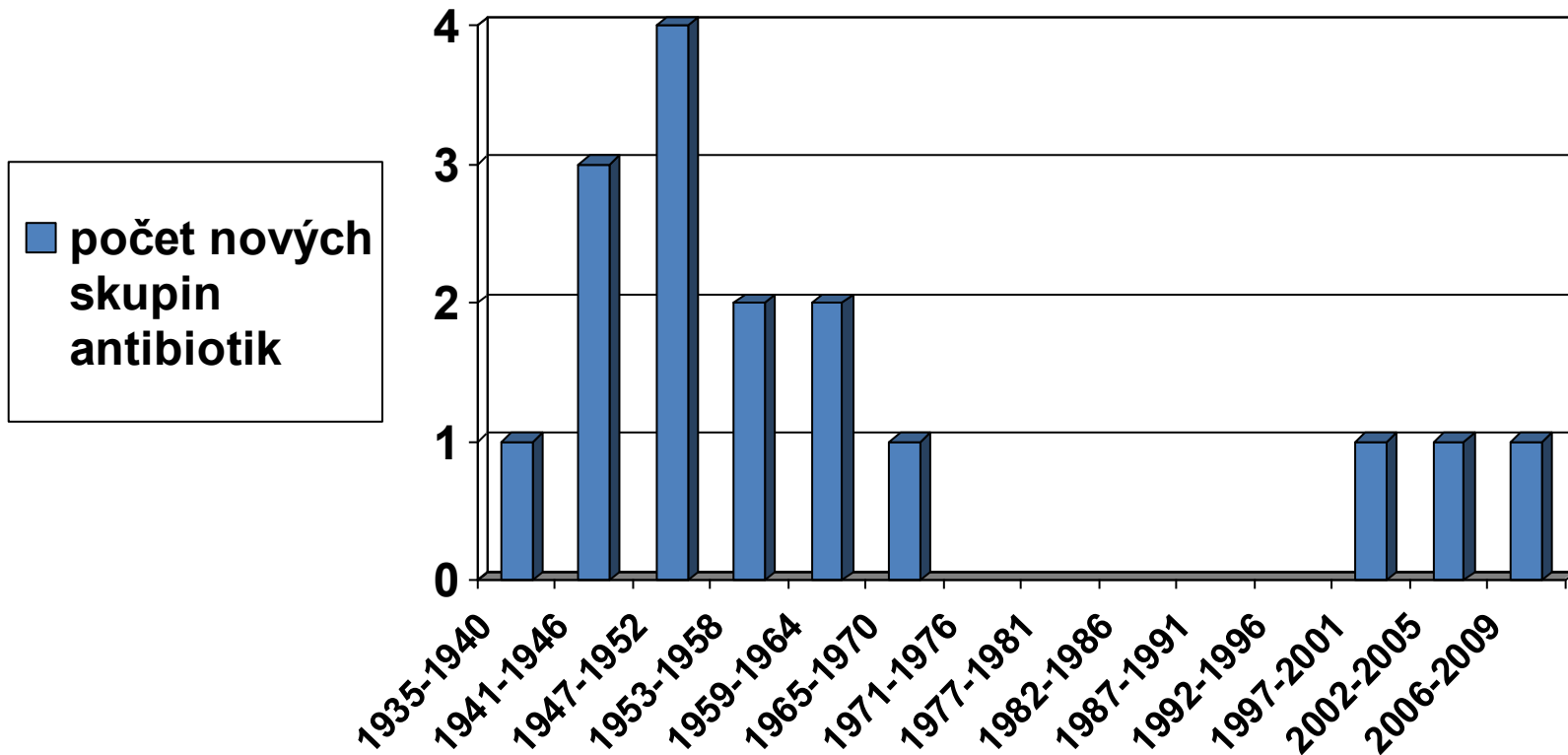
Our time with
ANTIBIOTICS
is running out.

Always seek the advice of a healthcare professional before taking antibiotics.



Každoročně v Evropě zemře 35 000 lidí v důsledku infekce způsobené bakterií rezistentní k antibiotikům, což odpovídá cca 165 průměrně obsazeným letadlům Boeing 737- Max !

zdroj: Cassini A, et.al.Lancet Infect Dis 2019



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...)

Imipenem/cilastatin/relebactam 2018 (ESBL, AmpC, KPC...)

Cefiderocol 2020 (ESBL, AmpC, KPC...)

Fosfomicin (ESBL, AmpC, KPC... + stafylokoky) vždy v kombinaci

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

- Adaptivní rezistence - důsledek **mutací genu na bakteriálním chromozomu**
- **Přenos genetického materiálu na mobilních genetických elementech** např. plasmidech nebo transpozonech (epidemiologicky mnohem závažnější). Bakterie získává gen rezistence od jiné bakterie buď jeho přímou výměnou tj. konjugací, přes extrachromosomální plazmidy, přes bakteriofágy tj. transdukci, nebo získáním nové DNA transformací.

Nově získané genetické informace umožní baktériím vytvořit rezistenci vůči antibiotikům různými mechanismy např. **produkcí vysoce specifických enzymů**, které mají schopnost **inaktivovat nebo zničit antibiotikum pomocí širokospektrých betalaktamáz**. Další cestou vytvoření rezistence je změna cílového místa vazby antibiotika, nebo zabránění přístupu antibiotika k cílovému místu.

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)

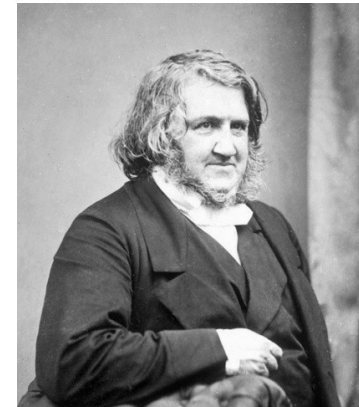
30. a 40. letech 20. st. objev penicilinu (A. Fleming) a sulfonamidů (G. Domagk) = významný pokles NI. Řada odborníků se tehdy domnívala, že problém NI je jednou provždy vyřešen

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: střídme 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

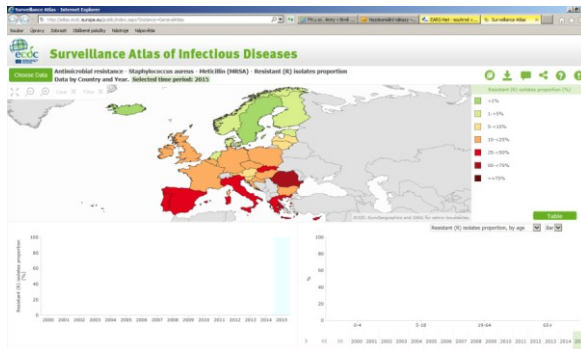
Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

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



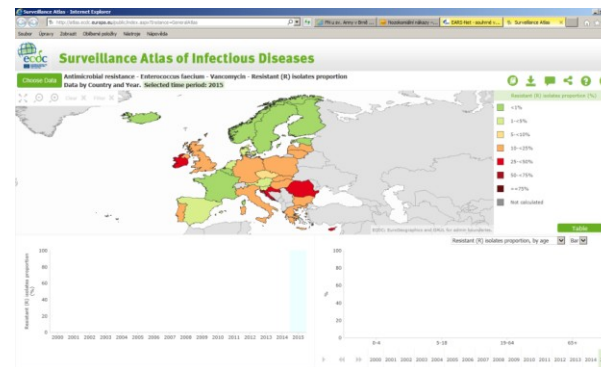
***Staphylococcus aureus*
methicilin rezistentní-
MRSA ČR 9 % (2022)**



2010.....14
2012.... 13
2020.... 9
2022... 9



***Enterococcus faecium* -
vankomycin rezistentní –VRE
ČR 17 % (2020) 13% (2022)**



2010.....5
2012....12
2020....17
2022... 13



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 a později stagnace (v r. 2000 4% v r. 2018 14%), **v r. 2022 pokles na 9%!**

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 v r.

2014 4,4% , v r. 2015 10% **v r. 2022 13%**

Rezistence gramnegativních bakterií - Betalaktamázy

Nejvýznamnější mechanismus rezistence k betalaktamům, přes 4 000 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

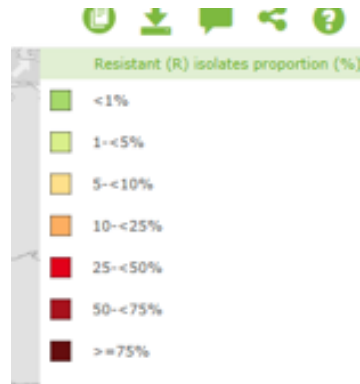
- KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase),

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

European Antimicrobial Resistance Surveillance

Network (EARS-Net) www.ears-net

ČR 2022

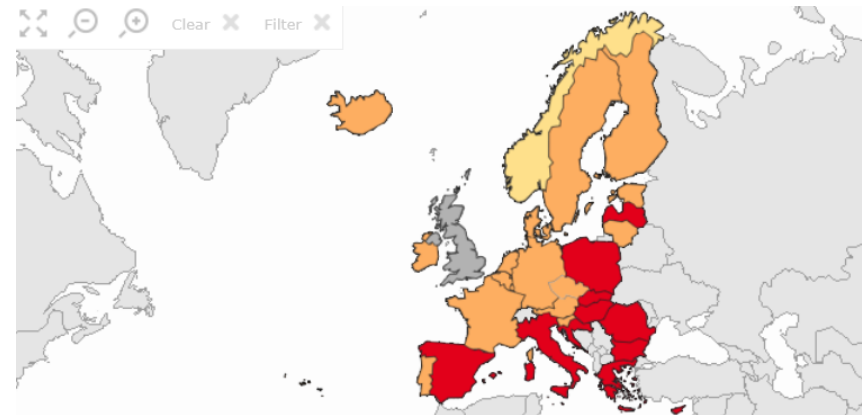
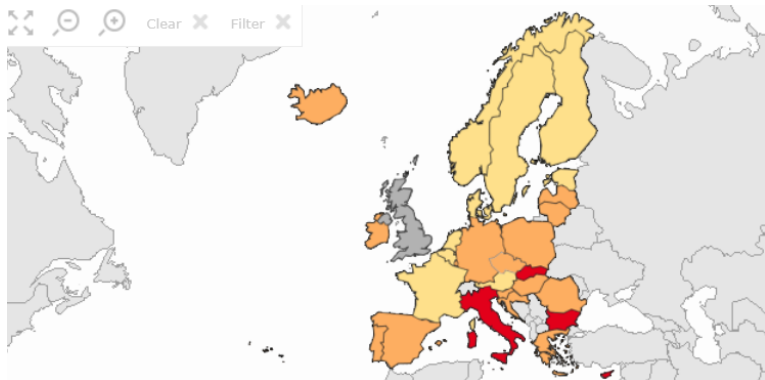


Escherichia coli

CEF III 15%

Escherichia coli

FQ 18%



European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

(EARS-Net) www.ears-net

ČR 2022

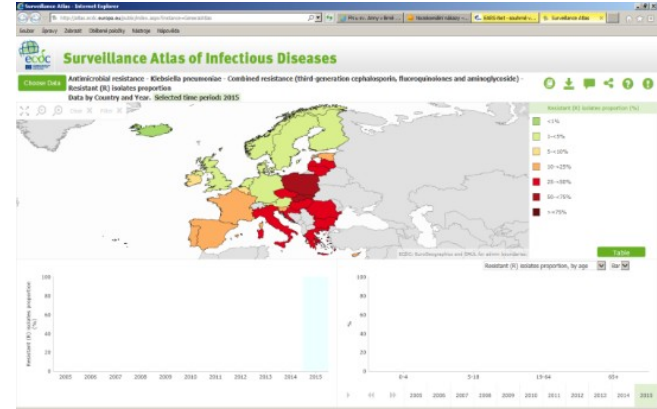
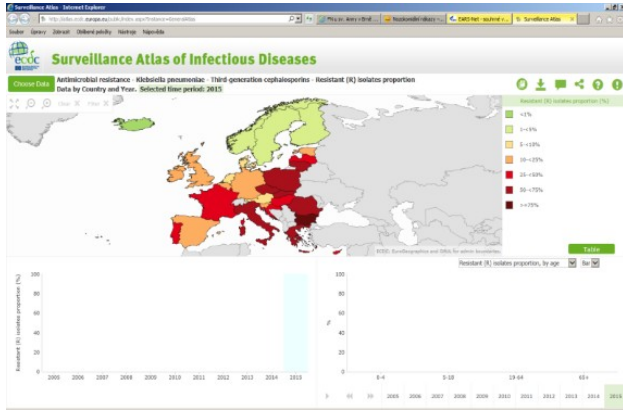


Klebsiella pneumoniae

CEF III 50 %

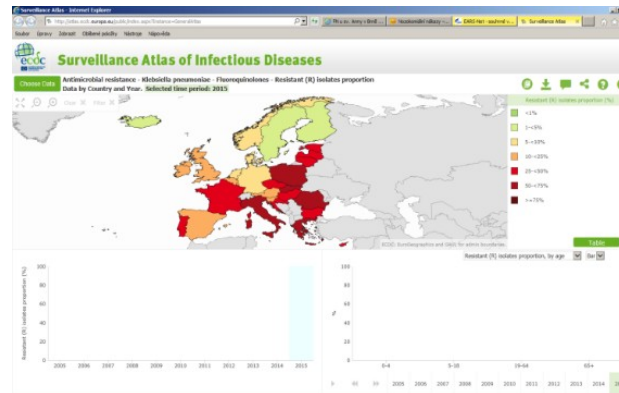
Klebsiella pneumoniae

CEF III, FQ, AG 33%



Klebsiella pneumoniae

FQ 43 %

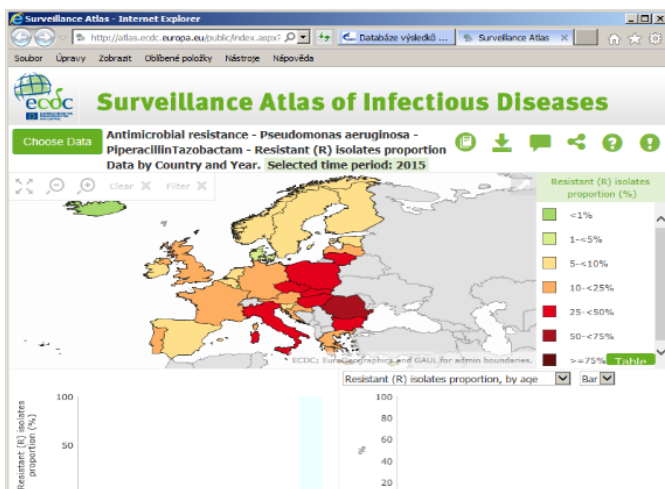


European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) www.ears-net

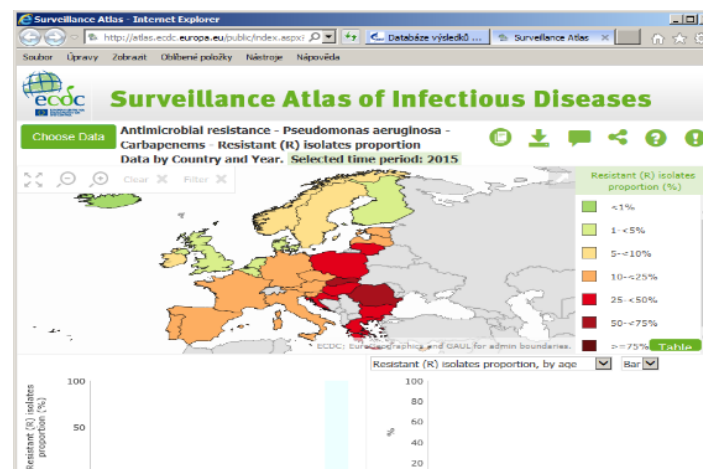
ČR 2022



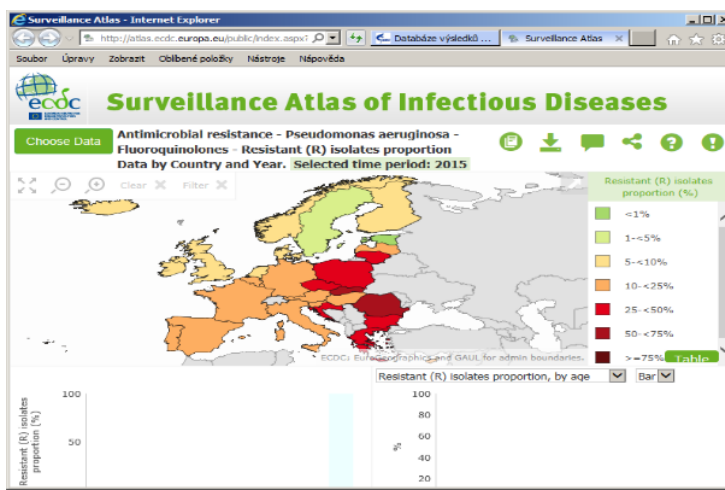
Pseudomonas aeruginosa
piperacilin/tazobactam 25%



Pseudomonas aeruginosa
karbapenemy 21%



Pseudomonas aeruginosa
ceftazidim 23%

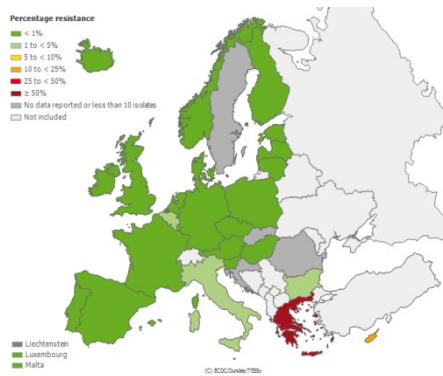


Rezistence *Klebsiella pneumoniae* ke karbapenemům

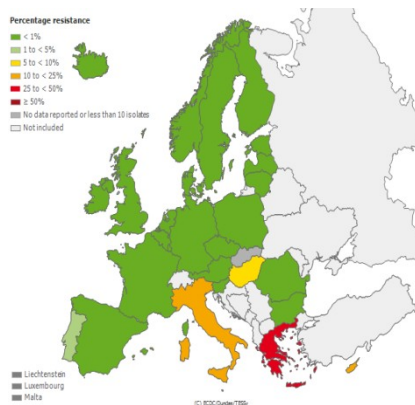
EARS-net

EARS-Net databáze

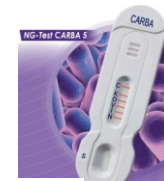
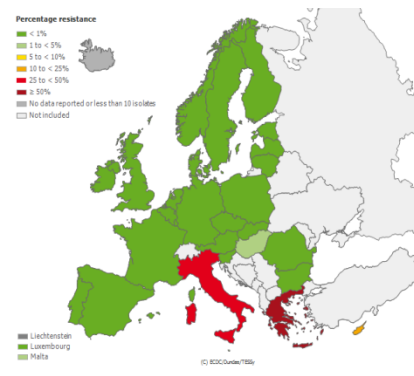
2009



2010



2011



NG-Test CARBA 5

KPC: OXA-48-like, VIM, IMP, NDM Carbapenemases
Detection & Characterisation

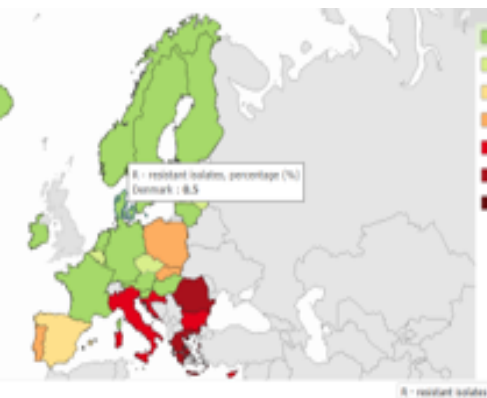


Rapid
• Results in 15 minutes
• From bacterial culture
• From direct blood culture*



2022

Procento pozitivita KPC v některých zemích



	2009	2010	2015	2017	2020	2021	2022
Řecko	43,5	49	61,9	65	66	74	
Itálie	1,3	15	33,5	30	30	28	
ČR	0,2	0,1	0,3	0,4	0,5	1	1,5
Rumunsko						55	
Slovensko						12	
Polsko						20	

Kritické skupiny patogenů – WHO



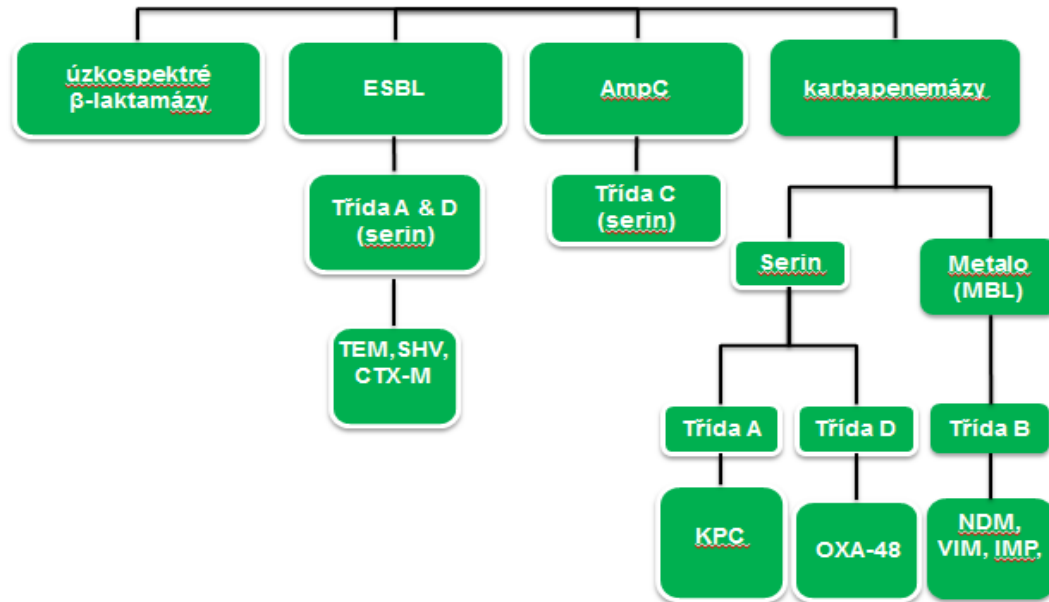
Epidemický výskyt kmenů s karbapenemovou rezistencí

Enterobakterie – CRE

Pseudomonády – CRPA

Acinetobaktery – CRAB

Betalaktamázy (Ambler)



Dnes je identifikováno více než 4000 různých betalaktamáz

Karbapenemázy v ČR:

První získaná KPC v r. 2009 (dovolená v Řecku)

Do r. 2016 počet zachycených případů cca 20-40 ročně

Od r. 2017 významný nárůst cca 120 ročně

Od r. 2018 další nárůst cca 230 ročně...

Inhibitory beta laktamáz

inhibitor	antibiotikum	ESBL	AmpC	karbapenemázy		
				A	B	D
<u>Klavulanát</u>	amoxicilin	-/+	-	-	-	-
<u>Sulbaktam</u>	ampicilin	-/+	-	-	-	-
<u>Tazobaktam</u>	piperacilin	-/+	-	-	-	-
	<u>ceftolozan</u>	+/-	+/-	-	-	-
<u>Avibaktam</u>	<u>ceftazidim</u>	+	+	+	-	+
	<u>aztreonam</u>	+	+	+	+	+
<u>Vaborbaktam</u>	<u>meropenem</u>	+	+	+	-	-
<u>Relebaktam</u>	<u>imipenem</u>	+	+	+	-	+
<u>Zidebaktam</u>	<u>cefepim</u>	+	+	+	+	+

Země s endemickým výskytem karbapenemáz

- Indie, Pákistán, Turecko, Izrael
- Řecko, Itálie, Španělsko
- Egypt, Maroko, Tunisko, Libye
- východní pobřeží USA, Kolumbie, Brazílie
- V rámci Evropy **Řecko** (data EARS-Net 2021 **73 %**), **Rumunsko** (**54 %**), **Chorvatsko** (**32 %**), **Itálie** (**27 %**) **Polsko** (**20 %**) a **Slovensko** (**11 %**).

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

Případ rozšíření CPE v Polsku (KPC)

data z NRL pro antibiotika

05 2008 – 1 případ Varšava

06 – 12 2008:

- 6 nemocnic ve Varšavě: 2 outbreaky; 32 izolátů potvrzeno v NRL (National Reference Laboratory for Antimicrobial Susceptibility testing in the National Medicines Institute in Warsaw (NMI))

2009:

- regionální outbreaky ve Varšavské aglomeraci: 7 nových nemocnic; endemický výskyt ve 3 nemocnicích,
- první případy v 6 vzdálených městech:
- 89 izolátů potvrzeno v NRL

2010:

- Varšavská aglomerace: 5 předchozích nemocnic, 8 nových, 5 ambulantních případů
- Nemocnice v dalších městech: 1 předchozí a 6 nových
- Cca 100 izolátů potvrzeno v NRL

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

Zkušenosti z Polska, Izraele, USA

Situaci lze zvládnout a lze snížit výskyt kmenů produkujících karbapenemázy

Přežití rezistentních kmenů v GIT je pravděpodobně omezené

Je třeba striktně dodržovat doporučení , nevyplácí se experimentovat ani hledat jiné cesty!

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

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 (CPE), 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**

Věstník

Ročník 2012

Číslo 8

Vydáno: 9. ŘÍJNA 2012

Cena: 84 Kč

14

VĚSTNÍK MZ ČR • Číslo 8

METODICKÝ POSTUP

Kontrola výskytu importovaných případů kolonizace a/nebo infekce enterobakteriemi produčujícími karbapenemázu (CPE – Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae)

FNUSA

Pracovní postup R/C 47999/003 (12.11. 2018)

Režimová opatření pro kontrolu výskytu epidemiologicky závažných bakteriálních kmenů (EZBK) ve FNUSA

Pracovní postup R/C 47999/040 (1.5. 2023)

Karbapenemázy (CPE) ve FNUSA

Nad rámec obvyklého mikrobiologického screeningu se provádí vstupní screening CPE u těchto pacientů:

- anamnéza pobytu v jakémkoliv jiném zdravotnickém zařízení či zařízení sociální péče v posledním roce
- nemocní, kteří byli opakovaně léčeni antibiotiky v posledních 3 měsících
- cizinci/migranti z rizikových zemí a lidé, kteří byli v posledním roce hospitalizováni v zahraničí

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

Antimicrobial consumption database (ESAC-Net) - Internet Explorer

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

< Surveillance and disease data

Antimicrobial consumption database (ESAC-Net)

tool

[Twitter](#)
[Facebook](#)
[LinkedIn](#)
[Email](#)

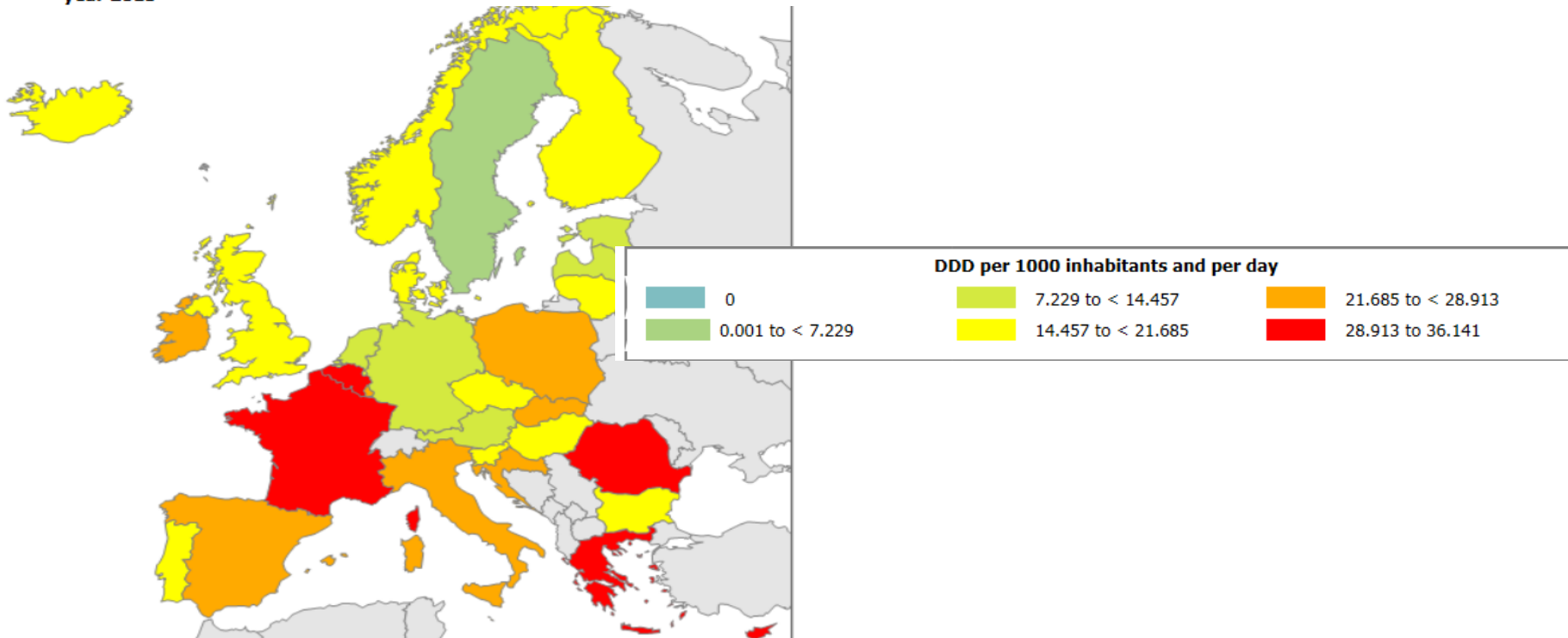
The ESAC-Net interactive database provides European reference data on antimicrobial consumption, both in the community and the hospital sector. The reports of the database are provided through the European Surveillance System (TESSy). The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system[®] is used for the allocation of antimicrobials in groups. Data are presented up to the fourth level of this classification.

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



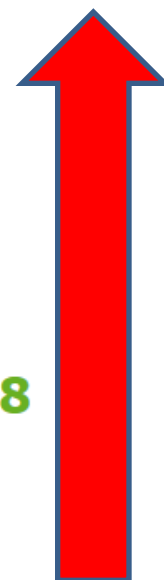
Geographical distribution of the consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2015

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





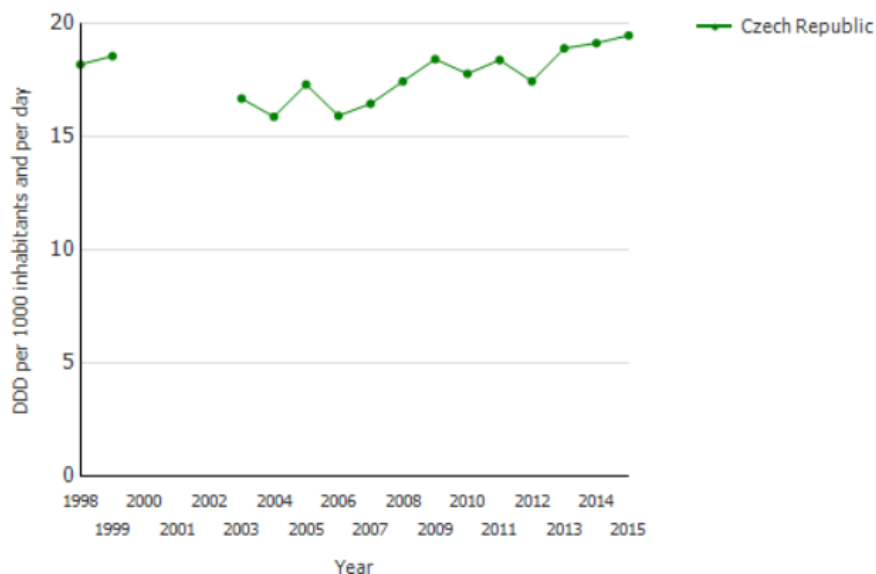
Trend of the consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Czech Republic from 1998 to 2015



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

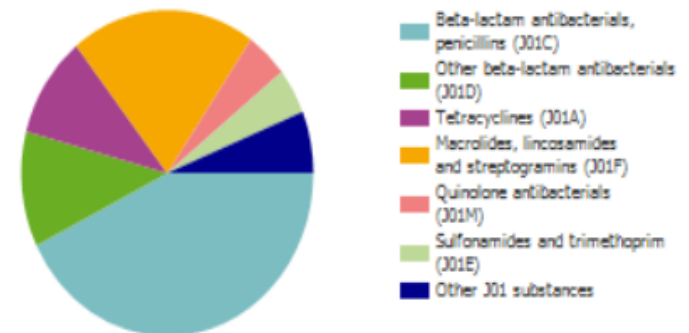
* Proportion of total country population under surveillance.

Antibacterials for systemic use (ATC group J01)

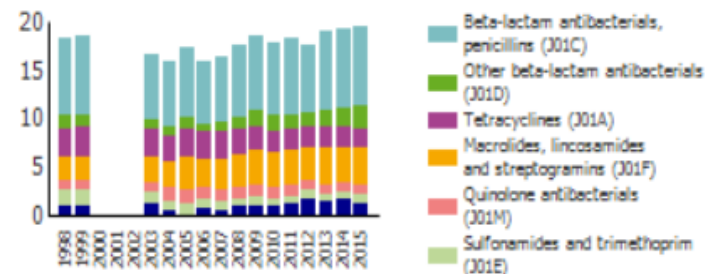
Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) and the hospital sector expressed in DDD per 1000 inhabitants and per day in 2015

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

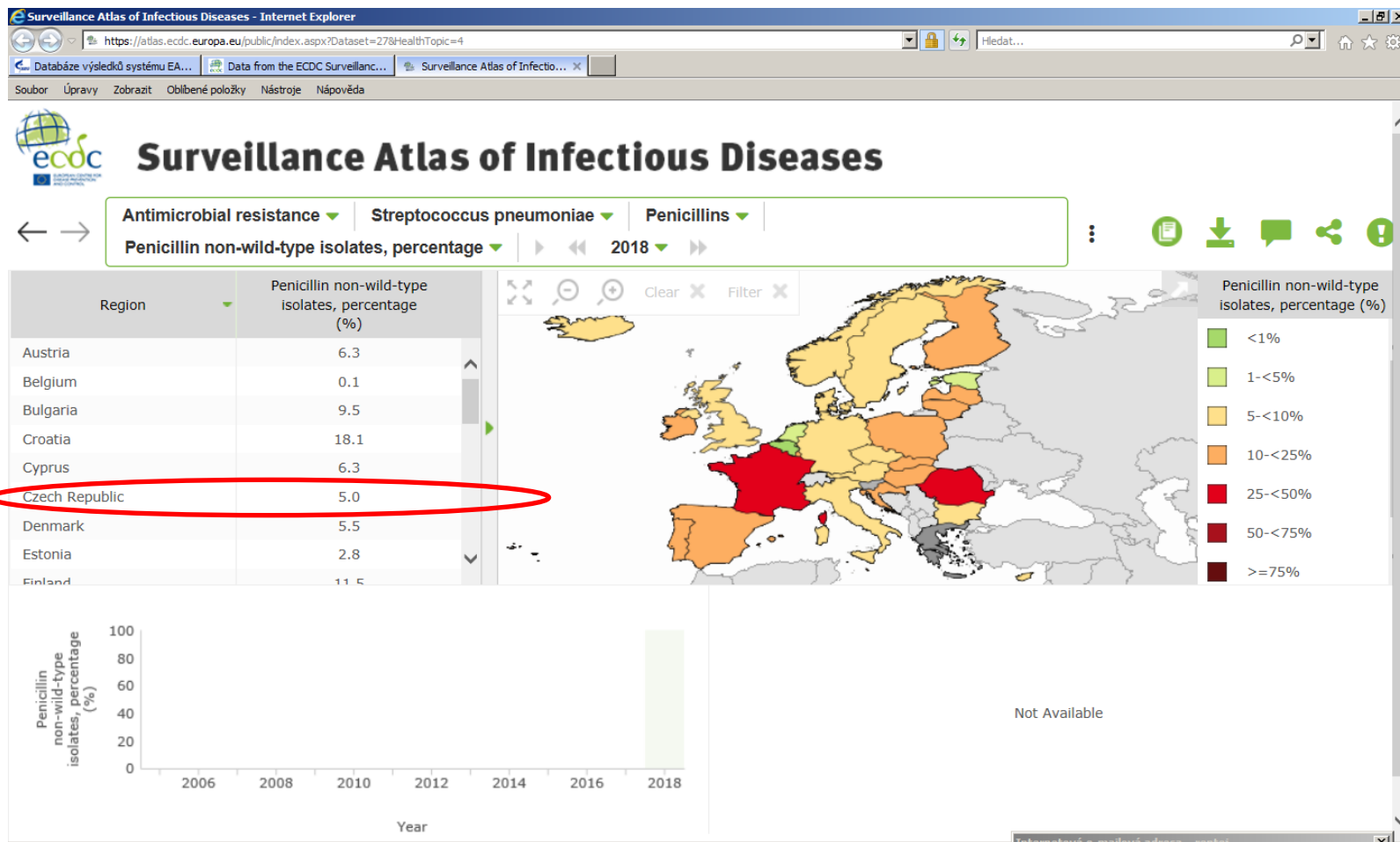


Trend of the consumption in the community (primary care sector) of ATC group J01 expressed in DDD per 1000 inhabitants and per day



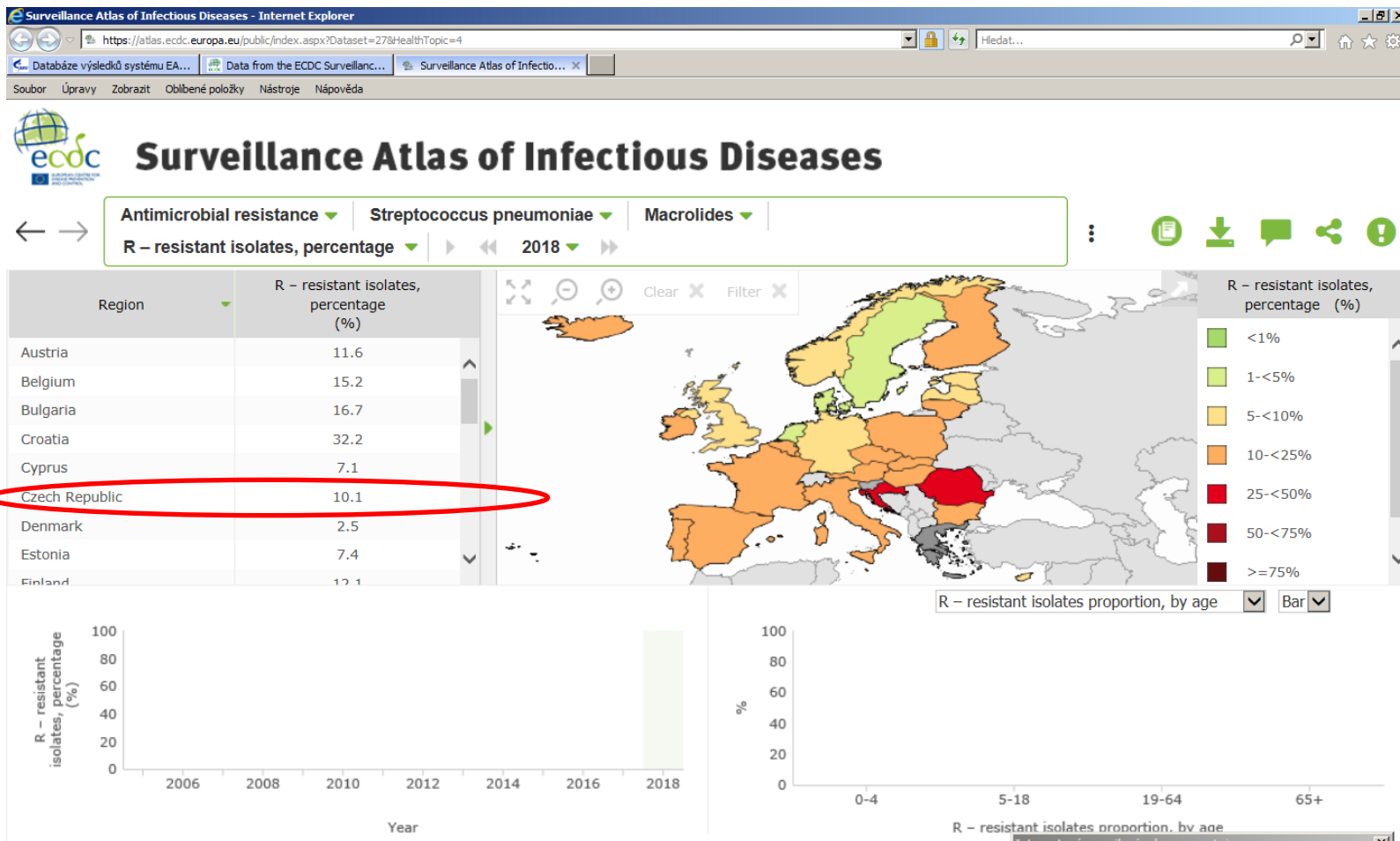
Streptococcus pneumoniae a penicilin

ČR: 2022 R:2%, I 23%

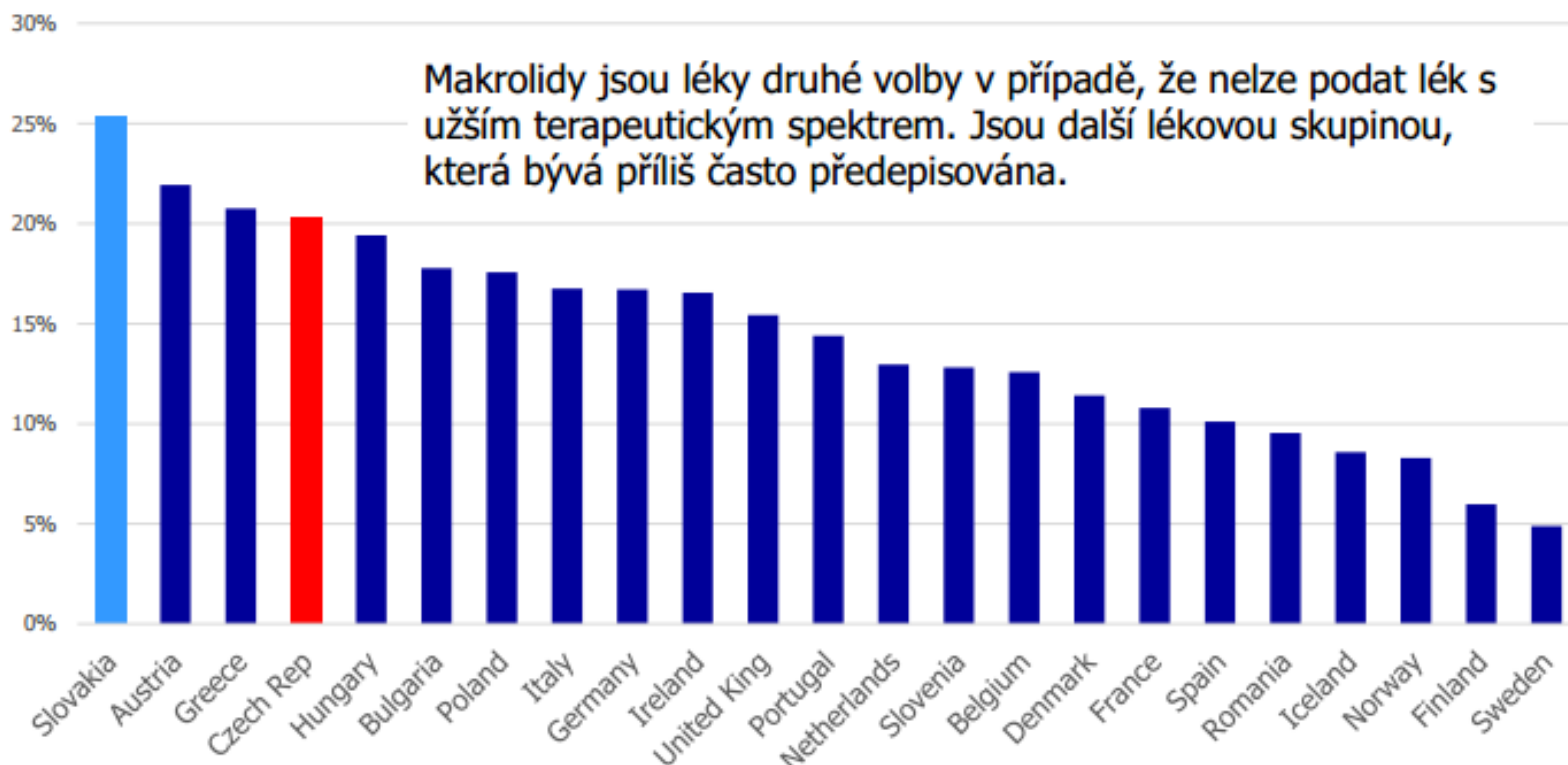


Streptococcus pneumoniae a makrolidy

ČR: 2022 R:10%



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.

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

**Antibiotika, obecné rozdělení, PK/PD parametry,
breakpointy, interpretace...**

ATB a chemoterapeutika: dříve a nyní

antibiotika

PNC, STM, TTC, CMF, ..

- původ z mikroorganismů
- vysoká účinnost (mg/den)
- netoxická (selektivní)

chemoterapeutika

sulfonamidy, chinolony, ...

- syntetické přípravky
- nižší účinnost (g/den)
- nežádoucí účinky

1960: semisyntetická ATB (ampicilin, meticilin,... cefalosporiny)

po 1985: vysoce účinná plně syntetická ATB (FQ, LNZ, ...)

Antibiotika = antibakteriální
přípravky, bez rozdílu

Chemoterapeutika = onkologická
medikamentózní léčba

Třídění ATB

Podle účinku na bakterie:

a) podle rozsahu spektra působení

- širokospektrá ATB (TTC, CMF, karbapenemy, ...)
- úzkospektrá ATB (PNC, OXA, VAN, LIN, COL, ..)
- proti konkrétnímu agens (protistafylokoková ATB, protipseudomonádová ATB, antituberkulóza, ...)

b) podle intenzity účinku

- baktericidní (peniciliny, aminoglykosidy, ...)
- bakteriostatická (tetracykliny, makrolidy, ...)

Třídění ATB

Podle jejich použití v praxi:

a) podle toho, koho/co léčíme

humánní x veterinární antibiotika

b) podle způsobu podávání

- orální (perorální) přípravky
- parenterální přípravky
- přípravky pro lokální aplikaci

c) podle dostupnosti

- volná ATB (smí předepsat každý lékař)
- vázaná ATB (musí povolit ATB středisko)
- volně prodejné ATB (v některých zemích, ne v ČR)

Základní principy

Systemově podávaná antibiotika vstupují do cirkulace a difundují nebo se vylučují do dalších kompartmentů lidského těla v odlišných koncentracích.

Většina infekcí není lokalizovaná v intravaskulárním prostoru, ale v jiných tělních tekutinách a tkáních.

Schopnost antibiotika dosáhnout těchto lokalit je z hlediska účinku léčby zásadní.

Většina patogenů je lokalizována extracelulárně v intersticiálním prostoru, což je cílové místo antibiotika.

Pouze volná frakce léčiva je schopna přestupovat z krve (centrální kompartment) do dalších částí organismu.

Volné molekuly antibiotika přecházejí z plazmy do tkáňového intersticia, kde mohou být navázány na tkáňové proteiny, penetrovat do buněk nebo jen zůstávají nenavázány v tkáňové (intersticiální) tekutině

Čím vyšší je vazba léčiva na plasmatickou bílkovinu, tím nižší je tkáňová penetrace

Základní pojmy

- **Farmakodynamika** (popisuje účinek léku na cílové struktury)
 - mechanismus působení (cidní x statický)
 - vztah mezi účinkem a koncentrací
 - PAE (podmiňuje přetrvávání účinku antibiotika i po poklesu jeho koncentrace pod hodnotu MIC původce)
 - efekt inokula (na misce s antibiotikem se mohou některá antibiotika *in vitro* falešně jevit jako citlivá. Při probíhající infekci je však přítomna vysoká koncentrace buněk původce, která produkuje enzym v množství postačujícím k inaktivaci antibiotika a k selhání léčby)
- **Farmakokinetika** (zabývá se pohybem léčiva v lidském organismu)
 - absorpce z GIT
 - vazba na bílkoviny
 - distribuční objem (V_d)
 - clearance (CL)
 - eliminace z organismu
 - $T_{1/2}$ (biologický poločas)
 - vrcholová plasmatická koncentrace (C_{max})

Koncept Pk/Pd

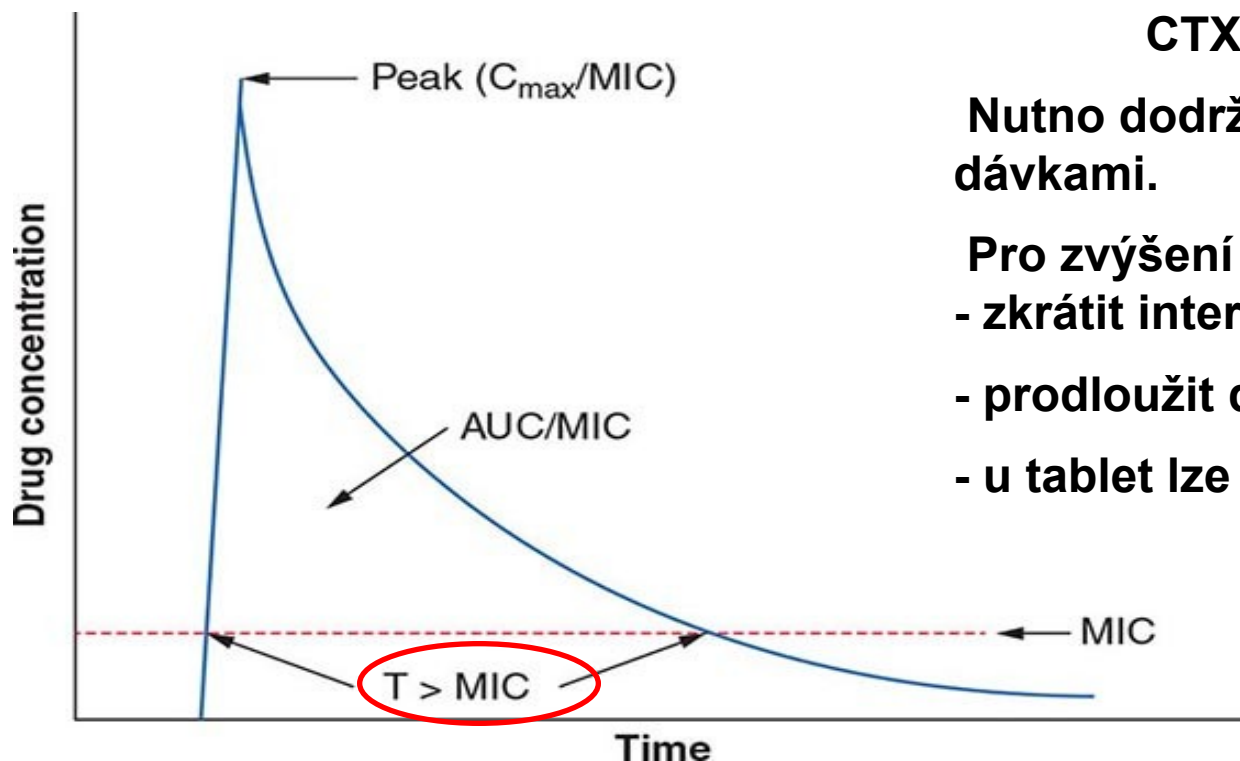
$$P_d = \text{efekt}/\text{čas}$$

$$P_k = \text{koncentrace}/\text{čas}$$


$$P_d/P_k = \text{efekt}/\text{koncentrace}$$

- a) time-dependent killing
- b) concentration-dependent killing
- c) AUC-dependent killing

Antibiotika závislá na čase (β -laktamová antibiotika)



Velmi záleží na dávkovacím režimu:

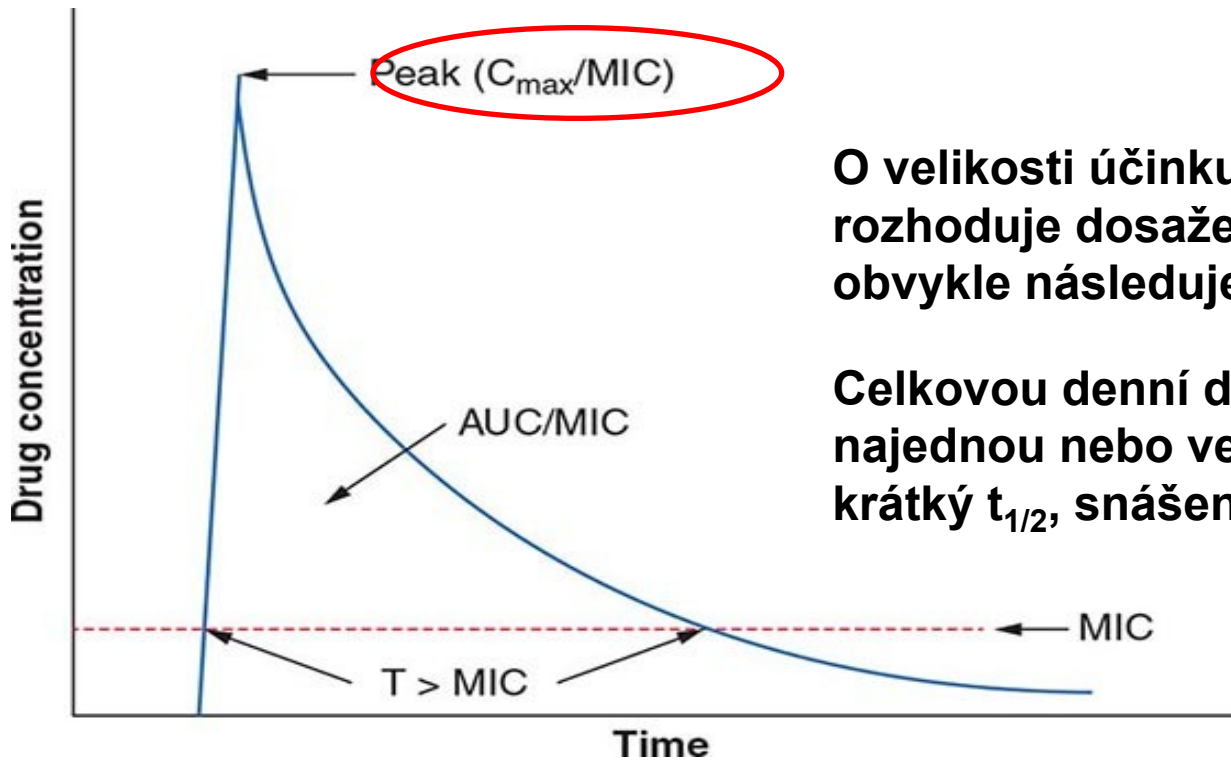
OXA: 6x 2g > 4x 3g > 3x 4 g

CTX: 3x 2g \approx 4x 1g

Nutno dodržovat intervaly mezi dávkami.

- Pro zvýšení účinku je nejlepší
- zkrátit intervaly mezi dávkami
 - prodloužit dobu trvání infuzí
 - u tablet lze využít SR formu

Antibiotika závislá na koncentraci (aminoglykosidy)



O velikosti účinku ATB v této skupině rozhoduje dosažená velikost píku; obvykle následuje PAE.

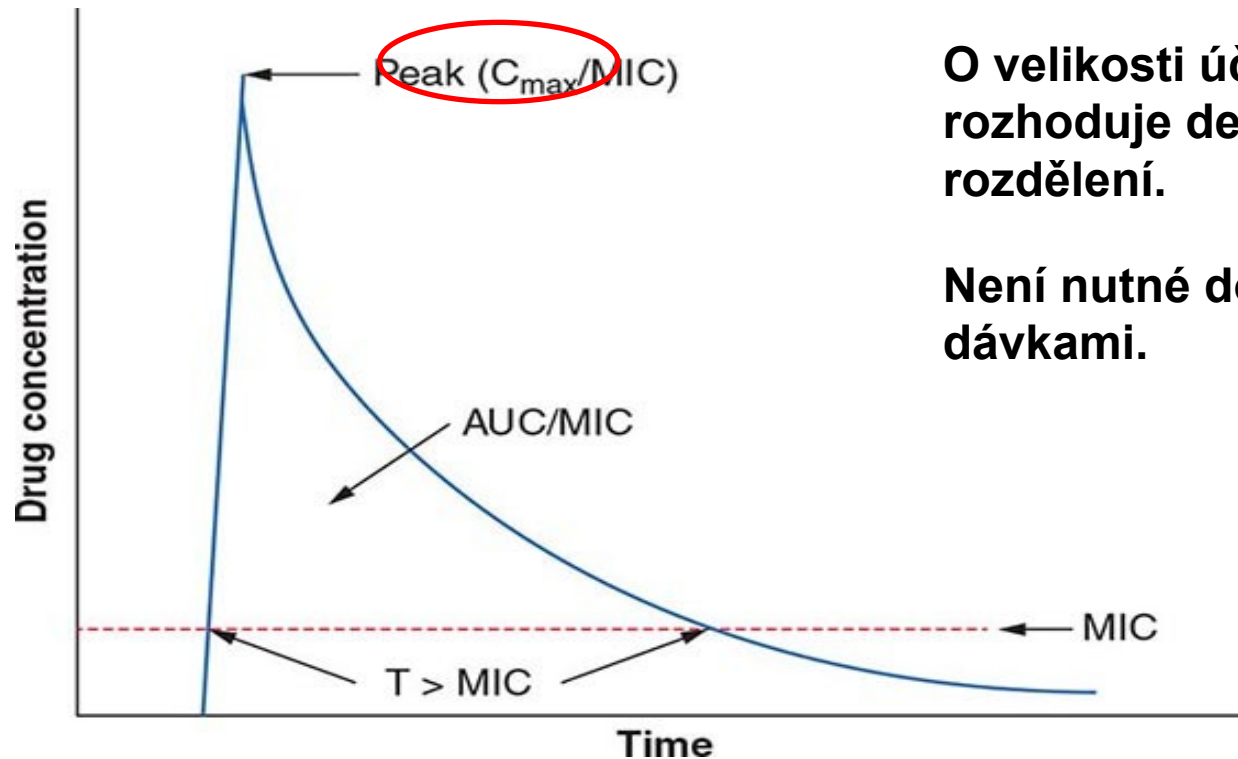
Celkovou denní dávku je vhodné podat najednou nebo ve dvou dávkách (velmi krátký $t_{1/2}$, snášlivost).

Antibiotika závislá na koncentraci i čase (ostatní antibiotika)

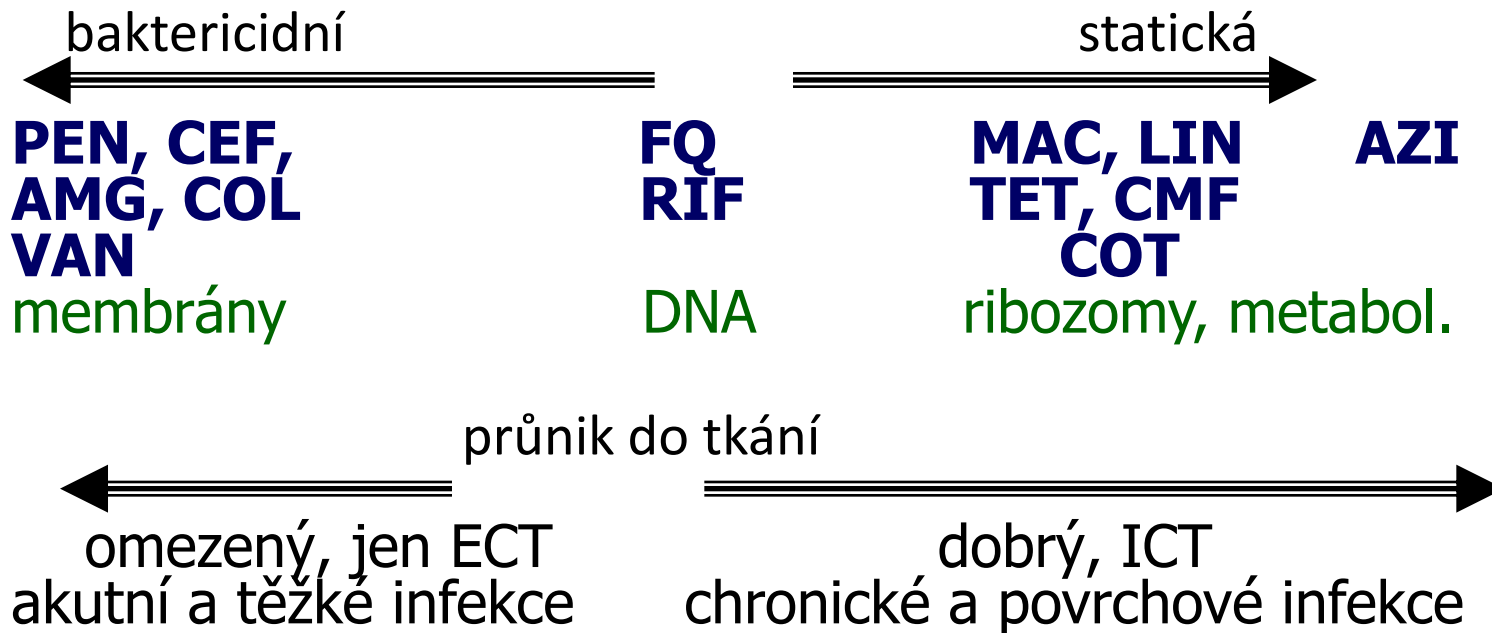
Typická ATB této skupiny jsou ta, která inhibují proteosyntézu nebo působí metabolické bloky.

O velikosti účinku ATB v této skupině rozhoduje denní dávka; není důležité její rozdělení.

Není nutné dodržovat intervaly mezi dávkami.



Výběr antibiotika s ohledem na lokalizaci infekce



Lék volby při

Sepsi: MRSA **VAN**

VAP: MRSA **LNZ**

G- ESBL **MER**

G- ESBL **TIG (MER)**

Fyzikálně- chemické charakteristiky

Hydrofilní antibiotika (betalaktamy, AG, glykopeptidy)

Nejsou schopna pasivně procházet plasmatickými membránami eukaryotických buněk a jejich distribuce je limitována pouze na plasmatický prostor a extracelulární tekutinu (mají malý distribuční objem). Většinou jsou eliminována renálně v nezměněné formě a mají nízkou vazbu na bílkovinu.

Lipofilní antibiotika (FQ, makrolidy, rifampicin, linezolid, TTC)

Procházejí volně membránou eukaryotických buněk, jsou distribuována široce v intracelulárním prostoru tkání (mají velký distribuční objem) a často jsou metabolizovány játry a renální cestou jen nevýznamně.

Jsou ale výjimky (ceftriaxon, oxacilin- hydrofilní ale eliminují se játry, ciprofloxacin – lipofilní a eliminuje se ledvinami)

Dělení podle mechanismu účinku

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny (peptidoglykanu B)
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) ATB poškozující buněčnou membránu

Princip účinku: selektivní toxicita vůči prokaryontům

Rozdělení antibiotik

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny (peptidoglykanu)

beta- laktamy:

peniciliny

cefalosporiny

monobaktamy

karbapenemy

glykopeptidy

B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu peptidoglykanu)

Rozdělení antibiotik

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny peptidoglykanu (
beta- laktamy -
glykopeptidy
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
(fluoro)chinolony
rifampicin
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) ATB poškozující buněčnou membránu peptidoglykanu)

Rozdělení antibiotik

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny

B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

makrolidy (+ azalidy + ketolidy)

linkosamidy

tetracykliny

chloramfenikol

oxazolidinony

+ aminoglykosidy

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu ketolidy)

Rozdělení antibiotik

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující metabolické dráhy
 - inhibice syntézy kyseliny listové
 - sulfonamidy
 - trimetoprim
 - nespecifické inhibitory (redox reakce)
 - nitroimidazoly
 - nitrofurantoin
- E) ATB poškozující buněčnou membránu

Rozdělení antibiotik

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

- E) ATB poškozující buněčnou membránu
 - peptidová ATB (kolistin)
 - lipopeptidy (daptomycin)

Děkuji vám za pozornost