

Lékařská mikrobiologie pro ZDRL



Týden 6: Antibiotika II

Ondřej Zahradníček 777 031 969

zahradnicek@fnusa.cz ICQ 242-234-100



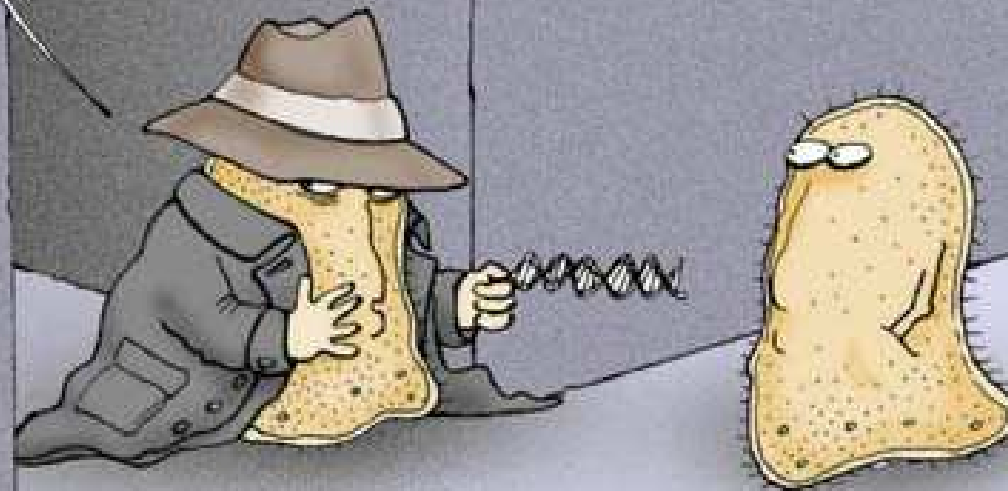
Co nás dnes čeká

- Už minule jsme si udělali přehled antibiotik a přehled metod testování citlivosti
- Dnes nás čeká
 - **podrobnější rozbor mechanismů rezistence**
 - **povídání o tzv. antibiotické politice**

Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

- **Primární rezistence:** všechny kmeny daného druhu jsou rezistentní. Příklad: betalaktamová atb nepůsobí na mykoplasmata, která vůbec nemají buněčnou stěnu.
- **Sekundární rezistence:** vznikají necitlivé mutanty, a ty při selekčním tlaku antibiotika začnou převažovat. (Escherichie mohou být citlivé na ampicilin, ale v poslední době výrazně přibývá rezistentních kmenů)

Pssst! Hey kid! Wanna be a Superbug...?
Stick some of this into your genome...
Even penicillin won't be able to harm you...!



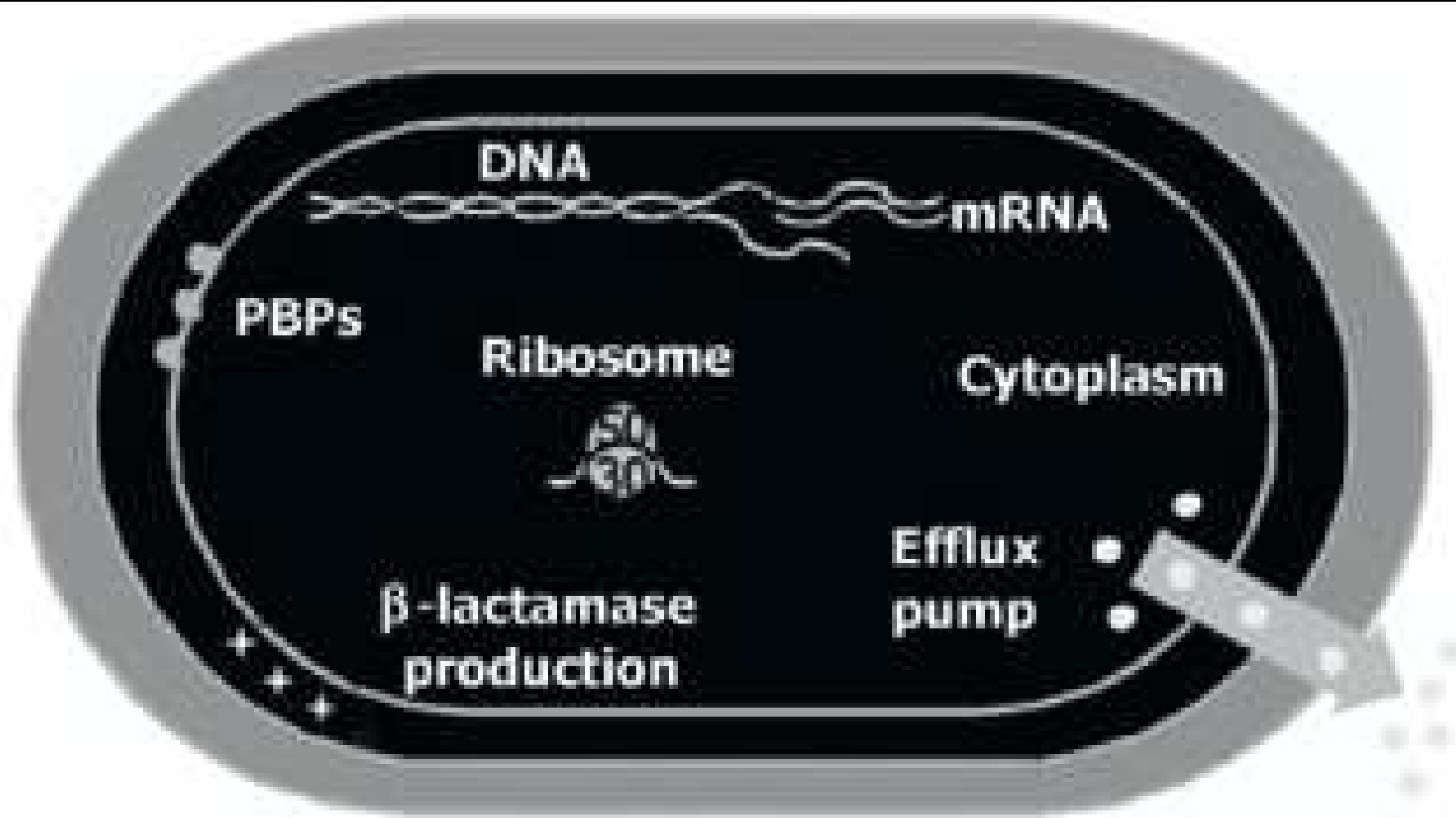
http://www.nearingzero.net/screen_res/nz149.jpg

It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

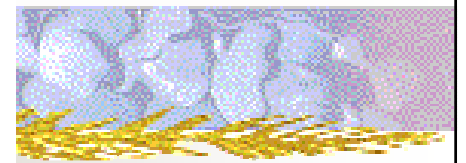


Mechanismy rezistence I

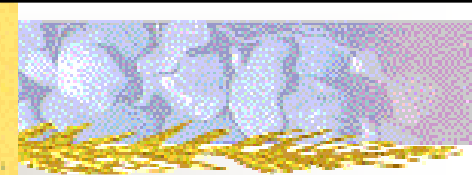
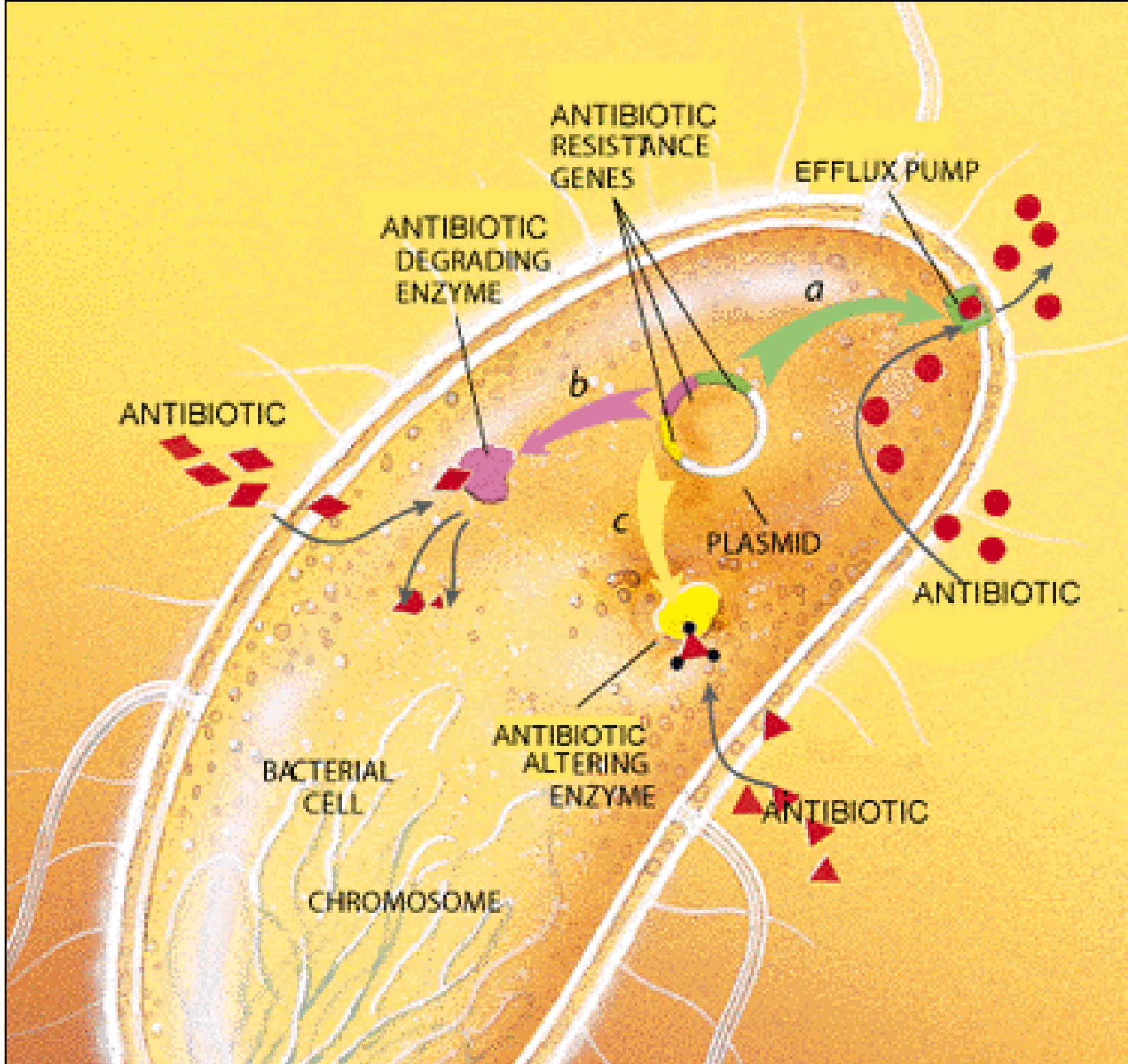
- Mikrob zabrání vniknutí antibiotika do buňky
- Mikrob aktivně vypuzuje atb z buňky
- Mikrob změnil cílový receptor nebo nabídně antibiotiku falešný receptor
- Mikrob prodělá metabolické změny, jež atb zabrání vyvinout účinek v obvyklých cílových strukturách
- Mikrob enzymaticky štěpí antibiotikum
(například betalaktamázy štěpí betalaktamová antibiotika)



Mechanismy rezistence II: vzájemné rozdíly mezi nimi



- Některé rezistence jsou kódovány chromozomálně
- Jiné naopak plasmidově, přičemž plasmidy mohou být předávány vnitro- i mezidruhově
- Některé jsou typu „bud’ – anebo“, zpravidla nejsou překonatelné zvýšeným dávkováním antibiotika
- Jiné naopak znamenají kvantitativně vyjádřitelné zhoršení citlivosti, vyšší dávka může rezistenci překonat (často např. u aminoglykosidů)
- U druhé skupiny je obtížné genotypové určení



<http://www.adrian.edu/chemistry/th/Somelinks/Spages/jtessmer/why.php>

Mechanismy rezistence:

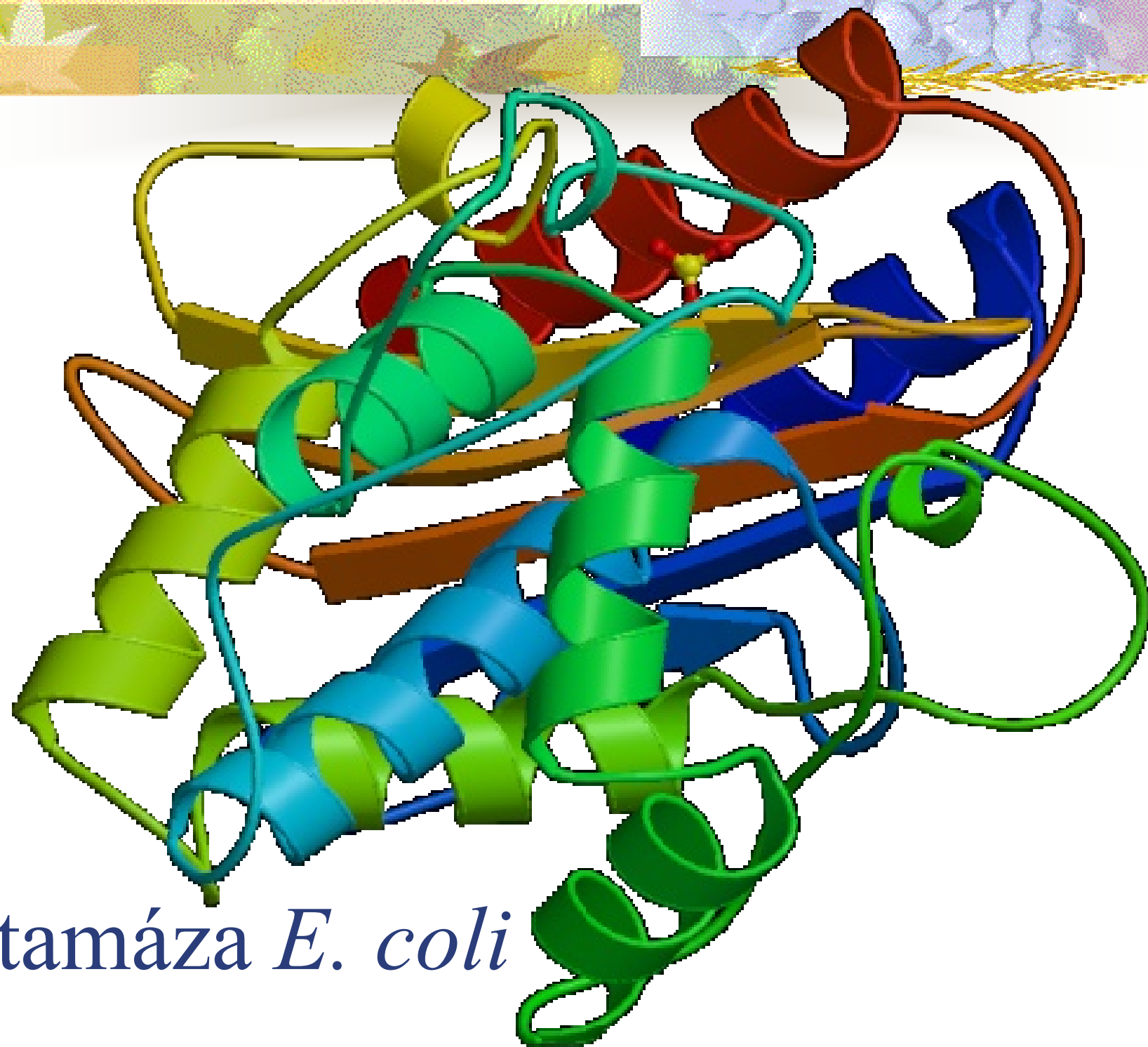
I. Betalaktamová antibiotika

- Změna penicilin-vázajících proteinů (penicilin binding proteins, PBP), např. u MRSA
- Snížená propustnost membrány
- Produkce betalaktamáz, například:
 - Stafylokokové penicilinázy
 - Penicilinázy enterobakterií
 - Cefalosporinázy různých mikrobů
 - Širokospektré betalaktamázy (*podrobněji příště*)



Betalaktamázy

- Existuje jich různé typy, mohou být účinné proti všem či většině betalaktamových atb či jen proti některým z nich
- Mohou být kódovány chromozomálně i plasmidově
- Principem je vždy rozštěpení betalaktamového kruhu



TEM-1

betalaktamáza *E. coli*

Alterace PBP (penicilin binding proteins)

<http://www.proteinexpert.com/RD-services/Protein-engineering.php>

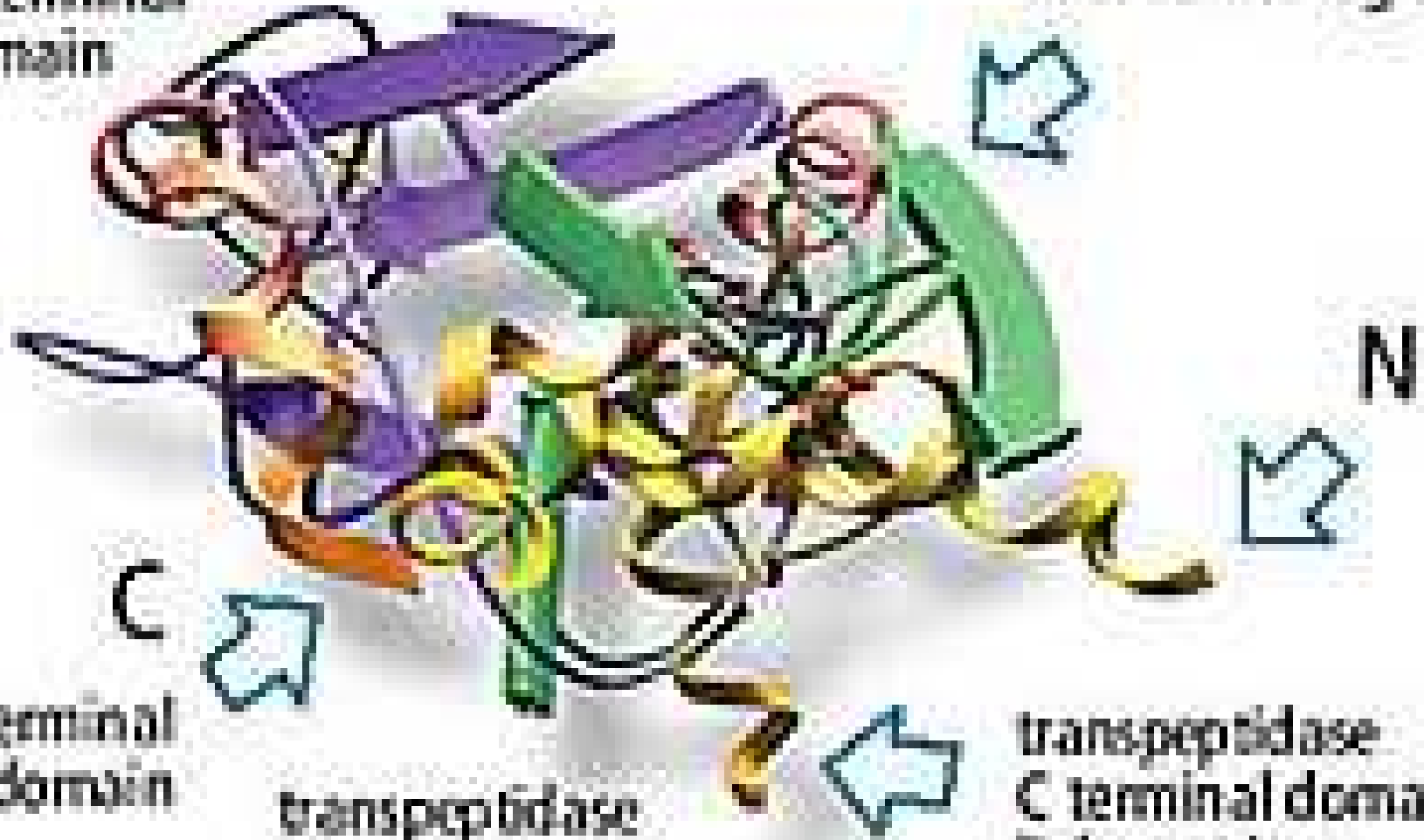
N terminal domain

active site region

C terminal domain

transpeptidase domain

transpeptidase C terminal domain linker region





Mechanismy rezistence:

II. Aminoglykosidy a makrolidy

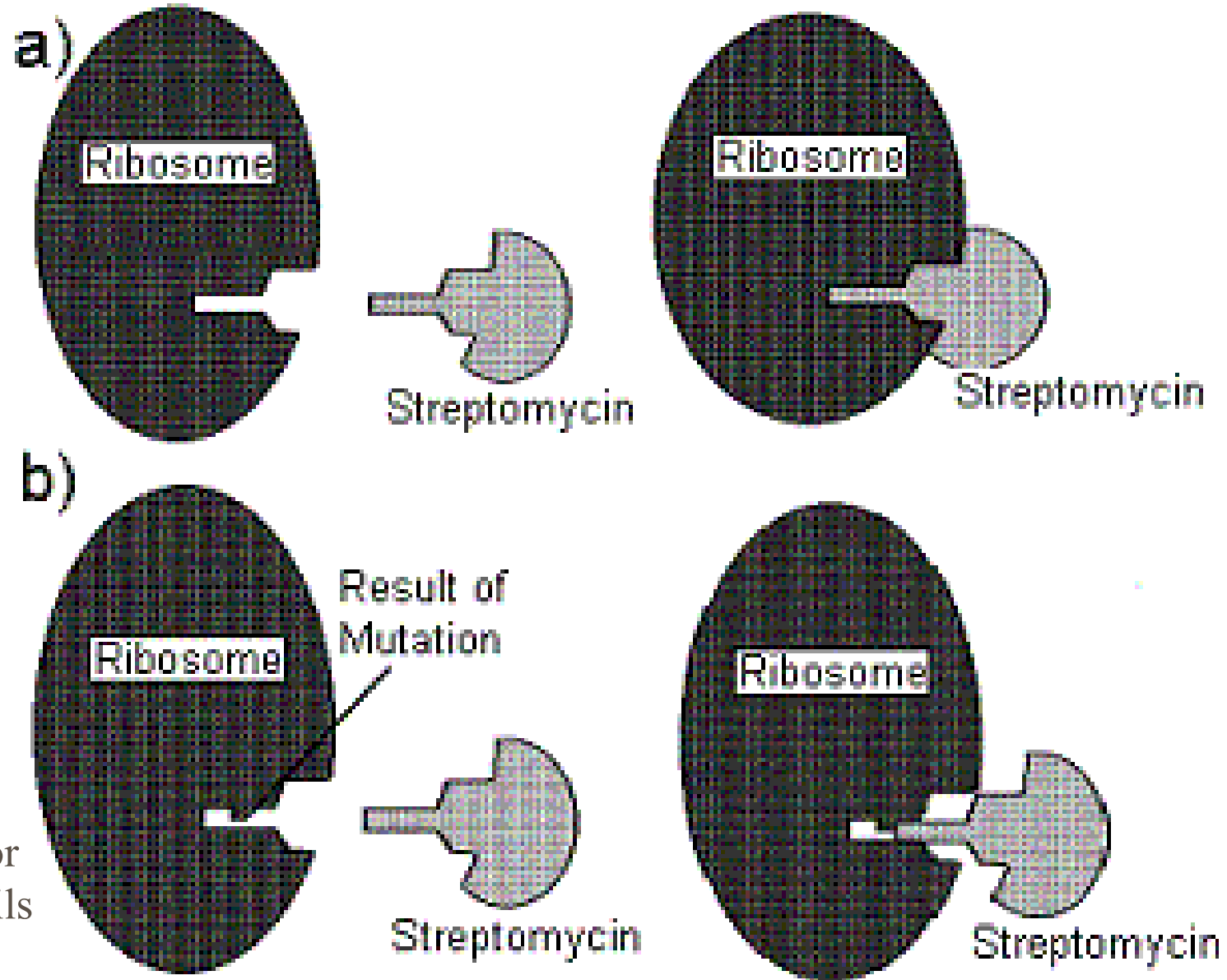
- Snížená vazba na cílové ribozomy
- Snížená permeabilita buněčné stěny
- Produkce inaktivujících enzymů

Mechanismy rezistence:

III. Chloramfenikol

- Snížená vazba na ribozomy
- Snížená permeabilita
- Produkce chloramfenikol-acetyltransferázy

Jak streptomycin (či jiný aminoglykosid) přestane být účinný





Mechanismy rezistence:

IV. Tetracykliny

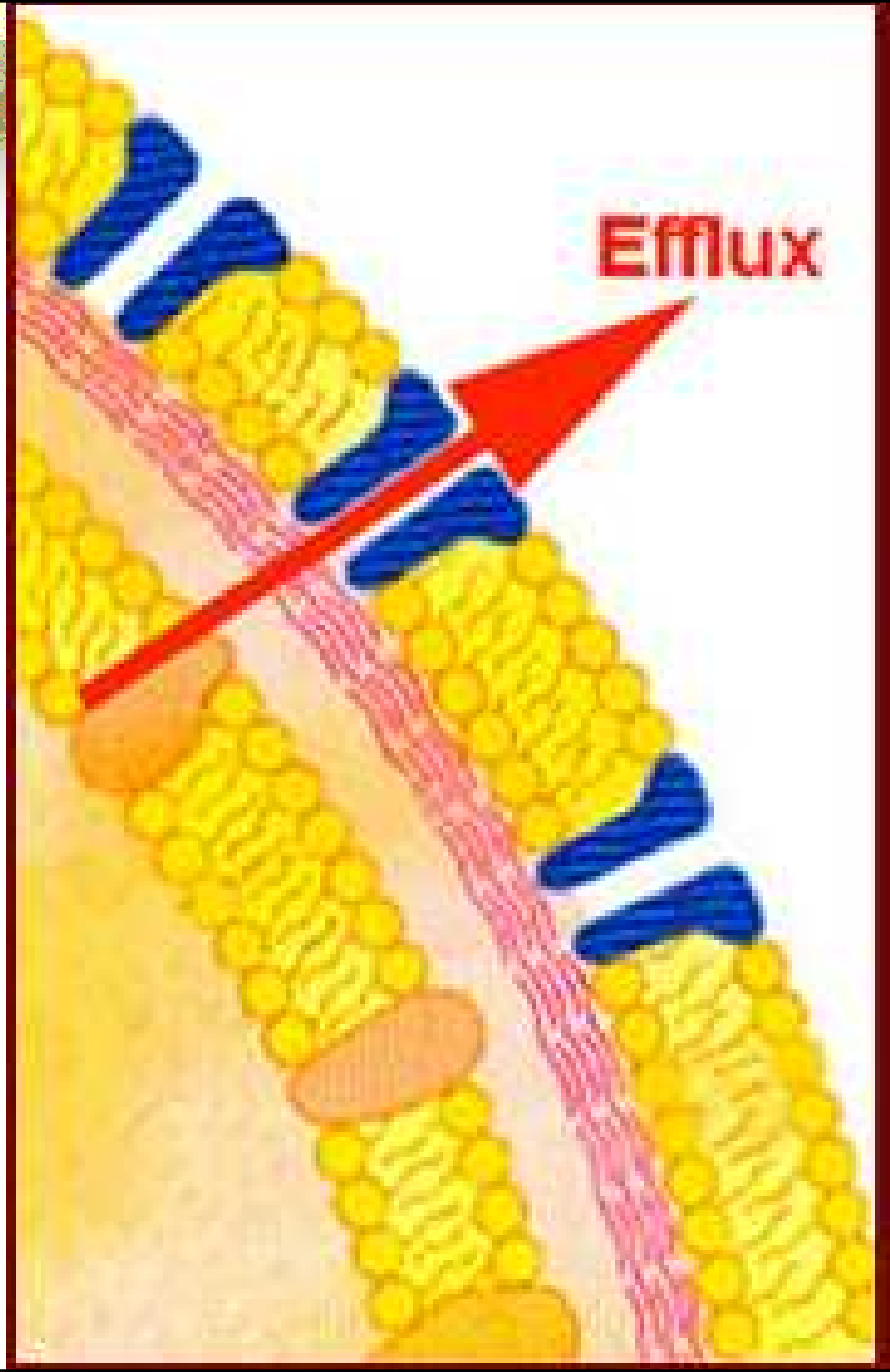
- Nedostupnost cílových ribozomů
- Aktivní buněčný eflux (vylučování atb z buňky)

Mechanismy rezistence:

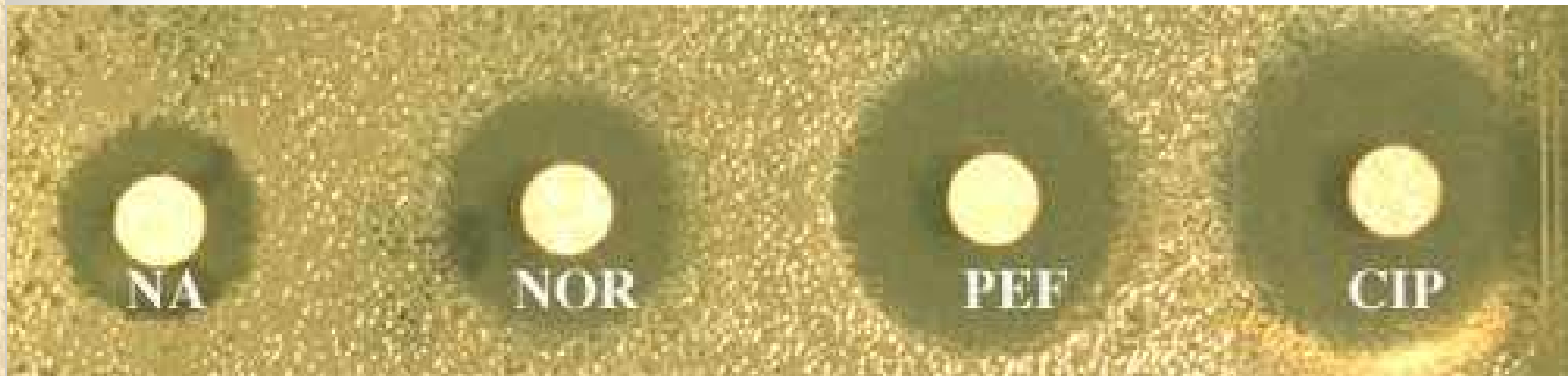
V. Chinolony

- Rezistence DNA-gyrázy
- Snížená permeabilita pro antibiotikum
- Aktivní buněčný eflux

Eflux (aktivní
vypuzení ven)



Silnější chinolon (ciprofloxacin) je ještě účinný, slabší už ne. Ale i při použití toho silnějšího je nutná opatrnost!





Mechanismy rezistence:

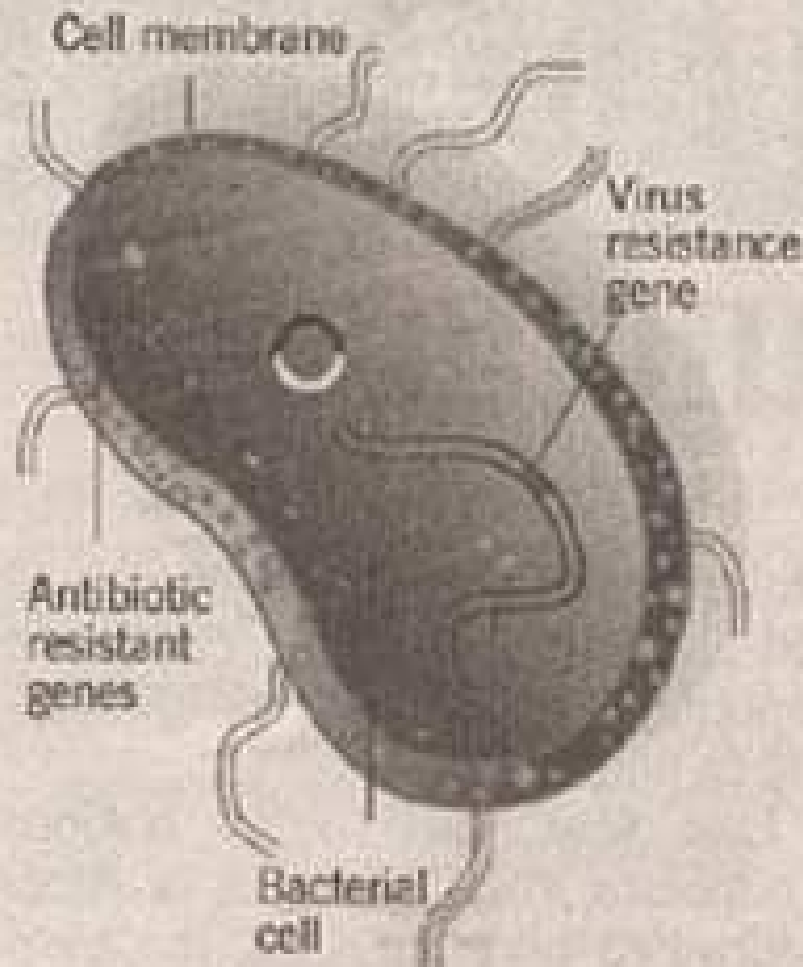
VI. Sulfonamidy, trimetoprim

- Rezistence syntetázy kyseliny dihydrolistové
- Rezistence reduktázy kyseliny dihydrolistové
- Snížená permeabilita

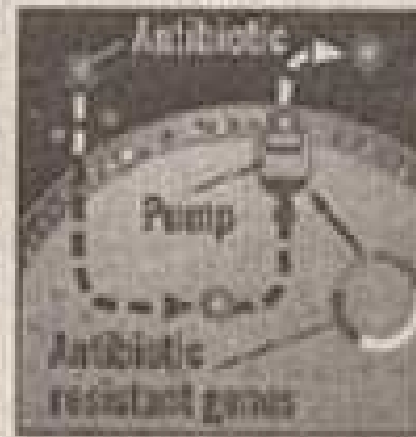
Eluding the enemy

FEBRUARY 18, 2000

Some genes enable bacteria to "learn" new tactics for evading and inhibiting antibiotics



How bacteria fight antibiotics



Expelling
Genetically developed pumps catch antibiotics as they enter the membrane and expel them from the bacterium.



Degrading
Some genes produce enzymes that degrade the antibiotics, rendering them useless against disease.

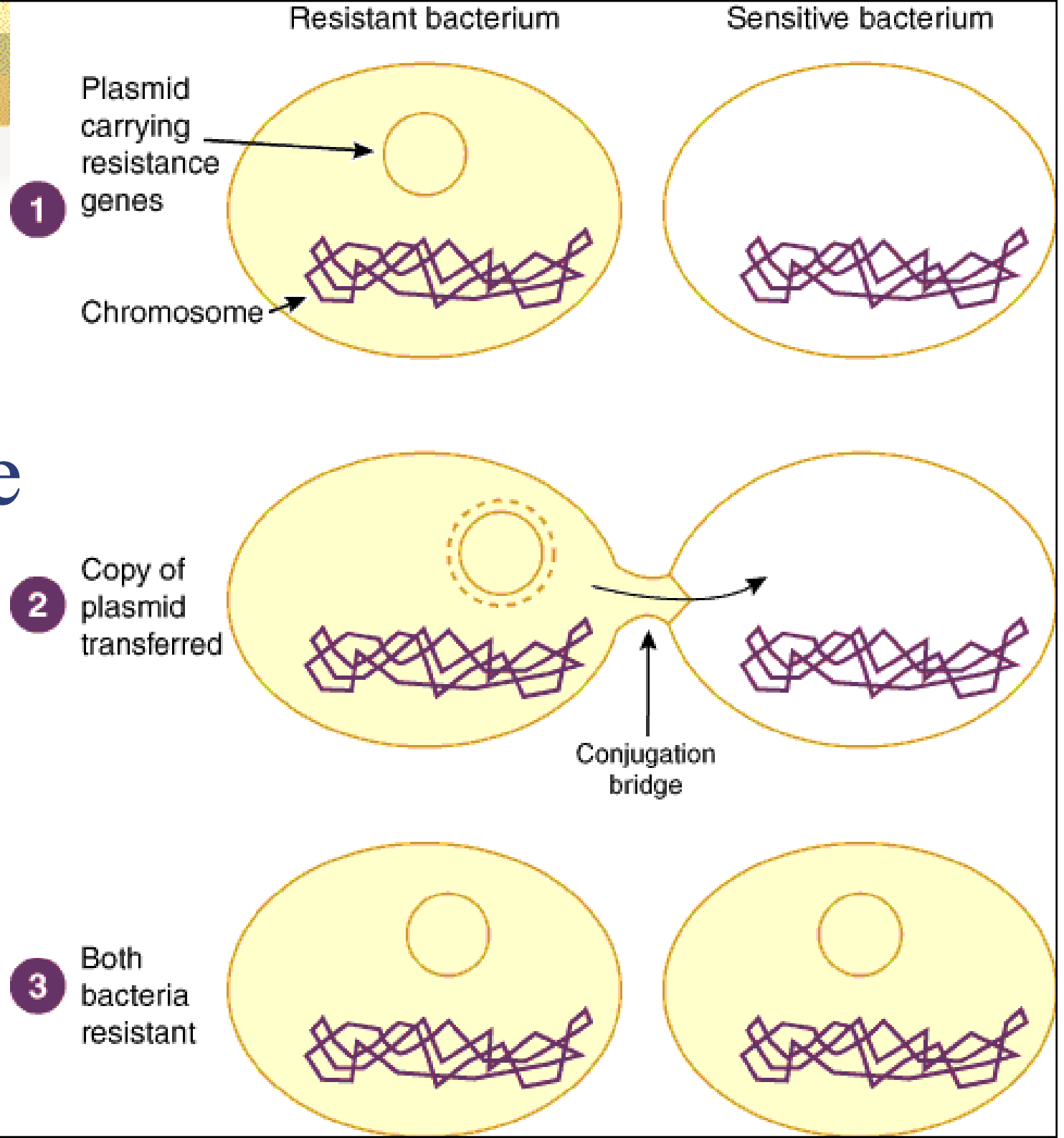
Source: Scientific America, George Johnson

MARK WILLIAMS/POST-DISPATCH

Resistance – shrnutí

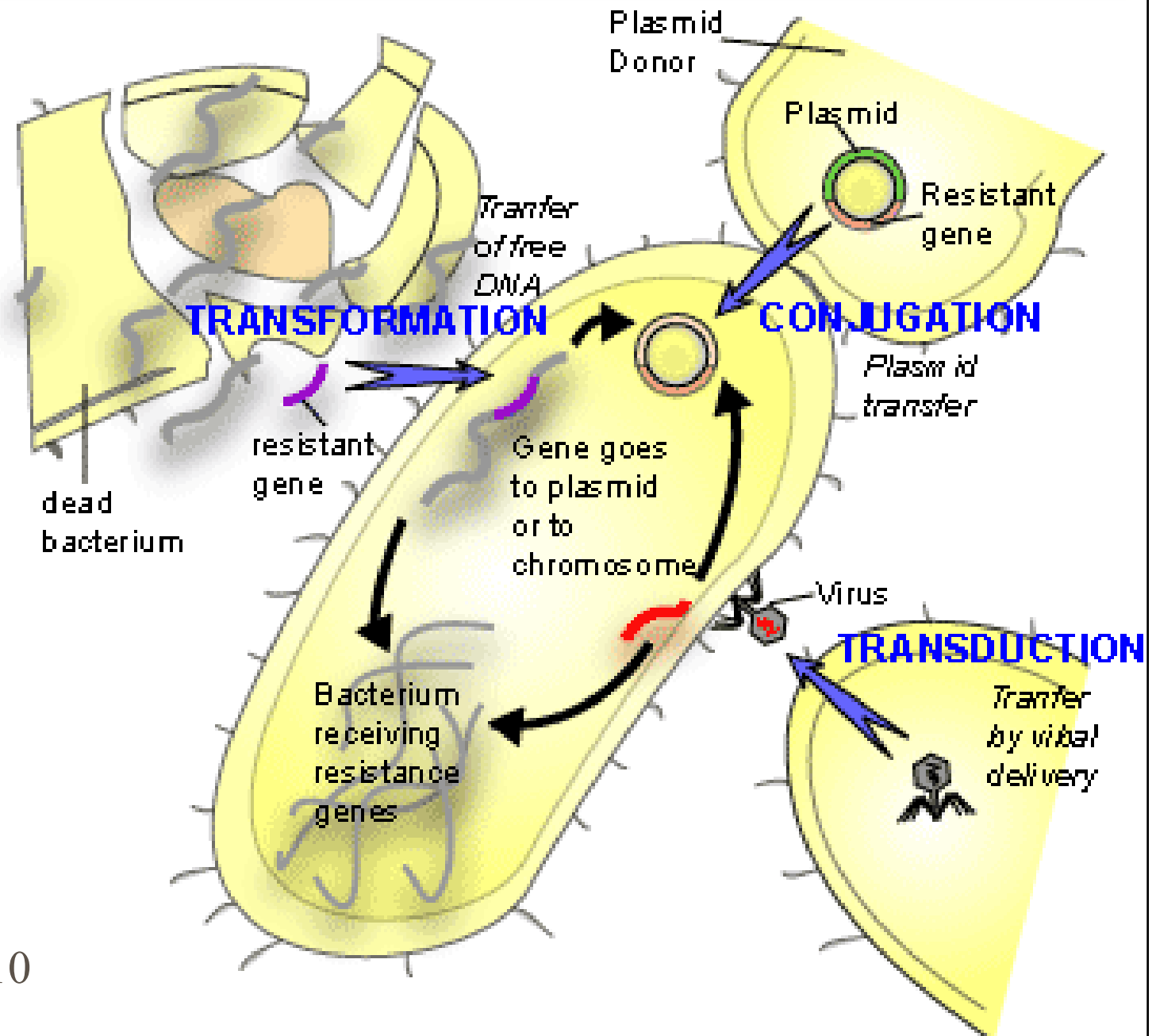
- Jak jsme viděli, je celá řada **mechanismů rezistence**, a celá řada **možností genetického kódování**
- Tudíž nelze ke všem rezistencím přistupovat stejně:
 - Některé jsou **epidemiologicky významné, jiné ne.**
 - Některé se týkají jen **jednoho antibiotika, jiné celé skupiny či několika skupin**
 - Některé lze překonat **zvýšeným dávkováním antibiotika** (jde spíše o kvantitativní posun, „horší účinnost“ – časté např. u aminoglykosidů)
 - U jiných jde o rezistenci **„bud’ anebo“**. Pokud je, nelze ji překonat ani mnohonásobkem normální dávky

Preenos resistance



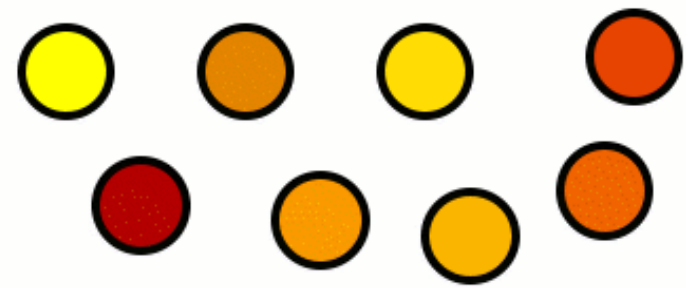
http://www.mja.com.au/public/issues/177_06_160902/col10836_fm.html

Přenos genů pro rezistenci různými způsoby

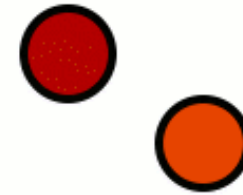


Selekce rezistentních kmenů

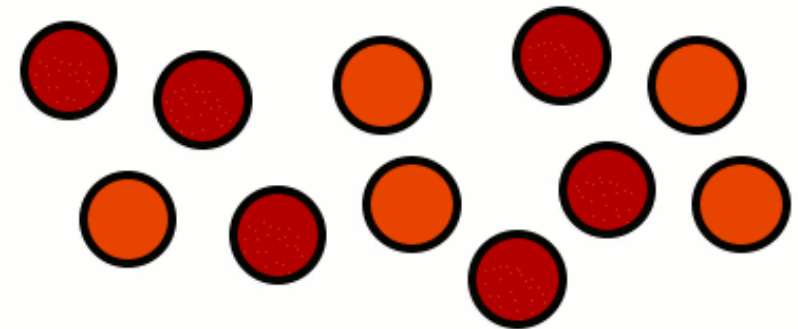
www.answers.com/topic/antibiotic-resistance-gif



Before selection



Directly after selection



Final population

Low      **High**
Resistance level



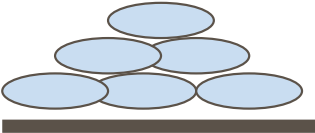
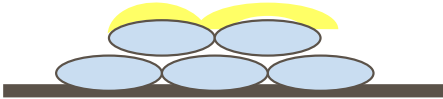
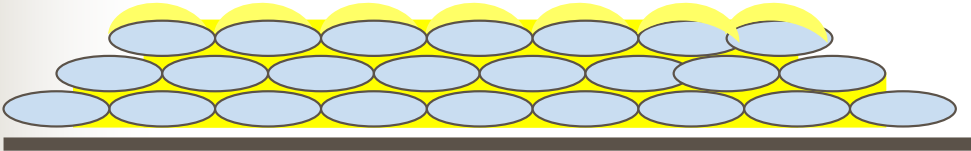


Další důvod in vitro neúčinnosti: Bakterie v biofilmu

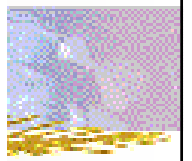
*Následujících několik obrazovek je převzato,
přeloženo a upraveno z prezentace mé
kolegyně:*

MUDr. Lenka Černohorská, PhD.:
Antimicrobial resistance of biofilm-
forming bacteria

Stádia rozvoje biofilmu

- Přímý kontakt planktonických bakterií s povrchem 
- Přilnutí na tento povrch 
- Adhese, růst a shlukování bakterií do mikrokolonií 
- Produkce polymerické matrix 
- Vytvoření třidimenzionální struktury známé jako biofilm 

Neúčinnost antibiotik může být způsobena



- Polyanionickým nábojem usazených buněk
- Sníženým množením bakterií
- Difusní bariérou glykokalyxu
- Reakcí s matrix biofilmu
- Tvorbou chráněných fenotypů
- Mechanismy intercelulární signalizace (quorum sensing)
- Vlivem imunitní odpovědi hostitele

Příklad: citlivost kmene

Staphylococcus aureus číslo 351

351	MIC	MBIC
amp/sulbact.	0,125*	2*
tetracyklin	2*	64
klindamycin	2*	32
ofloxacin	0.25*	>8
teikoplanin	0.031*	>8
vankomycin	0.5*	4*

* Citlivé dle konvenčního stanovení MIC

Řešení

- Myslet na reálnou skutečnost, že bakterie nežijí jen v planktonické formě, ale i ve formě biofilmu (zejména u některých typů infekcí)
- Využívat **kombinací antibiotik**
- Vedle MIC **vyšetřovat i MBIC/MBEC**, a to nejen na jednotlivá atb, **ale i na kombinace**
- **Využívat jinou než atb terapii** (výměna katetru, lokální léčba a podobně)

Tato problematika je v současnosti předmětem výzkumných úkolů. Realitou je i to, že in vivo může být terapie úspěšná i tam, kde podle in vitro stanovení MBIC by být neměla

Určování MBIC a MBEC

- Hodnoty MBIC (minimální biofilm inhibující koncentrace), popř. MBEC (minimální biofilm eradikující koncentrace) se měří speciálními, zatím jen výzkumně prováděnými postupy. Může jít o kombinaci mikrodilučního testu s tzv. Christensenovou metodou, kde se biofilm vizualizuje krystalovou violetí, nebo o jiné způsoby, jak zviditelnit, že na místě zůstal biofilm.



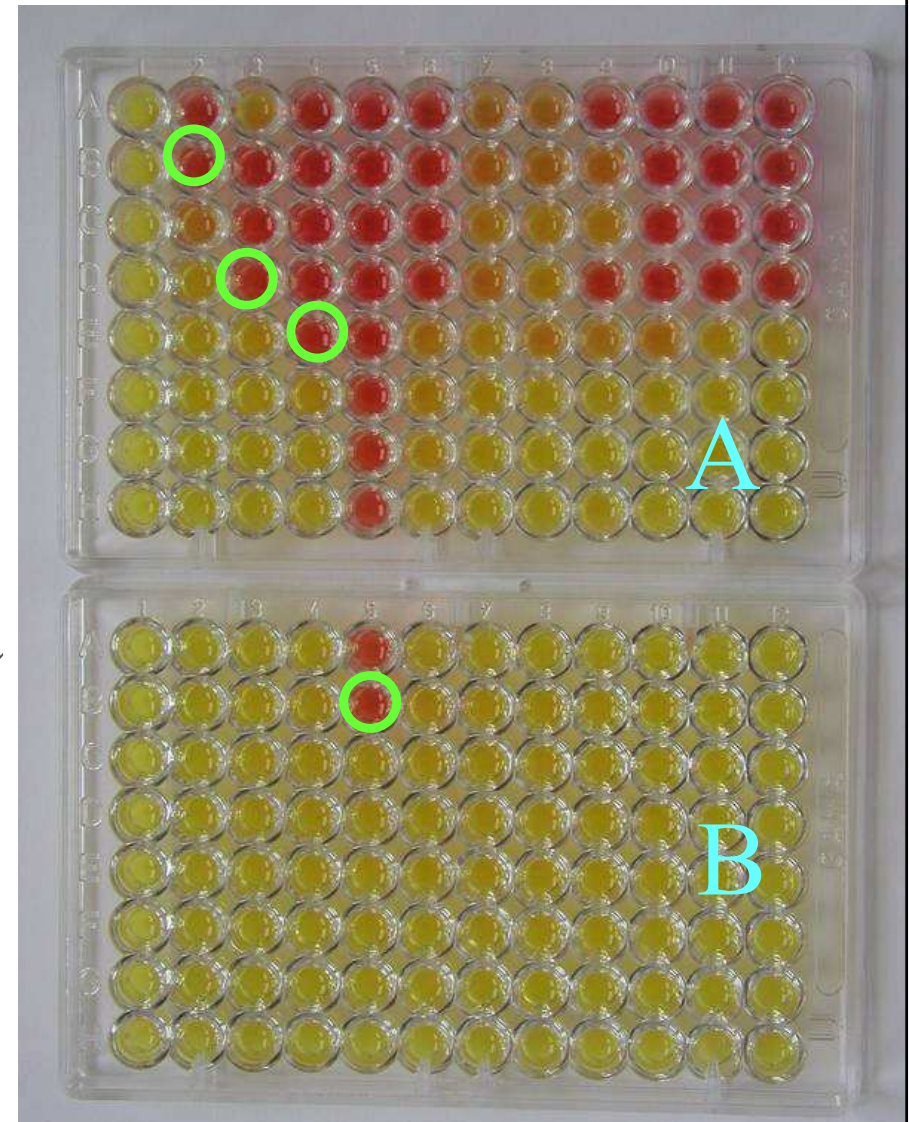
Jak se odečítá MBEC I

Destičky A a B se přiloží k sobě a odečítají společně. Dvě destičky jsou nutné proto, že hodnoty v základní destičce, na rozdíl od testování MIC, zpravidla nestačí, takže je destičku nutno „nastavit“

Lze si celou dvojici destiček **představit jako jednu destičku, kde je každé antibiotikum v šestnácti různých koncentracích**

Jak se odečítá MBEC II

Zelené kroužky označují důlky s hodnotami MBEC pro atb ve druhém až pátém sloupci. Pro antibiotikum v prvním sloupci nelze hodnotu MBEC určit, je příliš vysoká (vyšší než sledované)



■ Epidemiologicky závažné kmeny

- Častí původci nozokomiálních nákaz
- Komplikace hospitalizace, komplikace operací, zhoršení zdravotního stavu, úmrtí hospitalizovaných
- Obrovské náklady na léčbu
- Medializace problematiky, často s následkem paniky, která není konstruktivní

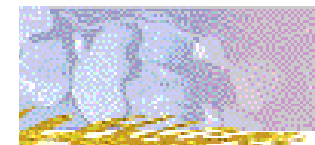
Figurují i v politickém boji →
http://www.bloggerheads.com/anna_milton/2005/04/superbugs-and-super-anne.html

Under Mr Blair, there have been
5,000
deaths
every year from dirty hospitals.

Imagine five more years of it.

**ARE YOU THINKING WHAT WE'RE THINKING?
VOTE CONSERVATIVE**

Medializace postihla zejména MRSA



http://tahilla.typepad.com/petsmrsa/bella_moss_media_national_papers/index.html

Inquiry after scientists claim hundreds of animals have been infected

By **Beth Hale**

MINISTERS have launched an inquiry into the spread of MRSA to animals following reports of a sharp rise in the number of pets infected.

The Department for Environment, Food and Rural Affairs has set up a committee to investigate the extent to which the deadly superbug has infiltrated vets' surgeries.

There are fears that the antibiotic-resistant infection could be transferred between pets and their owners - or even enter the food chain if livestock are carrying the bug.

MRSA - methicillin-resistant staphylococcus aureus - is carried harmlessly by one in three humans but can prove fatal in the elderly, newborn babies and those with a weakened immune system.

About 5,000 hospital patients die from it every year.

The bug was first documented in an animal in 1999 but the extent to which it has spread is unclear.

Small-scale studies have suggested that up to 10 per cent of dogs carry MRSA and the British Veterinary Association has been reporting between ten and 12 cases a year of animals being infected.

However, scientists at an Idexx veterinary research laboratory recently alerted the Government after encountering 310 cases of MRSA in animals over the past two and a half years.

Members of the new committee will include actress Jill Moss, who has led a campaign to raise awareness of the risks of MRSA in pets after her dog Bella became the UK's first recorded canine victim of the bacteria.

Bella, a ten-year-old white samoyed, suffered blood poisoning, pneumonia and organ failure caused by MRSA after an operation a year ago on a torn liga-

Could you get MRSA bug from your pet?

chasing a squirrel near Miss Moss's home in Edgware, North-West London. Her wound became infected a week after surgery and despite a further operation, she had to be put down.

Since then, an eight-year-old alsatian called Connel is also known to have died from MRSA, along with at least one cat and several rabbits and guinea pigs.

Miss Moss, who has appeared in TV shows such as *The Bill* and *EastEnders*, said: 'I never in my wildest dreams thought Bella might contract MRSA. If it had been diagnosed earlier she might still be here.'

reluctant to admit they have a problem in their surgeries. They blame the owners but often they are operating in conditions that aren't good enough.'

Miss Moss, 34, said the committee, which will include several health professionals, will look at how to stop MRSA escalating in animals and help to establish the best advice for vets.

It is not known what, if any, danger MRSA in animals poses to humans. The veterinary association urges vets to take similar precautions to hospitals but points out there have been no recorded cases of MRSA being passed from

Victim:
Bella
with owner
Jill Moss



unlikely the bug could enter the food chain.

Doctors could discover if a patient has MRSA in two hours using a new test.

At present, it takes at least two

has been infected - a delay which can prove fatal.

Tony Blair revealed details of the pilot scheme in a letter to the family of 21-year-old James Woolcott, who contracted MRSA while in

Veterinární souvislosti ovšem opravdu jsou

http://tahilla.typepad.com/petsmrsa/bella_moss_media_national_papers/index.html

Special Report

41

Expert warns of epidemic as actress tells how MRSA killed her beloved dog

By Matt Roush

THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) has issued a warning that MRSA is spreading to pets.

While MRSA is a common cause of skin infections in humans, it has been found in dogs and cats. In some cases, pets can spread the bacteria to their owners.

The CDC says that MRSA is a "superbug" because it is resistant to many antibiotics.

Dr. David Archer, the CDC's director of the National Center for Infection Control, says that MRSA is a "serious public health concern."

He says that MRSA is a "superbug" because it is resistant to many antibiotics.

Dr. Archer says that MRSA is a "serious public health concern."

He says that MRSA is a "superbug" because it is resistant to many antibiotics.

Dr. Archer says that MRSA is a "serious public health concern."

He says that MRSA is a "superbug" because it is resistant to many antibiotics.

Dr. Archer says that MRSA is a "serious public health concern."

He says that MRSA is a "superbug" because it is resistant to many antibiotics.

Dr. Archer says that MRSA is a "serious public health concern."

Now the hospital superbug spreads to pets



PHOTO: JEFFREY M. HARRIS

...of MRSA in pets is a concern. The CDC says that MRSA is a "superbug" because it is resistant to many antibiotics.

Dr. Archer says that MRSA is a "serious public health concern."

...of MRSA in pets is a concern. The CDC says that MRSA is a "superbug" because it is resistant to many antibiotics.

Dr. Archer says that MRSA is a "serious public health concern."

...of MRSA in pets is a concern. The CDC says that MRSA is a "superbug" because it is resistant to many antibiotics.

Dr. Archer says that MRSA is a "serious public health concern."

...of MRSA in pets is a concern. The CDC says that MRSA is a "superbug" because it is resistant to many antibiotics.

Dr. Archer says that MRSA is a "serious public health concern."

Mediaální rozměr těchto kmenů

- Týká se jen **určitých typů (zejména MRSA)**
- Často **ovlivňuje i zdravotnický personál**
(*SVOČkařka: „Ondro, naše sestřička bude mít mimčo, a u nich na oddělení se vyskytla MRSA, a tak má strach, aby se něco nestalo“*)
- Lidé přitom mají strach z MRSA, ale pomíjejí jiné, rovněž velice závažné rezistence (VRE, ESBL, MLS rezistence stafylokoků)
- Podobná situace je i u jiných mikrobiálních nemocí („masožravé streptokoky“, „šílené krávy“, „ptačí chřipka“ – často mají své „lidové názvy“)

Obav ruče využívají různé firmy,
které nabízejí „zaručené přípravky“.
Zde patientský „MRSA-kit-bag“

www.healthtec.co.uk/mrsa.htm





Obavy veřejnosti (včetně zdravotnické, zejména sester)

- je třeba obrátit konstruktivním směrem (chování, které opravdu vede ke snížení riskantního chování ve vztahu k nemoci)
- naopak je třeba zamezit nekonstruktivní panice, která má za následek tlak na zbytečné nezdůvodněné vyšetřování osob, které nejsou v riziku, zbytečné užívání léčiv a podobně

MRSA,
nebo ptačí
chřipka?



*"Relax – MRSA will get you before the
Asian Flu"*

VRE (vankomycin rezistentní enterokoky)



<http://www.morgenwelt.de/typo3temp/5ce14d39b5.jpg>

Enterokoky – charakteristika

- Enterokoky jsou **primárně rezistentní na řadu antibiotik** (mimo jiné všechny cefalosporiny, ale také makrolidy, linkosamidy, horší je i účinnost G-penicilinu)
- *Enterococcus faecium* (méně patogenní, ale více rezistentní než *E. faecalis*) je navíc **primárně rezistentní na ampicilin**
- K léčbě lze použít např. ko-trimoxazol, tetracykliny, chinolony, glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin); aminoglykosidy pouze v kombinaci

VRE – kdy jsou závažné, a proč

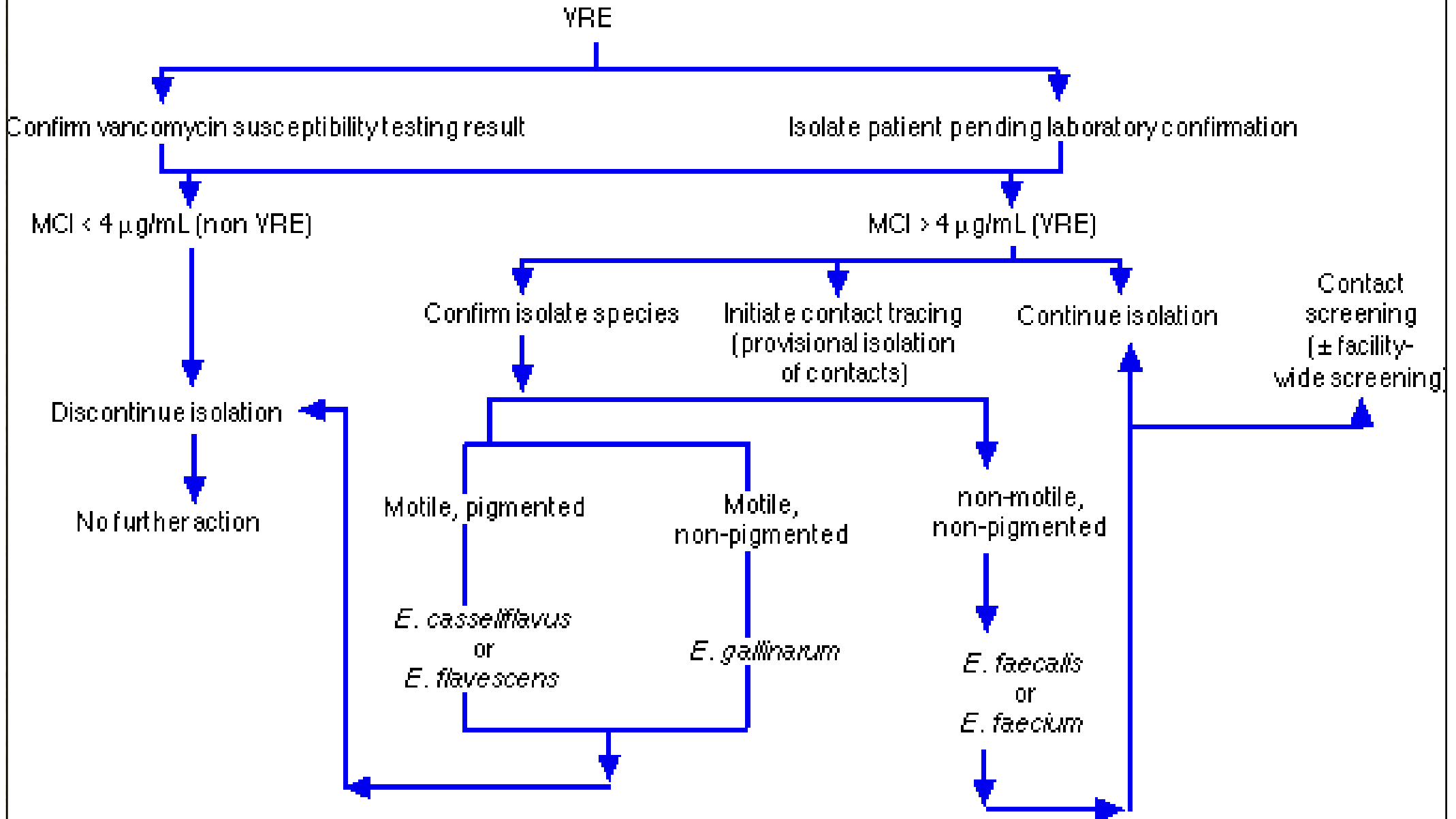
- Rezistence na vankomycin jsou závažné u **klinicky významných (ne náhodných) nálezů *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium***
- Pokud je zachyceno pouhé **nosičství VRE**, není to důvod k léčbě (enterokok je normální flórou střeva), avšak je to důvod k obezřetnosti a izolaci pacienta
- Z tohoto důvodu se u pacientů ARO často provádí **screening střevního nosičství VRE**
- Za závažnou se nepovažuje rezistence na vankomycin u kmenů *E. gallinarum* či *E. casseliflavus*, izolace se nepovažuje za nutnou (druhy s menší patogenitou)
- Významnou hrozbou je **přenos rezistence na stafylokoky**, viz dále. I to je důvod, proč VRE hlídat a kontrolovat

VRE v Brně

- Na MÚ LF MU a **FN USA** Brno byly dosud zaznamenány pouze **ojedinělé případy VRE**
- Naproti tomu na OKM FN **Brno-Bohunice** jsou VRE **podstatně častější**
- Pravděpodobným důvodem je spektrum pacientů. VRE jsou časté **u pacientů s nádorovým bujením leukocytárních buněk**, a tito pacienti se v rámci JMK soustředují právě v bohunické nemocnici
- I svatá Anna se ovšem udržuje ve stavu bdělosti a je pravděpodobné, že i zde se časem VRE vyskytnou

Příklad systému bdělosti pro VRE

Figure 1 Infection Control Response to Report of VRE



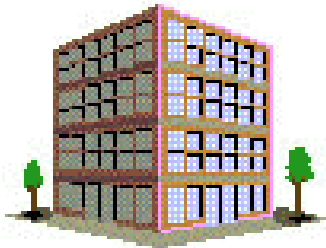
Lékem volby je linezolid (SYNERCID)



www.aic.cuhk.edu.hk/web8/enterococcus_faecium.htm

Možné mechanismy přenosu VRE

Health care settings



Colonization of patients

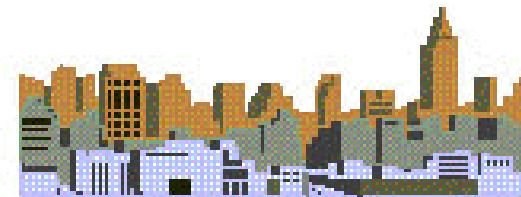
Health care transmission:
Worker hands
Environment



Colonization or infection identified
due to selective antimicrobial pressure
and/or underlying illness

Discharge

Community settings



Persistent colonization of
discharged patients with VRE

Household transmission



Colonization of individuals

Admission

Meticilin
rezistentní
stafylokoky
(MRSA)



Historie MRSA

- **Původně** byly i stafylokoky **citlivé na penicilin**, brzy však získaly rezistenci betalaktamázového typu
- **Meticilin poprvé použit 1960**, o něco později byl použit příbuzný oxacilin (z různých důvodů ho používáme raději než původní meticilin)
- První **epidemický výskyt MRSA** zaznamenán roku 1963, tehdy byl ovšem podíl MRSA 0,4 %. V roce 1973 to již bylo 10 % a 2004 43 % (z literárních údajů, pravděpodobně situace v USA – neuvedeno)
- Podkladem je alterace „penicillin binding proteins“



MRSA jako medicínský problém

- Stárnutí populace
- Používání léčby ovlivňující imunitu
- Používání nitrožilních katetrů a nitrotělních implantátů
- Používání (a nadužívání antibiotik)

To vše jsou určující faktory, které ovlivňují riziko výskytu (nejen) MRSA

MRSA není virulentnější než jiný *S. aureus*

- Oproti vžitě představě je potřeba si uvědomit, že z hlediska schopnosti vyvolat infekci se **kmeny MRSA chovají úplně stejně jako kterýkoli jiný zlatý stafylokok**. Rezistence k oxacilinu není faktorem virulence kmene!
- Nejsou více, ale ani méně virulentní než jiné.

www.metrowestcleanear.com/MRSA.htm

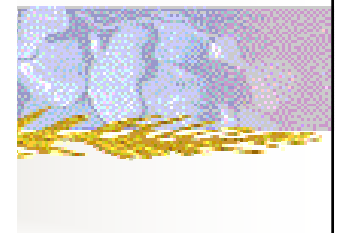


Staphylococcus aureus (MRSA)



www.aic.cuhk.edu.hk/web8/mrsa.htm

Není MRSA jako MRSA



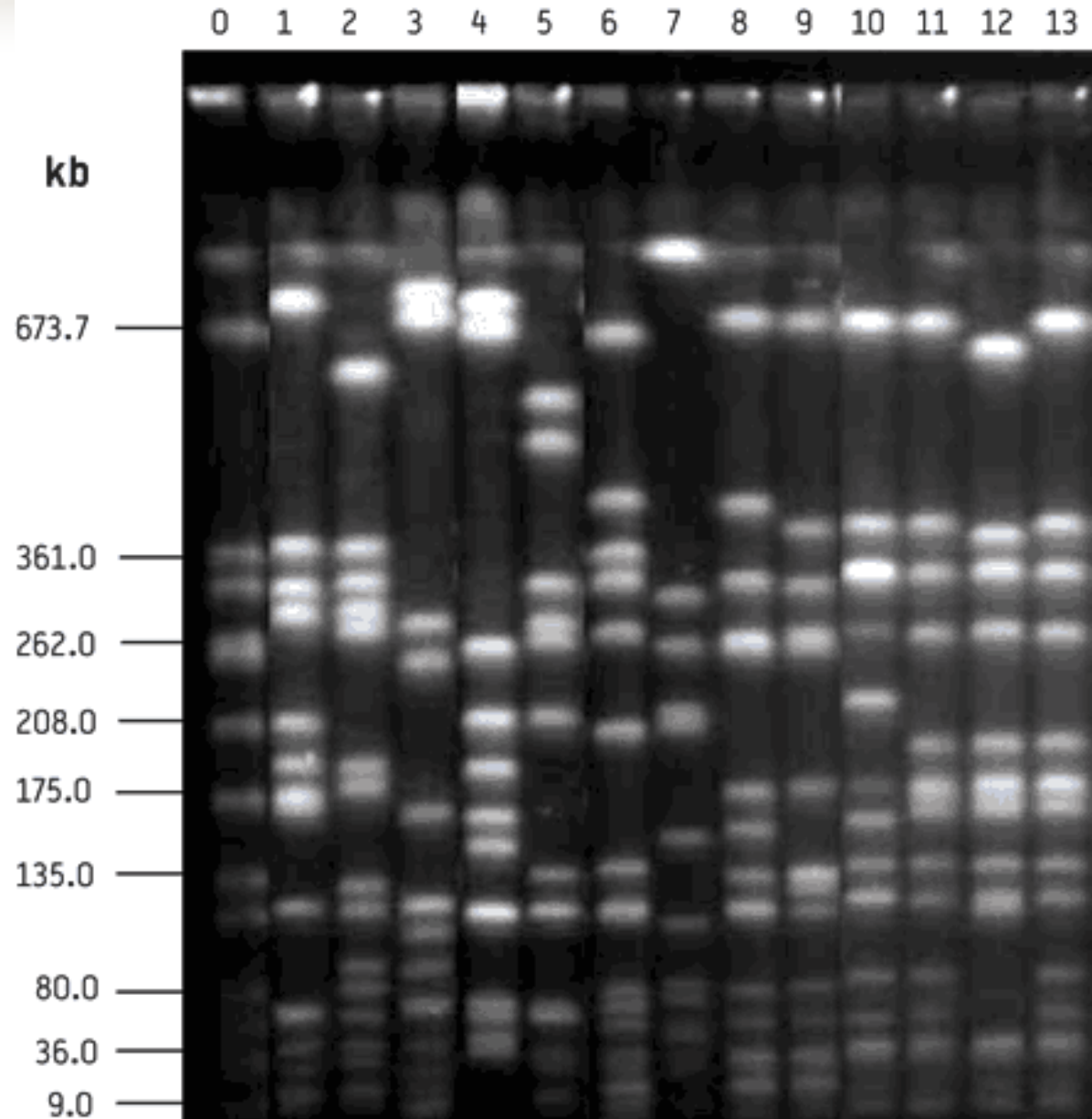
- Mezi kmeny MRSA existují velké vzájemné rozdíly
- Existuje **populace tzv. EMRSA** – epidemických MRSA, které se vyskytují především jako nemocniční kmeny. Jsou často polyrezistentní a například rezistence k erytromycinu je u nich téměř vždy doprovázena i rezistencí k linkosamidům
- Naopak existují tzv. **komunitní kmeny MRSA**, které jsou většinou dobře postižitelné i běžnými nebetalaktamovými antibiotiky. V našich podmínkách zatím stále převažují.

Rozdíly lze zmapovat i metodou PFGE

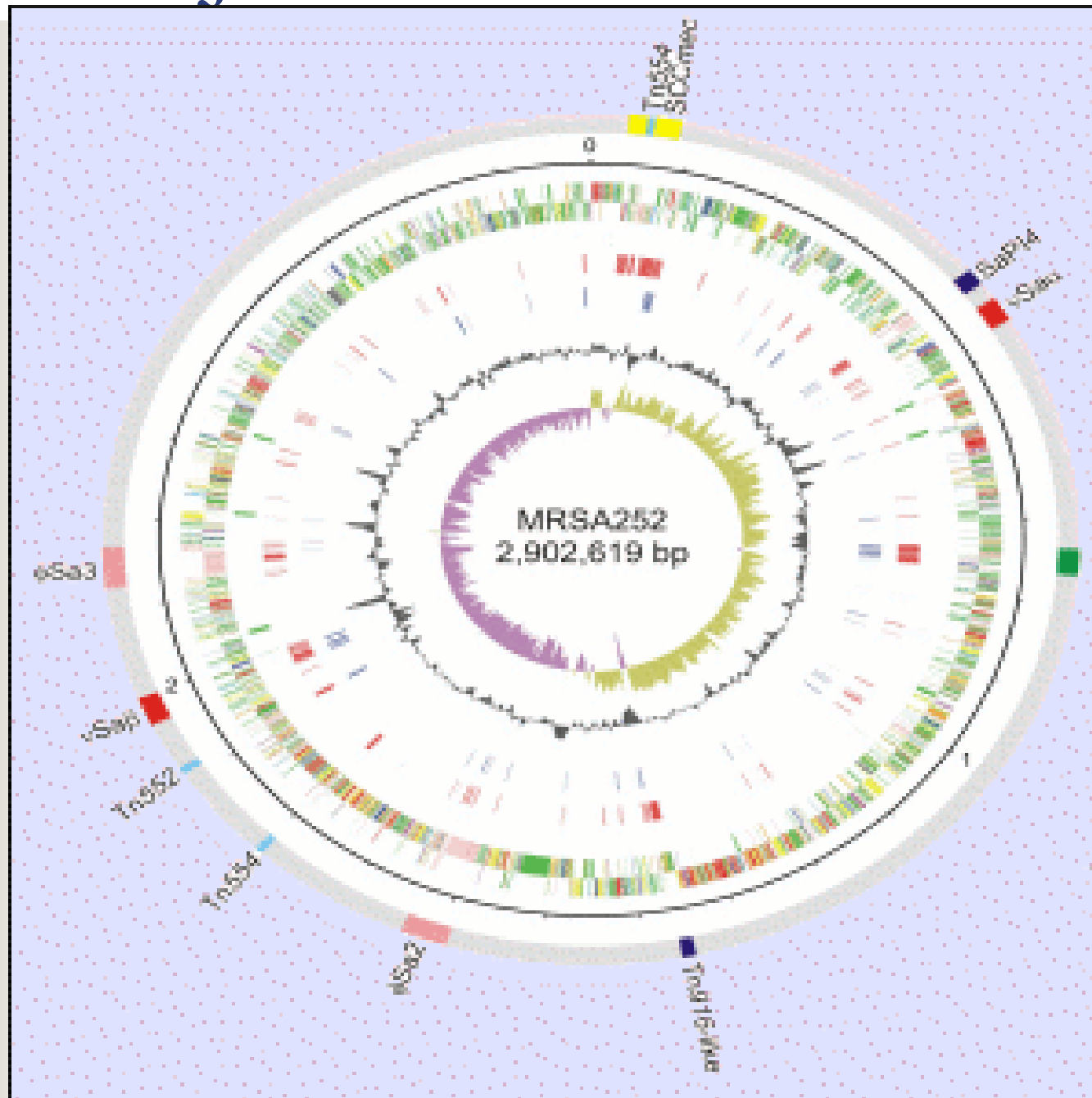
Srovnání komunitních a nemocničních kmenů a kmenů od koní metodou PFGE ukazuje na časté podobnosti, ale i značné rozdíly mezi kmeny.

Zdroj:

<http://www.eurosurveil.lance.org/em/v11n01/1101-227.asp>



Genom jednoho z kmenů MRSA



www.sanger.ac.uk/Info/Press/2004/040624.shtml

Rozdíly jsou i v citlivosti na další atb

- Zde jsou dokumentovány tři populace kmenů s různými vzorci rezistence

TABLE

Characterisation of MRSA of MLST ST254 from infections in horses in VUW compared with healthcare-associated MRSA of MLST ST254 from humans and to MRSA from infections in horses, Canada

Origin	MLST	No. of isolates investigated	Resistance phenotypes	Resistance genes	PCR characterisation of SCC _{mec} -elements
Horses, VUW	254	5	PEN, OXA, TET, GEN, TMP	mecA, tetM, aac6 ⁺ -aph2 ⁺	IVd
Humans	254	5	PEN, OXA, ERY, CLI, TMP	mecA, ermA	IVc
Horses, Canada	8	1	PEN, OXA, ERY, CLI, GEN, OTE	mecA, ermC, aac6 ⁺ -aph2 ⁺ , tetM	IV

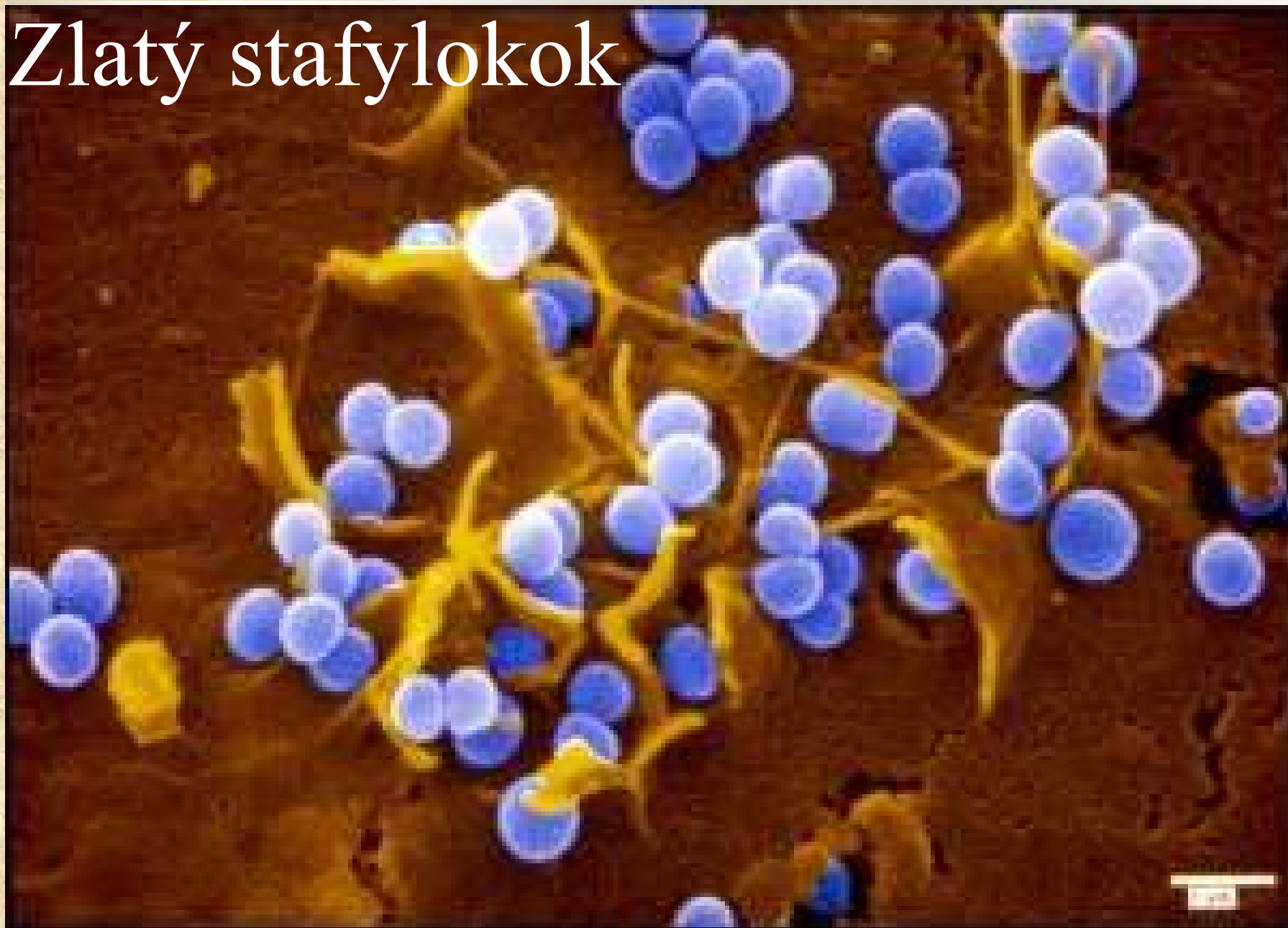
<http://www.eurosurveillance.org/em/v11n01/1101-227.asp>



Aktuální situace v Brně

- Vyskytují se **sporadické případy MRSA** ve všech nemocnicích, občas se vyskytne kmen MRSA i u ambulantního pacienta
- Naštěstí zpravidla **nedochází k významnějším epidemickým výskytům**, zejména díky obecnému povědomí o nutnosti dodržovat pravidla pro ošetřování pacientů s MRSA
- Některé kmeny jsou **dobře citlivé na jiná antibiotika**, pouze část kmenů je polyrezistentních

Zlatý stafylokok



MRSA – přístup k výskytu

- Protistafylokokové očkování
- Eliminace nosního nosičství zlatého stafylokokka (pouze u indikovaných osob, např. před chystanými operacemi)
- Opatření k redukci infekce žilních vstupů
- Omezení používání dialyzačních kanyl
- Opatření k omezení katetrových infekcí, zejména u pacientů s hemodialýzou a peritoneální dialýzou

Podle www.ndt-educational.org/goldsmithslide.asp



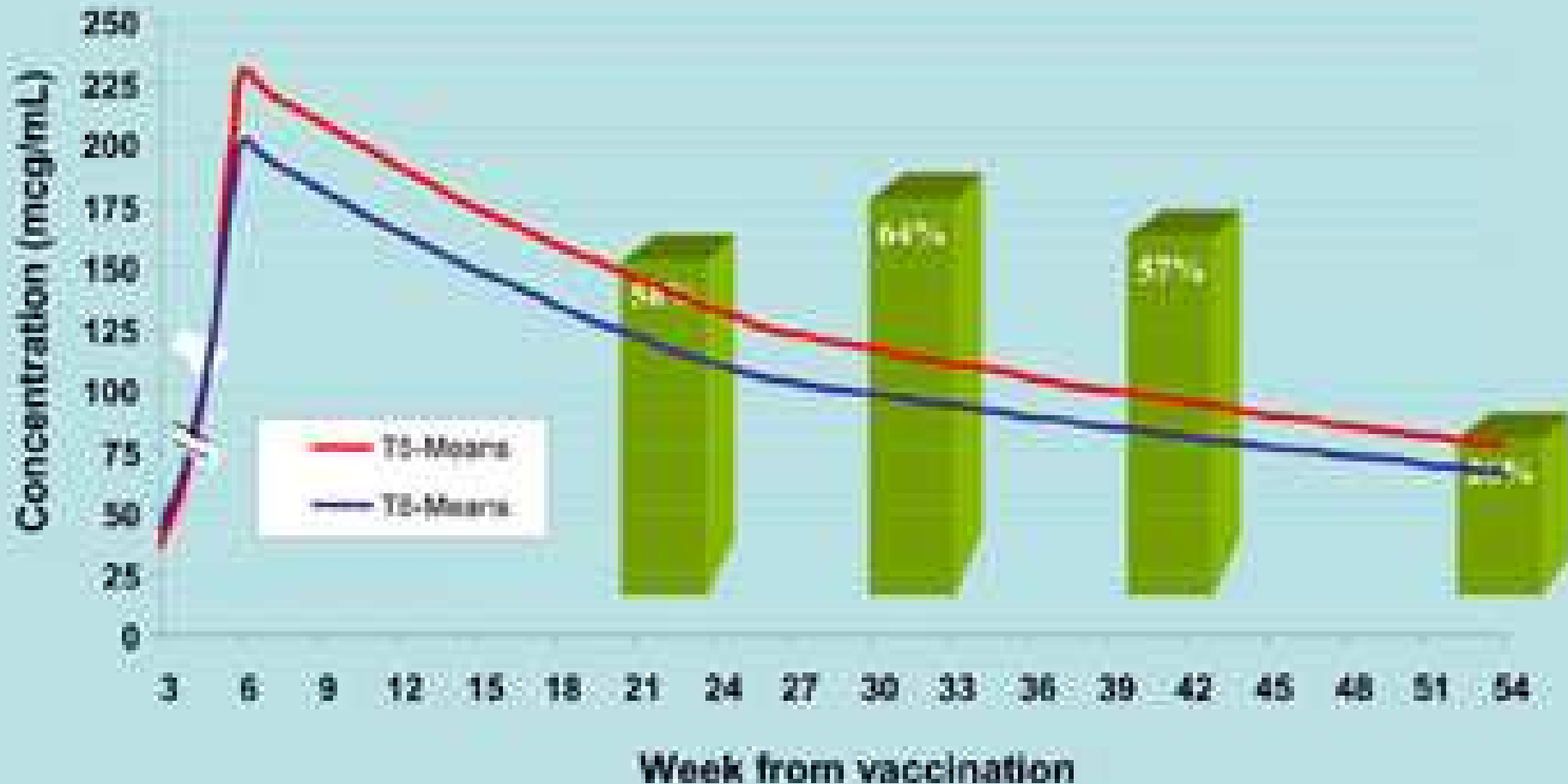
Vakcinace

- Jediná dávka vakcíny signifikantně redukuje riziko bakteriémie v příštích deseti měsících, a to nejvíce u nosních nosičů
- Vakcína je dobře tolerována, a to i u starších a oslabených
- Kromě komerčně dostupných vakcín lze použít i autovakcíny od pacienta

Vakcinace – úspěšnost

85 % of patients responded to the vaccine

www.ndt-educational.org/goldsmithslide.asp

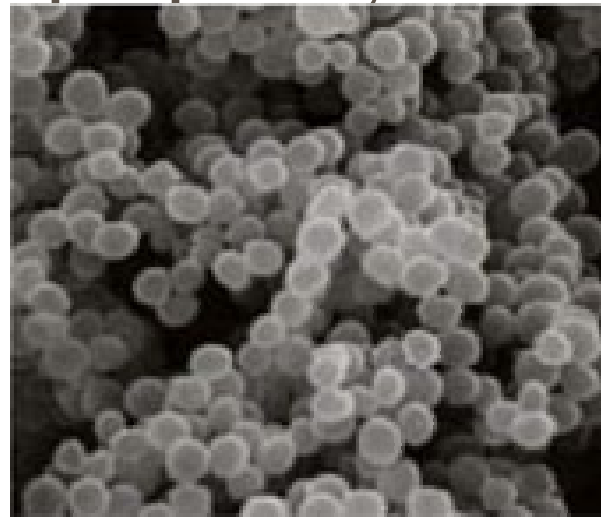


Eliminace nosního nosičství

- Má smysl pouze krátkodobě, např. před výkonem, a nelze použít celkově působící látky
- Eradikace nosního nosičství má jen **omezenou účinnost** a je obvykle jen **dočasná**
- Záleží také **na predispozici té které osoby být nosičem** (trvalým, či jen přechodným)
- Provádí se **lokálními antiseptiky**, především **mupirocinem**
- Dobré výsledky má použití extraktů z medu včel, pasoucích se na jisté australsko-novozélandské bylině

Prevence infekce žilních vstupů

- I při ošetřování žilních vstupů lze použít lokální antibiotika (antiseptika), např. mupirocin, ale též např. jodové preparáty apod.



Omezení katetrových sepsí

- **Proplachování hemodialyzačních katetrů** např. směsí gentamicinu s heparinem či gentamicinu s citrátem („antibiotic lock“)
- Používání katetrů **napuštěných určitým antibiotikem**
- Spolupráce mikrobiologů a makromolekulárních chemiků při vývoji **nových plastů**, které nepodporují tvorbu biofilmu
- Při výběru nových katetrů by měl spolupracovat i mikrobiolog (na Homolce to takto funguje)

Hlášení a identifikace kmene

- Všechny suspektní kmeny MRSA musí být pečlivě ověřeny a v případě positivity se **hlásí** jednak na oddělení, jednak ústavním epidemiologům
- Součástí komunikace mikrobiologie s oddělením je konzultace vhodná a dostatečně dlouho trvající **léčby infekce** (jde-li o infekci a ne jen kolonizaci)
- V případě výskytu kmene MRSA na oddělení se přistupuje k zavedení opatření, jejichž cílem je **zamezit přenesení infekce na další pacienty**

Opatření na oddělení



www.daikoh.net/service/creansysytem.html.

Čím léčit?

- U komunitních kmenů MRSA lze použít i ta **nebetalaktamová antibiotika**, na která je kmen in vitro citlivý (makrolidy, tetracykliny, ko-trimoxazol)
- U polyrezistentních kmenů je nutno použít **glykopeptidová antibiotika** (vankomycin, teikoplanin). S tím také souvisí požadavek nepoužívat tato antibiotika zbytečně, aby zůstala zachována citlivost alespoň na tato antibiotika
- U rezistence na glykopeptidy, či jejich kontraindikace z důvodu stavu pacienta lze použít **linezolid** či některé z dalších nových antibiotik



Nová antibiotika

- Streptograminová kombinace quinupristin/daflopristin (Synercid)
- Lipopeptid daptomycin
- Nové glykopeptidy – oritavancin, dalbavancin
- Glykolipodepsipeptid – ramoplanin

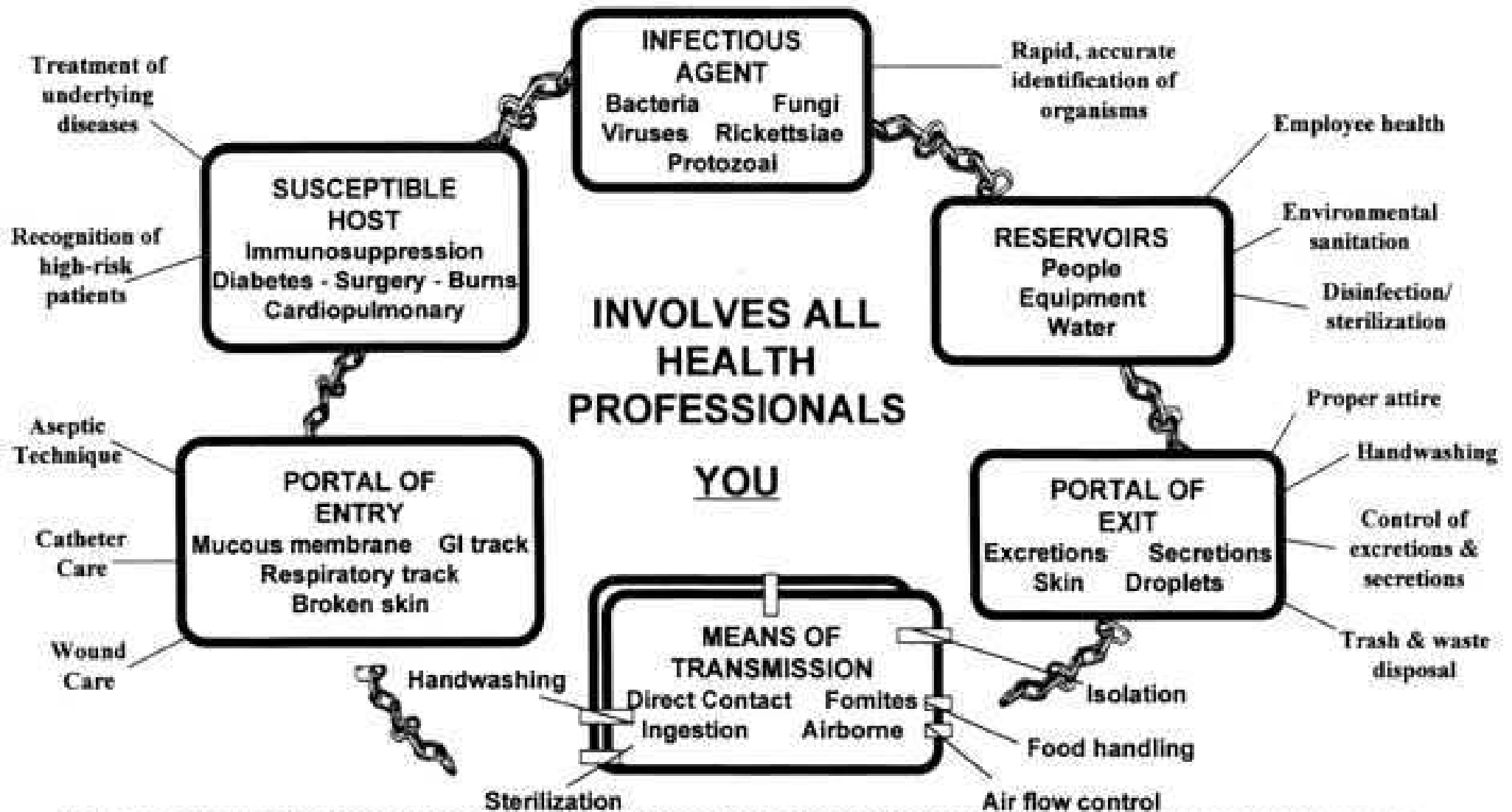
U glykopeptidů a jim příbuzných látek lze ale očekávat vývoj rezistence i v souvislosti s užíváním stávajících glykopeptidů



Hygienická pravidla

- Nutno **přerušit řetězec nákazy**
- Izolace pacienta **nesmí znamenat přerušení jeho společenských kontaktů** (etické zásady!)
 - návštěvy ovšem musí stejně jako personál dodržovat pravidla bariérového kontaktu
- Existuje **doporučný postup pro MRSA**, který je dostupný na www.cls.cz, přičemž jednotlivá zdravotnická zařízení zpravidla mají svoje lokalizovaná pravidla

BREAKING THE CHAIN OF INFECTION



Jak si mýt ruce

Technika mytí
rukou je neobyčejně
podstatnou částí
prevence výskytu
MRSA a NN vůbec

<http://www.labor28.de/igel/mrsa.html>



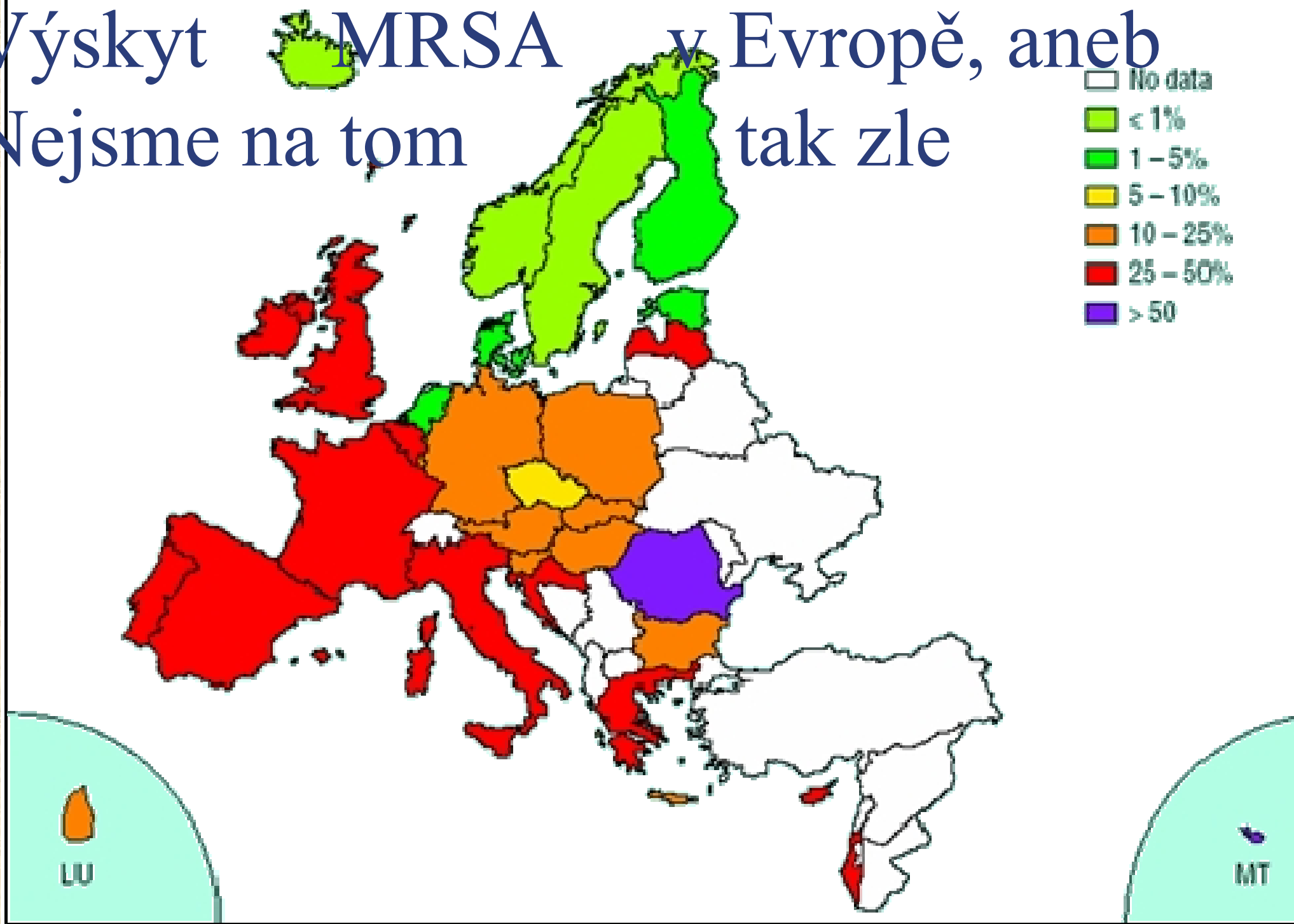
Vyšetřování na MRSA

- U indikovaných pacientů se odebírá zpravidla **výtěr z nosu a stěr z perinea**, případně též z rány či jiného místa (tracheostomie apod.), kde lze předpokládat přítomnost MRSA
- U takovýchto pacientů se také zpravidla provádí pravidelný **screening během celé hospitalizace**
- **Indikovaní pacienti** = pacienti, kteří měli MRSA, přicházení z oddělení, kde se MRSA vyskytla, nebo přicházejí k provedení rizikové operace (pak není ani nutná „nebezpečná anamnéza“)

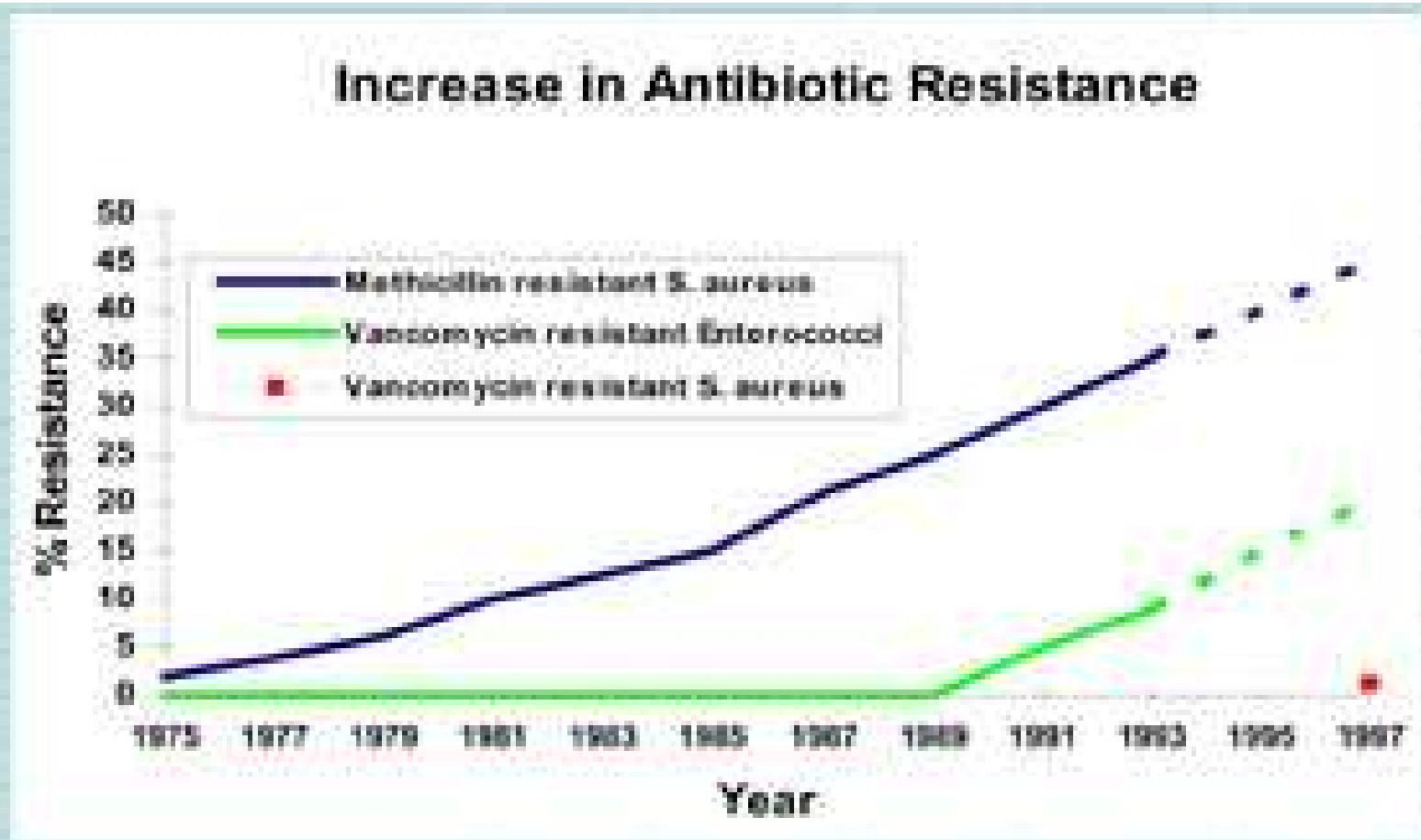
Management nemocnice a MRSA

- V rámci nemocnice musí být vytvořen **system**, který dopředu určuje postupy ve všech situacích souvisejících s možným výskytem MRSA
- Zpravidla existují dva týmy
 - **koncepční tým** (který zahrnuje ředitelství nemocnice, vedení oddělení či klinik apod.): určují dlouhodobé trendy a směřování opatření sloužících k potlačení MRSA a nozokomiálních infekcí vůbec
 - **výkonný tým** (epidemiolog, mikrobiologové, „styční důstojníci“ klinik) – řeší konkrétní aktuální případy

Výskyt MRSA v Evropě, aneb Nejsme na tom tak zle



Od MRSA k VRE a VRSA



MMWR (1993) 42:30:597-599

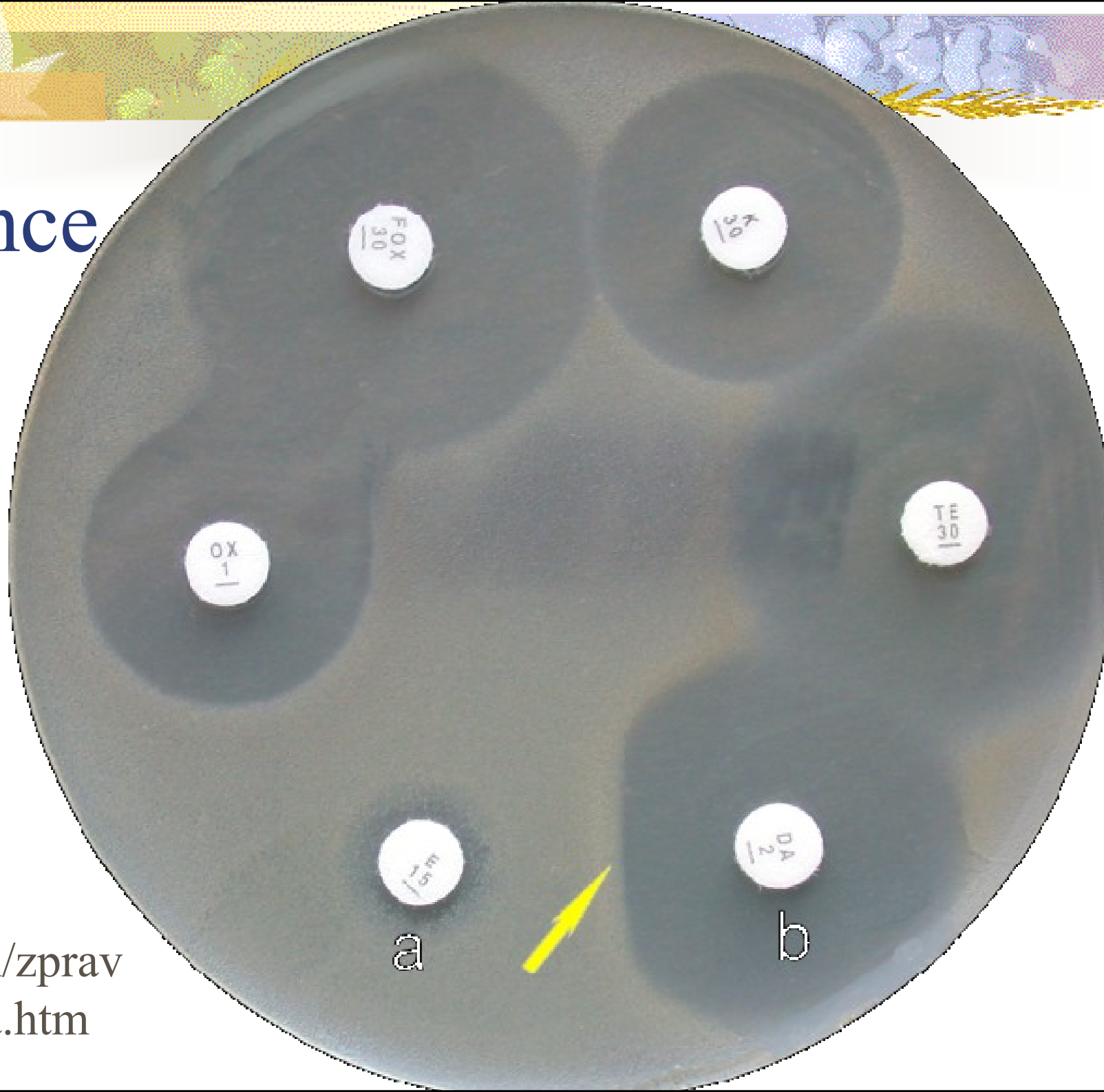
Panillo, A.L., (1992) Infection Control and Hospital Epidemiology 13/10:582-586



VISA a VRSA

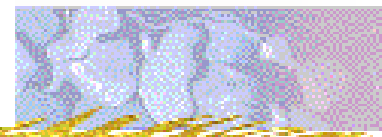
- Objevují se od **roku 1997**
- Zatím pouze jednotlivé případy, zejména v USA
- Geny pro rezistenci získávají zřejmě **od enterokoků**
- Nelze podcenit, i když se zatím nevyskytují
- Řešení: **ponechat glykopeptidy jako rezervní antibiotika pro indikované případy**

MLS_B rezistence



www.szu.cz/cem/zpravy/zpr0306/klinda.htm

Charakteristika MLS_B rezistencí



- Jde o společnou rezistenci k **makrolidům, linkosamidům a streptograminu B.**
- Týká se **stafylokoků**, ale podobné rezistence lze pozorovat také u různých druhů **streptokoků**
- Ne každý kmen rezistentní na erytromycin má tuto společnou rezistenci. Zejména komunitní kmeny zlatých stafylokoků mívají často jen izolovanou rezistenci na erytromycin
- V některých případech jde o **indukovaný typ rezistence**: erytromycin indukuje rezistenci na linkomycin či klindamycin. V tom případě by se neměl použít ani jeden z nich.

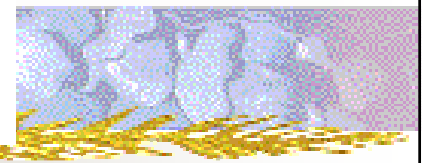
Průkaz MLS rezistence „D-testem“



Širokospektré betalaktamázy (ESBL)



ESBL – širokospektré betalaktamázy

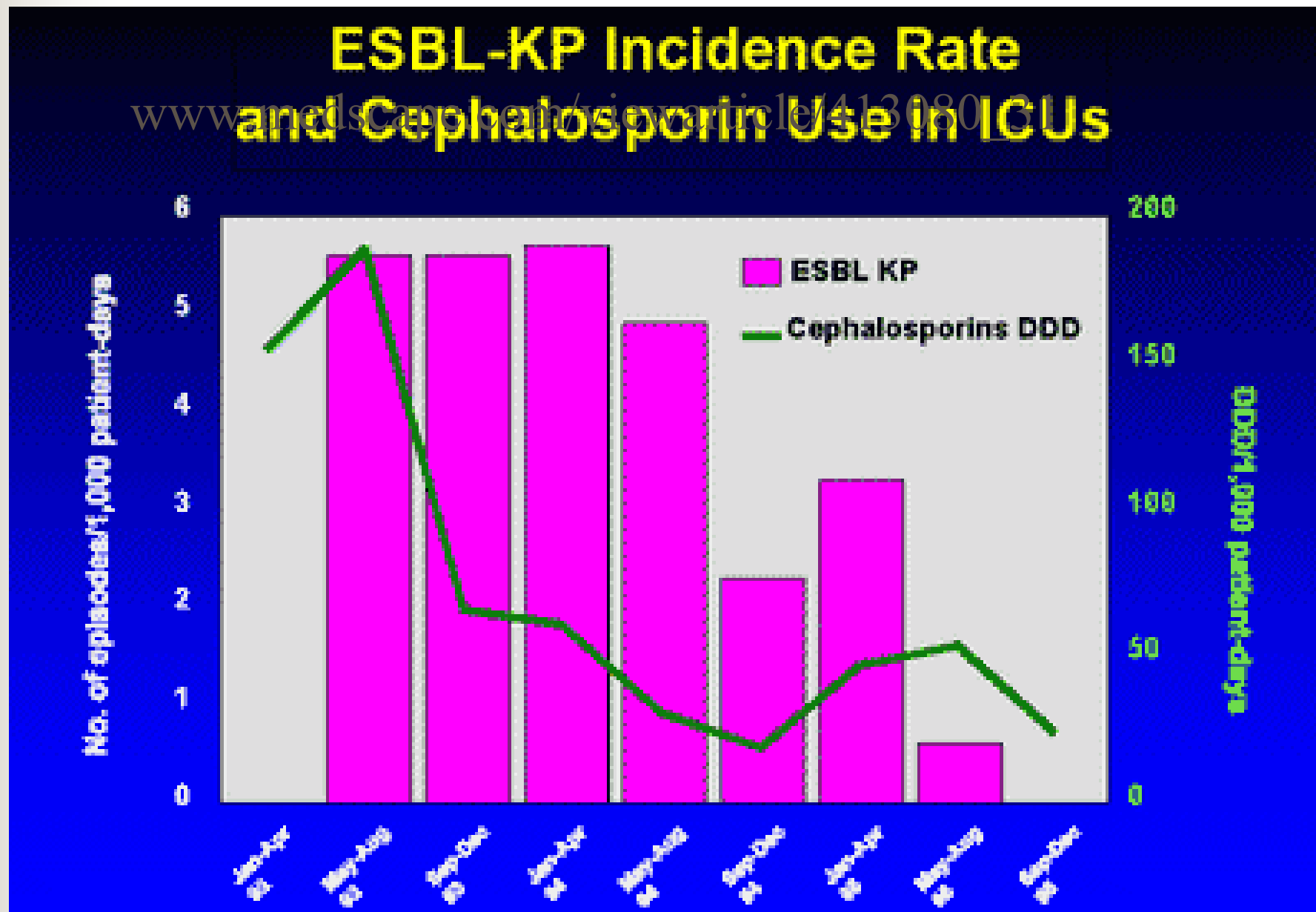


- **Betalaktamázy TEM, SHV, CTX apod.**
 - Vyskytují se především u enterobakterií: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, ale mohou být i u nefermentujících tyčinek
 - Existuje jich mnoho typů
 - geny pro ně jsou uloženy v plasmidech, mutace jsou časté, vznikají stále nové varianty
 - z betalaktamů zůstávají citlivé karbapenemy
- **Metalobetalaktamázy**
 - Vyskytují se u G- nefermentujících bakterií
 - štěpí i karapenemy
 - zbývají citlivé monobaktamy (aztreonam)
 - málokdy u enterobakterií

Induktory a selektory betalaktamáz

- Tvorba některých betalaktamáz může být **indukována** používáním určitého antibiotika (induktoru). Příkladem induktoru je **ko-amoxicilin**
- Nebezpečnější než induktory jsou však **selektory**: poměrně účinná antibiotika, která vyhubí citlivou část populace, a zůstanou pouze odolné, polyrezistentní kmeny. Příkladem jsou **cefalosporiny třetí generace**. Pokles jejich používání vedl ve všech nemocnicích k poklesu výskytu ESBL pozitivních kmenů.

Spotřeba cefalosporinů a ESBL

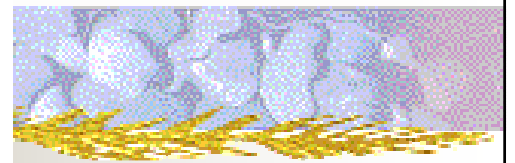




Aktuální situace

- V nemocnici u sv. Anny jsou bohužel **velmi běžné**. Lokálně se jejich **výskyt na určitých klinikách či odděleních daří omezit**, obecně se však stále vyskytují velmi často
- Časté na **urologii, interně, ARK** – často nozokomiální a chronické (lze se pokusit o přípravu autovakcíny)
- Před několika lety byly vzácné, poté nástup ESBL-producentních klebsiel. Nyní již i *E. coli* a řada dalších enterobakterií

Laboratorní průkaz ESBL



- **Pomocí čtyř disků:** cefotaximu (1) a ceftazidimu (2), cefotaximu s klavulanátem (3) a ceftazidimu s klavulanátem (4)
- Rozdíl mezi velikostí zóny „nekrytých“ cefalosporinů (1, 2) a „krytých“ (3, 4) musí být **více než 5 mm**



Porovnáváme
1 s 3 a 2 s 4

Foto: O. Z.



Zjištění produkce ESBL při běžném testování citlivosti mikrodilučním testem

- Testy jsou záměrně uspořádány tak, aby **ko-amoxicilin byl obklopen mohutnými betalaktamovými antibiotiky** (aztreonam, cefotaxim).
- V místě, kam difundoval jak např. aztreonam, tak i kyselina klavulanová z ko-amoxicilinu, vzniká charakteristické **čočkovité projasnění růstu mikroba.**

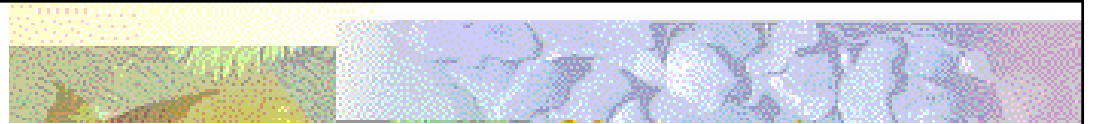
www.labmed.cn

Čočkovité projasnění



www.labmed.cn/Article/wshw/200509/2992.html

Terapie a prevence



Terapie:

- Meropenem, imipenem, ertapenem, aminoglykosidy – jsou-li citlivé,
- Cefalosporiny 4. generace či laktamáz se nedoporučují)
- Náklady na tuto léčbu jdou do desítek tisíců/den

Prevence:

- Obdobná jako v případě MRSA – obecná opatření, vedoucí ke snížení rizika nozokomiálních nákaz
- Cílená léčba neširokospektrými antibiotiky
- Případně screening střevního nosičství (není běžné)

Definice antibiotické politiky

Převzato z přednášky prim. Jindráka z Nemocnice na Homolce pro studenty 2. LF UK v rámci výuky farmakologie

- Antibiotická politika je souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání antibiotik ve smyslu účinné, bezpečné a nákladově efektivní léčby a profylaxe, s cílem maximálního omezení vzestupu antibiotické rezistence.
- klinická účinnost (klinické vyléčení)
- mikrobiologická účinnost (mikrobiologické vyléčení)
- klinická bezpečnost (eliminace nežádoucích účinků)
- epidemiologické bezpečnost (eliminace epidemiologických rizik)
- nákladová efektivita (vyvážený poměr přínos – náklady)

Principy antibiotické politiky

Převzato z přednášky prim. Jindráka z Nemocnice na Homolce pro studenty 2. LF UK v rámci výuky farmakologie

- omezení používání antibiotik na léčbu infekcí
- trvalé zvětšování prostoru cílené léčby na úkol empirické
- eliminace nevhodné a chybně indikované léčby
- eliminace chybné volby antibiotika
- eliminace chybného dávkování a délky podávání

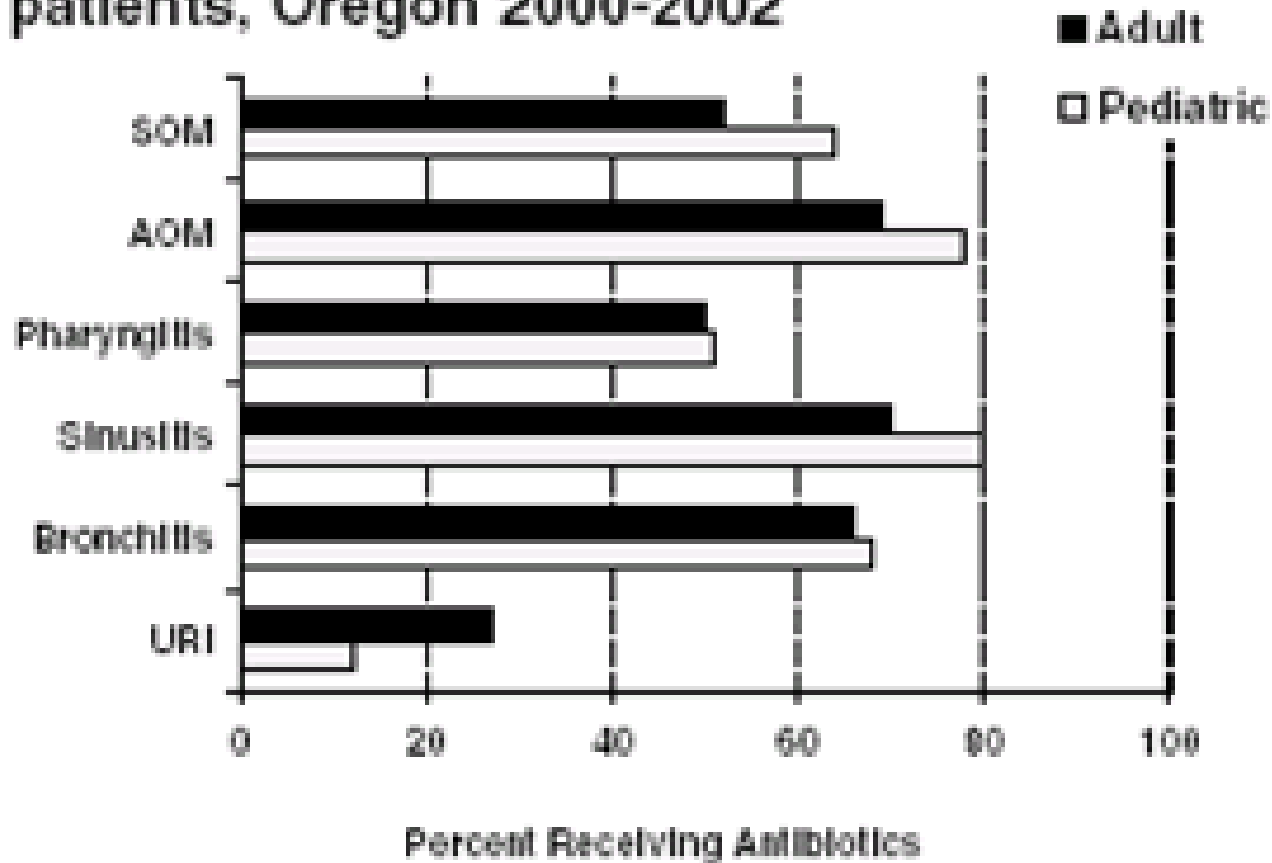
Tolik pan primář Jindrák, další rozvinutí jednotlivých bodů už je moje 😊

Omezení používání antibiotik

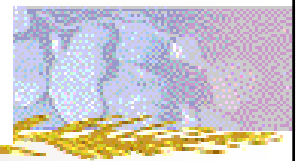
- používání antibiotik u virových infekcí
- používání antibiotik u neinfekčních onemocnění
- používání antibiotik z rozpaků, „protože je to zvykem“, „protože to chce pacient“
- používání „profylaxe“ tam, kde to není indikováno a kde o žádnou profylaxi nejde
- používání celkových antibiotik k lokální léčbě, často tam, kde vůbec není léčba indikována

Procento pacientů, kteří v Oregonu 2000 – 2002 dostali antibiotika – zřejmě stále příliš mnoho

Proportion of visits resulting in antibiotic prescription in Medicaid fee-for-service patients, Oregon 2000-2002



Zvětšování prostoru cílené léčby



- Cílená léčba by měla být pravidlem např. u cystitid či faryngitid
- Na druhou stranu je třeba vyhnout se „cílené“ léčbě na základě chybné diagnostiky (léčba sinusitidy dle výsledku výtěru z nosu, léčba pneumonie podle výsledku výtěru z krku)

Cílená léčba mimo jiné znamená omezení nadužívání širokospektrých preparátů – ty by měly zůstat vyhrazeny pro iniciaální léčbu akutních stavů, popř. cílenou léčbu infekcí způsobených polyrezistentními kmeny

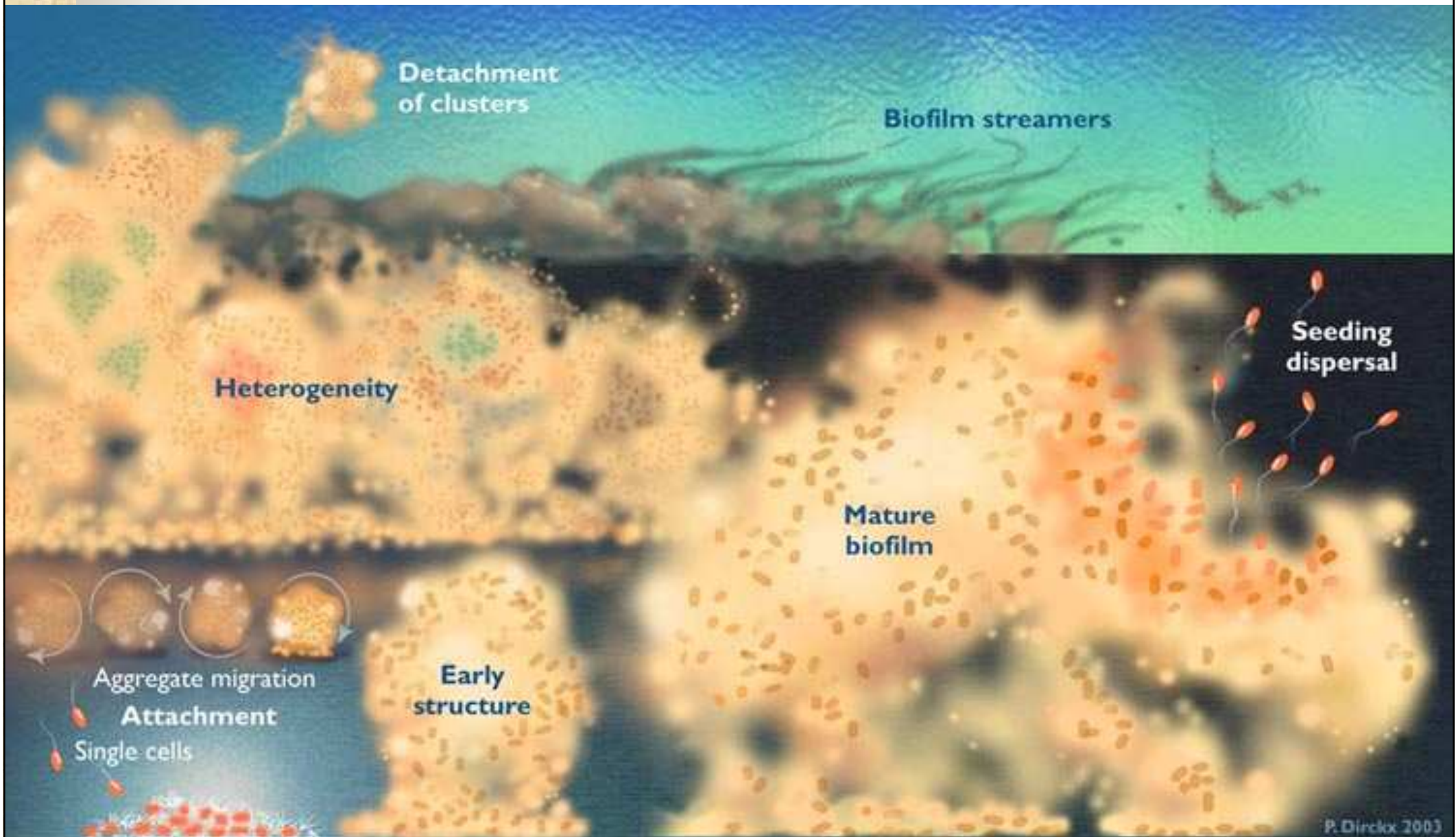
Omezení nevhodné a chybně indikované léčby

- Příklady:
- léčba **rhinitidy**, třeba proto, že se vyskytl hlenohnisavý sekret
- léčba **bronchitid**, u kterých nic nenasvědčuje tomu, že by neměly být virové
- léčba **průjmových onemocnění** (vyjma specifické indikace)
- léčba **asymptomatických nálezů bakterií** v různých lokalizacích, vyjma specifické případy

Eliminace chybné volby antibiotika

- antibiotikum, které není či nemůže být účinné na zjištěné či předpokládané agens
- antibiotikum, které sice je in vitro účinné, nelze však předpokládat účinnost in vivo, či hrozí vznik rezistence při terapii (stafylokoky – chinolony)
- antibiotikum, které je in vitro účinné, avšak jeho distribuce v organismu vylučuje dostatečný průnik do místa infekce (linkomycin u uroinfekcí)
- antibiotikum účinné na planktonickou formu, avšak bez účinku na biofilm

Biofilm



P. Dirckx 2003

Eliminace chybného dávkování a délky podávání

- Nutné dodržení intervalu i velikosti dávky
- U antibiotik, jejichž závislá na čase (např. u betalaktamů) je přitom podstatný interval
- U antibiotik, jejichž účinek je závislý na koncentraci (a s přetrvávajícím postantibiotický účinkem – např. aminoglykosidy) je naopak nejpodstatnější dostatečná dávka
- Délka podávání by neměla být nadměrná, a je chybou nevysadit antibiotika, pokud se ukáže, že etiologické agens není účinné

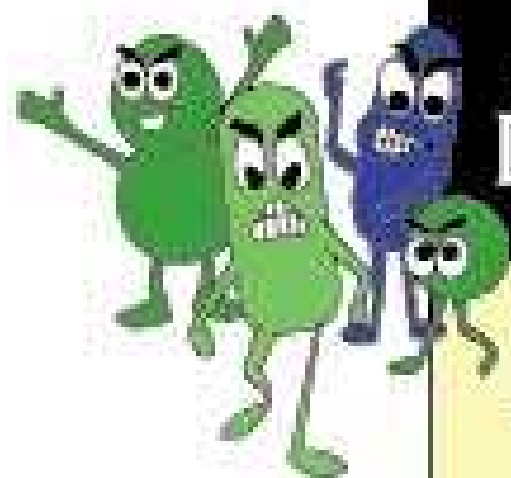


Základní úkoly antibiotických středisek

Převzato z přednášky prim. Jindráka z Nemocnice na Homolce pro studenty 2. LF UK v rámci výuky farmakologie

- Surveillance rezistence v nemocnici a komunitě
- Surveillance používání antibiotik v nemocnici a komunitě
- Konzultační a konsiliární činnost
- Ovlivňování kvality používání antibiotik
- Příprava a inovace směrnic pro používání antibiotik
- Vzdělávací činnost

Je třeba poučit i pacienty

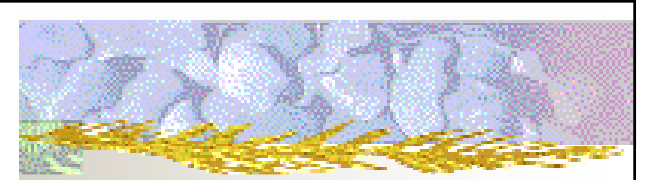


Help Your Antibiotics Do Their Job

- Take as directed
- Finish the full prescription even if you are feeling better
- Help prevent antibiotic resistance



Správná antibiotická praxe



- Navzdory činnosti ČLS, Správná antibiotická praxe je především v rukou **ošetřujícího lékaře** – at' už praktického lékaře, ambulantního specialisty nebo sekundáře na oddělení
- **Regulační a poradenské orgány** (antibiotická střediska, pojišťovny, odborné společnosti při ČLS JEP apod.) mají až druhotné postavení
- Nelze pominout ani **paramedicínské podávání antibiotik** (doma vytvořené zásoby a jejich podávání leckým)

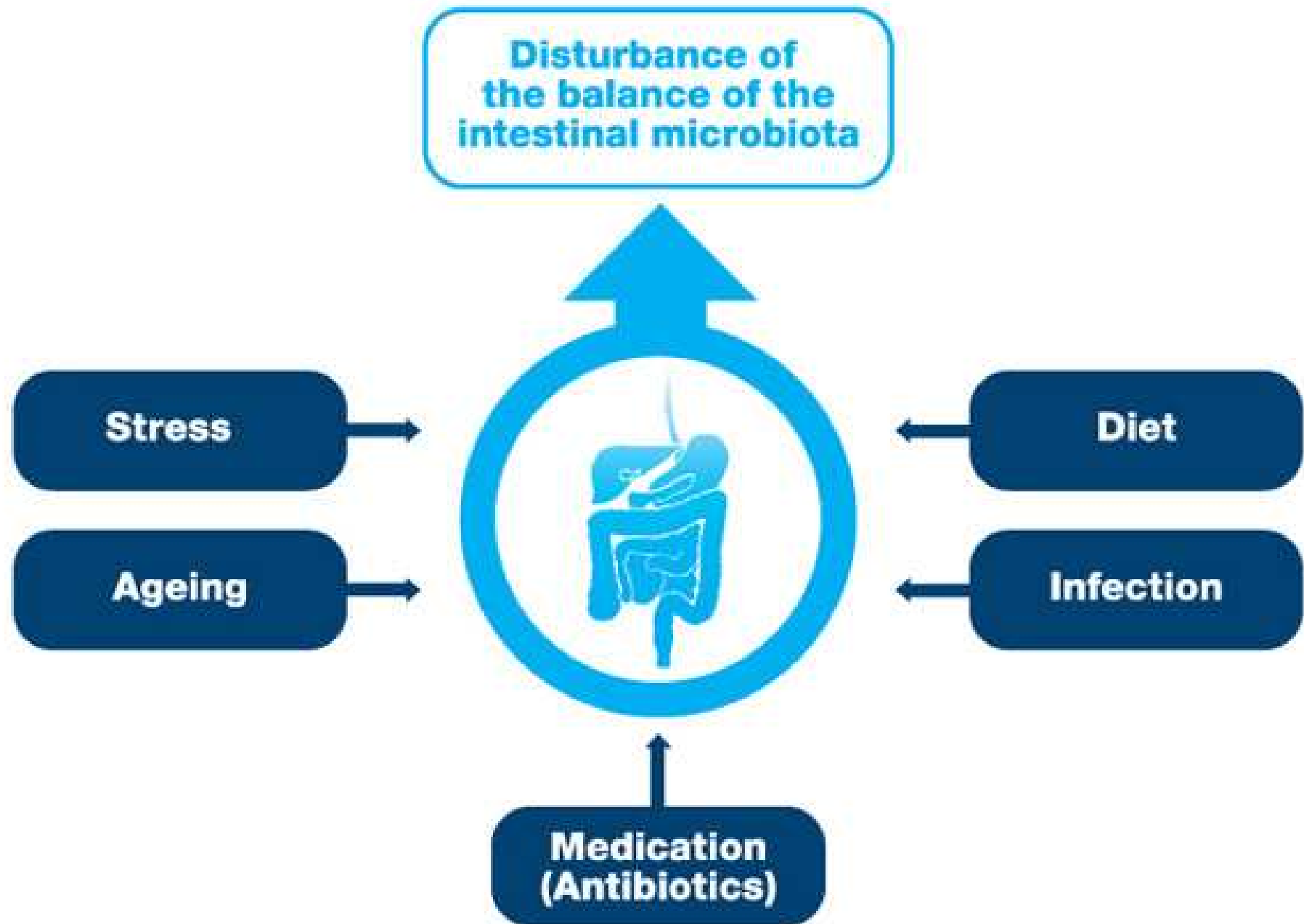
Antibiotická praxe primárního kontaktu

- Nedostatečná standardizace léčebných postupů vede pohřichu k tomu, že léčba je často iracionální a závislá na dojmech, náhodných jednotlivých zkušenostech a (v horším případě) vlivu dealerů firem
- Nyní snaha o zlepšení – vytváření standardních postupů, dostupných mj. na stránkách ČLS JEP; mají ovšem charakter doporučení
- Existují i různé motivační a intervenční programy pro zlepšení situace

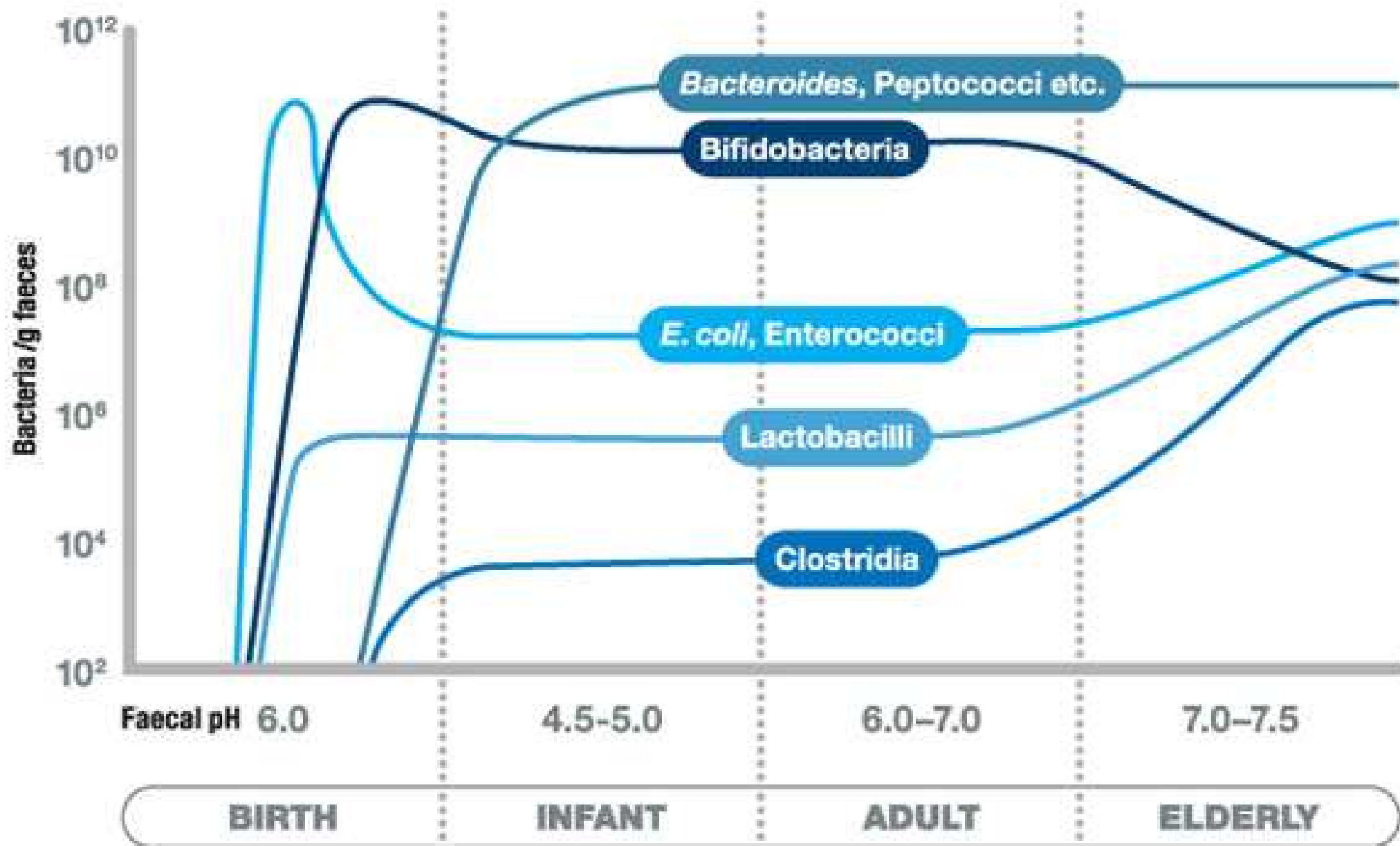
Některé ukázky nesprávné atb praxe

- Použití antibiotika na chorobu, jejíž etiologie je virová, mykotická, neinfekční, případně příliš široce pochopená „prevence“ či „profylaxe“
- Necílené použití atb tam, kde je na místě cílené (výtěr z krku), léčba „nálezu“ tam, kde nalezený mikrob je jen kontaminací nebo bezvýznamnou kolonizací
- Preference atb druhé, třetí či další volby bez důvodu: nadužívání makrolidů, chinolonů, ale i ko-amoxicilinu apod.

Tam, kde má pacient normální mikroflóra,
znamenaají atb často nežádoucí zásah



Mikroflóra je přitom složitý, s věkem se vyvíjející systém...



Individualizace podání atb

- Každé předepsání atb by mělo být individuální, mělo by být použito takové atb a v takovém dávkování, aby to odpovídalo konkrétní situaci daného pacienta
- Nelze objednávat antibiotika „do zásoby, aby na oddělení bylo“

http://www.firstscience.com/home/cartoons/strange-matter-antibiotic-resistance-recruitment_163.html



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

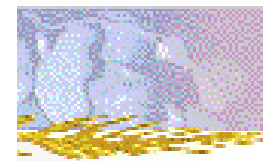
Co tedy může ošetřující lékař dělat?

- Být v kontaktu s aktuálním stavem poznání v oblasti antibiotické terapie, včetně aktuální situace rezistence na atb
- Umět rozlišit situaci, kdy je zbytečná nejen léčba, ale i vyšetřování (např. u nekomplikované rhinitidy) a situaci, kdy je naopak třeba zjistit přesně původce
- Vidět výsledky mikrobiologického vyšetření v kontextu anamnézy, fyzikálního vyšetření a všeho ostatního, zejména zánětlivých markerů (FW, CRP)

Co s tím může dělat mikrobiolog?

- Kontinuální spolupráce zejména s lékaři v nemocnici. V ideálním případě každé podání zejména rezervního antibiotika je konzultováno s antibiotickým střediskem
- V případě lékařů v ambulantní péči se doporučuje selektivní sdělování citlivosti
 - Uvedou se atb první, event. druhé volby
 - Citlivost na další atb se případně sdělí při telefonické konzultaci
 - Vůbec se nesděluje citlivost zjišťovaná z diagnostických důvodů

Význam antibiotických středisek



- Jsou zřizována při větších mikrobiologických odděleních
- Snaží se o stálou spolupráci se všemi odděleními, vytváření pravidel pro profylaxi, popř. necílenou léčbu
- Poskytují konzultaci v případě konkrétních pacientů
- V případě tzv. vázaných antibiotik potvrzují jejich předepsání (dnes elektronický systém + telefon)

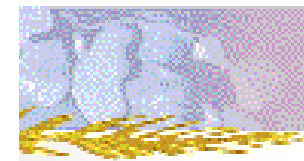
Formálně vzato, nepovolují možnost předepsat atb, ale jeho úhradu pojišťovnou – riziko



Preskripční omezení

- Platí nejen pro antibiotika
- Omezují předepsání určitých léčiv na nositele určité odbornosti
- V některých případech je přímo stanoveno nutné schválení atb střediskem
- Interní preskripční omezení „navíc“ mohou platit např. v rámci určité nemocnice (z důvodů medicínských i ekonomických)

Ekonomika antimikrobiální léčby



- Oblast antimikrobiální terapie má i jednu **výhodu**. V mnoha jiných oblastech je účinná a komfortní léčba drahá, levná léčba může být medicínsky horší
- U antibiotik zpravidla platí, že **medicínské hledisko** (volit cíleně preparát s úzkým spektrem účinku, neselektující rezistentní kmeny) je také **ekonomicky výhodné** – tyto klasické preparáty bývají (levná) generika

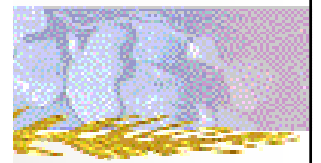
Problém je jen to, že je nehce nikdo vyrábět



Globálně ekonomický pohled

- Lidstvo utrácí nemalé prostředky za farmaceutický výzkum v oblasti antimikrobiálních látek
- Potřeba mít nové látky je dána mimo jiné i stoupající neúčinností starých preparátů, a ta je zase často důsledkem nesprávné antibiotické praxe
- Na správné antibiotické praxi se ušetří!!!

Nezávislost pohledu na atb problematiku



- V oblasti antimikrobiální terapie je silný tlak producentů antibiotik
- Výrobci mají i své studie, popř. studie jimi iniciované a sponzorované. Jejich výsledky nejsou přímo zmanipulované, jsou jen postavené tak, „aby ukázaly to, co se chce, aby ukázaly“
- Poradenské a regulační složky, ale pokud možno i primární péče, se musí od těchto vlivů co nejvíce oprostit



Další nežádoucí vlivy

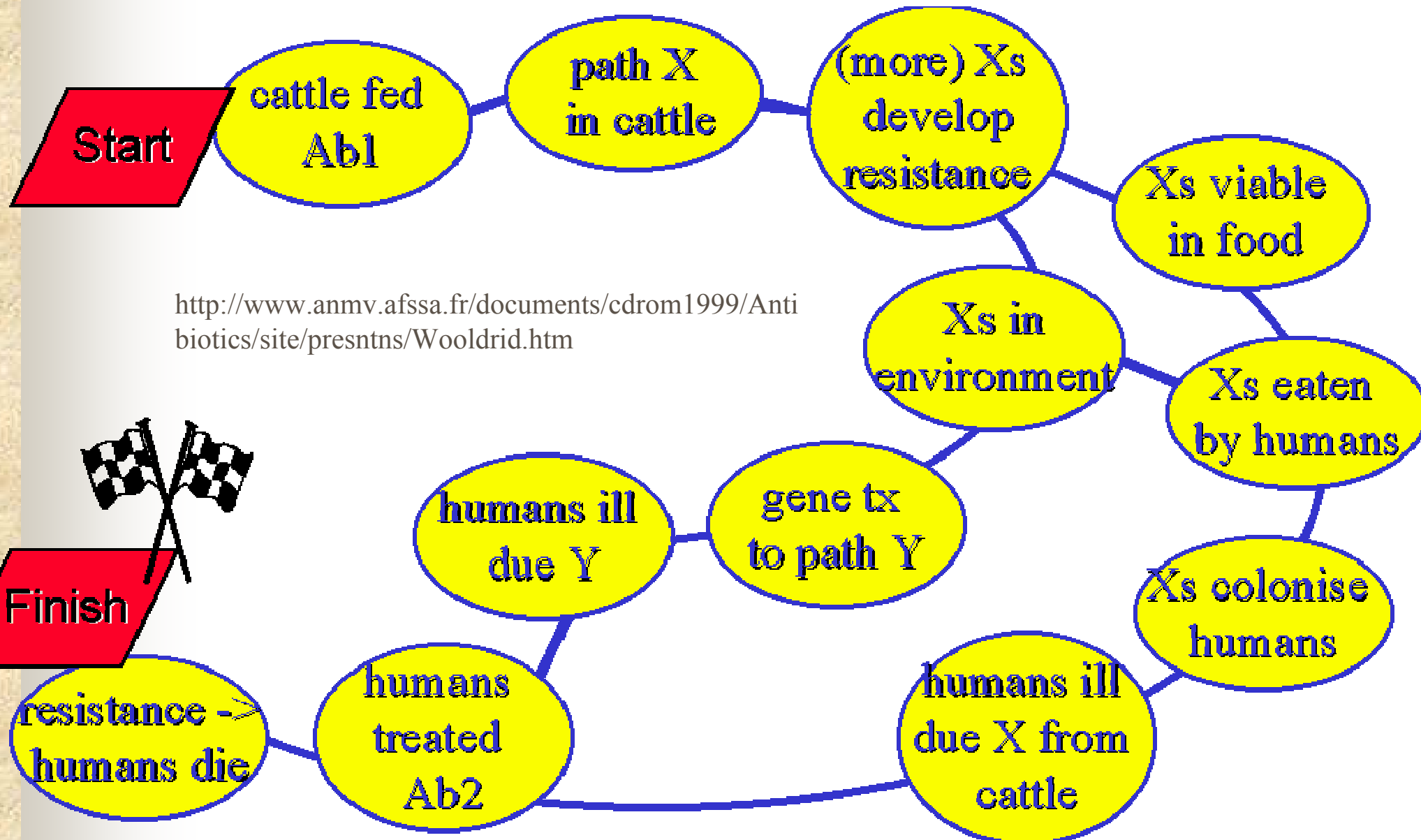
- Automatizace mikrobiologické diagnostiky a snaha ji včlenit do celkového rámce laboratorního komplementu (s biochemií, hematologií a dalšími) posiluje nežádoucí mechanický pohled na mikrobiologickou diagnostiku
- Pokud se přikročí k jisté míře integrace (např.: společné PCR pracoviště pro genetiku, mikrobiologii i jiné), je nutno, aby interpretační proces byl v rukou zkušeného mikrobiologa



Spolupráce s veterináři

- Problémem při komplexním řešení atb rezistence je také veterinární používání antibiotik
- Ještě před nemnoha lety se antibiotika používala u zvířat i z jiných než terapeutických důvodů. To je nyní přinejmenším v EU zakázáno
- Připouští se tedy jen terapeutické použití atb u zvířat, a to pokud možno použití takových atb, která se nepoužívají u člověka. Ovšem s ohledem na zkřížené rezistence to nemusí být dostatečné

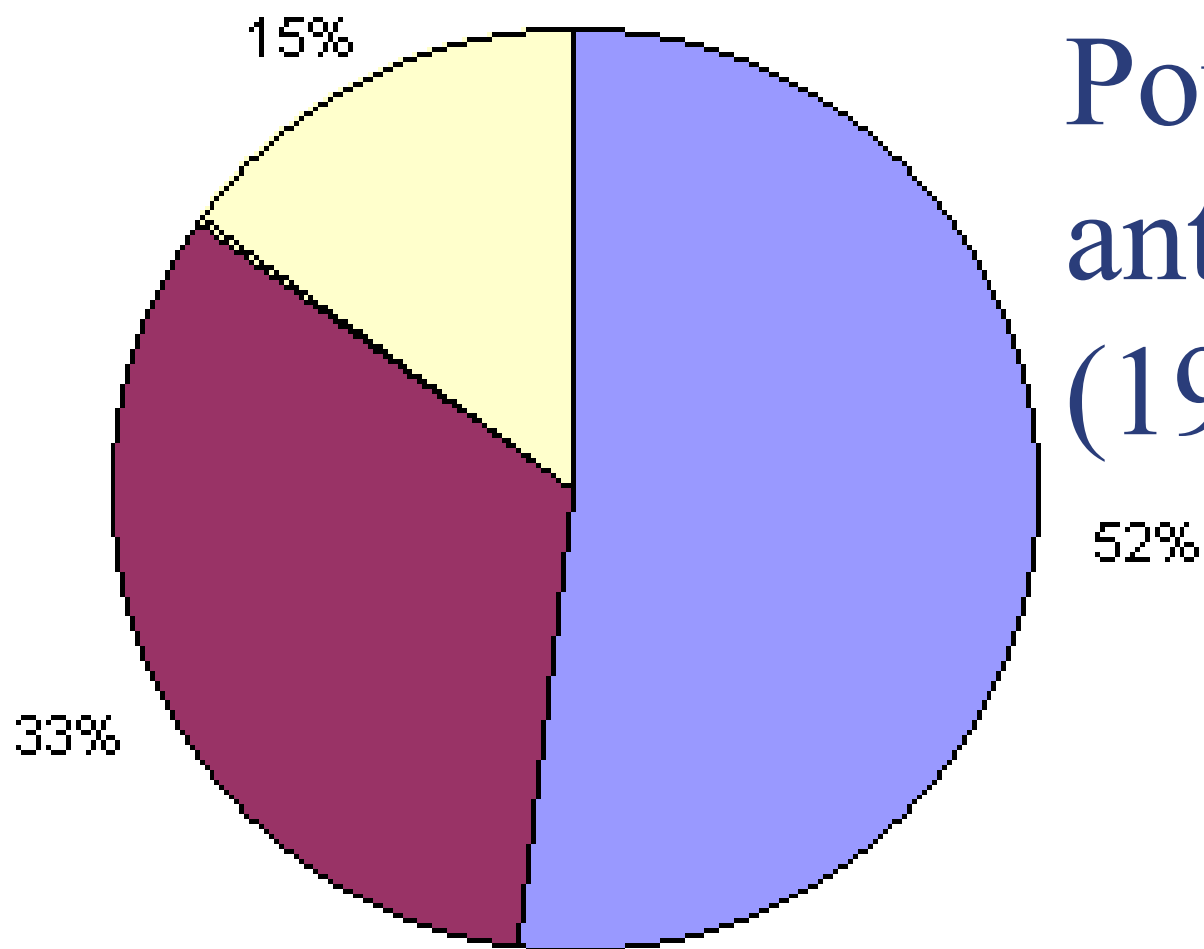
Rizika přenosu rezistence z veterinárních kmenů na lidské





<http://www.time.com/time/covers/1101020121/antibiotics.html> (autor Roberto Parada)

Používání antibiotik v EU (1997)



- Human use (general practice and hospitals)
- Animal therapeutic use
- Animals (as feed additive antibiotics)

Logo belgického výboru pro koordinaci
antibiotické politiky moudře obsahuje i
koňskou hlavu



Testování reziduí antibiotik v potravinách



Děkuji za
pozornost

Příště budeme pokračovat
povídáním o molekulárních
metodách a o pokusu na
zvířeti

