

Úvod do antimikrobiální terapie 1

MUDr. Renata Tejkalová
Antibiotické středisko FNUSA 2.3.2010



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně



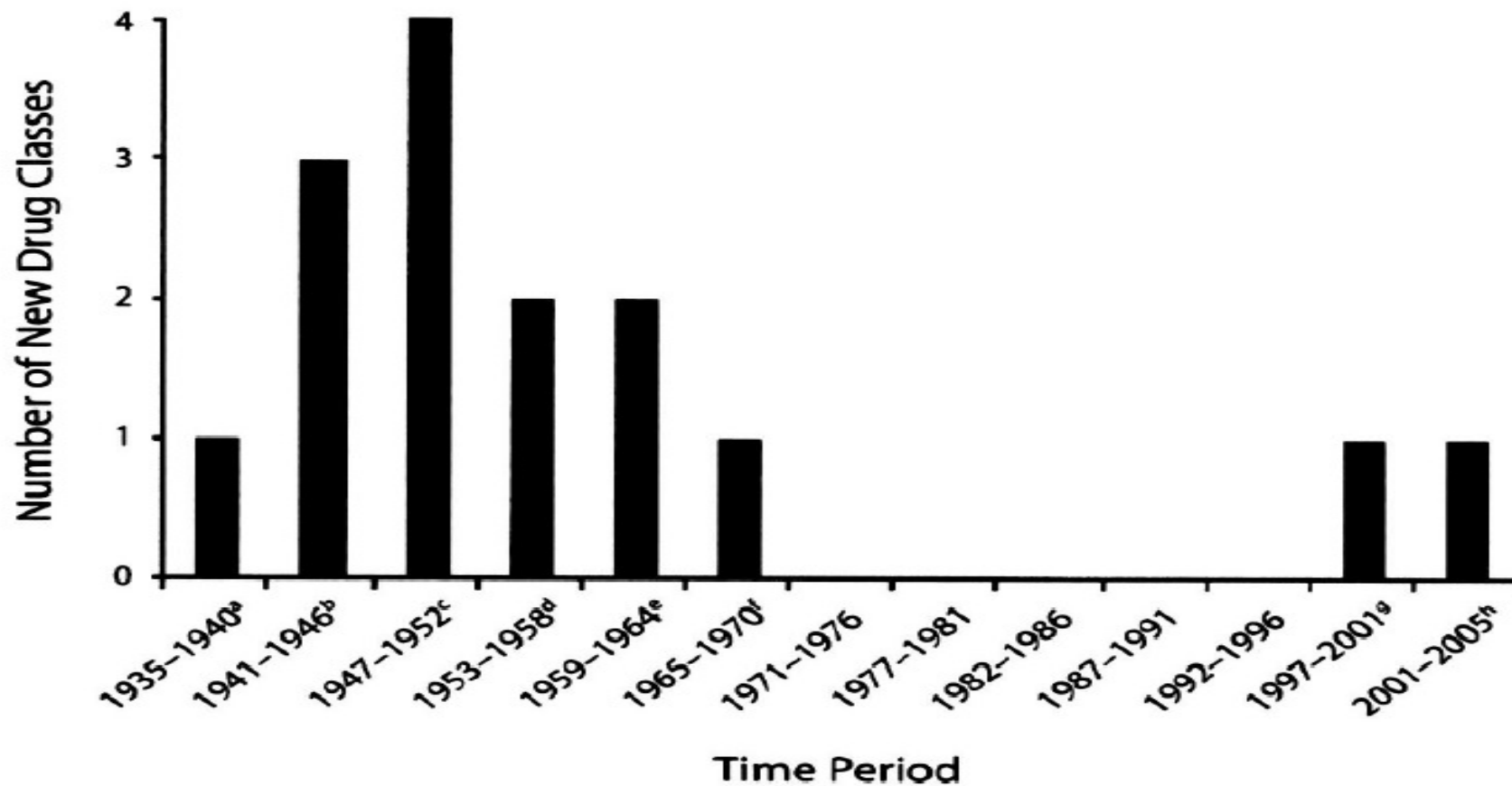
Narůstající bakteriální rezistence

- Závažný celosvětový **problém** (aktivity **ECDC** (European Centre for Disease Prevention and Control) a **WHO**)
- **Doporučení pro členské země Evropské unie zavedení Národních programů s cílem zabránit dalšímu vzestupu ATB rezistence omezením nadužívání ATB a opatřeními zabráňujícími šíření multirezistentních kmenů** (multisektorový charakter, oblast humánní i veterinární)
- **Multirezistentní kmeny** původci závažných infekcí i pouhá kolonizace (**často zbytečná aplikace antibiotik**)
- Situace na počátku 21.století je natolik hrozivá, že je současná doba často označovaná jako „**postantibiotické období**“
- Vývoj nových antibiotik zaostává



Narůstající bakteriální rezistence

- Závažný celosvětový problém, **multifaktoriální jev**, nelze ovlivnit aktivitami izolovanými v místě ani čase
- Výskyt multirezistentních kmenů se liší geograficky, podle typu zdravotnického zařízení, typu péče, typu populace a mění se v čase
- Zvyšuje morbiditu i mortalitu, prodlužuje dobu hospitalizace zvyšuje náklady na léčbu
- **Vývoj nových antibiotik zaostává**



^a Sulfanomides.

^b Penicillins, aminoglycosides, cephalosporins.

^c Chloramphenicol, tetracyclines, macrolides, lincosamides, streptograms.

^d Glycopeptides, rifamycins.

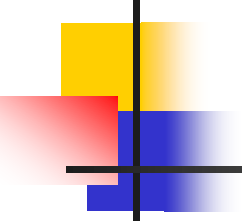
^e Nitroimidazoles, quinolones.

^f Trimethoprim.

^g Oxazolidinones

^h Lipopeptides.

FIGURE 1—Number of new drug classes introduced between 1935 and 2005.



**Antibiotická rezistence se stala zdravotnickou
prioritou pro české předsednictví EU**
(1.1.2009-30.6.2009)

18.11.- Evropský antibiotický den- EAAD (European
Antibiotic Awareness Day)



Česká republika

Lokální úroveň - **ATB střediska (AS)** -85% populace (nejvíc v Evropě)

Národní úroveň - **Pracovní skupina pro monitorování ATB rezistence** (PSMR)- vedoucí AS, koordinátor NRL pro ATB CEM (Centrum epidemiologie a mikrobiologie) SZU

ČLS JEP - **Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP)** – koordinuje mezioborové **Doporučené postupy pro používání ATB** a kontrolu ATB rezistence (mezioborová spolupráce odborných společností ČLS JEP). <http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

MZ – pracovní skupina (mikrobiologie, farmakologie, infekčního lékařství, klinické disciplíny a veterinárního lékařství) pro přípravu **Národního programu ATB politiky (NAP)**- (na doporučení expertů WHO a ECDC)

Akční plán Národního programu ATB politiky 2006,2007:

- Intervence ve prospěch snížení rezistence k chinolonům
- Plošná intervence ve prospěch zlepšení antibiotické preskripce v primární pediatrické péči
- Vzdělávací intervence ve prospěch kontroly výskytu MRSA

Akční plán Národního programu ATB politiky 2008,2009:

- ATB rezistence a organizace **ATB středisek**, legislativa ,kontrola šíření **multirezistentních mikroorganismů**)



Priority Národního programu antibiotické politiky

- Vycházejí z doporučení obsažených v základních dokumentech WHO a EU
- **Surveillance ATB rezistence** – PSMR (vedoucí AS), centrální pracoviště NRL pro ATB CEM SZU, od r. 2000 nezávislý Evropský projekt antibiotické rezistence (**EARSS**)- *Ve FNUSA od 1.1. 09 čtvrtletní statistika vybraných rezistentních kmenů, nová směrnice*
- **Surveillance spotřeby ATB** v ČR špatná dostupnost, svázaná administrativou, rutinní surveillance spotřeby ATB neexistuje, data nedostupná, proto nelze spolupracovat v projektu Evropské surveillance antibiotické rezistence (ESAC) *Ve FNUSA od 1.1. 09 ke čtvrtletní statistice spotřeba ATB po klinikách*
- **Ovlivňování kvality používání ATB** – cíl: střídání používání, optimalizace ATB terapie i profylaxe, omezování rizika vzestupu ATB rezistence. **Doporučené postupy**-mezioborová spolupráce odborných společností na půdě CLS JEP. Koordinátor je SKAP CLS JEP *<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>*
- **Vzdělávání** odborné i laické veřejnosti *Ve FNUSA přednášky na klinikách 1x ročně*
- **Kontrola šíření rezistentních mikroorganismů** – mezioborové Pracovní skupiny pro NI *Ve FNUSA od 1.1. 09 tým pro NN schůzky 1x za čtvrt roku*

Doporučené postupy (ČLS JEP)

(vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR)

<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

- Konsensus používání antibiotik I. **Penicilinová antibiotika.**
- Konsensus používání antibiotik II. **Makrolidová antibiotika**
- Konsensus používání antibiotik III. **Chinolony**
- Doporučený postup pro antibiotickou léčbu **komunitních infekcí ledvin a močových cest** v primární péči
- Doporučený postup pro kontrolu výskytu kmenů *Staphylococcus aureus* rezistentních k oxacilinu (**MRSA**) a s jinou nebezpečnou antibiotickou rezistencí ve zdravotnických zařízeních
- Doporučený postup pro antibiotickou léčbu **komunitních respiračních infekcí** v primární péči



Antibiotická politika

(definice WHO)

- **Antibiotická politika**: souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání ATB ve smyslu účinné, bezpečné a nákladově efektní léčby a profylaxe, při maximálním omezení rizika vzestupu ATB rezistence
- **Antibiotická praxe** : Nákladově efektivní používání antibiotik, s maximální klinickou účinností a minimem nežádoucích účinků včetně vývoje antibiotické rezistence



Základní principy antibiotické politiky

- omezení používání antibiotik na léčbu infekcí
- omezení profylaktického používání na nezbytné situace
- zvětšování prostoru cílené léčby na úkor empirické
- eliminace nevhodně nebo chybně indikované léčby
- eliminace nevhodné nebo chybné volby antibiotika
- eliminace chybného dávkování a délky podávání



Projekty

- **EARSS** (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) - Evropská surveillace antibiotické rezistence
- **ESAC** (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) - Evropská surveillace antibiotické spotřeby
- **ABS International** (Antibiotic strategy) - Mezinárodní antibiotická strategie (vyspělost nemocnic v ATB politice)
- **IPSE** Improving Patient Safety in Europe – Zlepšení bezpečnosti pacienta (NI)

EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System)

www.earss.rivm.nl

Nezávislý dlouhodobý projekt surveillance antibiotické rezistence invazivních izolátů bakterií na národní a evropské úrovni

Cíle

Shromažďovat srovnatelné a validní **údaje o antibiotické rezistenci** původců invazivních infekcí, identifikovat vznik **nové rezistence** na území Evropy, využít výsledky s cílem **omezit vznik a šíření** ATB rezistence

Indikátorové kmeny (izolované z krve a likvoru):

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

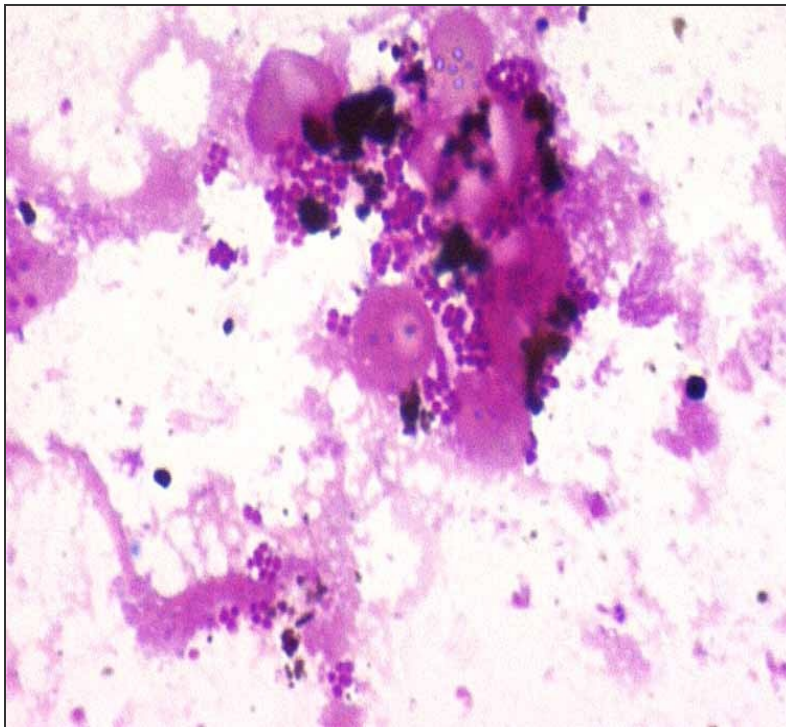
Escherichia coli

Enterococcus faecalis/faecium

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

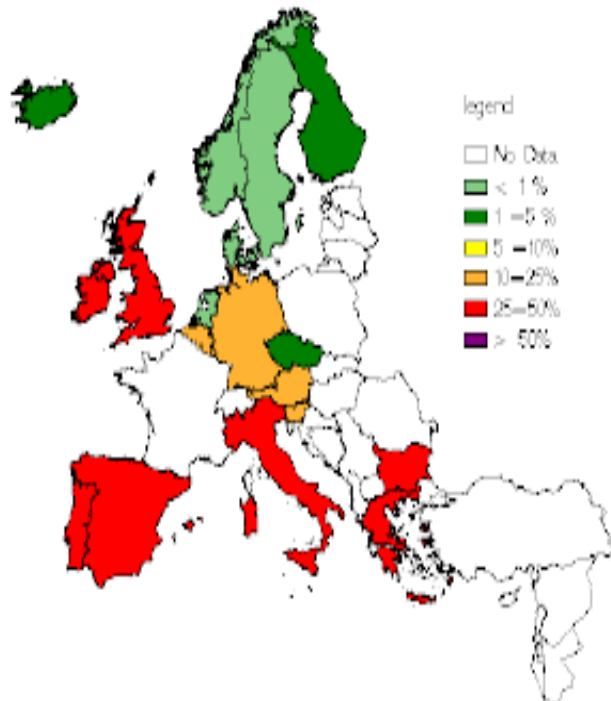


MRSA

2000 4,3%, 2006 13,2%, 2007 16,1%

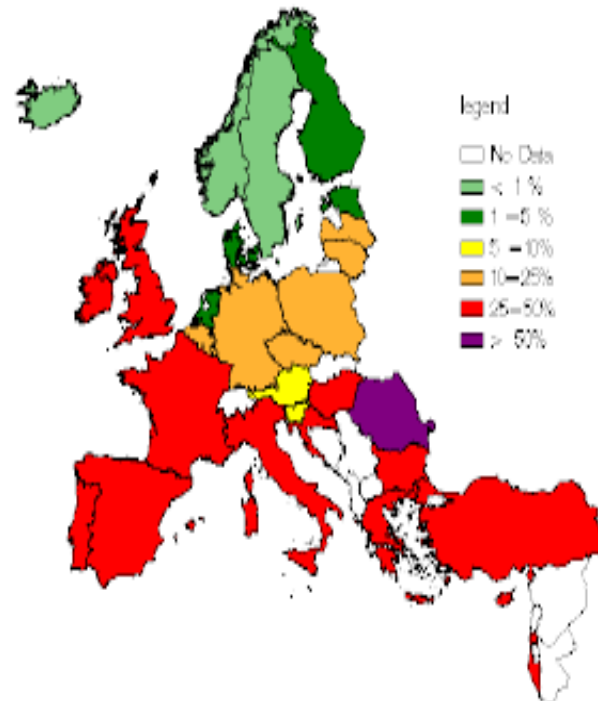
Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2000

(c) EARSS



Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2006

(c) EARSS

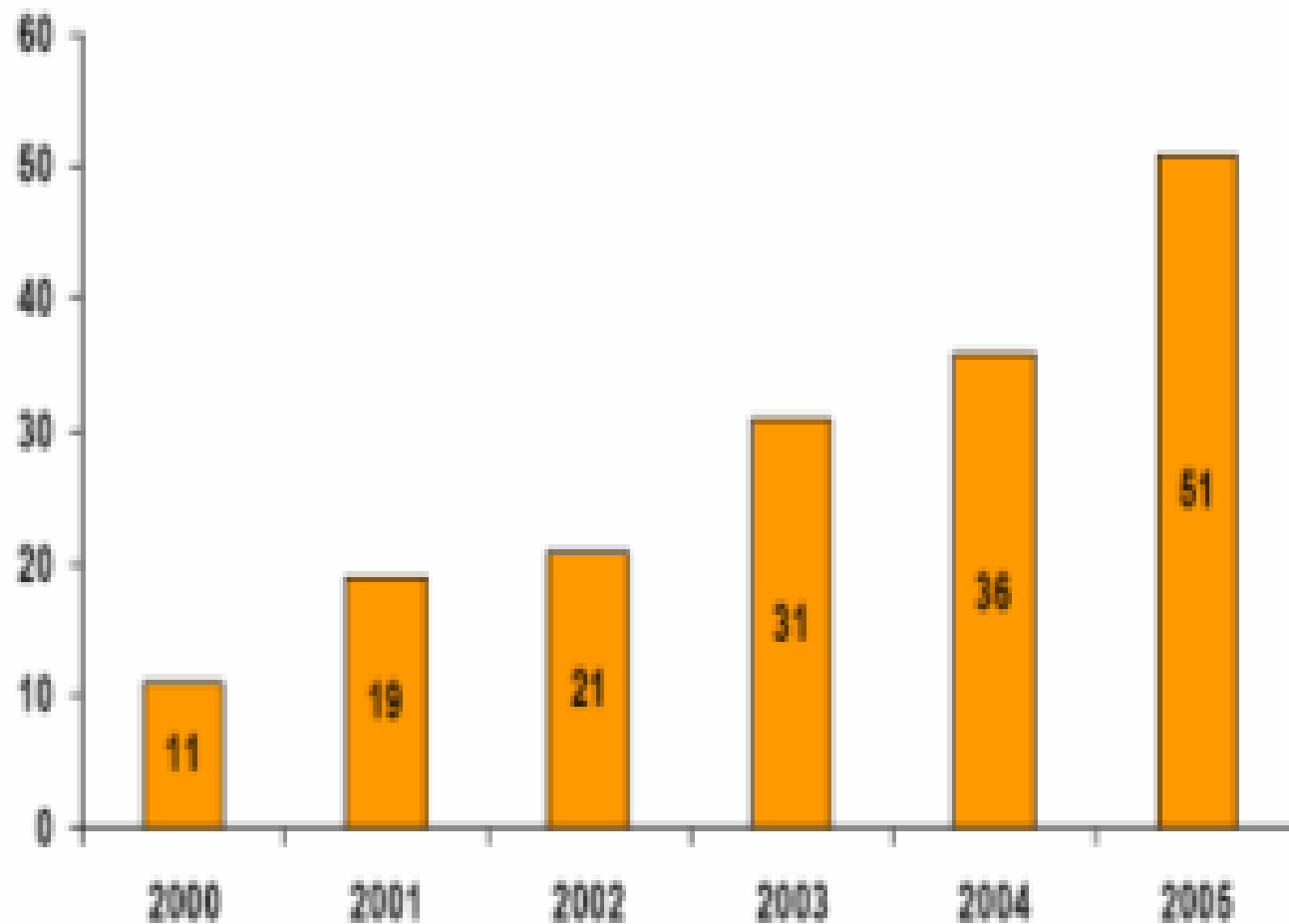


MRSA – výskyt dnes



- Výskyt MRSA je ve světě v současné době největší v **USA (asi 60%)**, podobně v státech jižní Evropy a Velké Británie
- V **ČR** je zaznamenán vzestupný trend výskytu MRSA- ze 4% v r. 2000 na **16,1% v r. 2007** (podle údajů NRL pro antibiotika)
- Výskyt MRSA v ČR v invazivních infekcích je od roku 2000 sledován celoevropským systémem **EARSS** (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). www.earss.rivm.nl

Nemocnice zasazene invazivnim MRSA v CR trend v letech 2000 - 2005





Gramnegativní bakterie

- s produkcí širokospektrých betalaktamáz plazmidově i chromozomálně kódovaných
- s rezistencí na karbapenemy
- s rezistencí na fluorochinolony
- s rezistencí na aminoglykosidy

Členění betalaktamáz (podle uložení genů)

Chromozomálně kódované betalaktamázy např. **Amp C cefalosporinázy** u enterobakterií, které se objevovaly už před ATB érou. Aplikace betalaktamových ATB patří nyní k hlavním selektivním faktorům, ovlivňujících betalaktamázovou produkci u některých bakterií.

Plasmidově kódované betalaktamázy, pravděpodobně všechny betalaktamázy kódované plasmidy mají chromozomální původ. Nejčastěji se vyskytující enzym je TEM 1, dále TEM 2 a SHV 1, PSE 1 a PSE 4. V poslední době masivně **ESBL (Extended Spektrum Beta –Lactamases)**

Poznámka na průvodce ve FNUSA:

Kmen produkuje širokospektroú betalaktamázu ESBL.

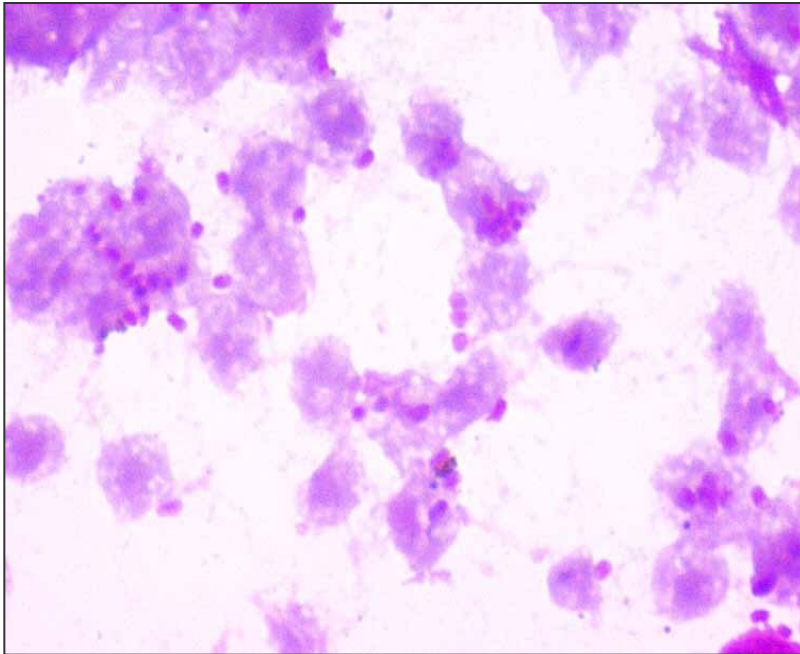
Nedoporučujeme podávat beta-laktamová antibiotika (peniciliny a cefalosporiny). Účinná je terapie karbapenemy (Tienam, Meronem). Kmen je epidemiologicky závažný.

Kmen produkuje konstitutivní betalaktamázu typu AMP C.

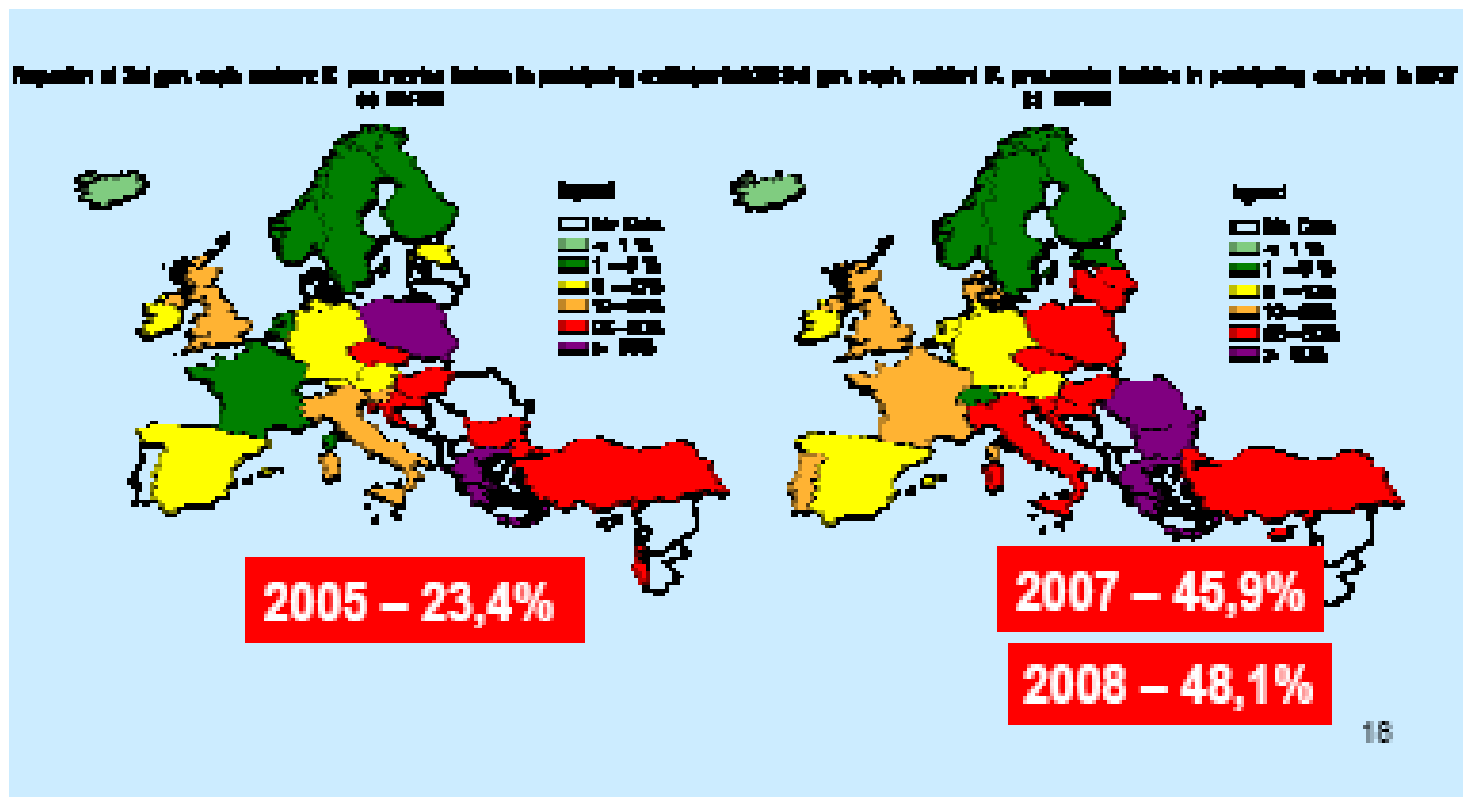
Nedoporučujeme podávat beta-laktamová antibiotika (peniciliny a cefalosporiny s výjimkou cefepimu). Kmen je epidemiologicky závažný.



Klebsiella pneumoniae

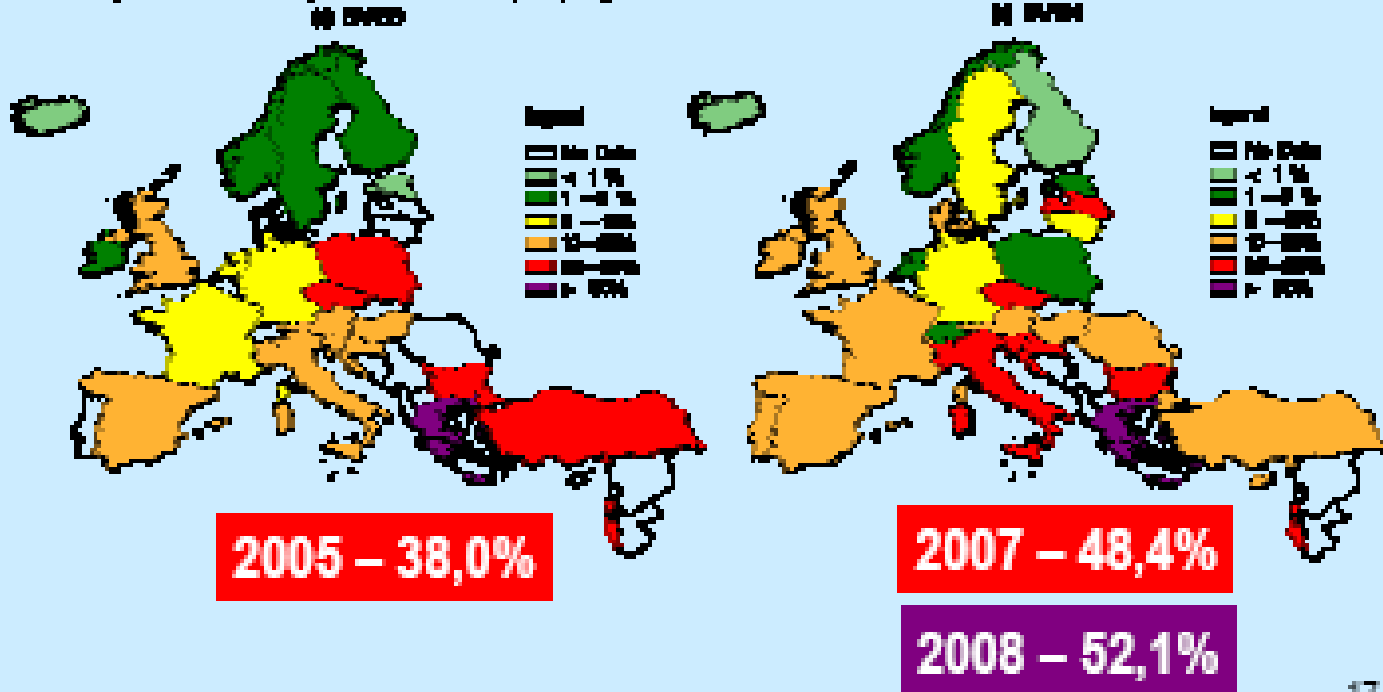


Klebsiella pneumoniae a cefalosporiny



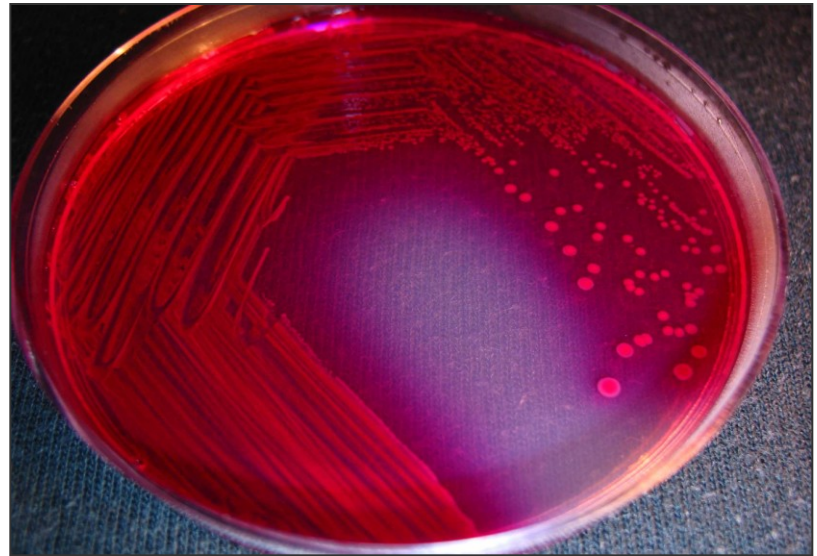
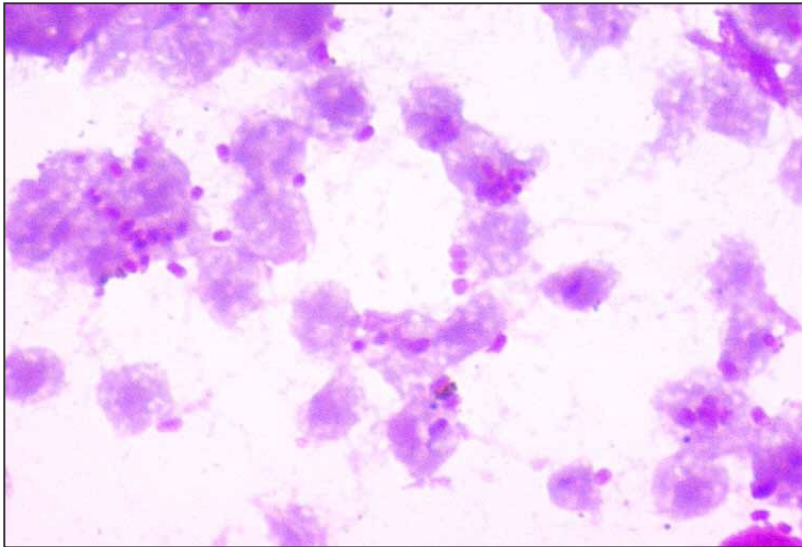
Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony

Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* isolates in participating countries in 2005

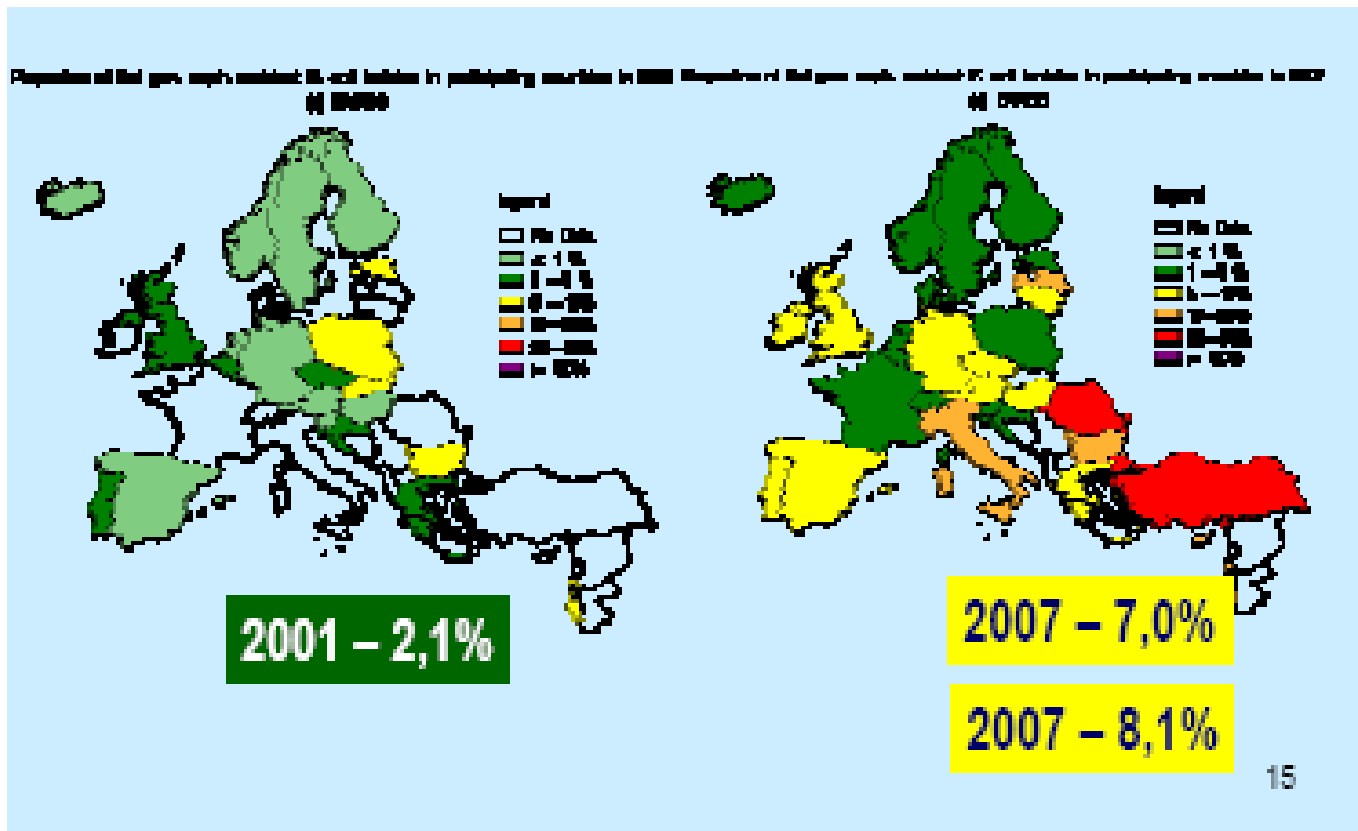




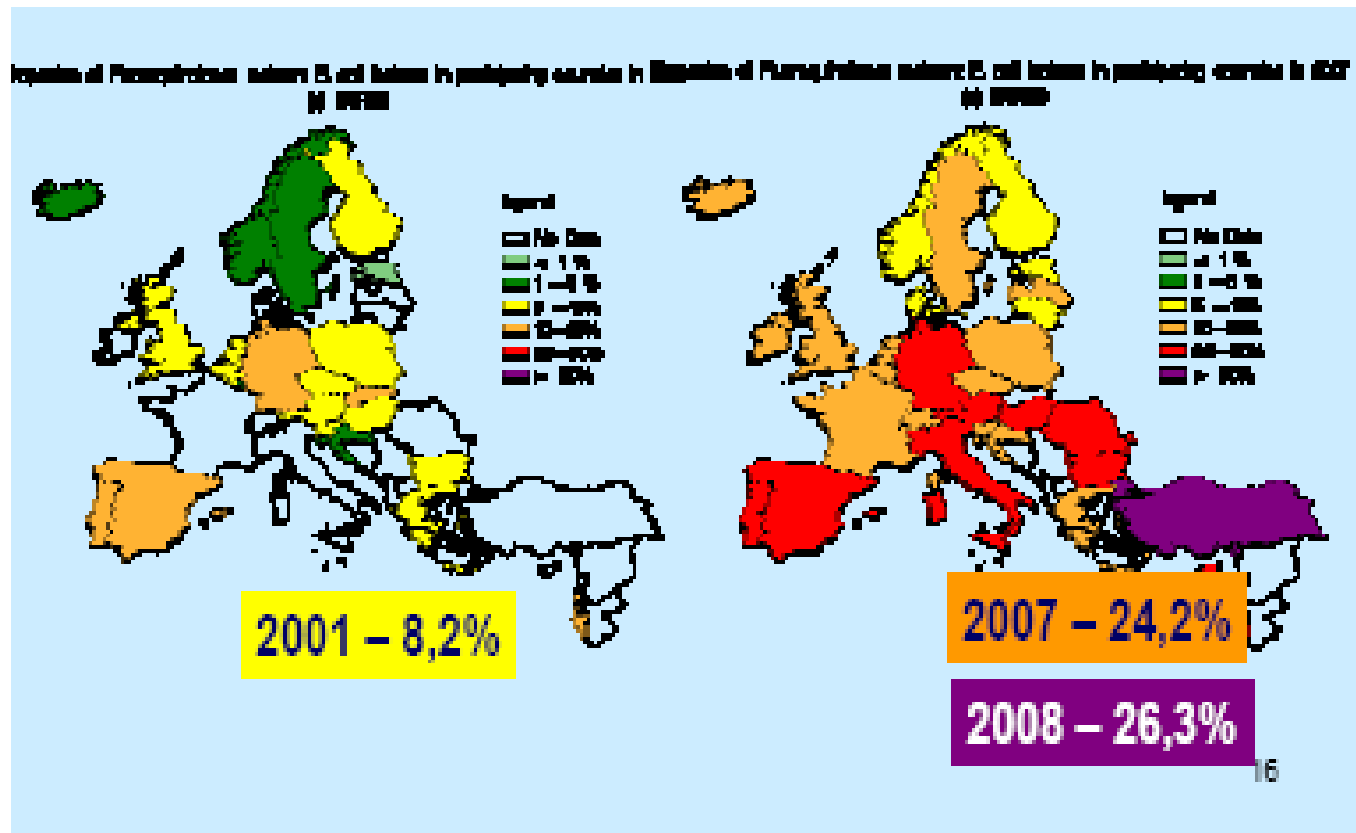
Escherichia coli



Escherichia coli a cefalosporyny



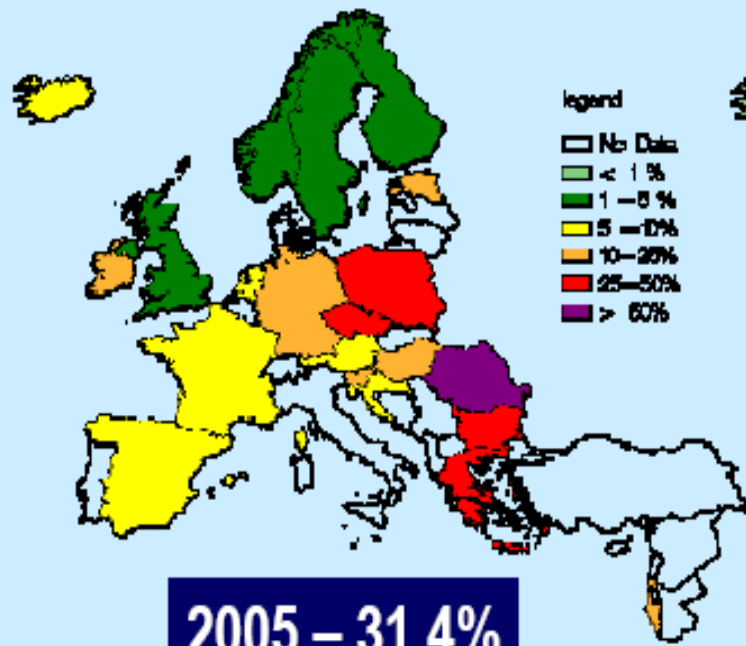
Escherichia coli a fluorochinolony



Pseudomonas aeruginosa a ceftazidim

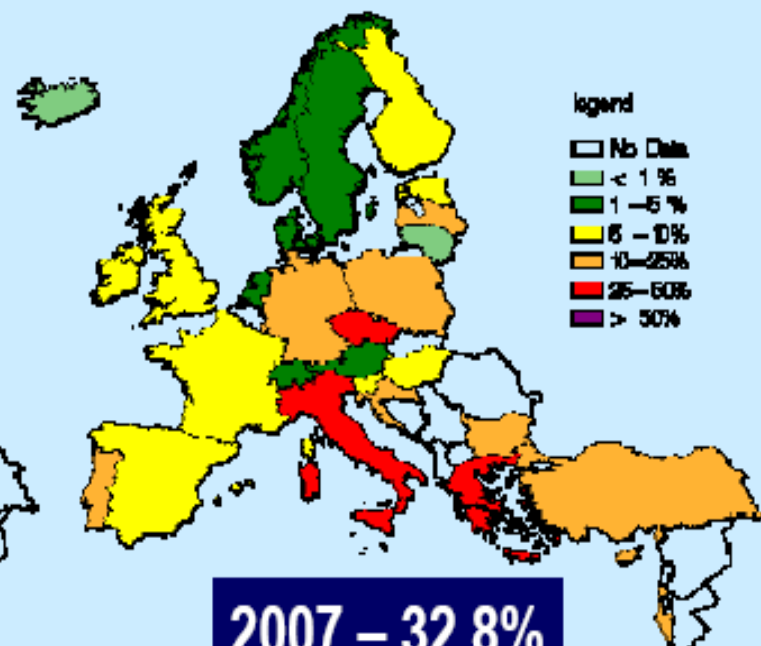
Proportion of Ceftazidime resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2005

(a) EARSS



Proportion of Ceftazidime resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2007

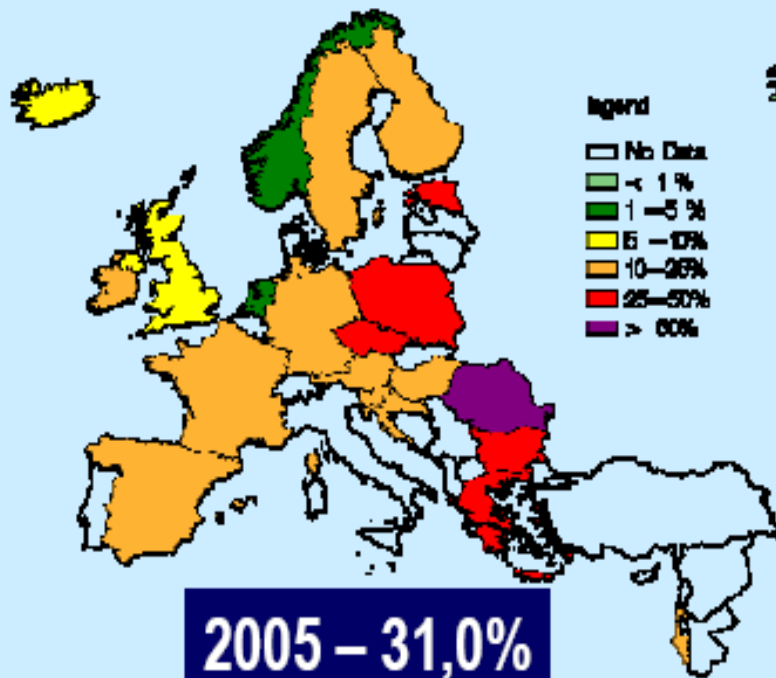
(b) EARSS



Pseudomonas aeruginosa a karbapenemy

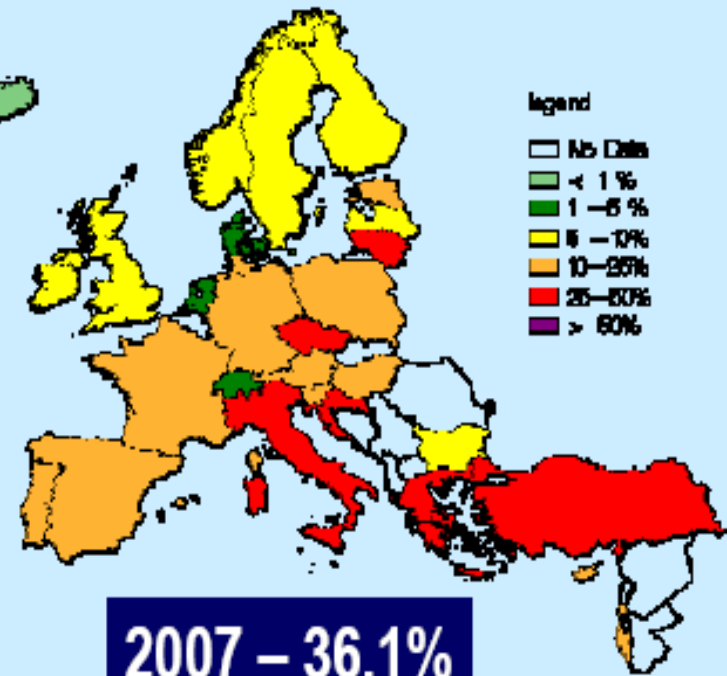
Proportion of Carbapenems resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2005

(a) EURSS



Proportion of Carbapenems resistant *P. aeruginosa* isolates in participating countries in 2007

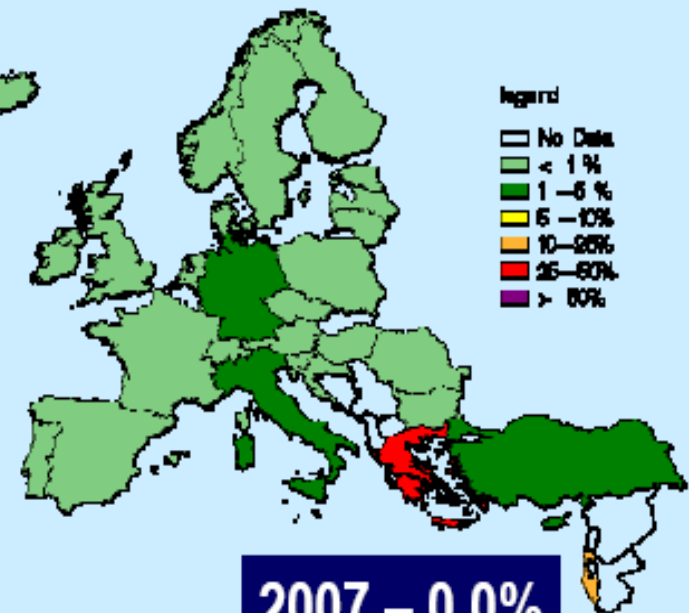
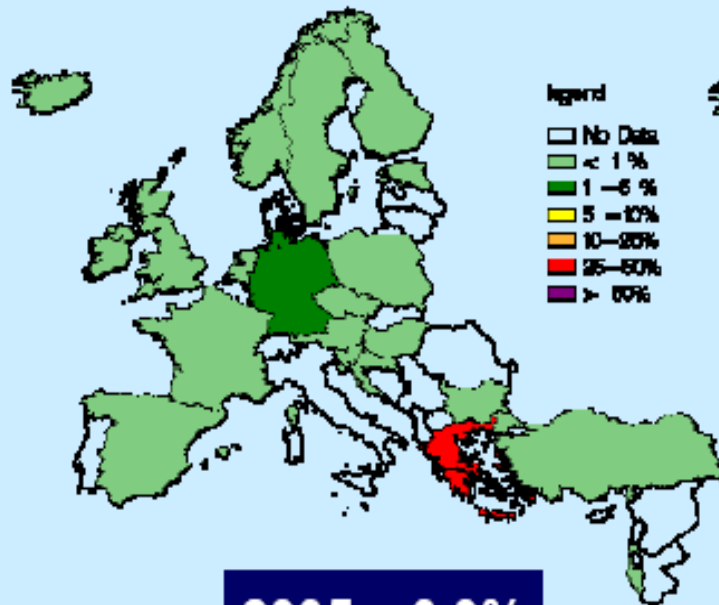
(b) EURSS

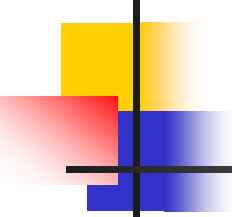


Klebsiella pneumoniae a karbapenemy

Proportion of Carbapenem resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2005
(c) EFPIBB

Proportion of Carbapenem resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2007
(d) EFPIBB



- 
-
- V České republice byly prokázány **všechny nebezpečné fenomény antibiotické rezistence**
 - **Rezistence** má stále **vzestupnou tendenci**
 - Současná **opatření** zabraňující dalšímu šíření jsou **nedostatečná**
 - Další vývoj a šíření bakteriální rezistence závisí na **rychlosti a důslednosti účinné intervence, na porozumění problému** a především na **ochotě změnit některé hygienické návyky**

Hodnocení mikrobiologických dat v naší nemocnici

Nová směrnice:

1) Režimová opatření pro kontrolu výskytu epidemiologicky závažných bakteriálních kmenů (dále EZBK) ve FN

Intranet (Vnitřní řídicí akty)

Prevence a kontrola šíření multirezistentních mikroorganismů

- **MRSA** (sledujeme dlouhodobě)
- **ESBL a Amp C** dtto
- **jiné než MRSA a ESBL, polyrezistentní PSAE, ACBA...**
- **toxin Clostridium difficile** (od letoška)

Poznámka na průvodkách (**Kmen je epidemiologicky závažný**)

Vždy informována hygiena

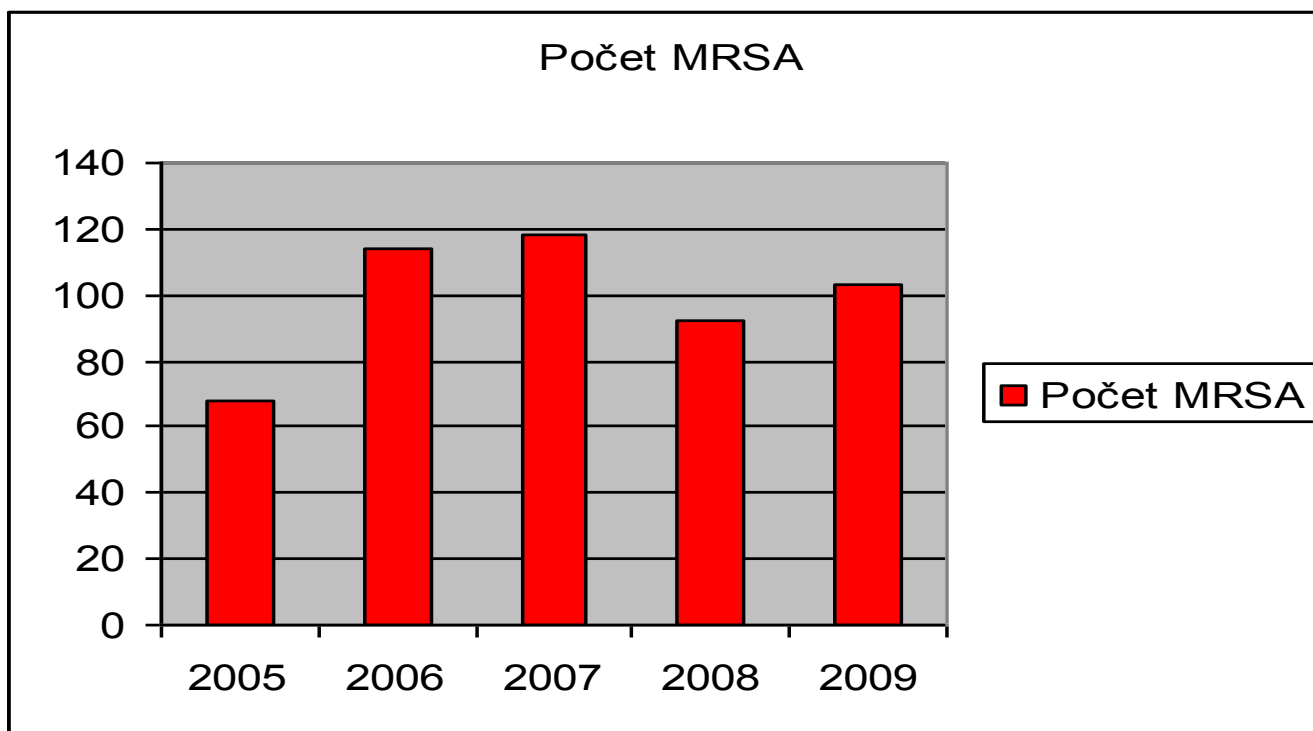
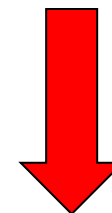
Vždy nutný podobný režim jako u MRSA

2) Antibiotika vázaná na povolení ATB střediska

Intranet (Vnitřní řídicí akty)

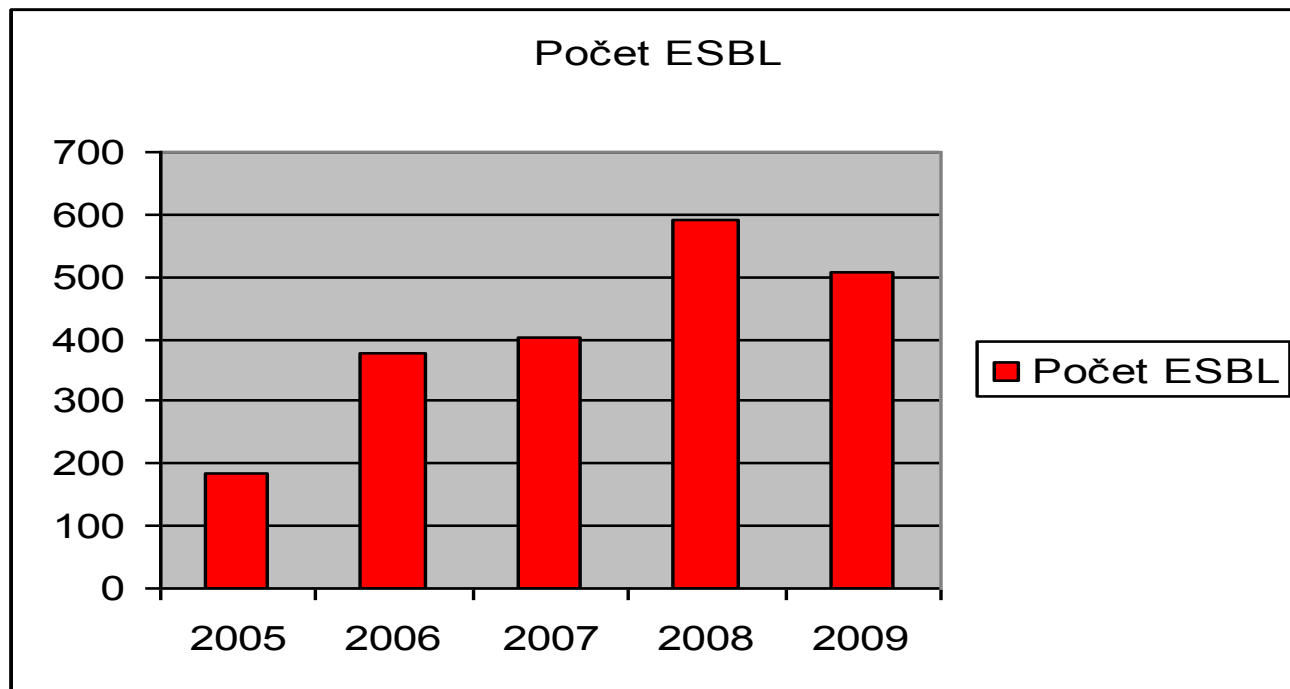
Sledované kmény MRSA ve FNUSA

■ Rok	2005	2006	2007	2008	2009
■ Počet MRSA	68	114	118	92	103

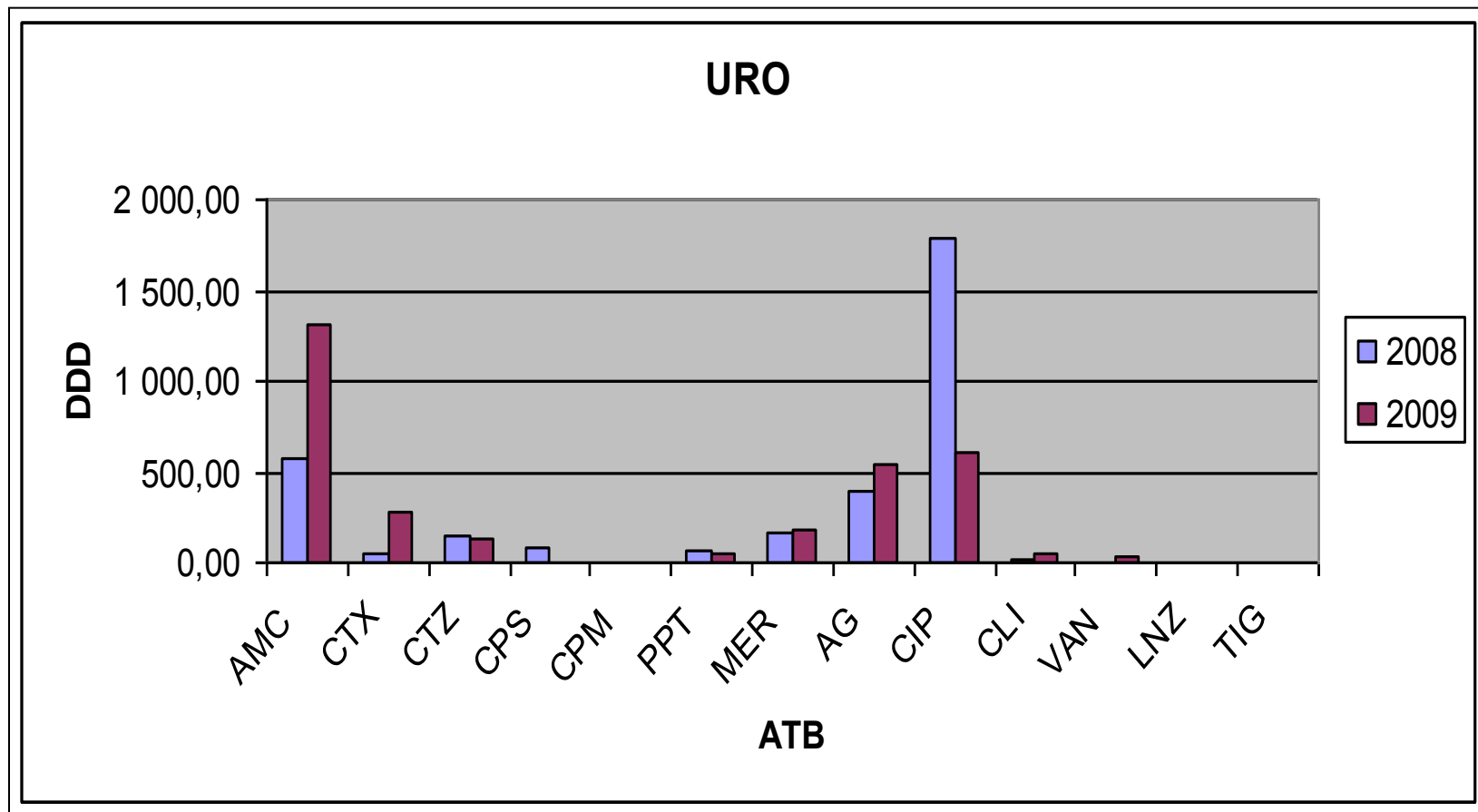


Sledované kmény ESBL ve FNUSA

■ Rok	2005	2006	2007	2008	2009
■ Počet ESBL	186	376	404	589	509



Spotřeba vázaných antibiotik





Antibiotikum-definice

- **Substance biologického, semisyntetického nebo syntetického původu, která vykazuje selektivní toxicitu proti bakteriím a je tudíž potenciálně použitelná k léčbě infekcí.**

Desinficiencia a antiseptika nejsou do této definice zahrnuty.

**Antibiotika mají ve skupině léčiv unikátní postavení-
jejich podání ovlivňuje nejen makroorganismus,
ale celou populaci**



Mechanismus účinku antiinfektiv

Růst a množení mikrobů je podmíněno **řetězem stavebních reakcí**, při nichž základní substráty jsou získávány z okolí a syntézy jsou řízeny enzymy. Jestliže je **některá součást nahrazena nesprávnou**, **reakce se zastaví**.

Antiinfektiva jsou právě takovými „**náhradami**“, které vstupují do různých mikrobiálních stavebních dějů, které zastaví, což vede k smrti bakterií.



Třídění ATB

- přirozená vs. umělá
(ATB vs. chemoterapeutika)
- cidní vs. statická
- podle mechanismu účinku
- podle cílového agens
(protistafylokoková, protipseudomonádová...)
- podle lokalizace infekce
(uroseptika, respirační chinolony)

Základní rozdělení podle mechanismu účinku:



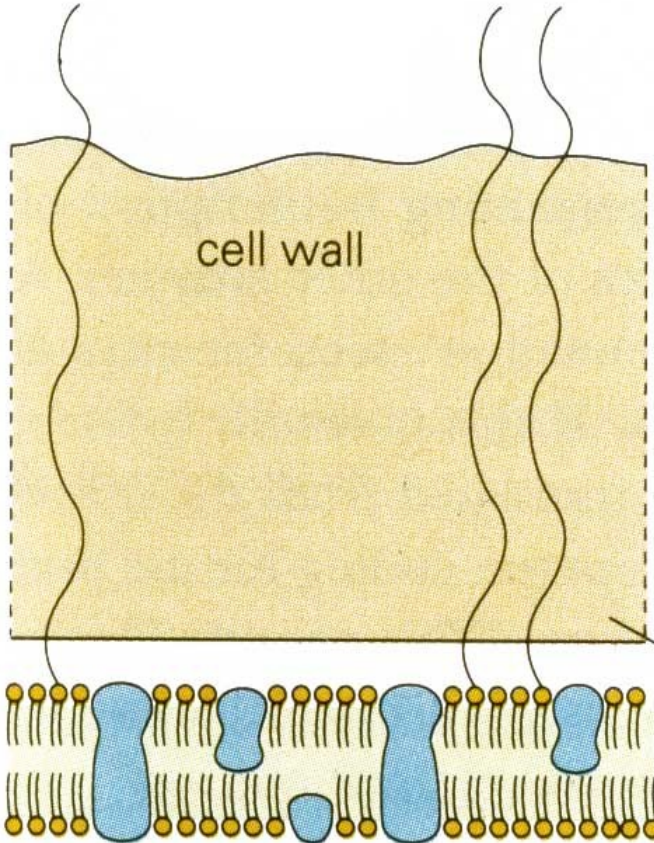
- **poškození buněčné stěny**
- **postižení nukleových kyselin**
(vč. nespecifického poškození)
- **zásah do funkce ribozómů**

ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta

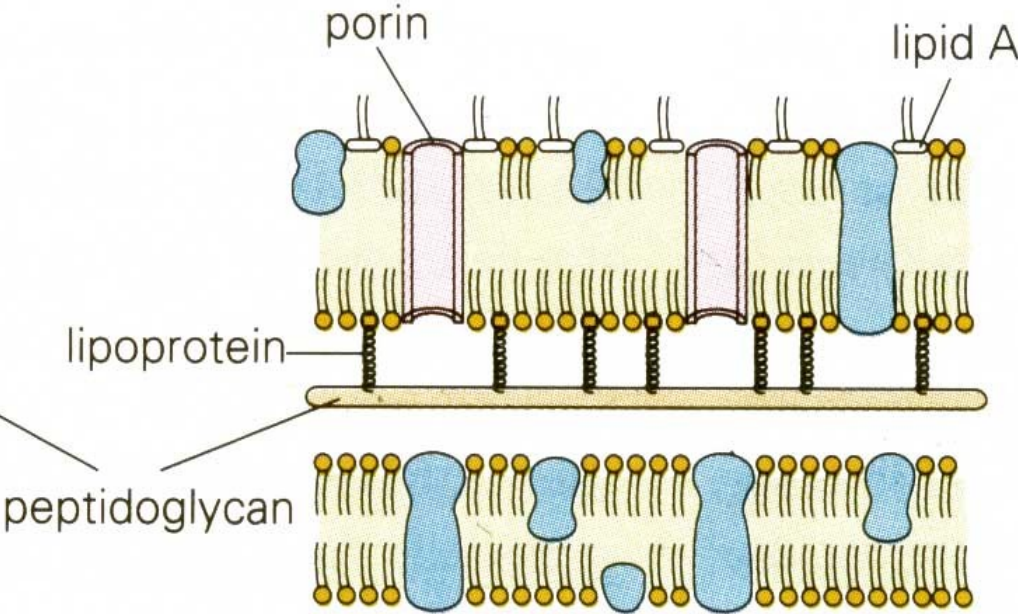
Účinek na makroorganismus – je neutrální nebo nežádoucí (ničení běžné mikroflóry, alergie, toxické účinky)

Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

(Mims CA et al: Medical Microbiology. Mosby, 1993)



Gram-positive



Gram-negative



Základní rozdělení podle mechanismu účinku:

- **poškození buněčné stěny**
- **postižení nukleových kyselin**
(vč. nespecifického poškození)
- **zásah do funkce ribozómů**

ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta



Poškození buněčné stěny

Inhibice tvorby peptidolykanu

- **β-laktamy**
- **glykopeptidy**
- **bacitracin**
- **fosfomicin**
- **D-cykloserin**

Poškození cytoplasmatické membrány

- **polypeptidy**



Základní rozdělení podle mechanismu účinku:

- **poškození buněčné stěny**
- **postižení nukleových kyselin**
(vč. nespecifického poškození)
- **zásah do funkce ribozómů**

ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta



ATB s účinkem na DNA

specifický účinek

- **ansamyciny
(= rifamyciny)**
- **chinolony**

nespecifický účinek

- **blok kysel. listové**
 - **sulfonamidy**
 - **trimetoprim**
- **modifikace makromolekul**
 - **nitroimidazoly**
 - **nitrofurany**



Základní rozdělení

podle mechanismu účinku:

- **poškození buněčné stěny**
- **postižení nukleových kyselin**
(vč. nespecifického poškození)
- **zásah do funkce ribozómů**

ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta



ATB inhibující proteosyntézu

- **tetracykliny**
- **makrolidy**
- **linkosamidy**
- **chloramfenikol**
- **streptograminy**
- **oxazolidinony**
- **kyselina fusidová**
- **Mupirocin**
- **aminoglykosidy**



Proč testovat antimikrobní citlivost in vitro ?

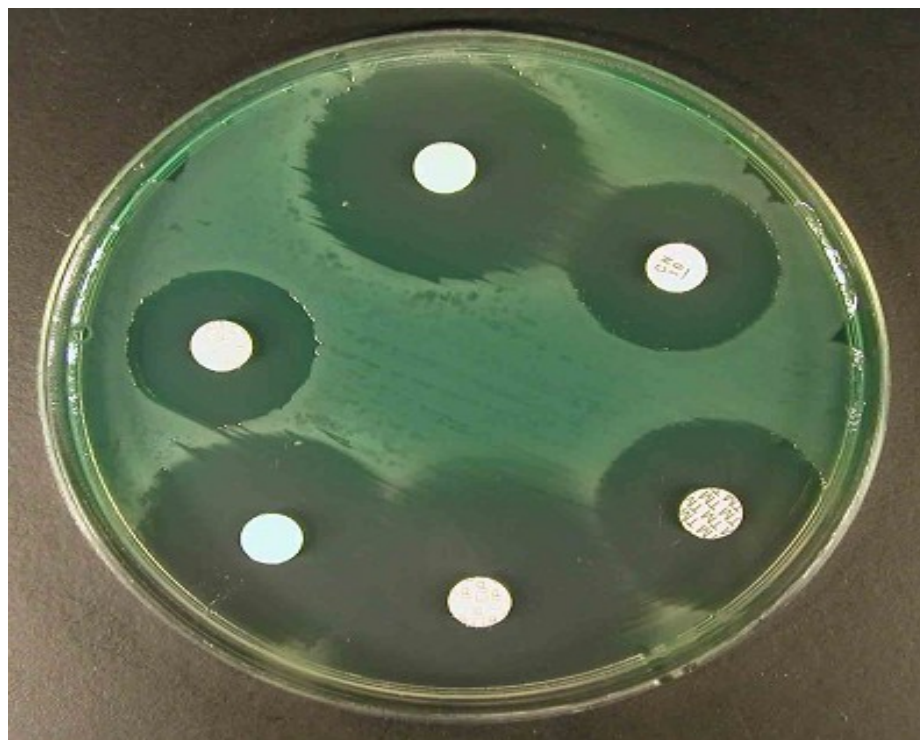
- Předpoklad klinické účinnosti- volba optimálního přípravku
- Znalost trendů ve vývoji rezistence
- Epidemiologický význam (sledování NN)
- Odhad mechanismů rezistence
interpretativní přístupy (čtení)
- Vazba na PK a PD parametry (MIC)



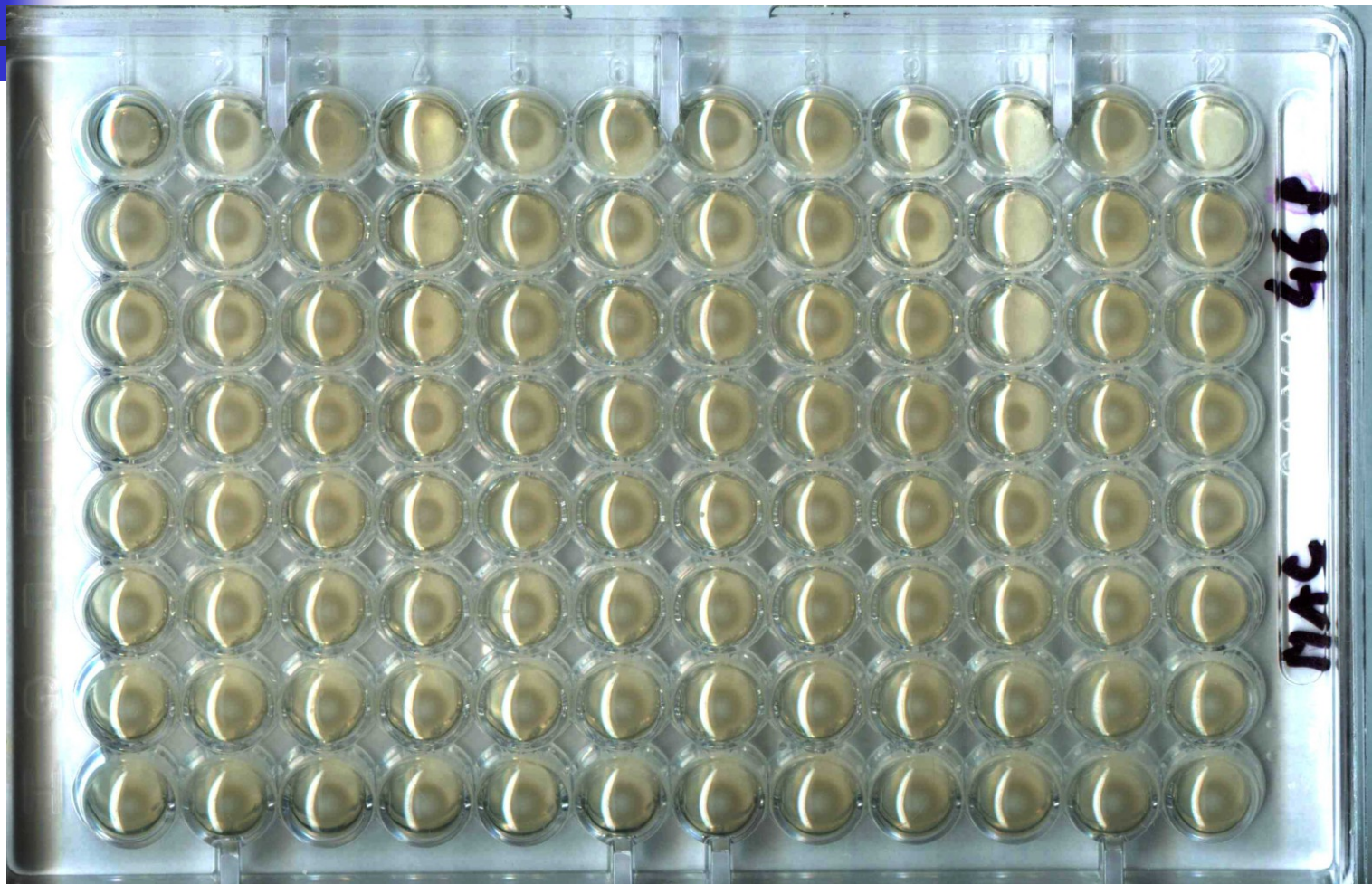
Hlavní metody testování citlivosti

- **Kvalitativní :** disková difusní metoda
- **Kvantitativní :**
 - diluční metody (agar, bujón)
 - diluční mikrometoda (MIC)
 - E-test

Testování citlivosti k antibiotikům (disková difusní metoda)

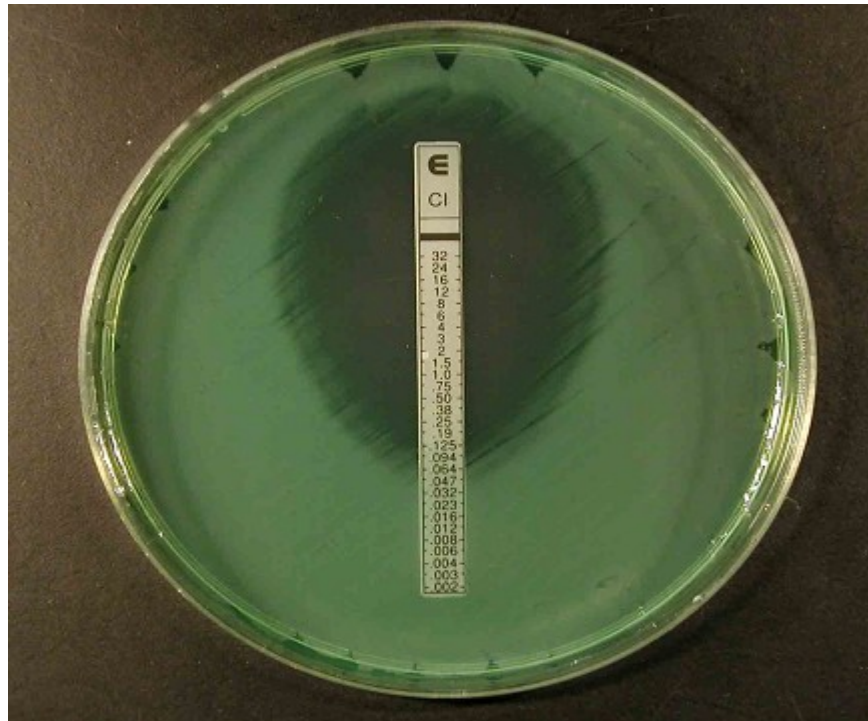


Testování citlivosti k antibiotikům diluční mikrometoda (MIC)



Testování citlivosti k antibiotikům

E-test





Diskově difusní metoda

- **Výhody :**

- technická jednoduchost, cenová dostupnost, srozumitelná interpretace výsledku, flexibilita testovaných antibiotik

- **Nevýhody :**

- rozdílné požadavky na testovací média, inkubační atmosféru, délku inkubace... (*S.maltophilia*, *Bacillus spp.* ...)
- nízká citlivost pro určení některých závažných fenotypů R (VISA, MRSA, VanB...)
- vyšší nároky na standardizaci
- kvalitativní hodnocení



MIC

- **Minimální inhibiční koncentrace**
 - nejnižší koncentrace látky schopná způsobit inhibici růstu testované bakteriální monokultury (v mg/l = $\mu\text{g/ml}$) – bez viditelného růstu po 16-20 h inkubace při 35 °C



MBC

- **Minimální baktericidní koncentrace** BC – nejnižší koncentrace ((mg/l = $\mu\text{g/ml}$) schopná usmrtit 99,9 % příslušné bakteriální populace v daném inokulu (za stejných podmínek jako MIC)



Cidní- mikrob může být usmrcen - mikrobicidní účinek

Statická ATB: pouze inhibován jeho růst- mikrobistatický účinek
(velký rozdíl mezi MIC a MBC)

Rozdělení je umělé

- **plynulá stupnice MBC/MIC**

- **záleží na druhu bakterie**

(CMP, COT mohou být cidní)

- **cidní ATB lze použít ve statickém režimu**

rozdělení na baktericidní a bakteriostatická antibiotika (mikrobicidní a mikrobistatické antimikrobiální látky) není vždy jednoznačné

některé látky mají v nižších dávkách bakteriostatický účinek, ale lze ještě dosáhnout i baktericidních koncentrací, aniž by došlo k poškození pacienta
účinek antibiotika navíc ovlivňuje jak velikost jednotlivé dávky, tak také časové rozložení podávání – a to u každého antibiotika jinak



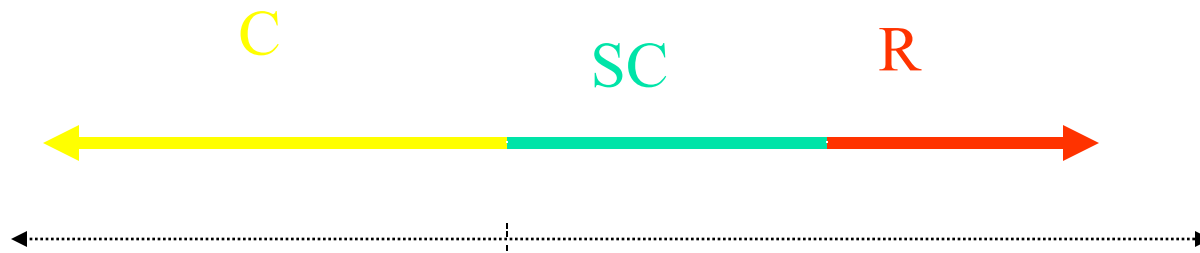
Výsledky testování a jejich interpretce

- **Citlivý** – kategorie přípravků použitelných pro léčbu (po splnění dalších kritérií), bez prokazatelného mechanismu R
- **Středně citlivý** – riziko léčebného selhání, přítomen nízký stupeň přirozené nebo získané R, možnost přizpůsobení (zvýšení) dávky
- **Rezistentní** – terapeutický efekt nepravděpodobný, přítomnost vysoké hladiny přirozené nebo získané R

Hraniční koncentrace = „Breakpoints“ (BP)

Definované hodnoty koncentrací určující, odpovídá-li MIC pro daný kmen kategorii C, R event. SC

(ampicilin AMP 10 ≥ 22 ≤ 18)





Hlavní zdroje pro vytváření BP

- Distribuce citlivosti (rezistence) pro daný bakteriální druh a příslušné antibiotikum – mikrobiologické BP
- Farmakologické vlastnosti přípravku – farmakologické BP
- Data o klinické účinnosti



Faktory ovlivňující úspěšnost léčby *in vitro* účinným lékem

- Základní onemocnění, stav imunity
- Farmakologické vlastnosti
- Místo infekce – absces, CNS, bronchiální sliznice
- Extra x intracelulární bakterie
- Přítomnost biofilmu...



**Děkuji za pozornost a
těším se na příští setkání**