



Základy antimikrobiální terapie

úvod

26.2. 2013

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



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

Louis Pasteur

**Nejvýznamnější problémy antibiotické
rezistence v současnosti**

**Antibiotická politika, nová doporučení a
směrnice v Evropě, v České republice i v naší
nemocnici**



Narůstající bakteriální rezistence

Závažný celosvětový **problém** (aktivity **ECDC** (European Centre for Disease Prevention and Control) a **WHO**)

Doporučení pro členské země Evropské unie zavedení Národních programů s cílem zabránit dalšímu vzestupu ATB rezistence omezením nadužívání ATB a opatřeními zabraňujícími šíření multirezistentních kmenů
(multisektorový charakter, oblast humánní i veterinární)

Multirezistentní kmeny původci závažných infekcí i pouhá kolonizace (**často zbytečná aplikace antibiotik**)

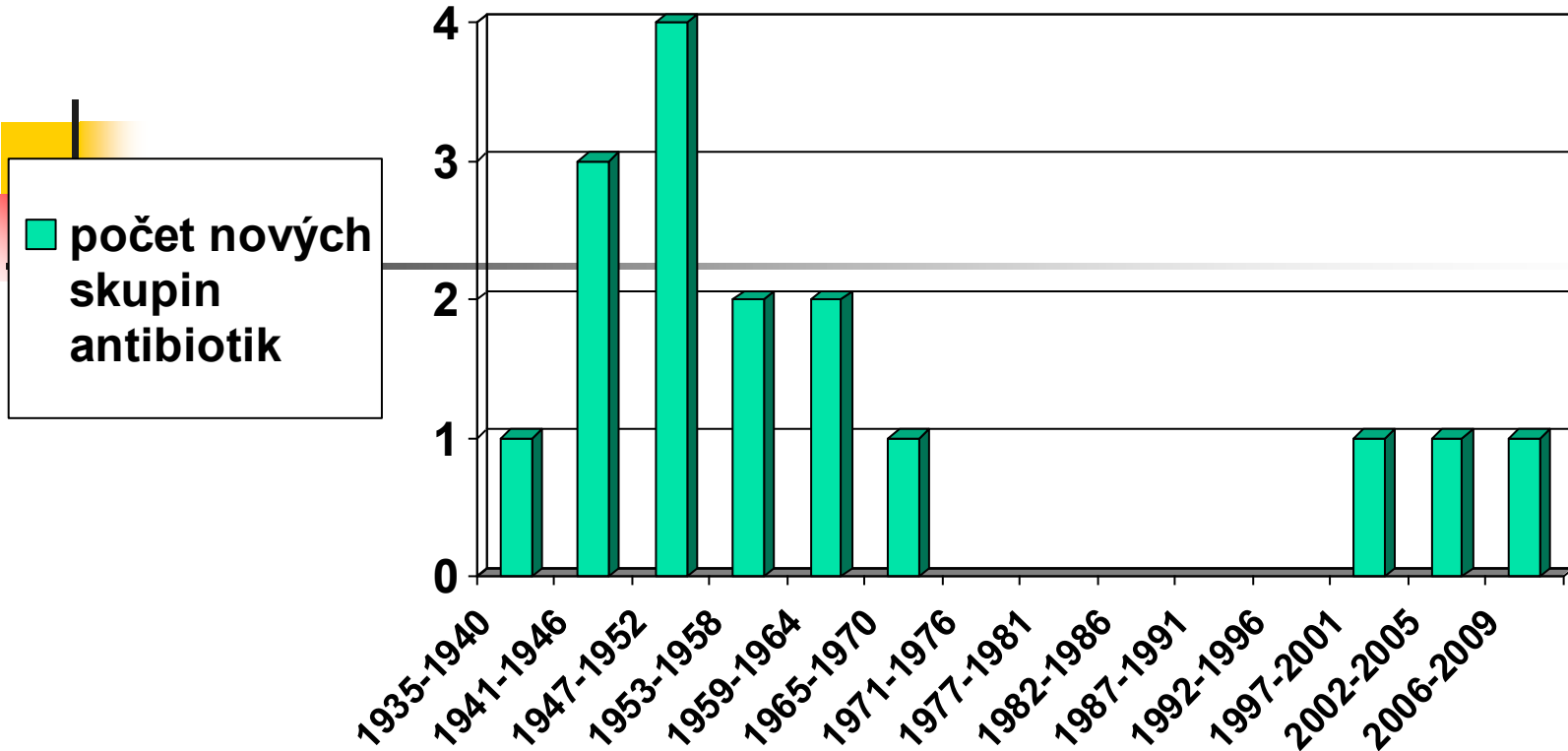
Situace na počátku 21.století je natolik hrozivá, že je současná doba často označovaná jako „**postantibiotické období**“

Vývoj nových antibiotik zaostává



Příčiny vzniku a šíření bakteriální rezistence

- Selekční tlak antibiotik
- Rekombinační procesy vedoucí k výměně genetického materiálu bakterií
- Klonální, horizontální šíření identického multirezistentního kmene



1935-1940: sulfonamidy

1941-1946: peniciliny, aminoglykosidy, cefalosporiny

1947-1952: chloramfenikol, tetracykliny,
makrolidy, linkosamidy

1953-1958: glykopeptidy, rifamyciny

1959-1964: nitroimidazoly, chinolony

1965-1970: trimetoprim

1997-2001: oxazolidinony

2002-2005: lipopeptidy

2006-2009: glycylycykliny

EARS-Net www.ears-net

(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)

- **nezávislý** dlouhodobý projekt surveillance antibiotické rezistence
- **mezinárodní síť národních systémů surveillance antibiotické rezistence** u nejčastěji se vyskytujících invazivních bakterií na území Evropy
- původně vznikl na popud Evropské komise jako holandská iniciativa, v letech 1999 - 2009 jako EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System)
- od r. 2010 přešel **pod ECDC jako EARS-Net** (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)



EARS-Net www.ears-net

(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)

Cíle:

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

Indikátorové kmeny (izolované z krve a likvoru):

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Escherichia coli

Enterococcus faecalis/faecium

Klebsiella pneumoniae

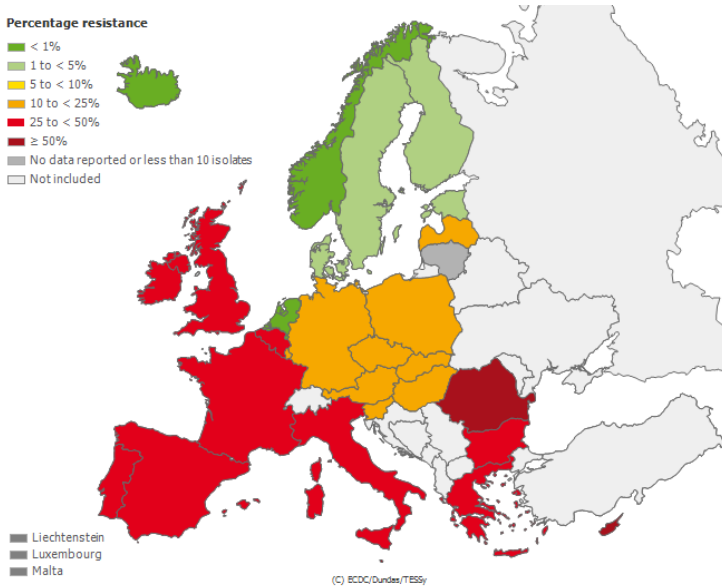
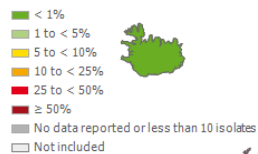
Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus methicilin rezistentní (MRSA)

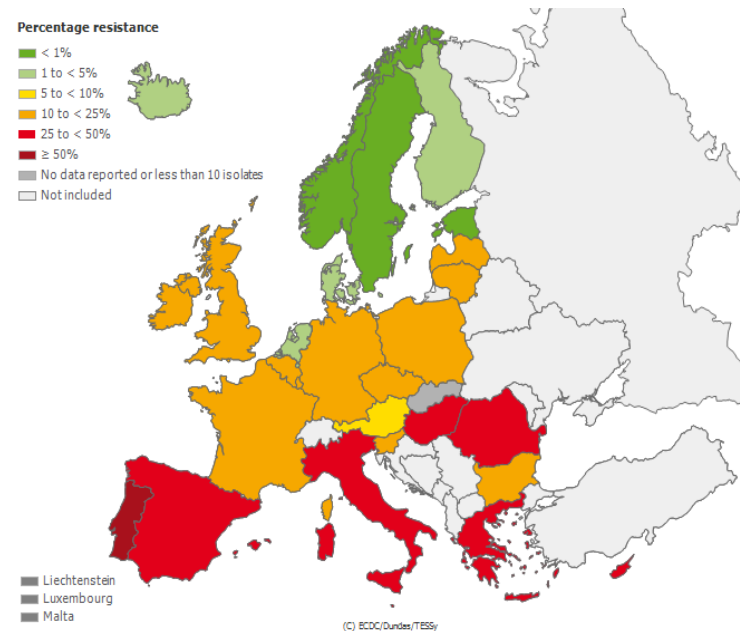
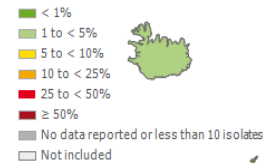
2005 13%

2010 13%, **2011 14%**

Percentage resistance



Percentage resistance

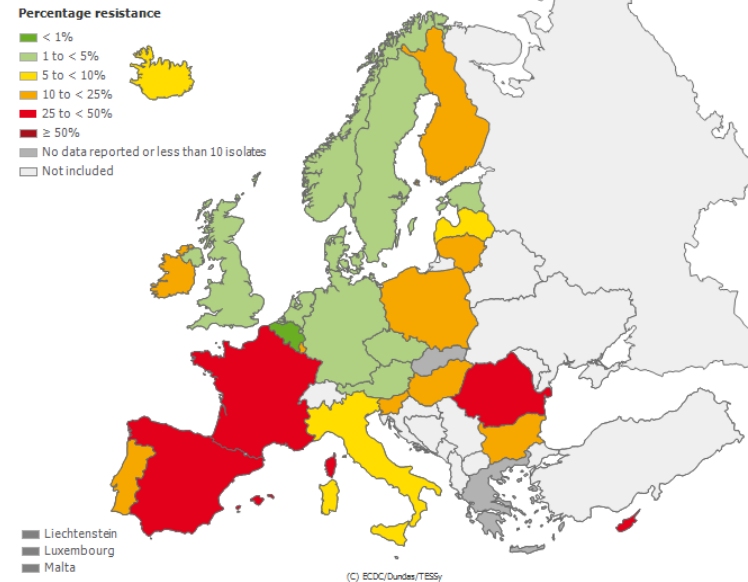
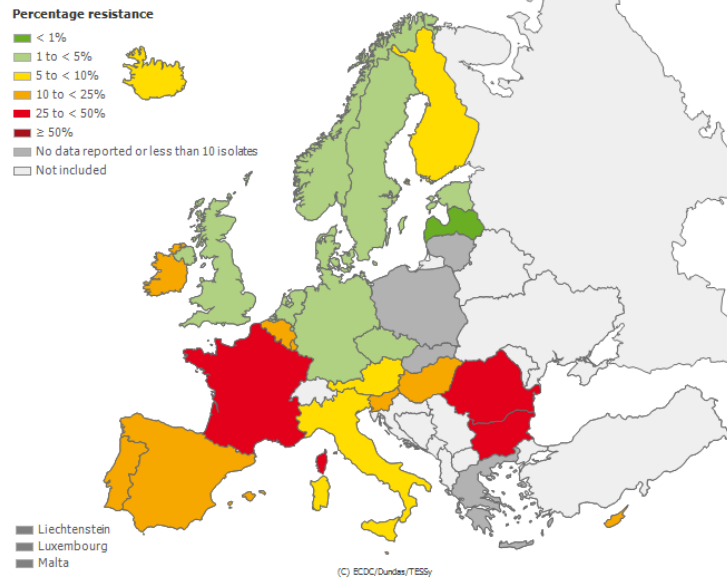


Streptococcus pneumoniae a penicilin

2005 R:0%, I:4%

2010 R:0%, I:5%

2011 R:0%, I:4%



Enterococcus faecium a vankomycin

2005 14%

2010 5%, **2011 8%**

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundas/TESSy

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

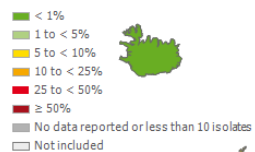
(C) ECDC/Dundas/TESSy

Escherichia coli a cefalosporiny

2005 2%

2010 11%, **2011 11%**

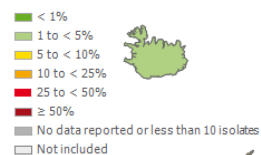
Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Durden/TESSy

Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Durden/TESSy

Escherichia coli a fluoroquinolony

2005 20%

2010 27%, 2011 24%

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Onderstepoort/TESSy

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

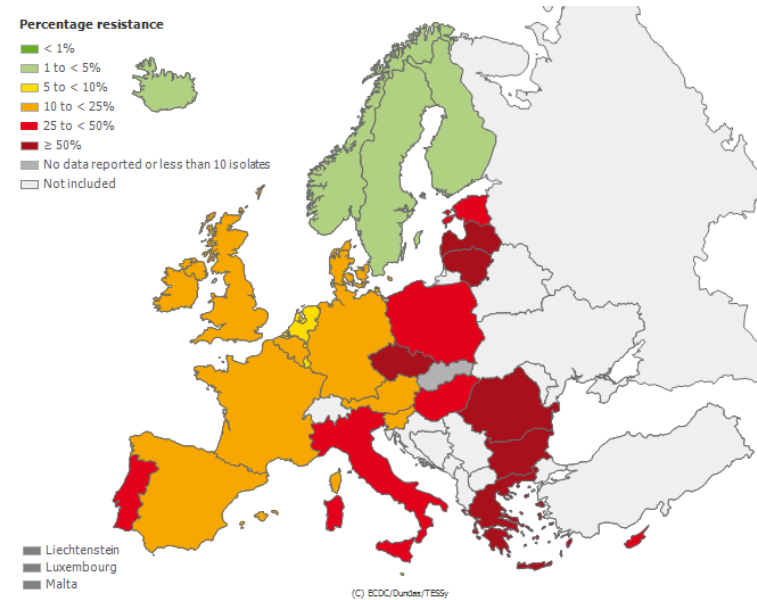
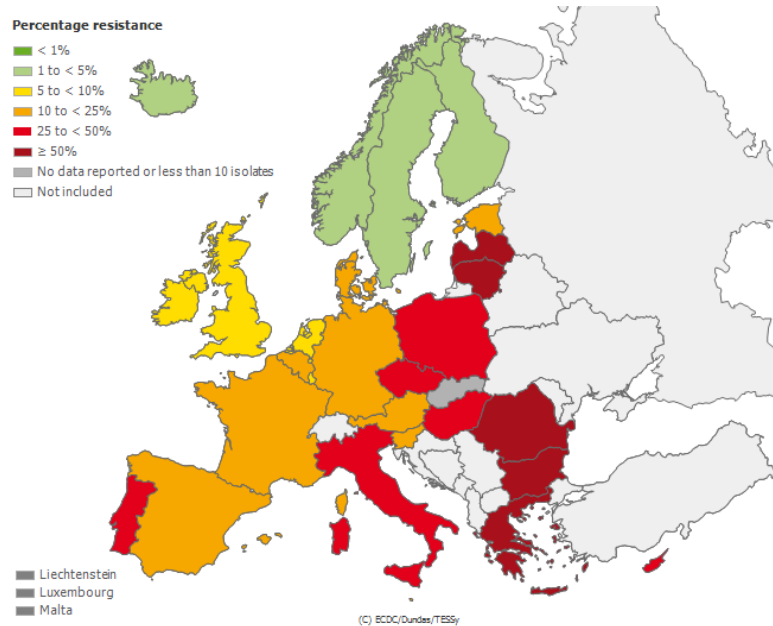
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Onderstepoort/TESSy

Klebsiella pneumoniae a cefalosporiny

2005 32%,

2010 52%, **2011 44%**



Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony

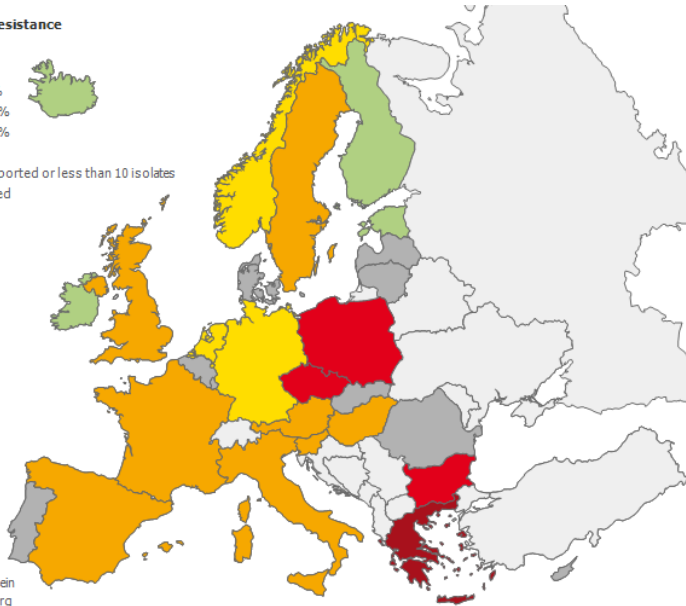
2005 38%

2010 59%, **2011 53%**

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

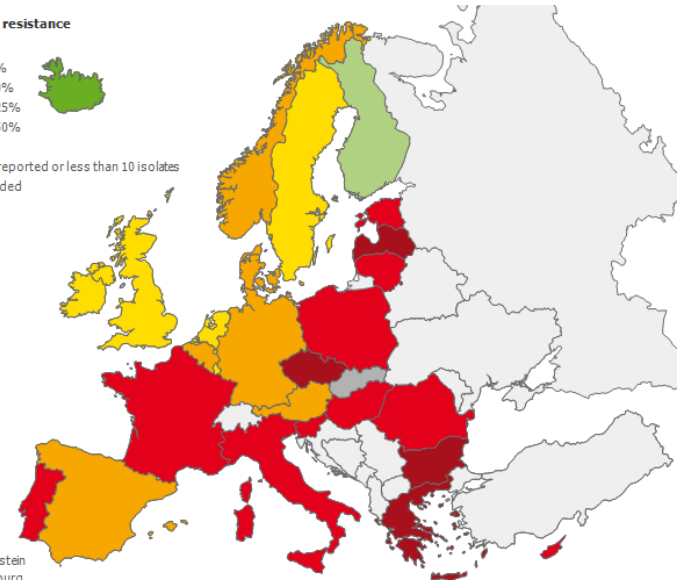


(C) ECDC/Durdat/TESSy

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



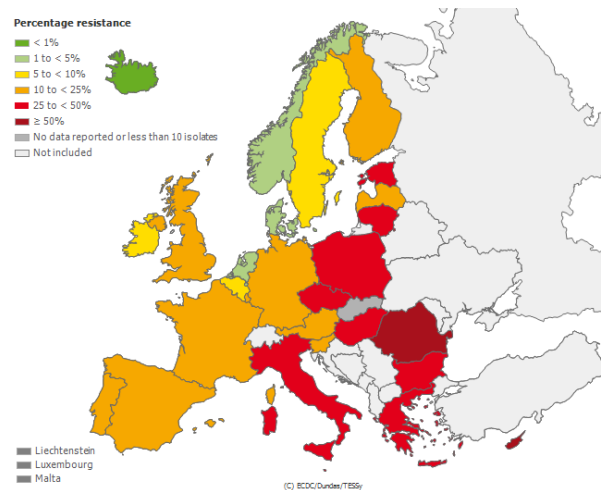
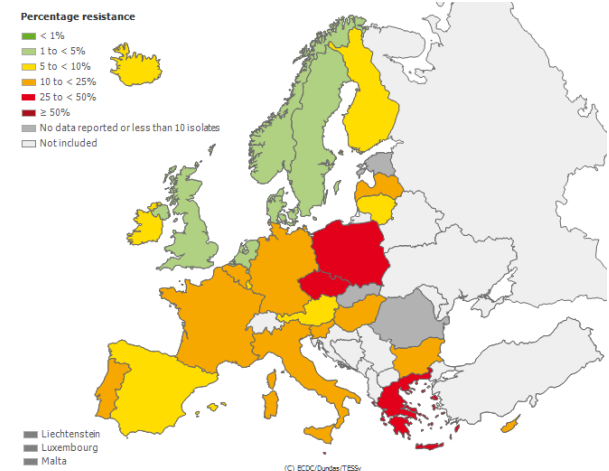
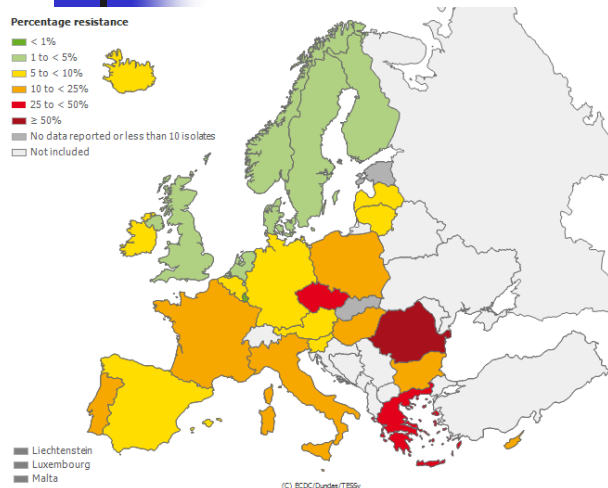
(C) ECDC/Durdat/TESSy

Pseudomonas aeruginosa

ceftazidim 2010 29%, **2011 20%**

piperacilin/tazobactam 2010 28%, **2011 22%**

karbapenemy 2010 36%, **2011 13%**





Rezistence bakterií je způsobena řadou odlišných mechanismů

Produkcí **bakteriálních enzymů**, které rozrušují nebo modifikují strukturu ATB

Alterací bakteriální stěny vedoucí ke snížení její permeability (zhoršený průnik antibiotika do buňky)

Modifikací **cílových míst** ATB (změna cílové molekuly)

Zvýšeným vylučováním ATB z bakteriálních buněk (aktivní bakteriální **efflux**) jako prevence jeho intracelulární kumulace



Enzymy/proteiny zodpovědné za rezistenci u G- tyček

1. β -laktamázy
2. Aminoglykosidové transferázy, Rmt C
3. Qnr (rezistence k fluorochinolonům)
4. ADP ribosyltransferázy (rifampicin)



Betalaktamázy gramnegativních bakterií

- **ESBL (Extended Spektrum Beta –Lactamases)**

plasmidově kódované betalaktamázy, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, inhibovatelné k. klavulanovou

- **Amp C cefalosporinázy** chromozomálně kódované betalaktamázy enterobakterií, které se objevovaly už před ATB érou, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, neinhibovatelné k. klavulanovou

- **Karbapenamázy**

- **MBL (metalo- β -laktamázy)**

hydrolyzují všechny β -laktamy (včetně karbapenemů) kromě aztreonamu

- **KPC karbapenamázy (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)** hydrolyzují všechny β -laktamy



Země s endemickým výskytem karbapenemáz

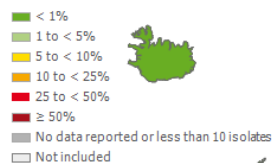
- Indie, Pákistán, Turecko, Izrael
- Řecko, Itálie, Španělsko
- Egypt, Maroko, Tunisko, Libye
- východní pobřeží USA
- Kolumbie, Brazílie

Klebsiella pneumoniae a karbapenemy

2005

2010 0%, 2011 0,5%

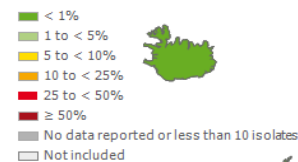
Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

Rok 2010: Řecko > 50%, Itálie 15%, Maďarsko 5%,
Rok 2011: Itálie 33%



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

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

Waleria Hryniewicz

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

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

Ve Zprávách EM publikováno se svolením autorky.

Přeložili:

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

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



V České republice

- V ČR byl ve spolupráci s PSMR vytvořen **Konsensuální dokument pro aktivní vyhledávání producentů karbapenemáz**. Vychází z doporučení, která vedla ke snížení producentů karbapenemáz (Polsko, Izrael) a je v souladu s opatřeními v USA

(Výskyt multirezistentních gramnegativních bakterií v českých nemocnicích - upozornění na problém šíření bakterií produkujících transferabilní karbapenemázy)

<http://www.szu.cz/doporuzeni-k-aktivni-surveillance>)

Bylo ustanoveno Národní referenční centrum pro infekce spojené se zdravotní péčí (Dr. V. Jindrák, Dr. D. Hedlová, Dr. J. Prättingerová)

- **Metodický postup pro kontrolu výskytu importovaných případů Kolonizace a/nebo infekce CPE** (J. Hrabák, FN Plzeň, H. Žemličková, V. Jindrák, D. Hedlová, J. Prättingerová, SZÚ)
publikován ve Věstníku MZČR č. 08/2012

http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnikc8/2012_6865_2510_1_1.html

Metalo- β -laktamázy v MiÚ FN u sv. Anny v Brně

Od 1.1. 2011 spolupráce MÚ FN u sv. Anny v Brně s NRL pro ATB v Praze a s Ústavem mikrobiologie LF UK v Plzni

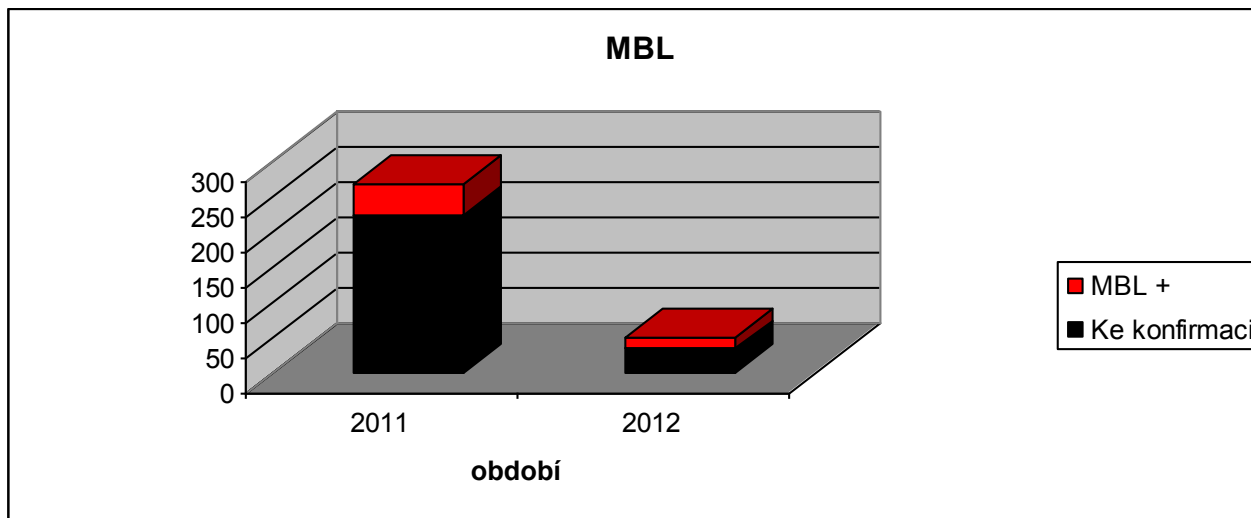
Od 1.1.-31.12. 2011 bylo v NRL pro ATB vyšetřeno **223** kmenů rezistentních *P. aeruginosa* podezřelých s produkce MBL. (Kmeny orientačně vyšetřeny pomocí metodiky: Průkaz metalo- β -laktamáz u gramnegativních bakterií (Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2007,16(9)).

Z těchto kmenů bylo **23** **konfirmováno jako MBL+** a zcela shodné byly kmeny u 2 pacientů



Metalo- β -laktamázy v MiU FN u sv. Anny v Brně

Období	Vyšetřeno v NRL	MBL+
1.1.- 31.12.2011	200	23(10%)
1.1.- 31.10.2012	65	17(26%)





Cíle ve FNUSA Brno:

Snaha o řešení problematiky narůstající bakteriální rezistence v naší nemocnici v souladu s NAP

- 1) Snížit spotřebu antibiotik, především chinolonů, event. dalších problematických skupin (cefalosporiny 3. gen...)**
- 2) Zastavit strmý nárůst polyrezistentních kmenů event. snížit jejich počet**
- 3) Monitorovat výskyt enterokolitid vyvolaných kmenem *Clostridium difficile* toxin +**

Hodnocení mikrobiologických dat ve FN u sv. Anny v Brně

- Režimová opatření pro kontrolu výskytu epidemiologicky závažných bakteriálních kmenů (dále EZBK) ve FN (pracovní postup)
Intranet (Vnitřní řídicí akty)

Prevence a kontrola šíření multirezistentních mikroorganismů

- MRSA
- ESBL a Amp C
- toxin Clostridium difficile
- VRE
- polyrezistentní PSAE, ACBA (MBL, KPC)...

Poznámka na průvodkách (Kmen je epidemiologicky závažný)

Vždy informována hygiena

Vždy nutný podobný režim jako u MRSA

- Antibiotika vázaná na povolení ATB střediska (směrnice)
Intranet (Vnitřní řídicí akty)



Opatření ve FN u sv. Anny v Brně

- Polyrezistentní kmen pseudomonády event. jiné G- bakterie je v MiÚ orientačně vyšetřen na průkaz MBL
- V případě pozitivního orientačního testu je kmen označen již v názvu *Pseudomonas aeruginosa* suspektní producent metalo- β -laktamázy event. *Klebsiella pneumoniae* (suspektní producent karbapenemázy) a zaslán do NRL pro antibiotika ke confirmaci
- Tento nález i s poznámkou se okamžitě zobrazí po odeslání do NIS na OHE
- OHE vyhlásí stejný hygienický režim jako v případě nálezu MRSA



Poznámky na průvodkách

- Kmen *S. aureus* je methicilin (oxacilin) rezistentní (**MRSA**).

Nepodávejte betalaktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny). **Kmen je epidemiologicky závažný**

- Kmen **VRE** je epidemiologicky závažný, nepodávejte glykopeptidy

- Kmen produkuje širokospektrou betalaktamázu (**ESBL**).

Nepodávejte beta-laktamová antibiotika (peniciliny a cefalosporiny). **Kmen je epidemiologicky závažný.**

- Kmen produkuje širokospektrou betalaktamázu typu **AMP C**.

Nepodávejte betalaktamová antibiotika (peniciliny a cefalosporiny s výjimkou cefepimu). **Kmen je epidemiologicky závažný.**

- **Kmen pravděpodobně produkuje metalobetalaktamázu, (karbapenemázu)** v případě positivity zašleme druhé sdělení. **Kmen je epidemiologicky závažný.**

Po confirmaci z NRL zasíláme druhé sdělení v případě, že kmen je vyhodnocen jako producent MBL/KPC. **Po confirmaci z NRL kmen produkuje metalobetalaktamázu (karbapenemázu).**



Mikrobiologický skrínig

(stěry z perianální oblasti či rekta event. rány..., stěry z prostředí)

- **Kontakty s pacientem s nálezem *Pseudomonas aeruginosa* suspektní producent metalo- β - laktamázy event. *Klebsiella pneumoniae* (suspektní producent karbapenemázy) na oddělení**
- **Cestovatelská anamnéza: předchozí hospitalizace (cca 1 rok) pacienta v nemocničním zařízení kteréhokoliv cizího státu**

Skrínig MBL/KPC pomocí :

- **komerční selektivní chromogenní půdy (CRE)**
- **stanovení citlivosti ke karbapenemům**
- **průkaz inhibice MBL chelátory kovových iontů (EDTA), (Průkaz metalo- β - laktamáz u gramnegativních bakterií (Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2007,16(9).)**
- **konfirmace v NRL pro antibiotika a ÚM LF UK v Plzni**

Na průvodku: skrínig MBL/KPC



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) 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:**

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)



Národní antibiotický program v ČR

18.12. 2009 Věstník MZ č.9/2009 – usnesení vlády ČR o ustanovení Národního antibiotického programu (NAP).

Akční plán pro r. 2010 - 2013 zahrnuje 10 bodů základních priorit (surveillance ATB rezistence, spotřeba ATB, dop. postupy, kvalita užívání ATB, racionální proskripce, implementace nemocničních ATB programů, mediální kampaně, infrastruktura NAP, agenda infekcí spojených se zdrav. péčí aj.)

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

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

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 statistka 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 statistika spotřeby ATB na jednotlivých 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*

Shrnutí:

Vývoj bakteriální rezistence v České republice

- prokázány **všechny nebezpečné fenomény** antibiotické rezistence
- **v rezistenci gramnegativních bakterií patříme mezi** nejhorší země v Evropě a je zde stále vzestupná tendence
- kromě multirezistentních kmenů (ESBL, Amp C) už máme i kmeny **panrezistentní** (KPC, MBL), kdy **zbývá jen kolistin**
- **stoupá rezistence ke kolistinu**
- **začínají nám chybět antibiotika** - multirezistentní kmeny ale i výpadky v distribuci (cefotaxim, pendepon...)

21.století = „postantibiotické období“?



Závěr:

**Dělejme vše tak, jak
nejlépe to v dané chvíli
dovedeme.**

