

ZÁSADY ANTIBIOTICKÉ LÉČBY

Milan Kolář

Ústav mikrobiologie

FNOL a LF UP v Olomouci



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

Motto:

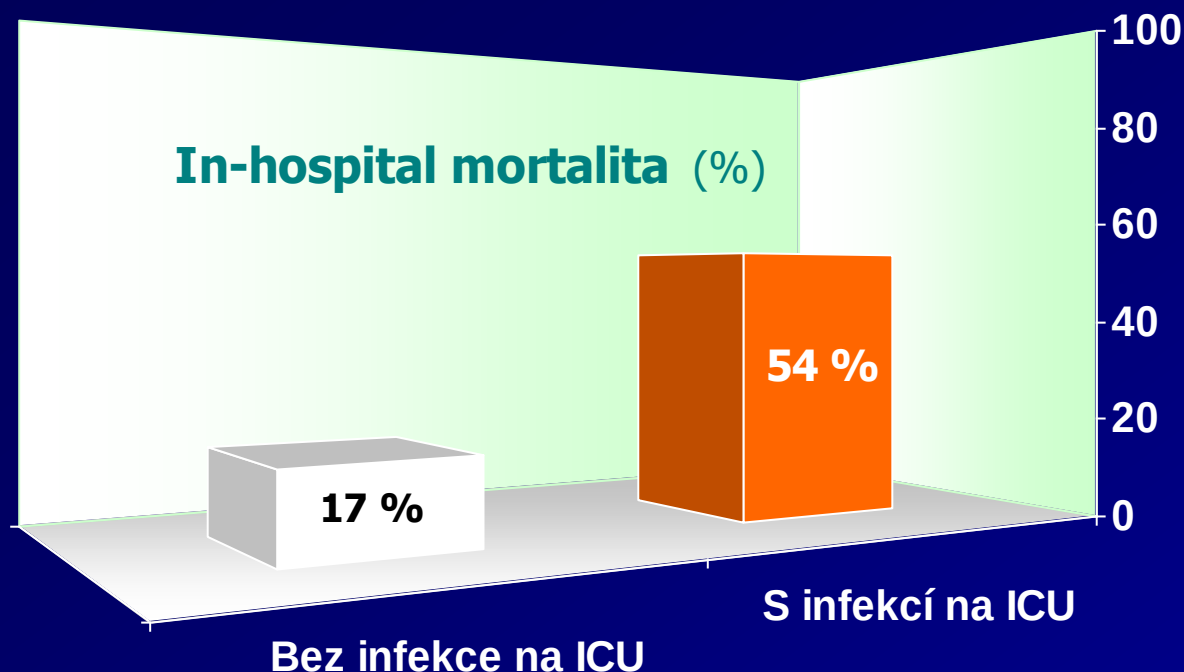
Bakterie byly na naší planetě mnohem dříve než lidé a bezesporu budou i mnohem déle.

Je však důležité udělat vše proto, aby doba společného soužití člověka a bakterií byla co nejdelší.

Milan Kolář



- Bakteriální infekce byly, jsou a s velkou pravděpodobností nadále budou jedním z nejzávažnějších problémů v medicíně.
- K hlavním důvodům patří skutečnost, že velká část těchto infekcí má endogenní charakter a vychází z vlastního terapeutického a diagnostického přístupu.
- Bakteriální infekce jsou významně asociovány s prodloužením hospitalizace, vyšší morbiditou a mortalitou.



*Alberti C. et al.,
Int Care Med 2002,
28:108-21*

Neoral et al. ve své studii uvádějí, že u 15 % pacientů po exstirpaci jícnu a jeho náhradě došlo k rozvoji komplikující infekce, přičemž nejčastěji se jednalo o pneumonie a infekce v místě operační rány.

Je nutné zdůraznit, že tyto infekce byly asociovány s 31% mortalitou.

Neoral C. et al. Surgical Infections. 2012, 13:159-62.

Analýza infekčních komplikací u pacientů po náhradě jícnu, které způsobily úmrtí

Pacient	Infekční komplikace	Etiologické agens
1.	Pneumonie	<i>Enterobacter cloacae</i> (AmpC-pozitivní kmen) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2.	Pneumonie	<i>Acinetobacter baumannii</i>
3.	Mediastinitida	<i>Escherichia coli</i> (ESBL-pozitivní kmen) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL-pozitivní kmen)
4.	Mediastinitida	<i>Enterobacter cloacae</i> (AmpC-pozitivní kmen) <i>Enterococcus faecium</i>

Neoral C. et al. Surgical Infections. 2012,13:159-62.

- Nedílnou součástí života lidí jsou bakterie, tvořící normální mikroflóru lidského těla.



- Vztah mezi bakterií a makroorganismem lze ve většině případů charakterizovat jako fyziologickou interakci, v jejímž rámci je vzájemné působení synergické.
- Bohužel, tento vztah může být i nefyziologický, kdy se bakterie za určitých podmínek uplatňují jako původci infekcí.

- Bakteriální infekce mohou být klasifikovány jako exogenní, kdy zdroj patogenní bakterie je mimo lidské tělo.
- Častější jsou však infekce endogenní, kdy původce pochází z mikroflóry lidského těla (a to je většina infekcí na JIP).
 - Zásadní otázkou je však skutečnost, zdali se jedná o primární nebo sekundární osídlení, a to z důvodu vyšší míry odolnosti k antibiotické léčbě v případě sekundární mikroflóry.

Endogenní charakter infekcí a mikrobiom lidského těla

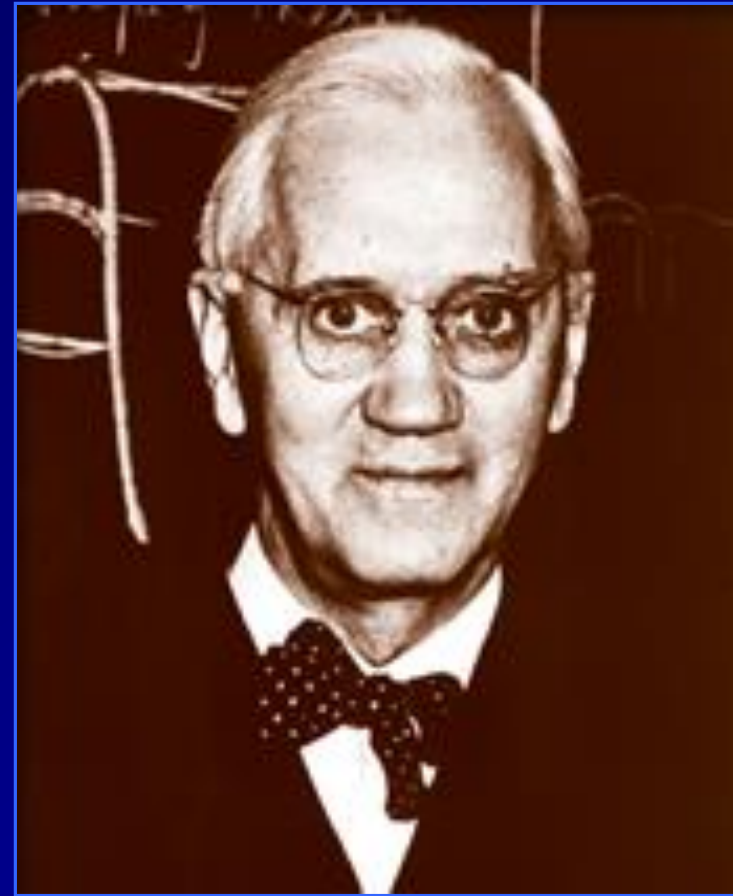
- např. střevní mikrobiom - kolem 10^{14} bakterií
- 10x více buněk než lidské tělo
- 500 - 1000 druhů, obrovská různorodost
- převaha mikrobů, které se nedají klasickými postupy kultivovat (60 - 70 %)
- mikrobiom střeva sehrává klíčovou roli ve vývoji, výživě i imunitě člověka



**„Všechny nemoci začínají ve střevě“
Hippocrates B.C. 470-360**

- Nezbytnou součástí léčby pacientů s bakteriálními infekcemi je aplikace antibiotik, jejichž účinnost je stále více limitována stoupající bakteriální odolností.
- Vznik bakteriální rezistence je přirozený proces, kterému nelze zcela zabránit, podobně jako nelze měnit přírodní zákony.

■ V roce 1928 Alexander Fleming popsal antibakteriální účinek plísně rodu *Penicillium* na kmen *Staphylococcus aureus* a tím zahájil jednu z nejdůležitějších etap ve vývoji medicíny, antibiotickou éru.

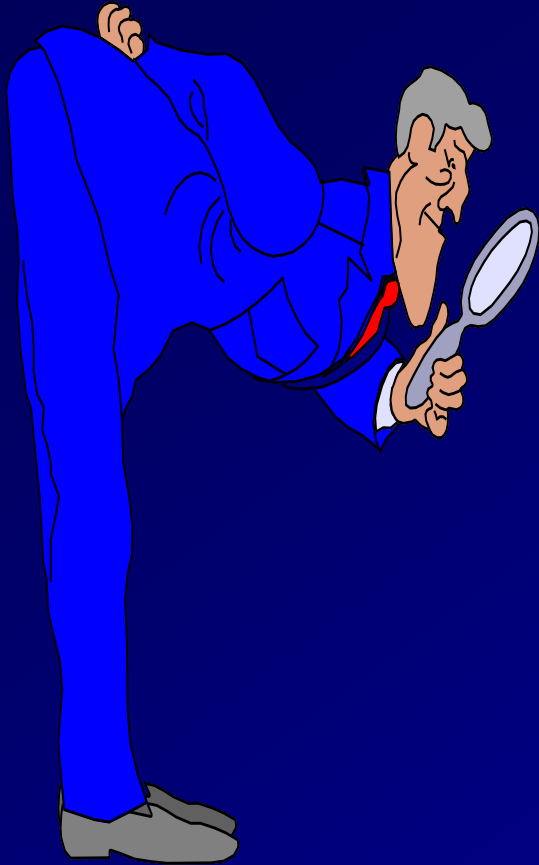


■ Zahájení aplikace penicilinu v lékařské praxi v roce 1942 a následný vývoj dalších antibiotik přinesl naději, že bakteriální onemocnění přestanou být problémem.

■ Bohužel, „***naděje se neuskutečnila***“
a nyní je zřejmé, že bakteriální
infekce **nadále budou jedním z
nejzávažnějších problémů v
medicině.**

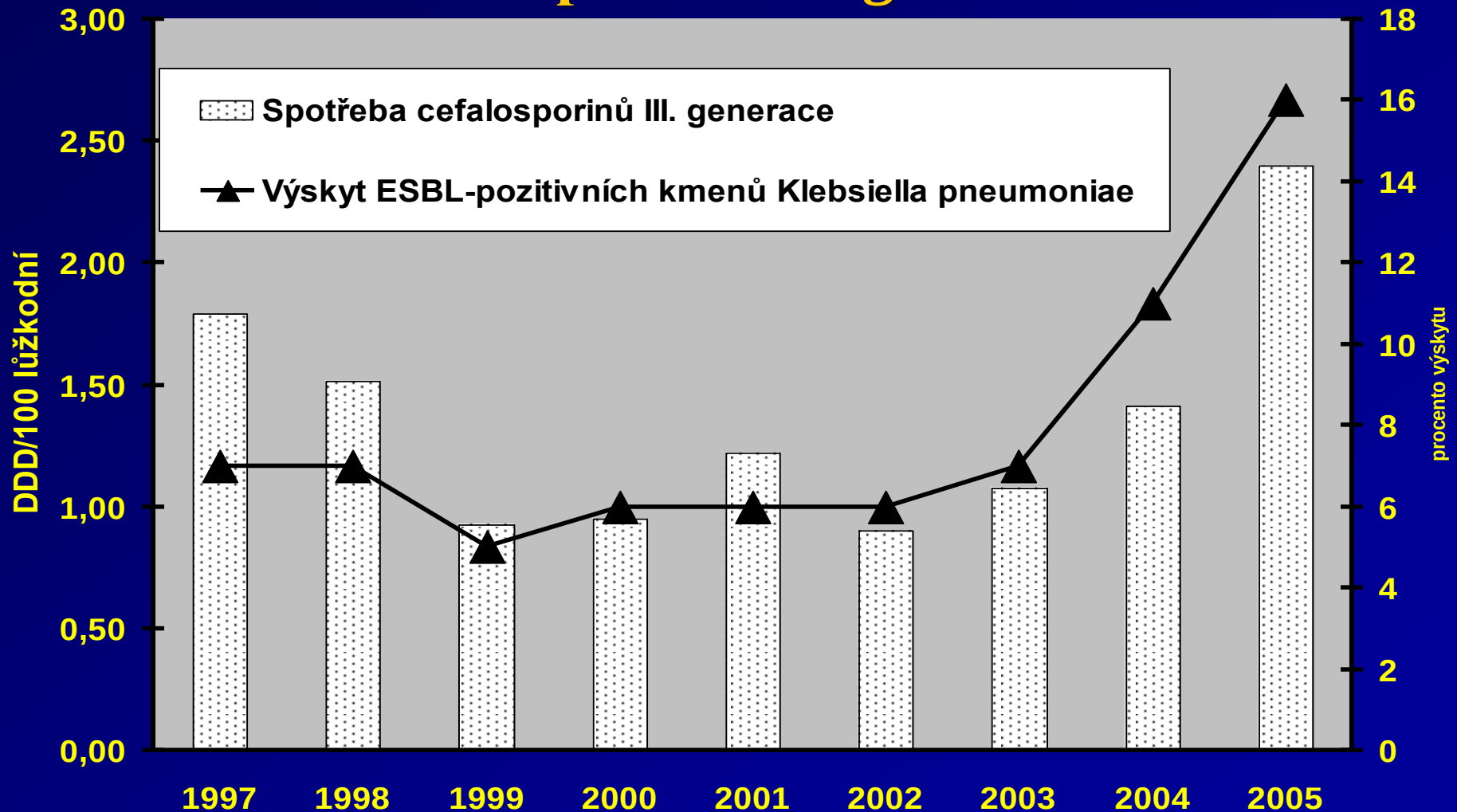
■ K hlavním důvodům patří schopnost
bakterií se adaptovat na zevní
podmínky a s tím souvisí vznik a
šíření bakteriální rezistence.

Příčiny vzniku a šíření bakteriální rezistence

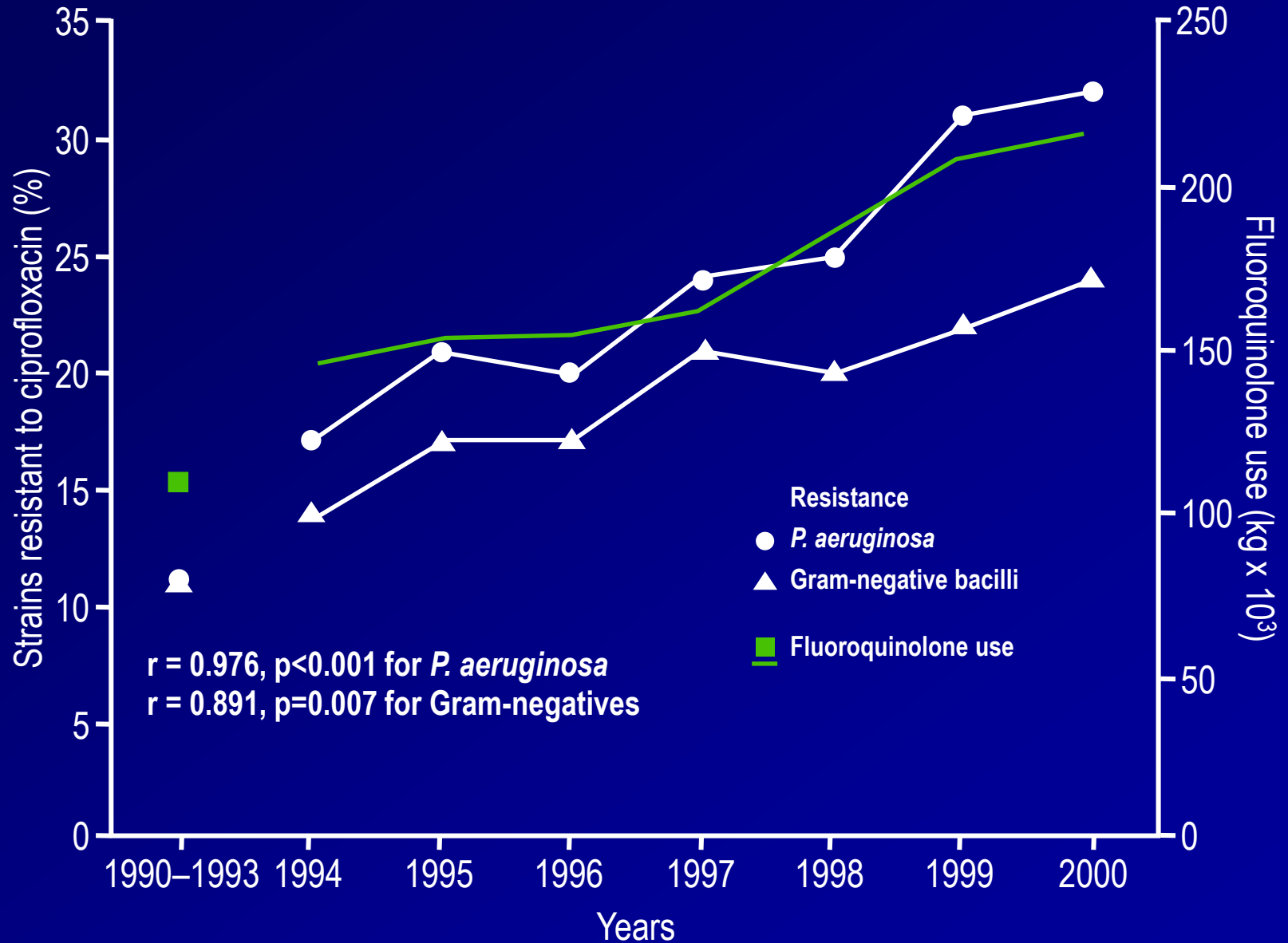


- selekční tlak antibiotik
- rekombinační procesy vedoucí k výměně genetického materiálu u bakterií
- klonální, horizontální šíření identického multirezistentního kmene

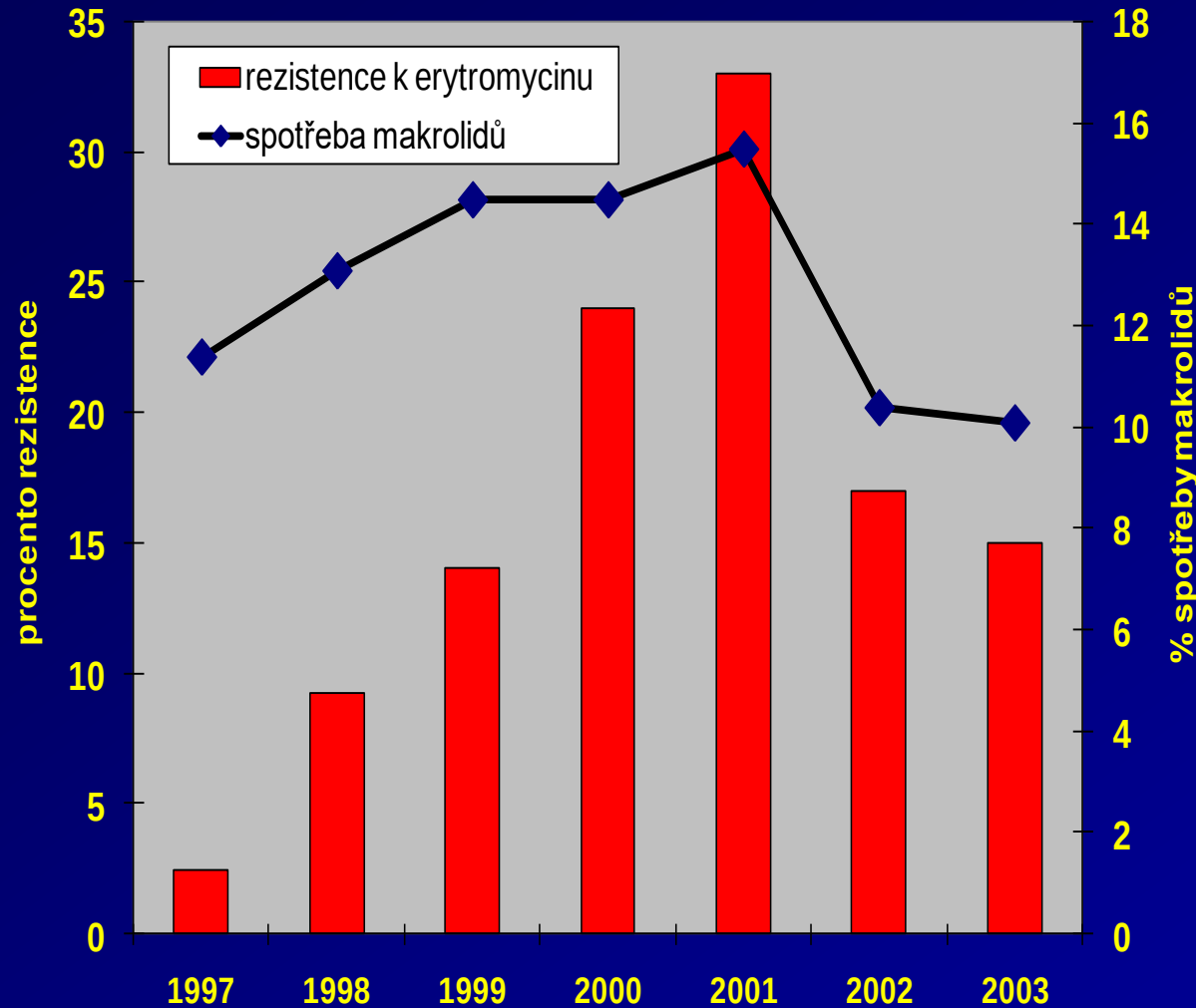
Vývoj četnosti ESBL-pozitivních kmenů *Klebsiella pneumoniae* v souvislosti se spotřebou cefalosporinů III. generace



Zvyšování bakteriální rezistence k ciprofloxacinu v korelaci s jeho spotřebou



Vývoj rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu v olomouckém regionu



Důsledek zvyšující se frekvence erytromycin–rezistentních kmenů *S. pyogenes* je značný, protože právě makrolidy jsou alternativními léky u pacientů s alergií na peniciliny a cefalosporiny.

Kolář M, Urbánek K, Čekanová L, Koukalová D. *Klinická Farmakologie a Farmacie* 2001, 15:13-16.

Urbánek K, Kolář M, Čekanová L. *Pharmacy World and Science*. 2005, 27:104-107.



2003/01/30

Nozokomiální pneumonie jsou velmi závažnou komplikací u hospitalizovaných pacientů (především na JIP).

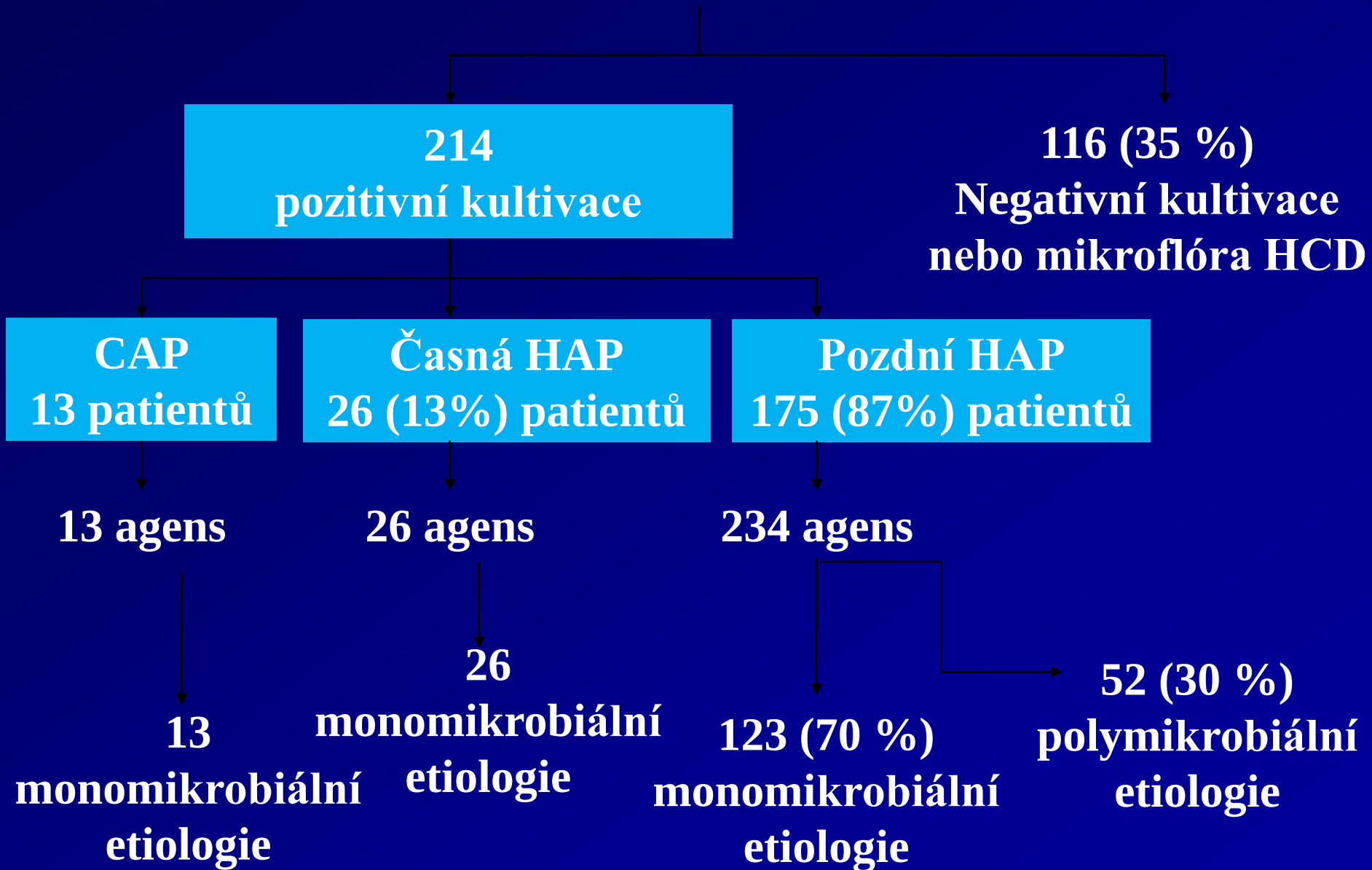
Nedílnou součástí léčby je aplikace ATB, jejichž účinnost je podmíněna především:

- *adekvátností iniciální antibioterapie, resp. citlivostí bakteriálního původce,***
- *včasností antibiotické léčby – ATB je nutné nasadit ihned po zjištění diagnózy,***
- *optimálním dávkováním a odpovídající délkou aplikace ATB.***

HLAVNÍ PUBLIKAČNÍ ZDROJE

- Herkel T, Uvizl R, Adamus M, et al. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2016, 160:448-455 .
- Pudová V, Htoutou Sedláková M, Kolář M, and working group. Clonality of bacterial pathogens causing hospital-acquired pneumonia. Curr Microbiol: 2016, in press, IF 1.423
- Htoutou Sedláková M, Pudová V, Kolář M, a pracovní skupina. Bakteriální původci nozokomiálních pneumonií – multicentrická studie v České republice. Klin Mikrobiol Inf Lék 2015, 21:10-14.
- Gabrhelík T, Hanulík V, Jakubec P, et al. Porovnání validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest a jejich přínosu v detekci původců nozokomiální pneumonie. Klin Mikrobiol Inf Lék 2015, 21:4-9.
- Kolář M, Htoutou Sedláková M, Urbánek K, et al. Antibiotická léčba nozokomiálních pneumonií a její farmakoekonomika. Klin Mikrobiol Inf Lék 2016, 22:4-12.

330 pacientů



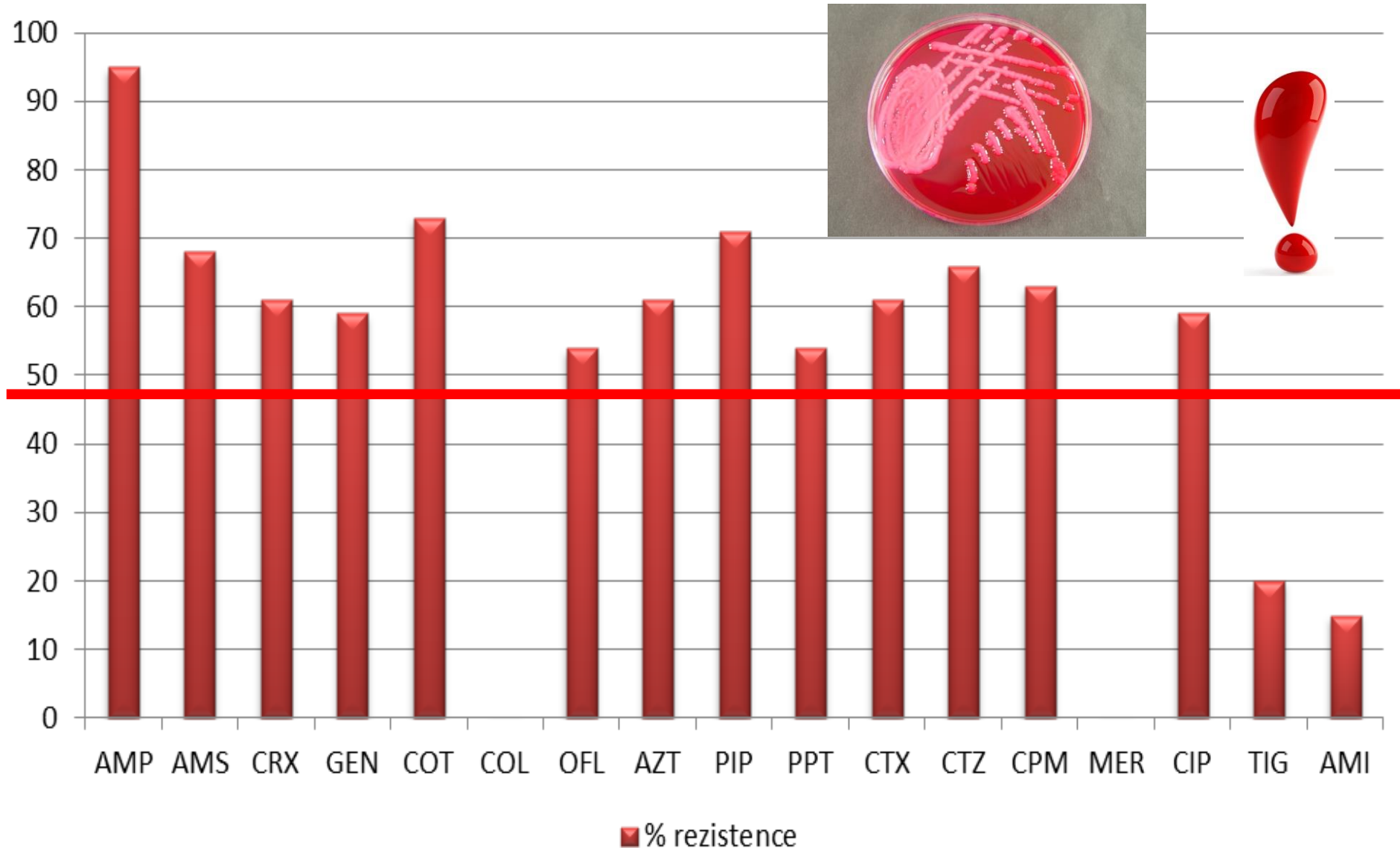
Bakteriální původci HAP

■ Pouze 6 bakteriálních
druhů překročilo
frekvenci 5%

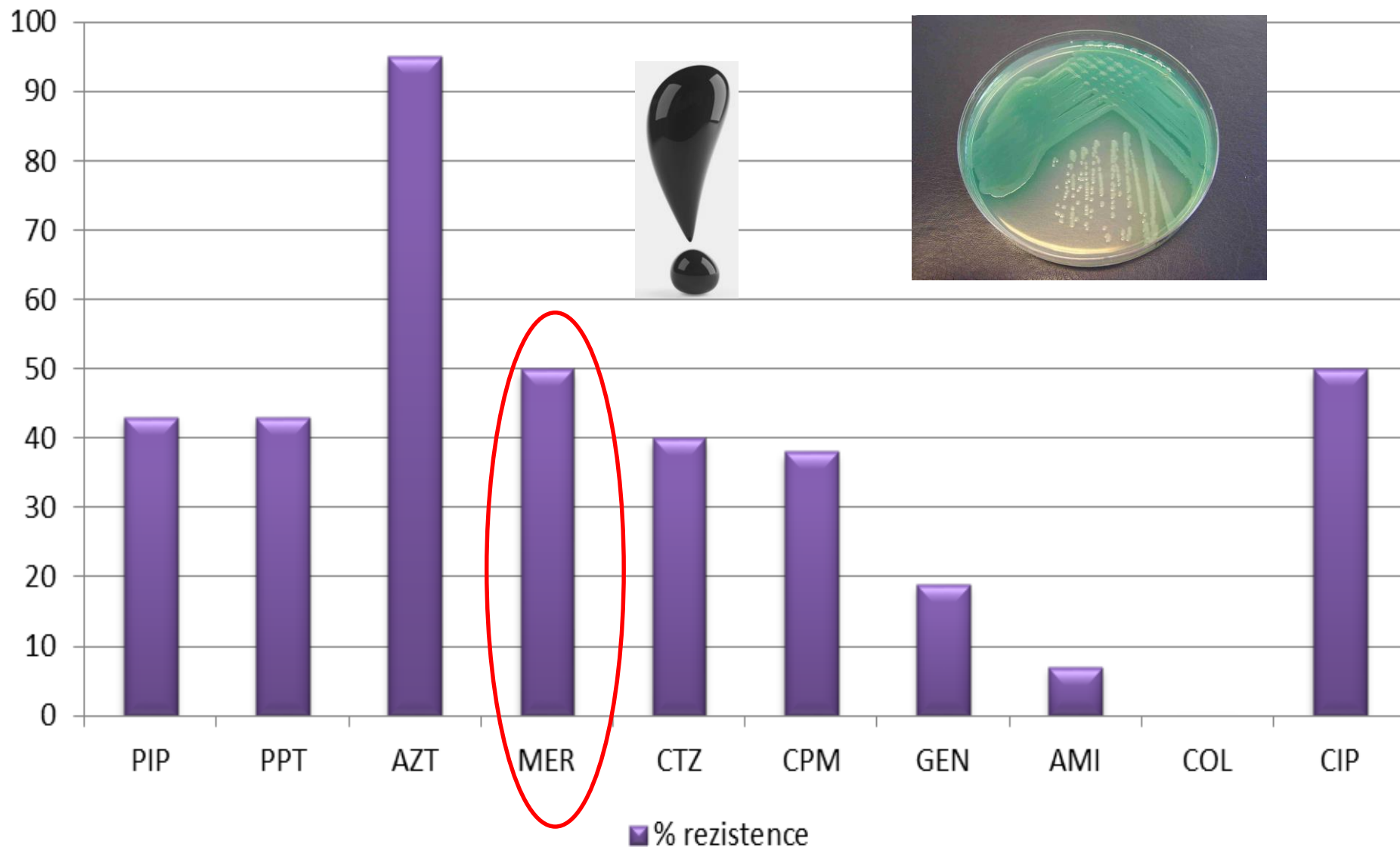
- *K. pneumoniae* 20%
- *P. aeruginosa* 20%
- *E. coli* 11%
- *Enterobacter* spp. 8%
- *S. aureus* 6%
- *B. cepacia* komplex 6%

Etiologic agents	Early-onset HAP	Late-onset HAP	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	50	20.4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	51	20.0%
<i>Escherichia coli</i>	2	26	10.8%
<i>Enterobacter</i> spp.	2	19	8.1%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	9	6.2%
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	0	15	5.8%
<i>Serratia marcescens</i>	1	12	5.0%
<i>Enterococcus</i> spp.	0	13	5.0%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	11	4.6%
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	4	3.0%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	6	2.7%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	4	1.8%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	3	1.5%
<i>Proteus mirabilis</i>	0	4	1.5%
<i>Pseudomonas</i> spp.	0	2	0.8%
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0	0.4%
<i>Morganella morganii</i>	0	1	0.4%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0	0.4%
<i>Hafnia alvei</i>	0	1	0.4%
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	1	0.4%
<i>Prevotella nigrescens</i>	0	1	0.4%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1	0.4%
Total	26	234	100.0%

Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k vybraným antibiotikům



Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k vybraným antibiotikům



- Z frekvence bakteriálních patogenů a jejich současné úrovně rezistence k antibiotikům vyplývá, že není reálné v rámci iniciální antibiotické léčby HAP pokrýt všechny možné kombinace patogenů a fenotypové rezistence.
- Je však možné definovat schémata poskytující co nejvyšší pravděpodobnost účinku a tím i úspěšné léčby.

ADEKVÁTNÍ ANTIBIOTICKÁ LÉČBA

DEFINICE

- Nasazení ATB s účinností na stanovená bakteriální agens (v případě kombinace byla dostačující citlivost na jedno ze zvolených léčiv)
 - adekvátní antibiotická léčba byla zaznamenána u:
 - 62 % pacientů s monomikrobiální etiologií
 - 44 % pacientů s polymikrobiální etiologií

Adekvátnost iniciální antibiotické terapie

53 %

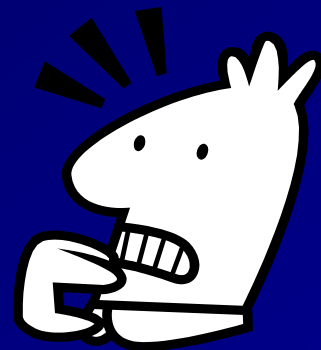
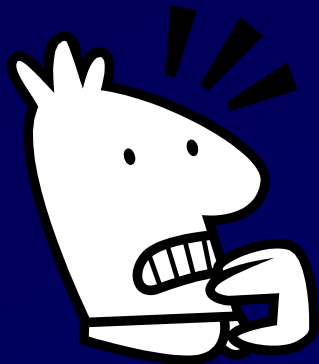
adekvátní léčba



30-denní mortalita

U pacientů s pozdní HAP byla 30-denní mortalita signifikantně nižší v případě adekvátní antibioterapie

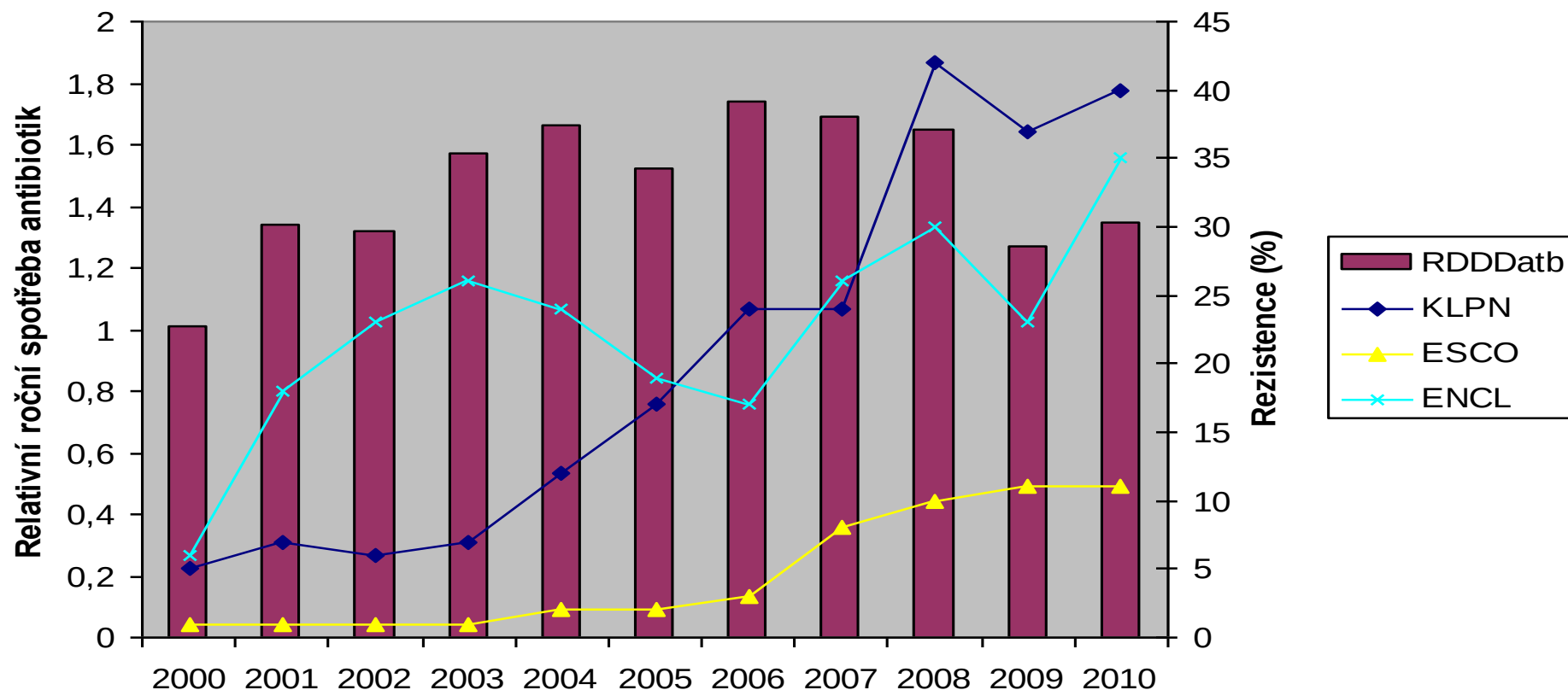
		Mortality		Total
		Yes	No	
Adequate antibiotic therapy	Yes	25	80	105
		23.8%	76.2%	100.0%
	No	30	40	70
		42.9%	57.1%	100.0%
Total		55	120	175
		31.4%	68.6%	100.0%



- Z uvedených údajů lze teoreticky předpokládat, že k možným řešením problému zvyšující se bakteriální rezistence patří omezení spotřeby příslušných antibiotických skupin.
- V poslední době je však k dispozici stále více odborných sdělení dokladujících, že vztah mezi aplikací vybraných antibiotik a bakteriální rezistencí nemusí být ve vzájemné přímé souvislosti.

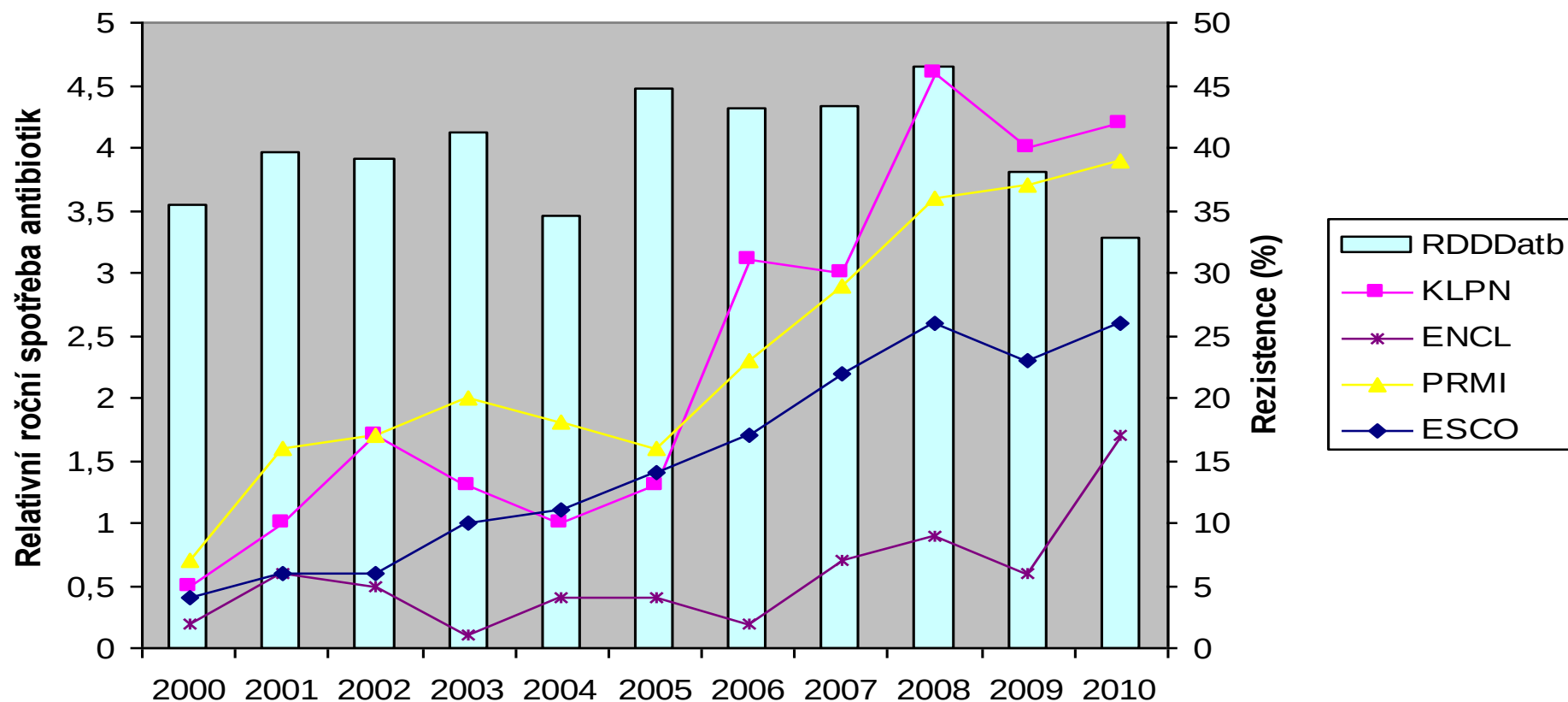
Vývoj rezistence vybraných enterobakterií k ceftazidimu ve vztahu ke spotřebě cefalosporinů 3. a 4. generace ve FNOL v letech 2000 – 2010

Vývoj rezistence vybraných enterobakterií k ceftazidimu ve vztahu ke spotřebě cefalosporinů 3. a 4. generace

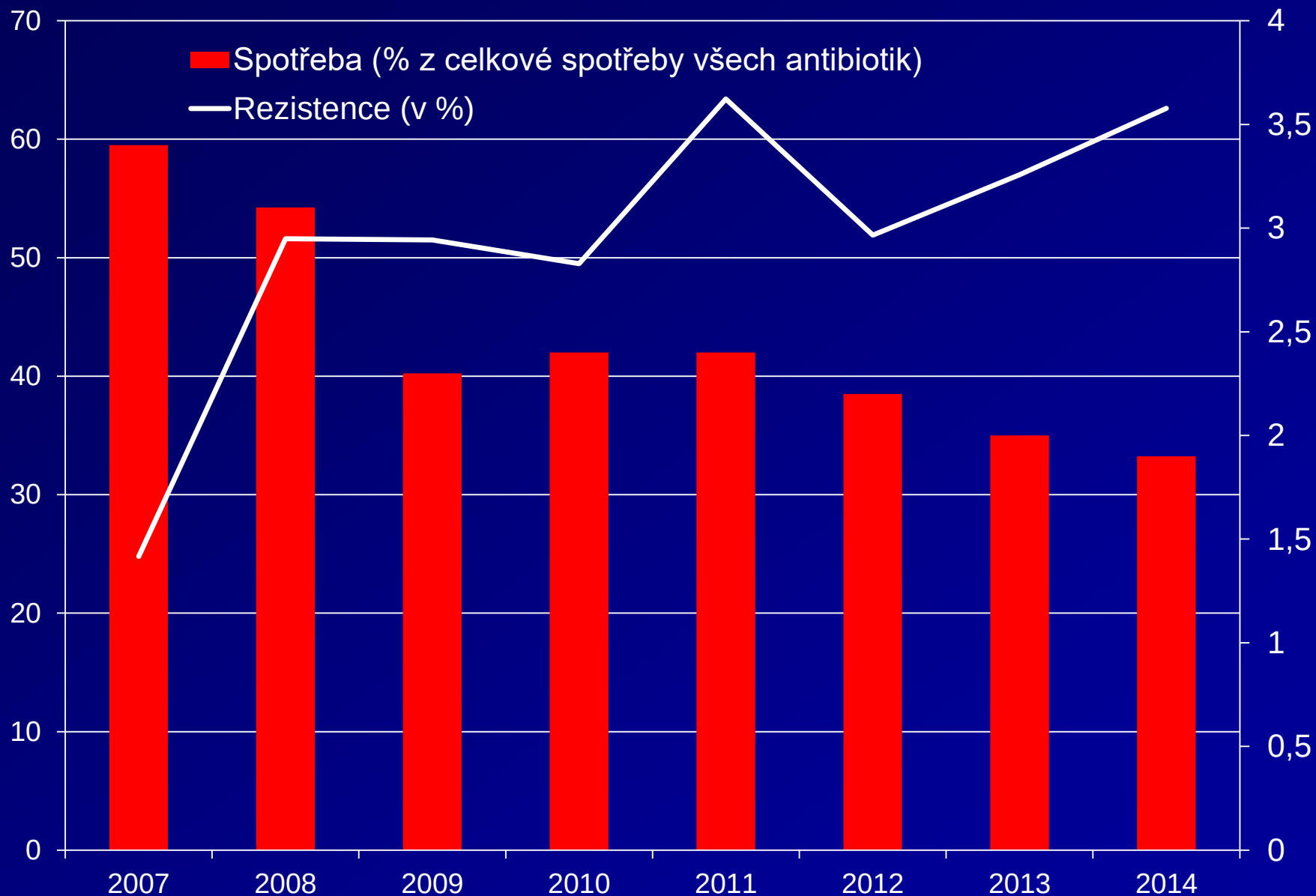


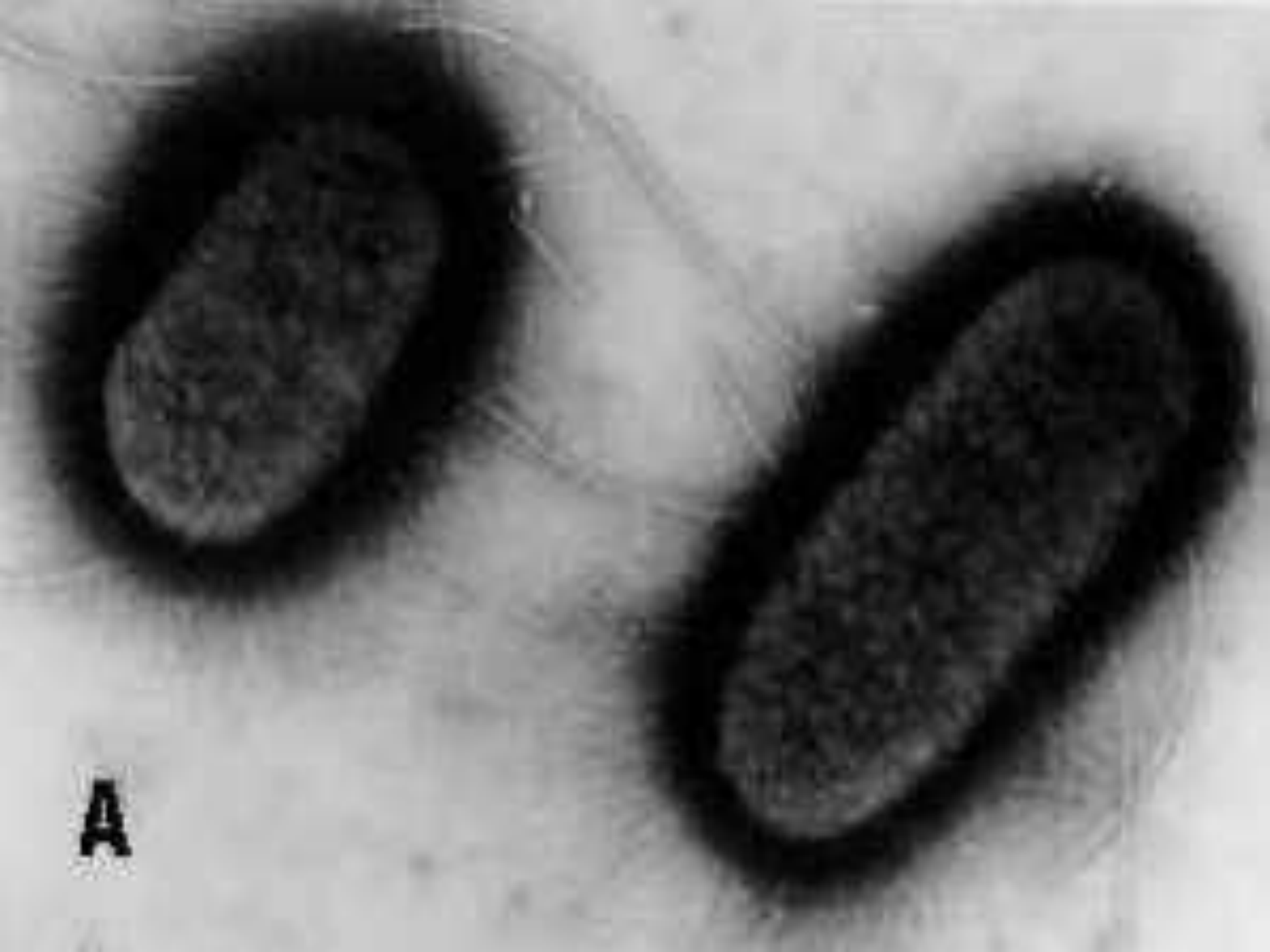
Vývoj rezistence vybraných enterobakterií k ciprofloxacinu ve vztahu ke spotřebě fluorochinolonů ve FNOL v letech 2000 – 2010

Vývoj rezistence vybraných enterobakterií k ciprofloxacinu ve vztahu ke spotřebě fluorochinolonů



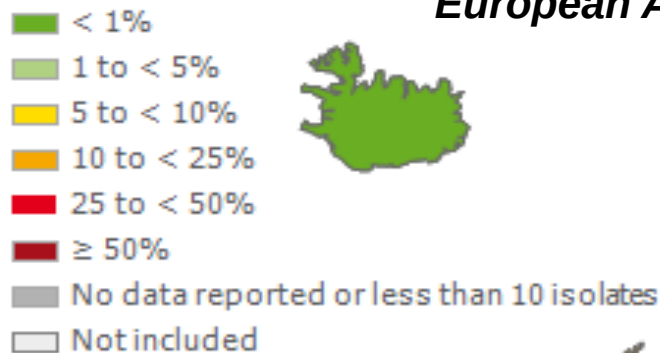
Rezistence *K. pneumoniae* k cefotaximu v souvislosti se spotřebou cefalosporinů III. generace (FNOL)





A

Percentage resistance

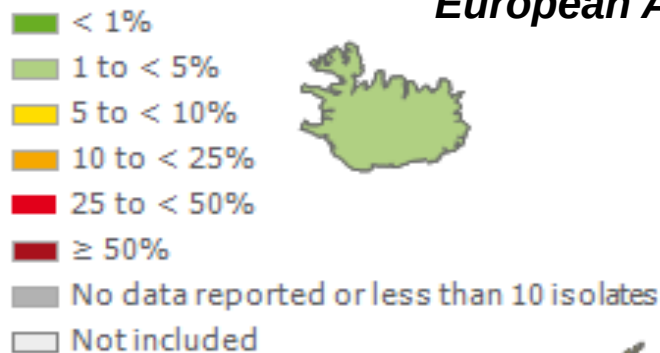


European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

K. pneumoniae
– CF III. 2005

■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

Percentage resistance

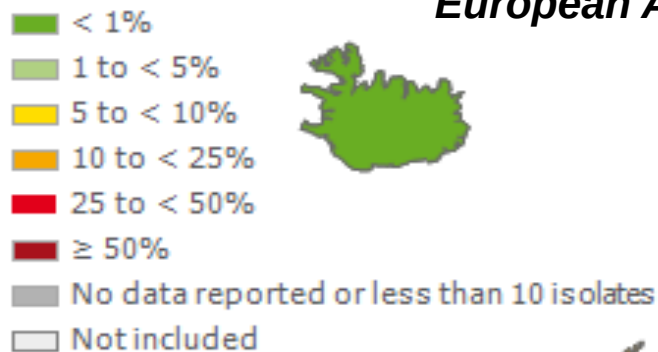


European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

K. pneumoniae
– CF III. 2010

■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

Percentage resistance



European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

K. pneumoniae
– CF III. 2013

■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

- V současné době byl zřejmě překročen pomyslný práh a odolnost řady bakterií k antibiotikům „si žije vlastním životem“ prostřednictvím transferu mobilních genetických elementů kódujících rezistenci.
- Tím pomyslným prahem je míněna určitá hladina genů rezistence kolující v bakteriální populaci, která se horizontálně přenáší rekombinačními procesy a způsobuje nezadržitelné šíření odolnosti k antibiotikům nezávislé na jejich spotřebě.
- To v sobě nese myšlenku, že ani racionální antibiotická politika nezastaví růst rezistence a že se ocitáme skutečně na konci antibiotické éry.

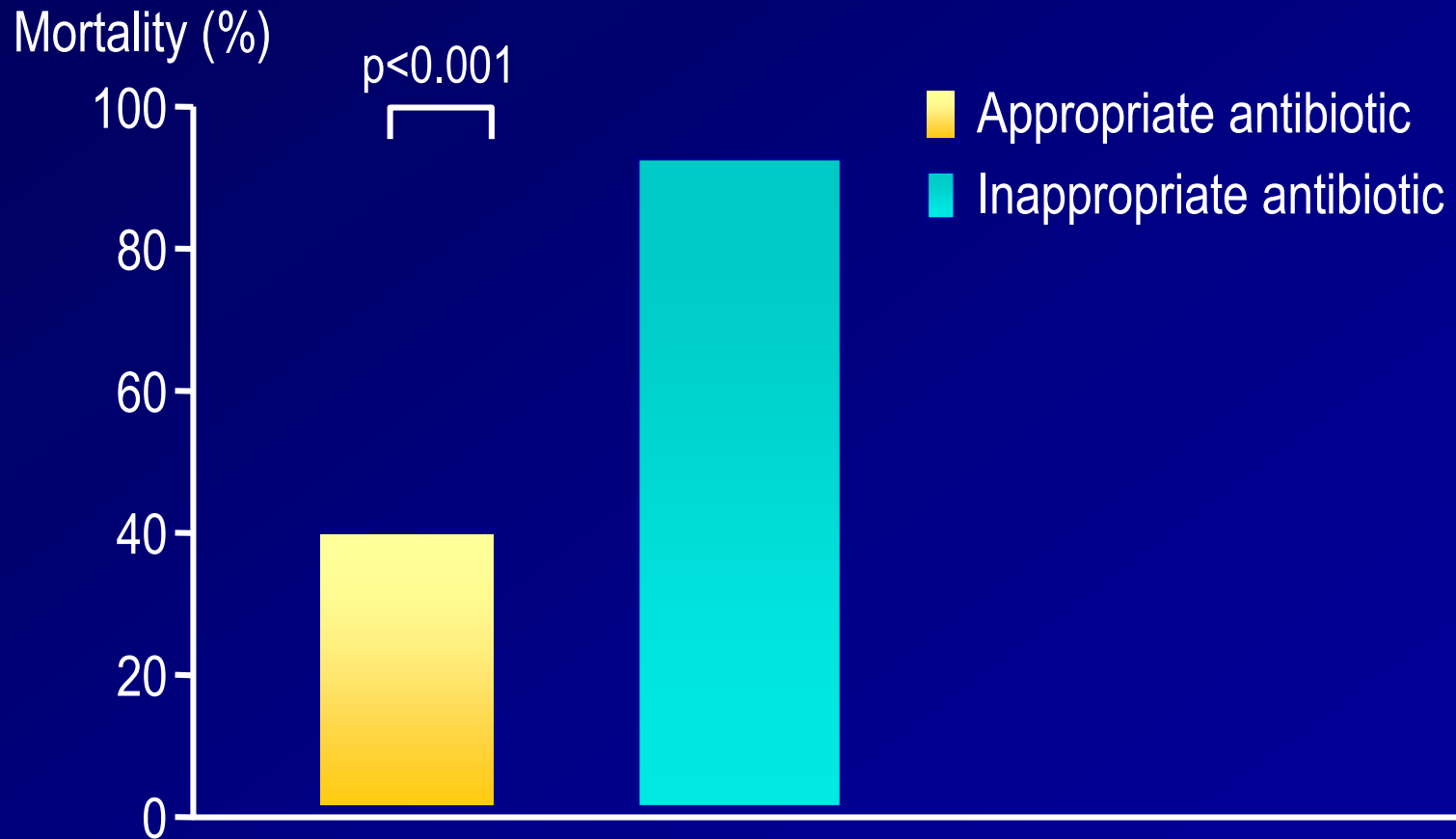


- Nicméně ani uvedené pesimistické vyhlídky by nás neměly odradit od dodržování, popř. zlepšování, zásad racionální antibiotické léčby, protože jen tak můžeme zpomalit tempo tohoto negativního vývoje.

Pokles vývoje nových antibiotik

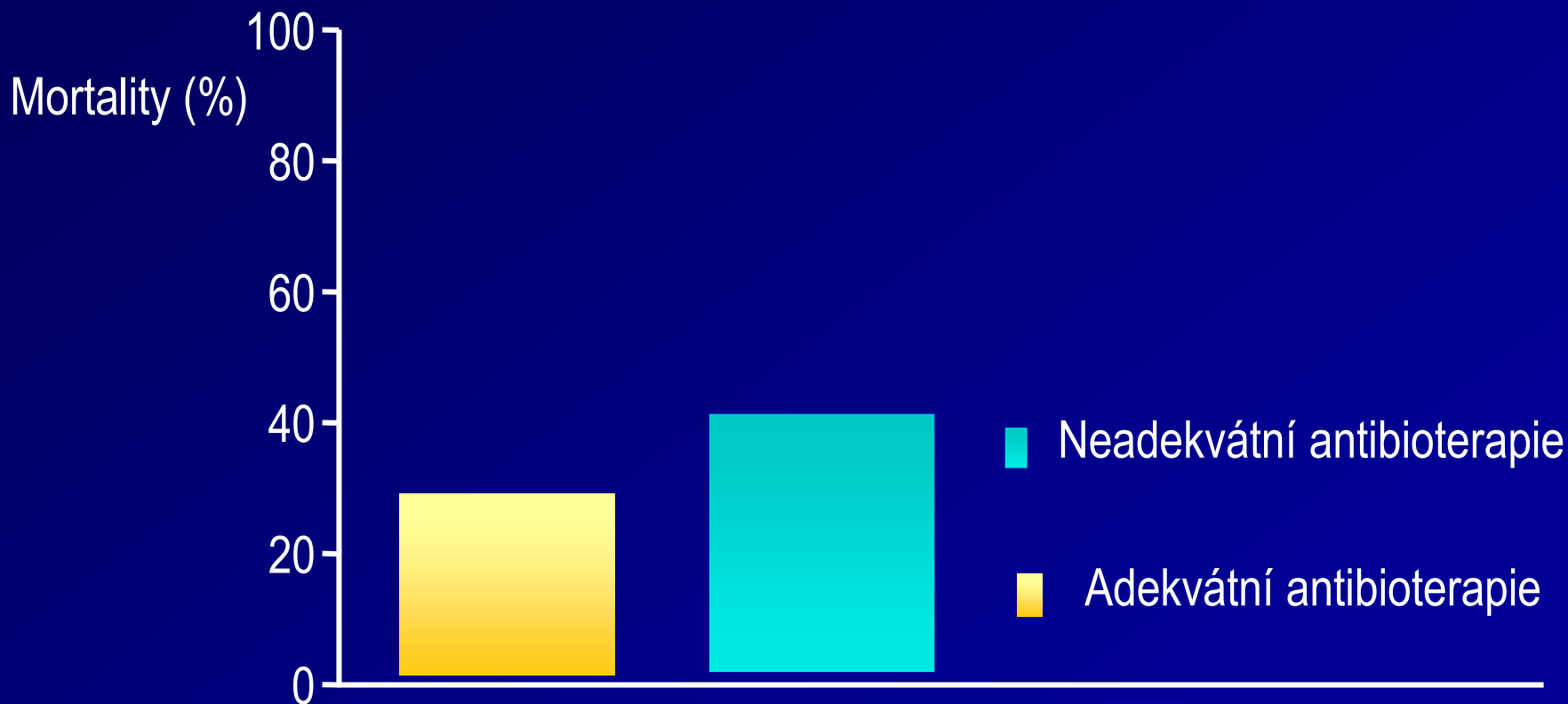


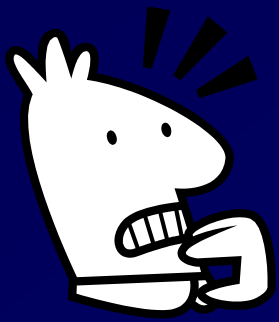
Mortalita pacientů s VAP



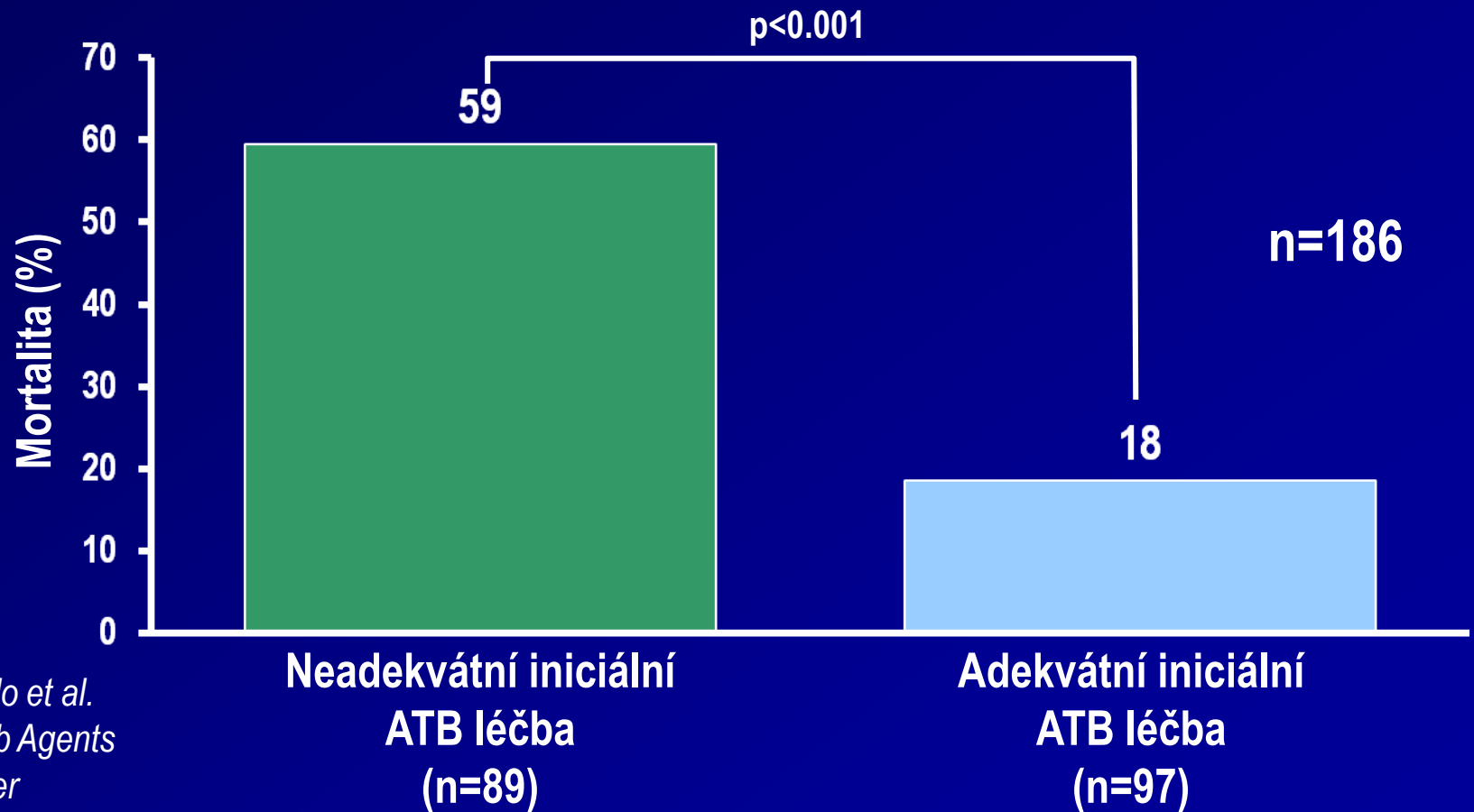
Mortalita pacientů s HAP v závislosti na bakteriální rezistenci k ATB

olomoucká prospektivní studie 2009/2010

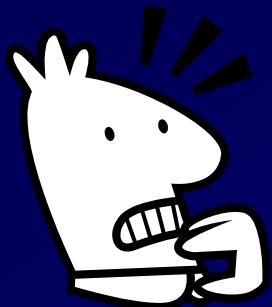




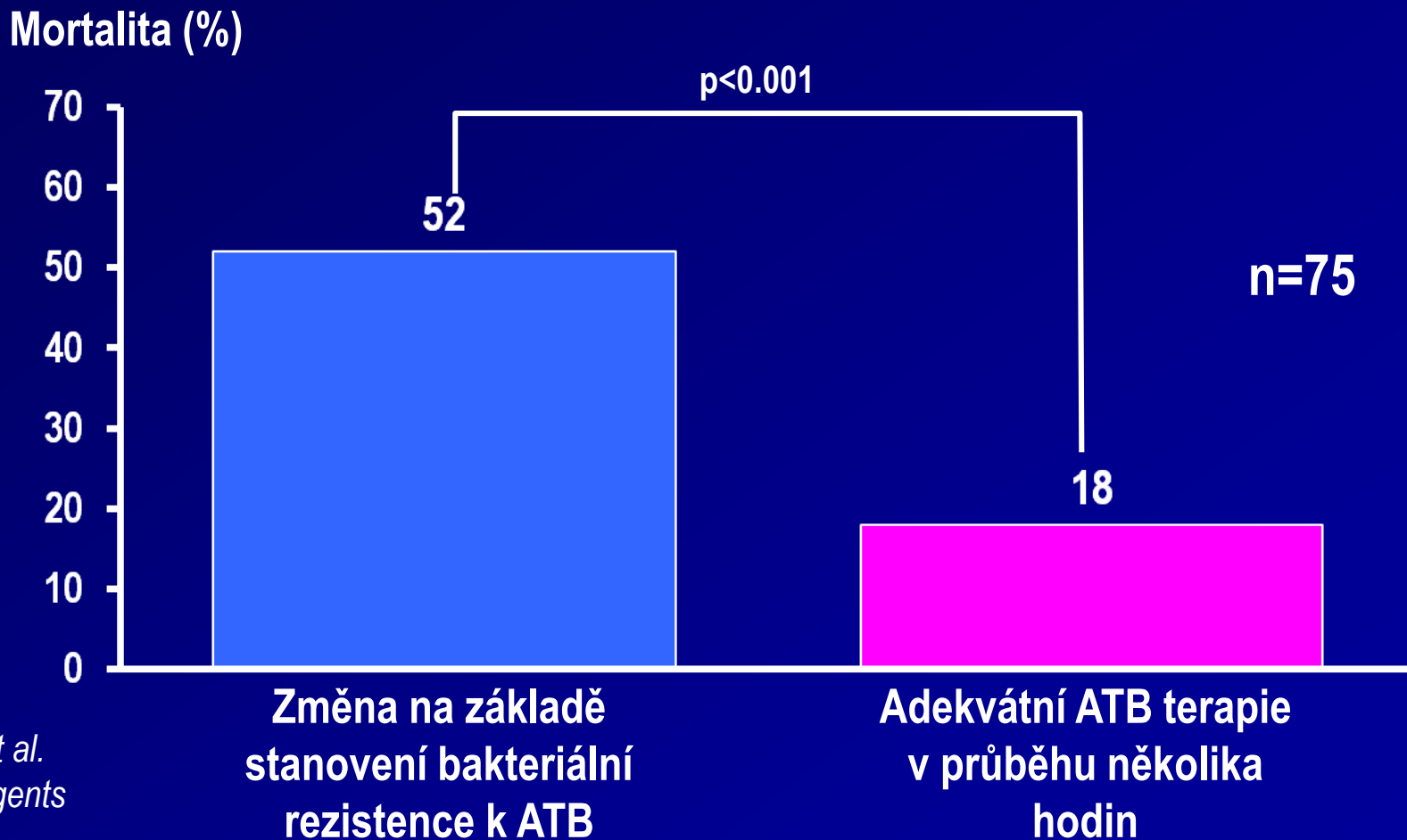
Mortalita pacientů s infekcemi krevního řečiště způsobenými ESBL-pozitivními enterobakteriemi



Tumbarello et al.
*Antimicrob Agents
Chemother*
2007;51:1987–1994



Efekt změny iniciální ATB léčby na mortalitu



Tumbarello et al.
Antimicrob Agents
Chemother
2007;51:1987–1994

- Nelze opominout další z velice nepříznivých faktorů v šíření bakteriální rezistence, a to přítomnost multirezistentních bakterií jako součást normální mikroflóry.
- Arnan et al. popisují u neutropenických pacientů 29% nosičství ESBL-pozitivních kmenů *E. coli* v gastrointestinálním traktu.
- Na základě studie provedené ve FNOL byla prokázána 25% prevalence nosičství ESBL- a AmpC-pozitivních enterobakterií v GIT pacientů s hemato-onkologickým onemocněním.

Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011, 30:355-360

Kolář M, Htoutou Sedláková M, Pudova P, et al. Incidence of fecal Enterobacteriaceae producing broad-spectrum beta-lactamases in patients with hematological malignancies. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014

Incidence of fecal *Enterobacteriaceae* producing broad-spectrum beta-lactamases in patients with hematological malignancies

Milan Kolar^a, Miroslava Htoutou Sedlakova^a, Vendula Pudova^a, Magdalena Roderova^b,
Jiri Novosad^a, Marketa Senkyrikova^a, Romana Szotkowska^c, Karel Indrak^c

Aim. Given the steadily increasing numbers of resistant bacteria, the frequency and severity of infections are on the rise. In patients with hematological malignancies, the treatment itself increases the risk of complicating bacterial infections. One important mechanisms of resistance is production of broad-spectrum beta-lactamases, increasingly detected not only in bacterial pathogens but also in bacteria contained in the normal microflora of the human body. The objectives of this study were determination and analysis of the prevalence of multiresistant ESBL- and AmpC-positive *Enterobacteriaceae* in the gastrointestinal tract (GIT) of patients with hematological malignancies.

Methods. For 3 months, rectal swabs were taken from patients with hematological malignancies and analyzed using chromogenic screening plates to isolate ESBL- and AmpC-producing *Enterobacteriaceae*. Beta-lactamase production was determined by phenotype tests and confirmed by detecting genes encoding ESBL and AmpC types. At the same time, ESBL- and AmpC-positive *Enterobacteriaceae* were isolated from clinical samples collected from patients with bacterial infection.

Results. Over the study period, fifteen patients (21%) of all patients treated at the Department of Hemato-Oncology were shown to have ESBL- or AmpC-positive *Enterobacteriaceae* in their GIT. Most frequently identified were ESBL-positive strains of *Klebsiella pneumoniae* and AmpC-positive strains of *Citrobacter freundii*. The ESBL enzymes were mainly of the CTX-M type. Isolates producing AmpC were found to contain genes for enzymes mainly from the CIT and DHA groups.

Conclusion. The study identified patients diagnosed with urinary tract and bloodstream infections caused by ESBL-positive strain of *Klebsiella pneumoniae* and AmpC-positive strain of *Enterobacter cloacae* contained in the GIT microflora.

■ Nebezpečí multirezistentních bakterií patřících do normální mikroflóry je nutné spatřovat ve dvou aspektech:

- jako zdroj genů rezistence pro další bakterie,
- jako potencionální etiologická agens, jejichž vysoká odolnost vůči antibiotické léčbě může způsobit selhání iniciální antibiotické léčby a tím podmínit vyšší morbiditu.

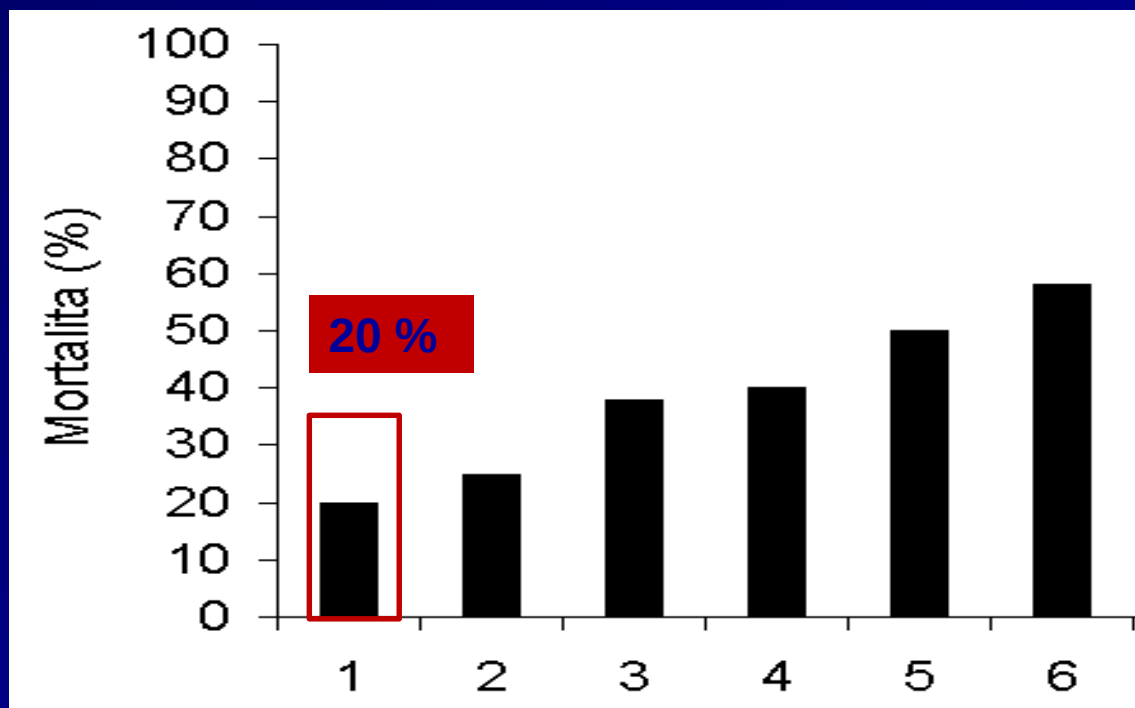
■ Antibiotická léčba musí, mimo jiné, vycházet ze dvou základních požadavků:



- adekvátní včasnost antibiotické léčby
- adekvátní výběr konkrétního antimikrobního přípravku
 - podmíněn především frekvencí bakteriálních patogenů a vývojem jejich rezistence k antibiotikům

Otázka časování antibiotické léčby

Mortalita pacientů s těžkou sepsí podle času zahájení adekvátní ATB léčby

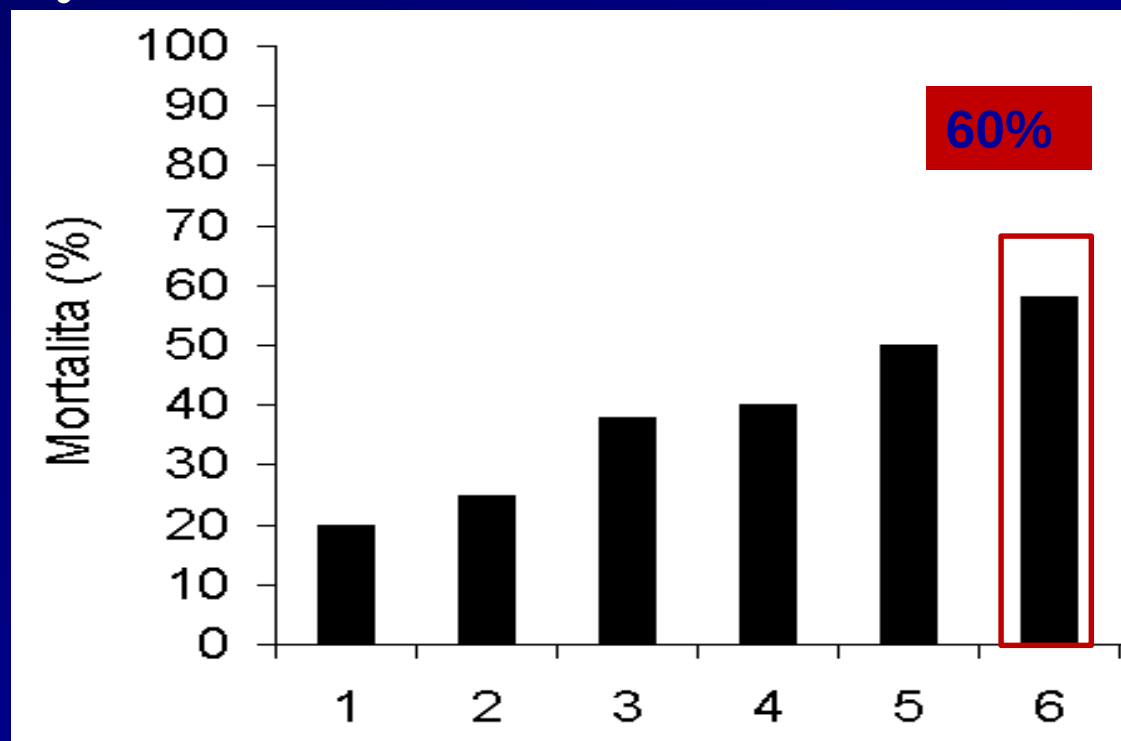


čas prvního podání ATB

*Kumar A et al. Crit Care Med 2006;
34:1589-1596*

Otázka časování antibiotické léčby

Mortalita pacientů s těžkou sepsí podle času zahájení adekvátní ATB léčby

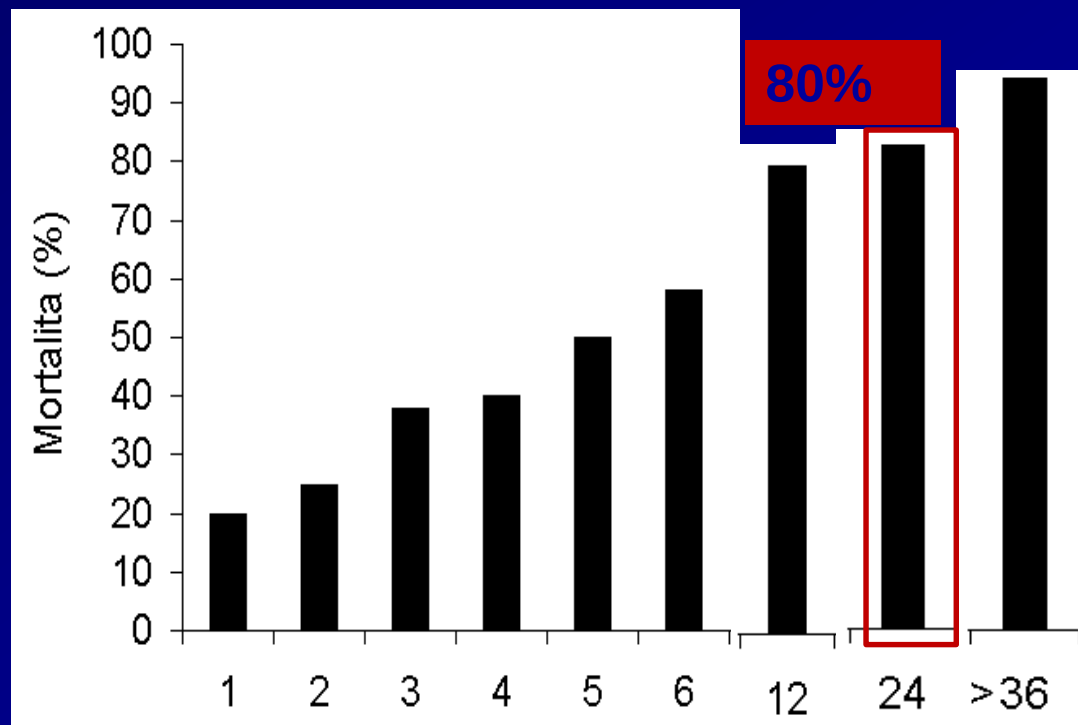


čas prvního podání ATB

*Kumar A et al. Crit Care Med 2006;
34:1589-1596*

Otázka časování antibiotické léčby

Mortalita pacientů s těžkou sepsí podle času zahájení adekvátní ATB léčby



čas prvního podání ATB

Otázka výběru adekvátní antibioterapie

- Adekvátní antibiotická léčba je v současné době podmíněna především frekvencí bakteriálních patogenů a vývojem jejich rezistence k antimikrobním přípravkům
- Úloha mikrobiologie je nezastupitelná !!!



- Je nutné zdůraznit, že problém bakteriální rezistence musí být řešen na základě interdisciplinárního přístupu.
- Pokud si položíme otázku, je současná medicína schopna se obejít bez antibiotik?, tak odpověď zní – ne, není to možné!
- Z tohoto pohledu je nutné přistupovat k problematice bakterií, bakteriálních infekcí a antibiotické léčby.

**Nachlazení?
Chřipka?
Dopřejte si odpočinek.
NE ANTIBIOTIKA!**



Evropská iniciativa v oblasti zdraví



Děkuji za pozornost...



MENTE
ET CORDE



Facultas Medicinae
Universitas Palackiana
Olomucensis