

# BETA-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA V INTENZIVNÍ PÉČI Z POHLEDU MIKROBIOLOGA

Milan Kolář

Ústav mikrobiologie

FNOL a LF UP v Olomouci



Faculty of Medicine  
and Dentistry  
Palacky University Olomouc



FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUC

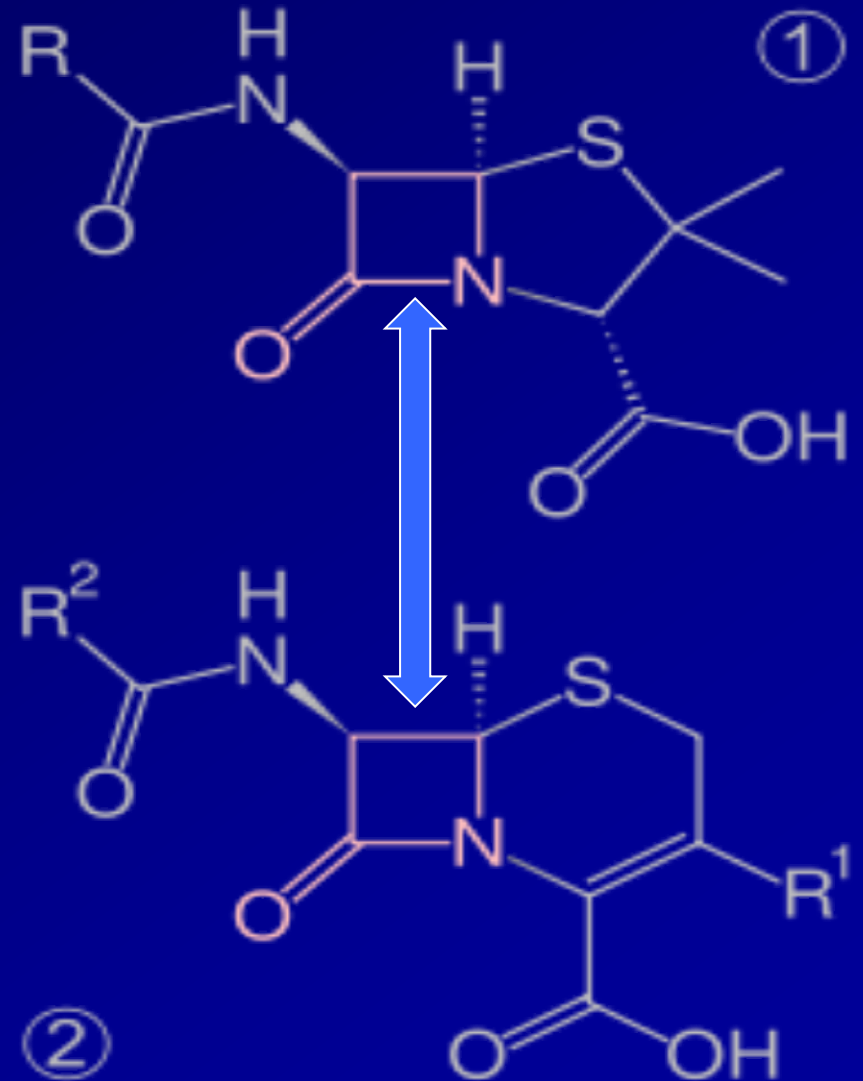
# BETA-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA

■ Peniciliny

■ Cefalosporiny

■ Monobaktamy

■ Karbapenemy



# BETA-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA

## ■ Cefalosporiny

- 1. generace: např. cefazolin
- 2. generace: např. cefuroxim
- 3. generace: např. cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon
- 4. generace: cefepim
- 5. generace: ceftarolin
- kombinace s inhibitory bakteriálních beta-laktamáz: cefoperazon/sulbaktam, *ceftazidim/avibaktam*

# BETA-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA V INTENZIVNÍ PÉČI

## ■ Výhody

- minimální toxicita
- baktericidní účinek
- velká terapeutická šíře
- relativně nízká cena
- dobré farmakokinetické vlastnosti

## ■ Nevýhody

- rezistence bakteriálních patogenů a související možnost selhání léčby
- narůstající trend rezistence !!!
- relativně velký selekční tlak !!!

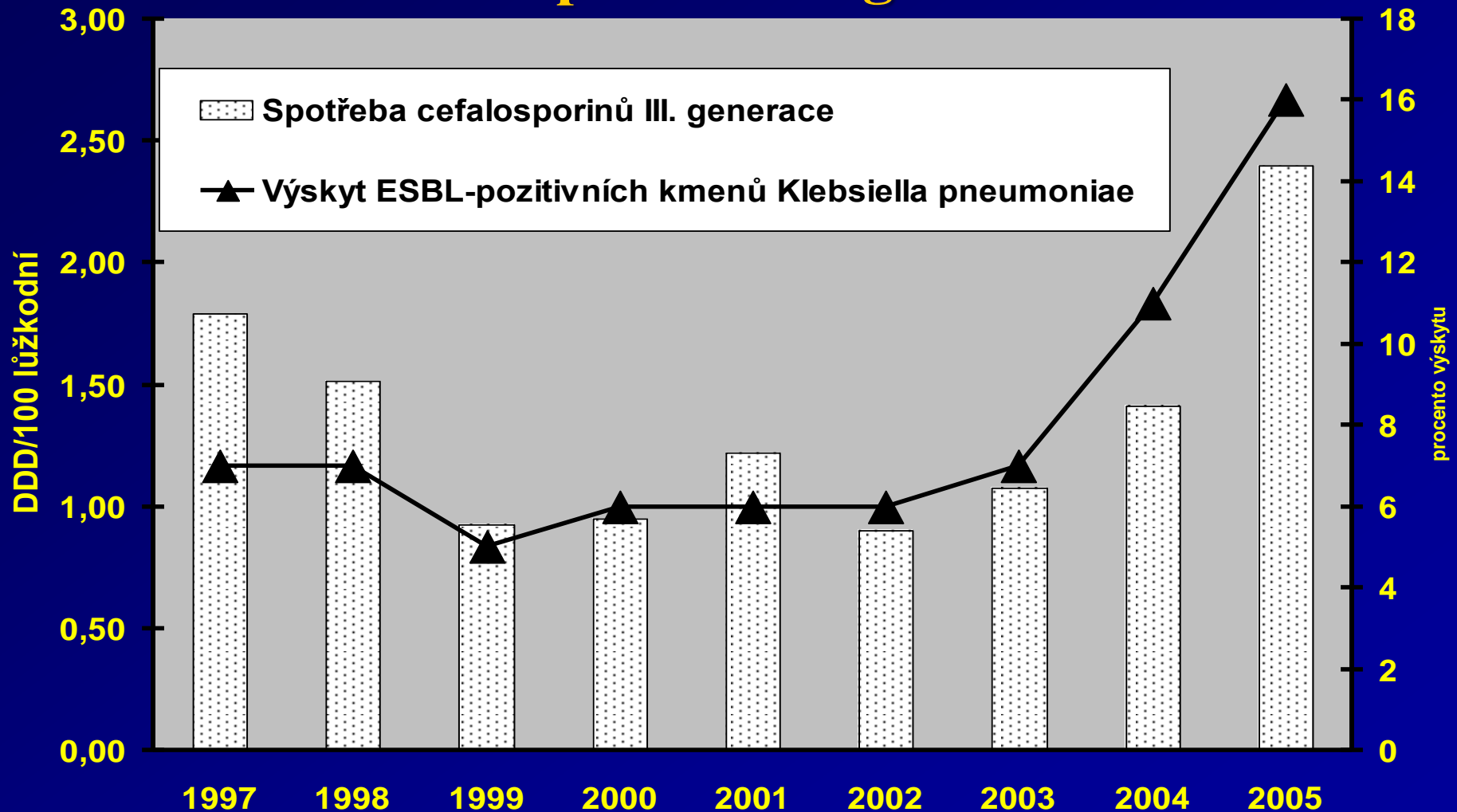
- Nezbytnou součástí léčby pacientů s bakteriálními infekcemi je aplikace antibiotik, jejichž účinnost je stále více limitována stoupající bakteriální odolností.
- Vznik bakteriální rezistence je přirozený proces, kterému nelze zcela zabránit, podobně jako nelze měnit přírodní zákony.

# PŘÍČINY VZNIKU A ŠÍŘENÍ BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE K BETA-LAKTAMOVÝM ANTIBIOTIKŮM

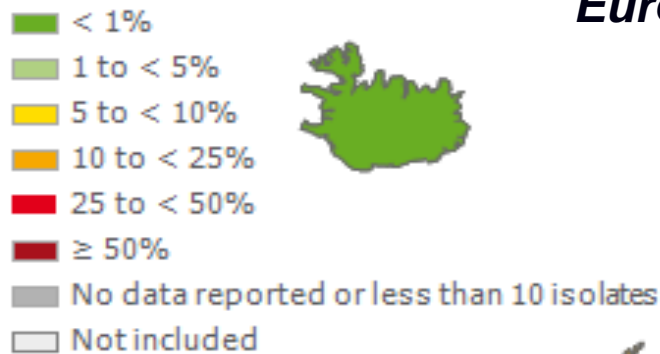


- selekční tlak antibiotik
- rekombinační procesy vedoucí k výměně genetického materiálu
- klonální, horizontální šíření identického kmene

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



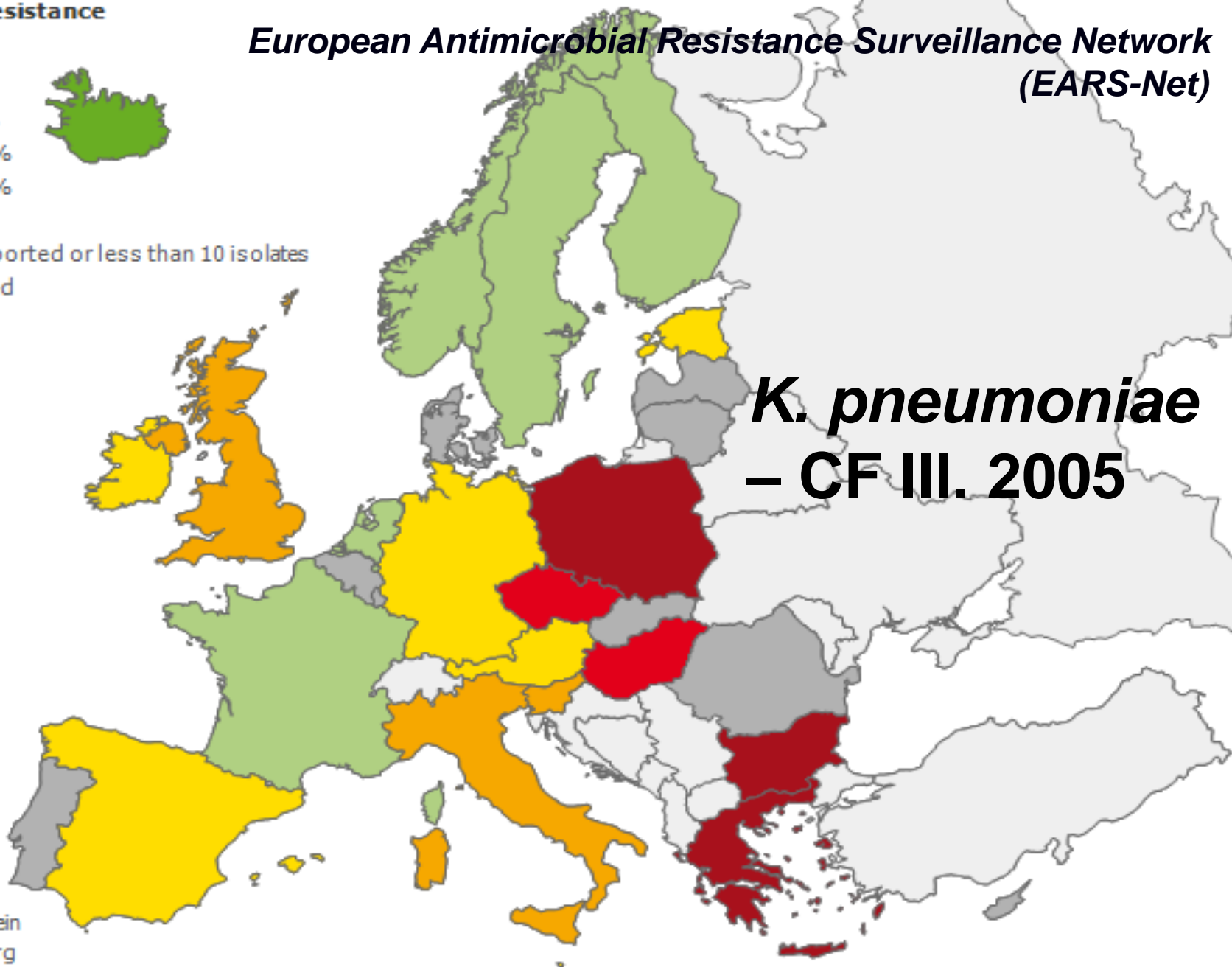
Percentage resistance



**European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**

***K. pneumoniae*  
– CF III. 2005**

■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta





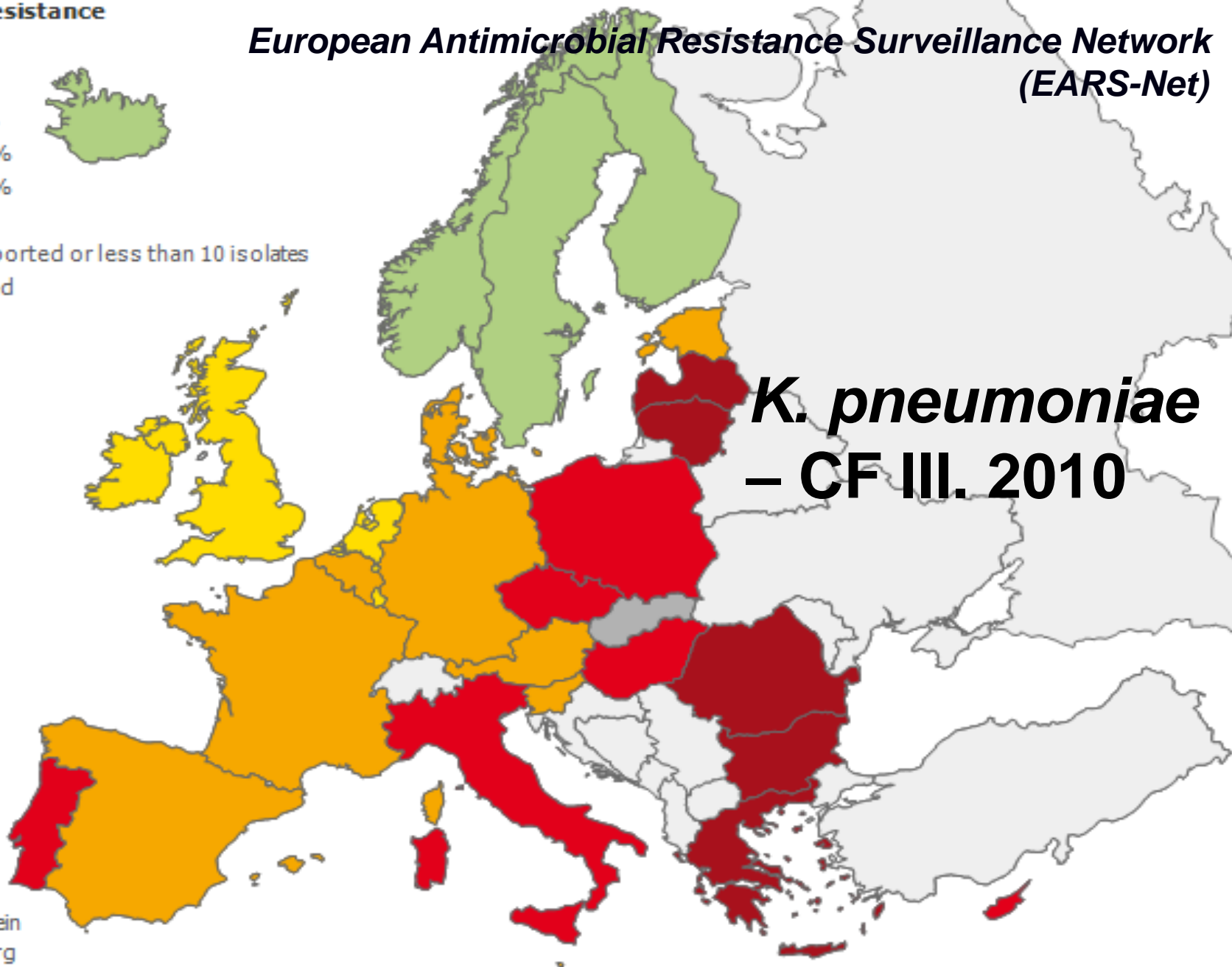
Percentage resistance

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

**European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**

***K. pneumoniae*  
– CF III. 2010**

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



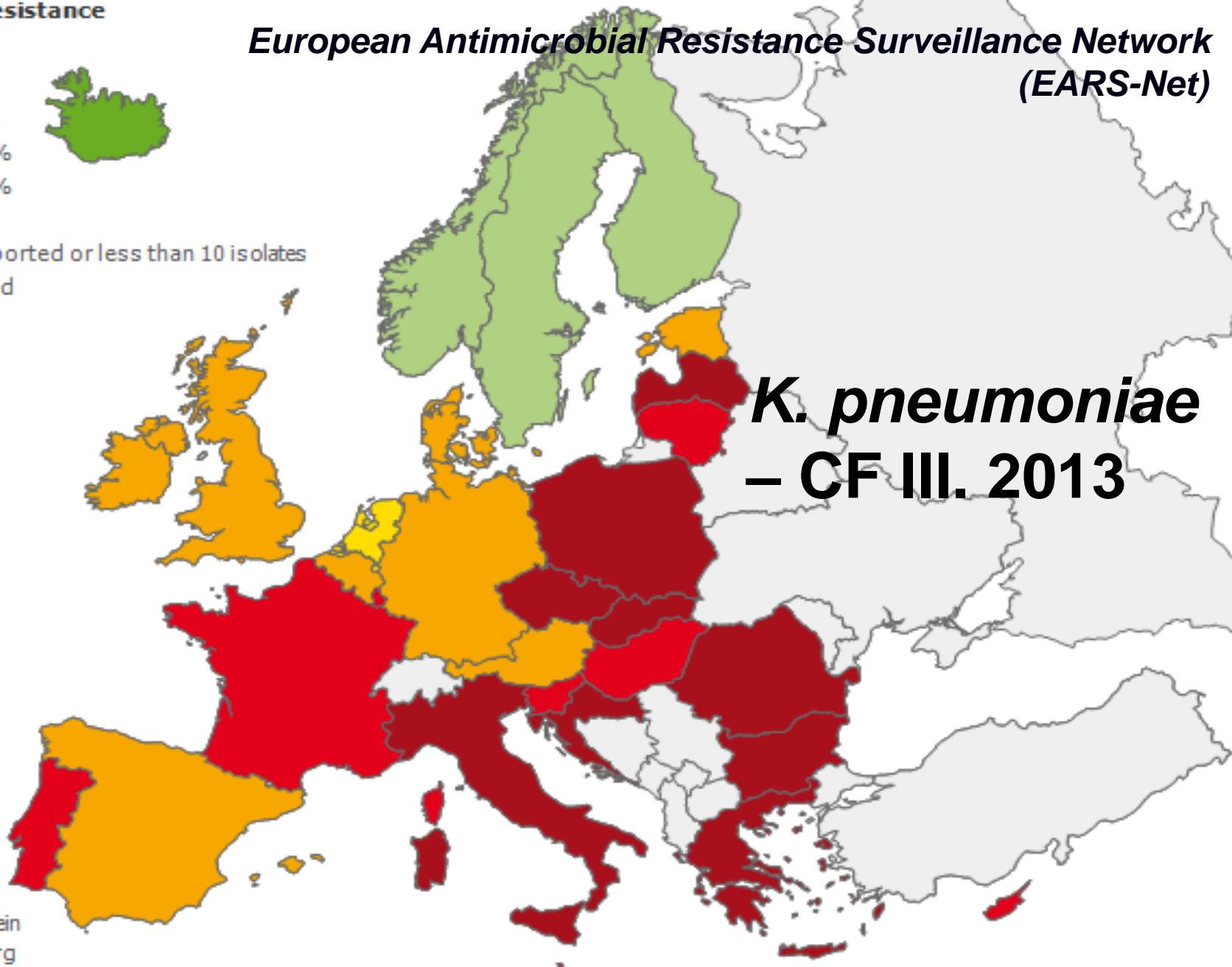
Percentage resistance

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

**European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**

***K. pneumoniae*  
– CF III. 2013**

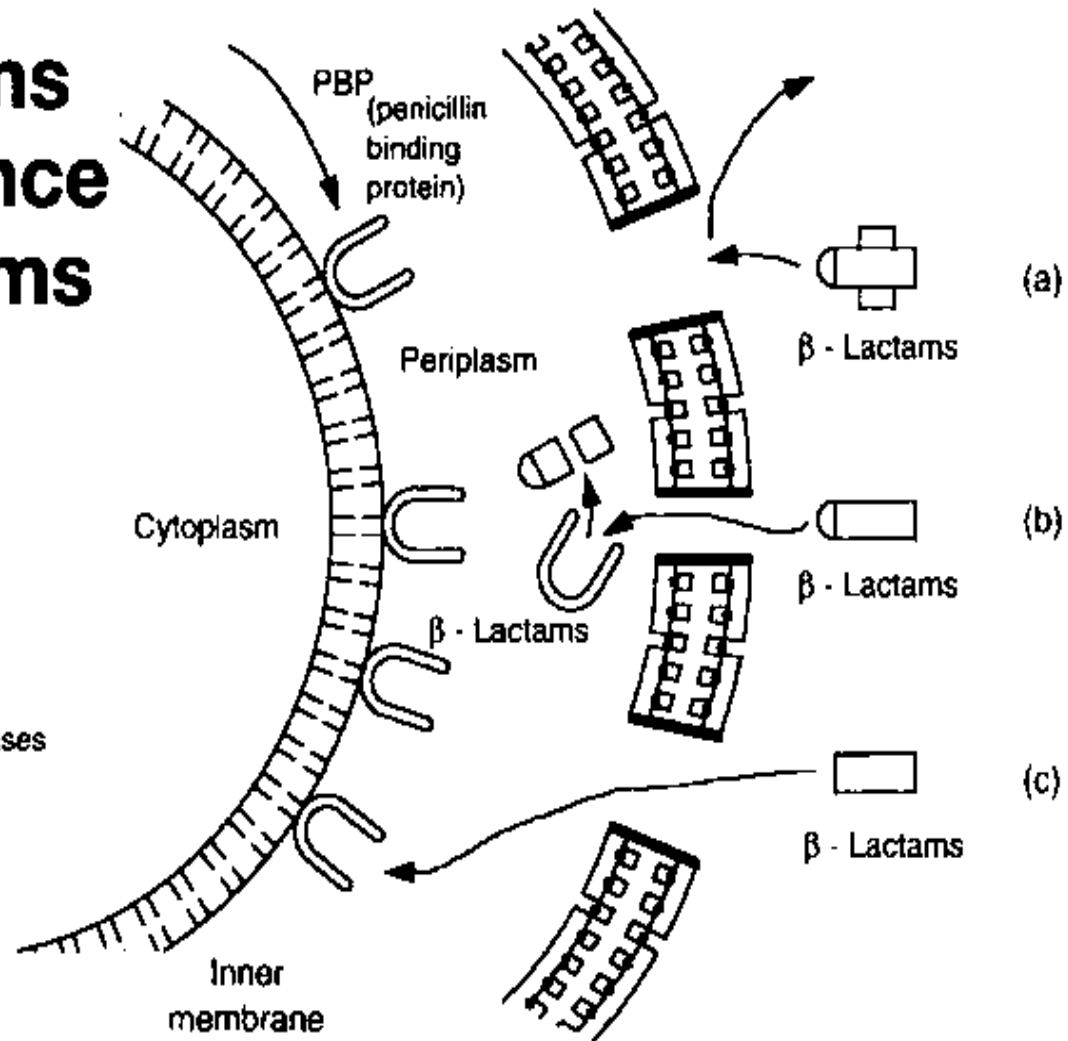
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



# BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE K BETA-LAKTAMOVÝM ANTIBIOTIKŮM

## The Three Mechanisms of Resistance to $\beta$ -Lactams

- (a) failure to pass through outer membrane
- (b) destruction by  $\beta$ -Lactamases in periplasmic space
- (c) poor affinity for target enzyme (PBP)

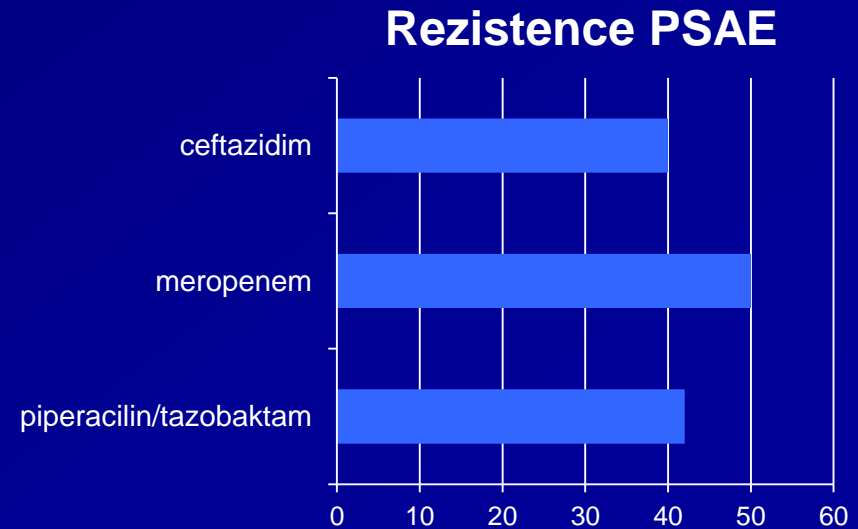
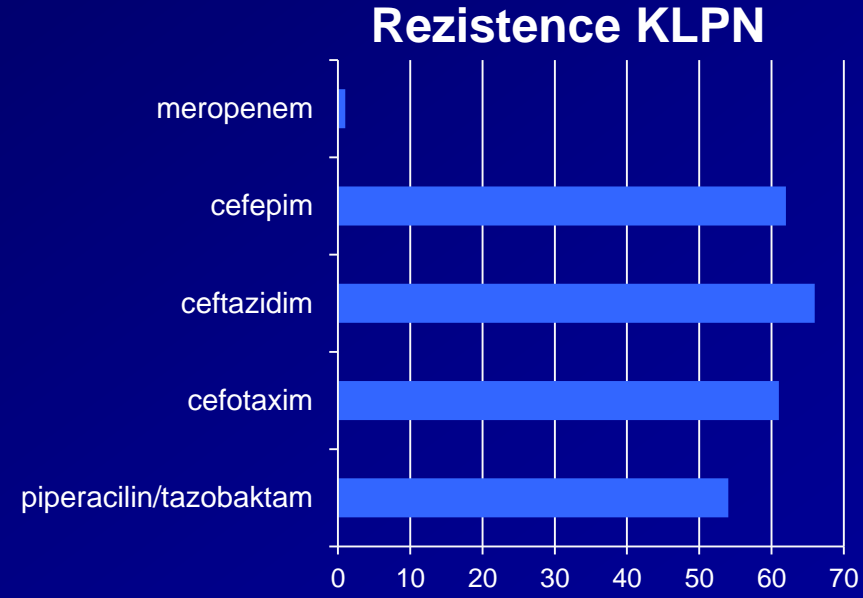
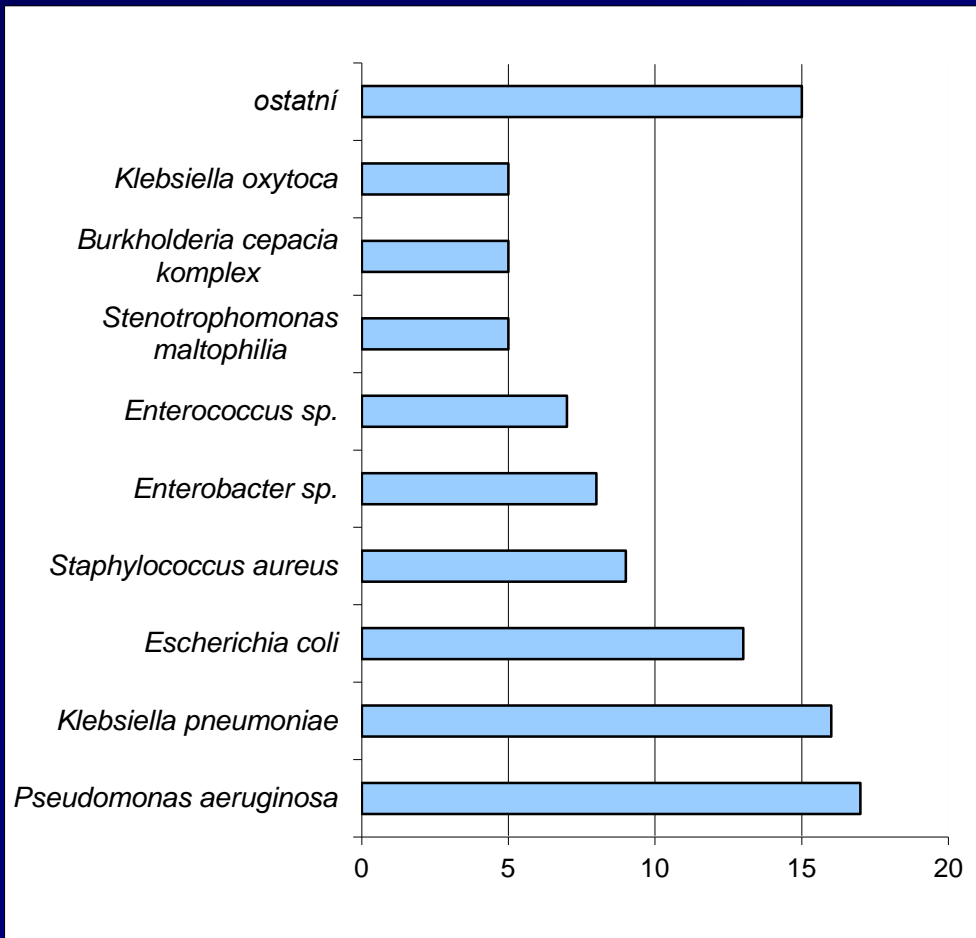


# BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE K BETA-LAKTAMOVÝM ANTIBIOTIKŮM

- Nejdůležitějším mechanismem rezistence k beta-laktamovým ATB je produkce širokospektrých beta-laktamáz
- Dvě praktické klasifikace:
  - Jacoby, Bushová, Medeiros (substrátový a inhibiční profil, skup. 1 – 3)
  - Ambler (sekvence aminokyselin, třídy A - D)
- Klinicky nejvýznamnější jsou širokospektré beta-laktamázy
  - ESBL (skup. 2be podle Jacobyho, Bushové a Medeirose, třída A podle Amblera)
  - AmpC (skup. 1, třídy C)
  - metalo-beta-laktamázy (MBL, skup. 3, třída B)
  - serinové karbapenemázy (KPC, skup. 2f, 2df, třídy A, D)
- Produkce širokospektrých beta-laktamáz se navíc kombinuje se snížením propustnosti bakteriální stěny a efluxem ATB z bakteriální buňky

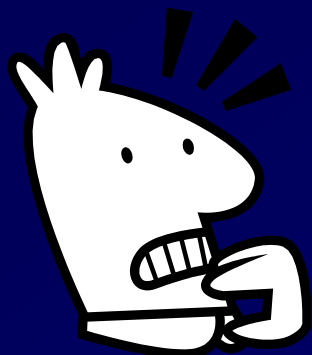
# BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE K BETA-LAKTAMOVÝM ANTIBIOTIKŮM

Nejčastější bakteriální původci  
nozokomiálních pneumonií

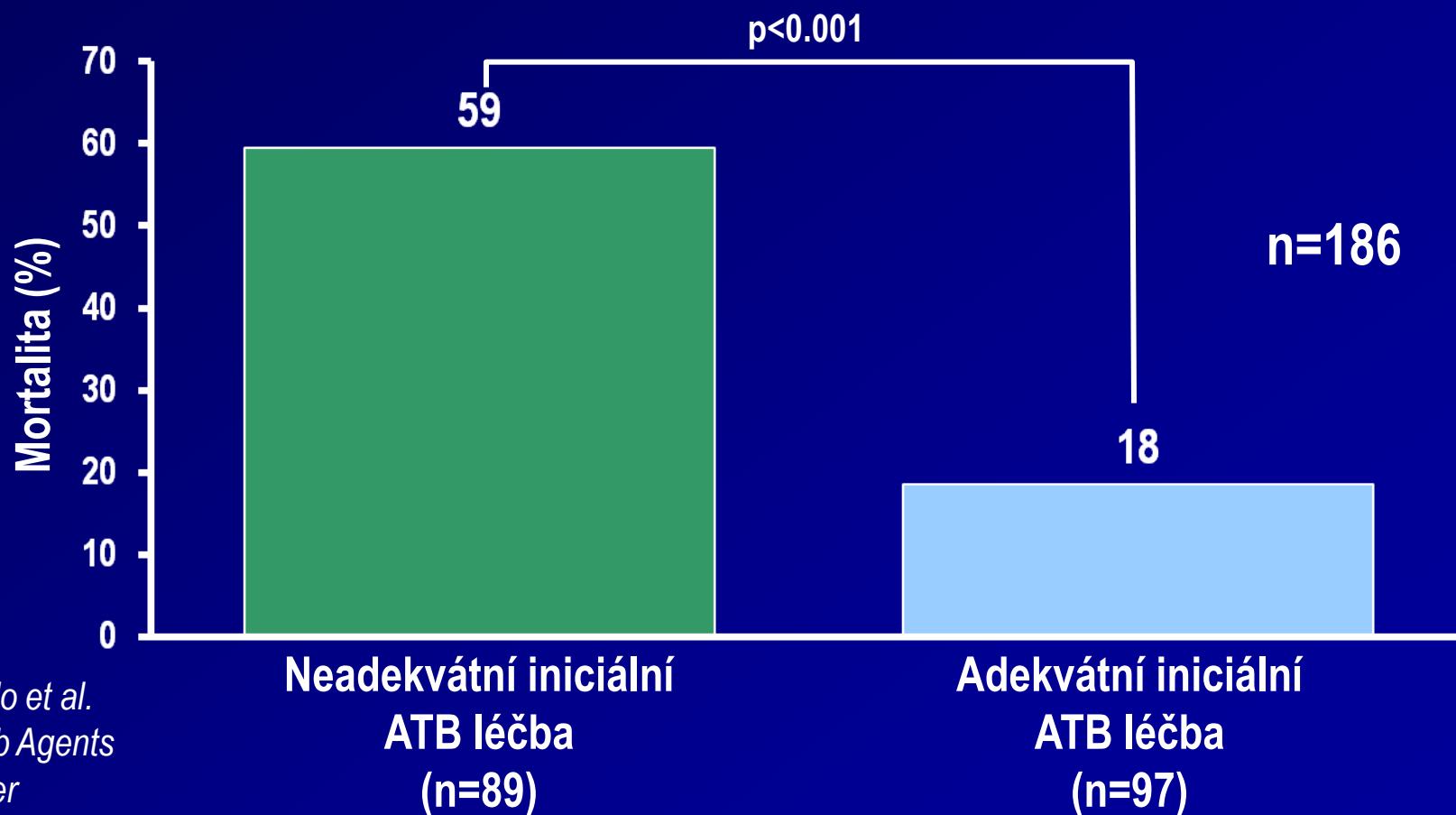


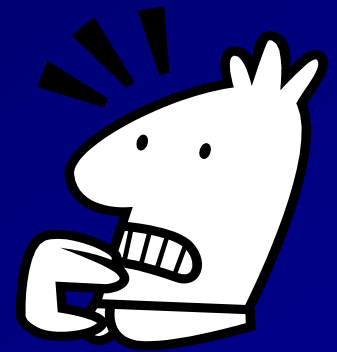
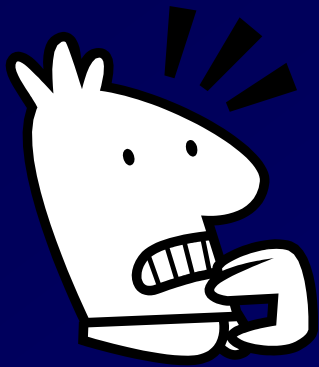
# Analýza infekčních komplikací u pacientů po náhradě jícnu, které způsobily úmrtí

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>



# Mortalita pacientů s infekcemi krevního řečiště způsobenými ESBL-pozitivními enterobakteriemi



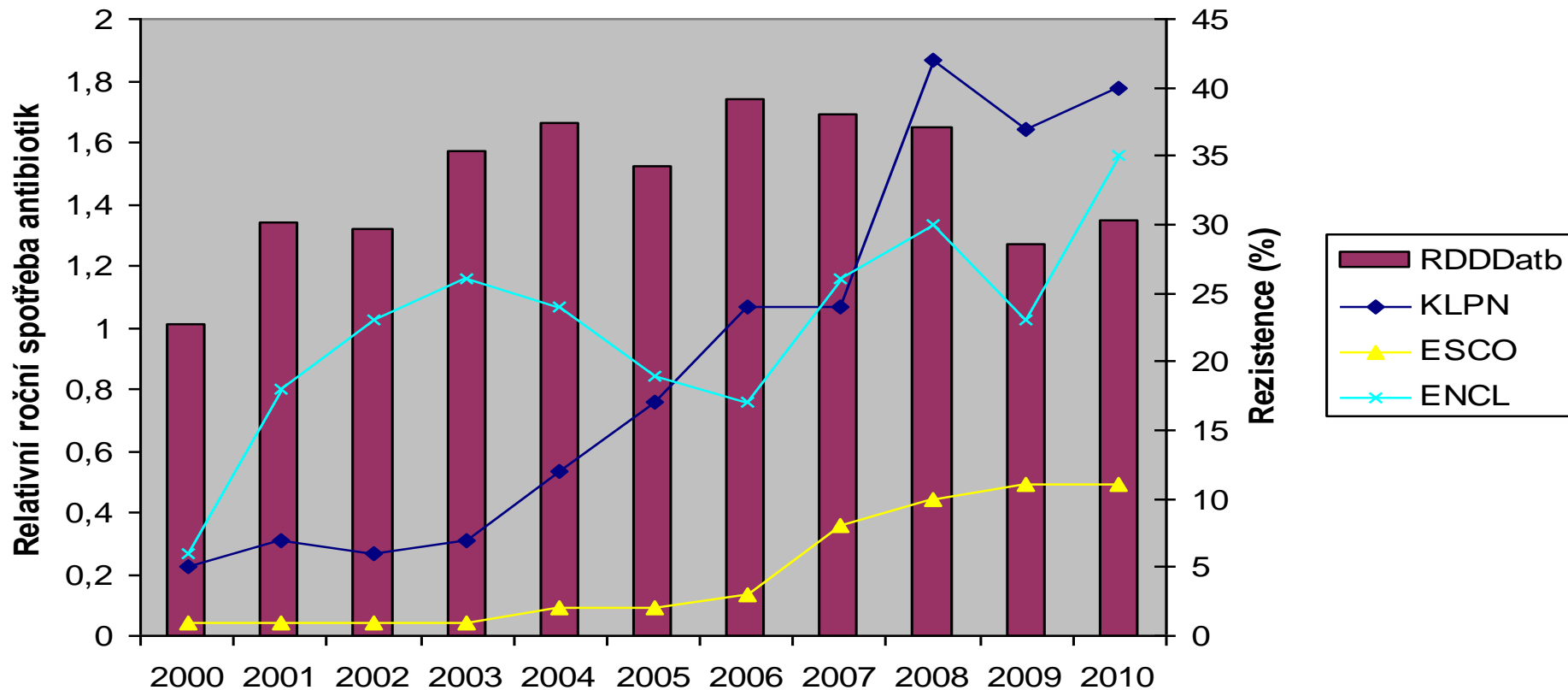


- K možným řešením problému zvyšující se bakteriální rezistence k beta-laktamovým antibiotikům patří omezení jejich spotřeby.
- V poslední době je však k dispozici řada odborných sdělení dokladujících, že vztah mezi aplikací beta-laktamových ATB a bakteriální rezistencí nemusí být ve vzájemné přímé souvislosti.

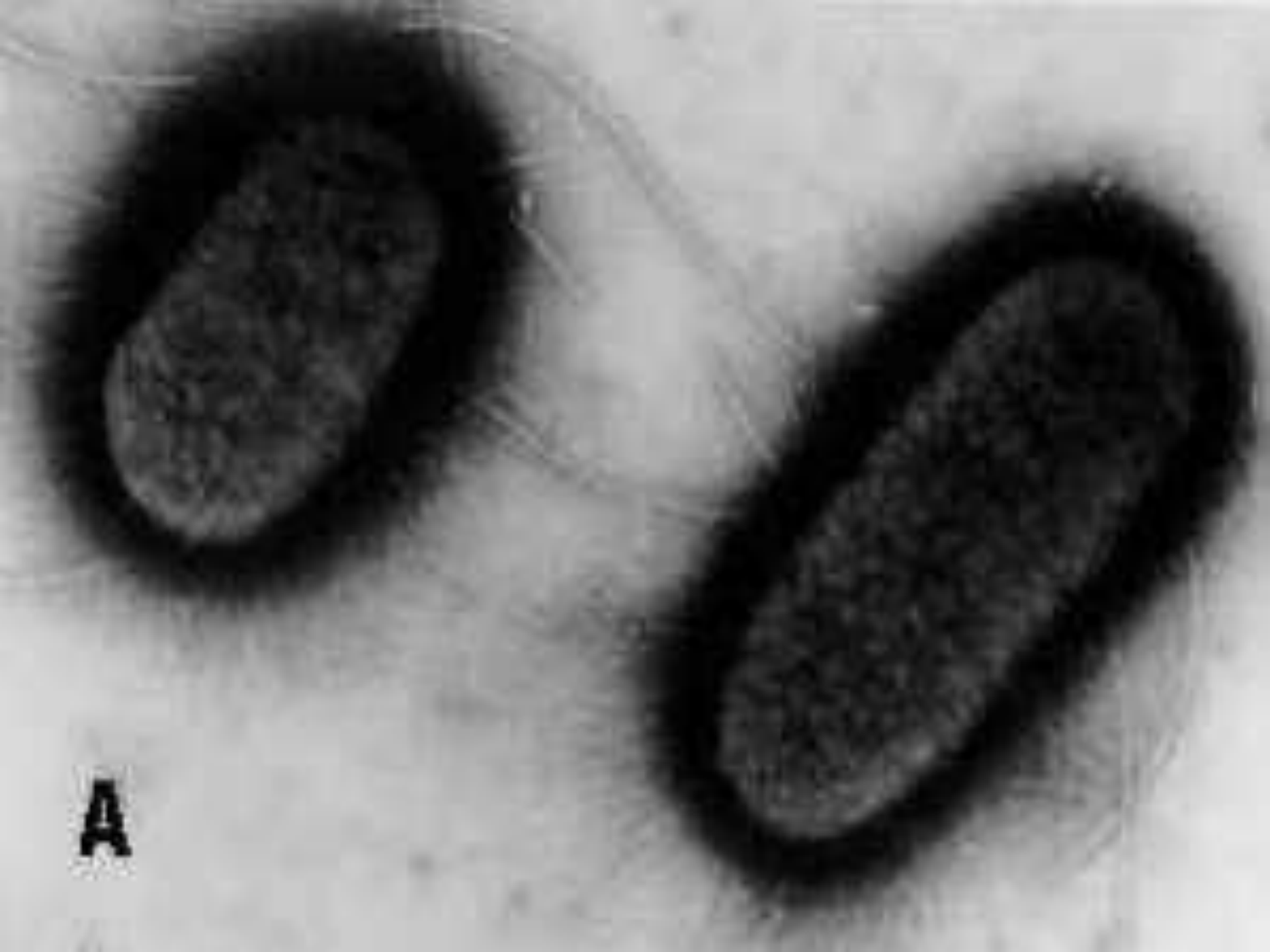


# Vývoj rezistence vybraných enterobakterií k ceftazidimu ve vztahu ke spotřebě cefalosporinů 3. a 4. generace ve FNOL v letech 2000 – 2010

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



- Je evidentní, že selekční tlak „beta-laktamů“, jakožto faktor šíření bakteriální rezistence, se dostává do pozadí a hlavní roli přebírají rekombinační procesy, event. klonální šíření rezistentních bakteriálních kmenů.
- V současné době je odolnost enterobakterií k beta-laktamovým ATB natolik výrazná, že ani omezení jejich spotřeby nevede k poklesu rezistence, zatímco dříve bylo možné zmírněním selekčního tlaku snížit procento rezistentních kmenů.



**A**

- 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*

- Jako velmi alarmující je nutné vnímat skutečnost, že rezistence ke karbapenemům podmíněná genem *blaNDM-1* je přenosná pomocí plazmidů mezi gramnegativními bakteriemi tvořícími normální mikroflóru gastrointestinálního traktu.

*Kumarasamy, K.K., Toleman, M.A., Walsh, T.R., et al. Lancet Infect Dis, 2010*

- Lze předpokládat, že 100 miliónů obyvatel indického subkontinentu je kolonizováno *blaNDM-1*-pozitivními gramnegativními bakteriemi, které jsou odolné vůči všem beta-laktamovým antibiotikům.

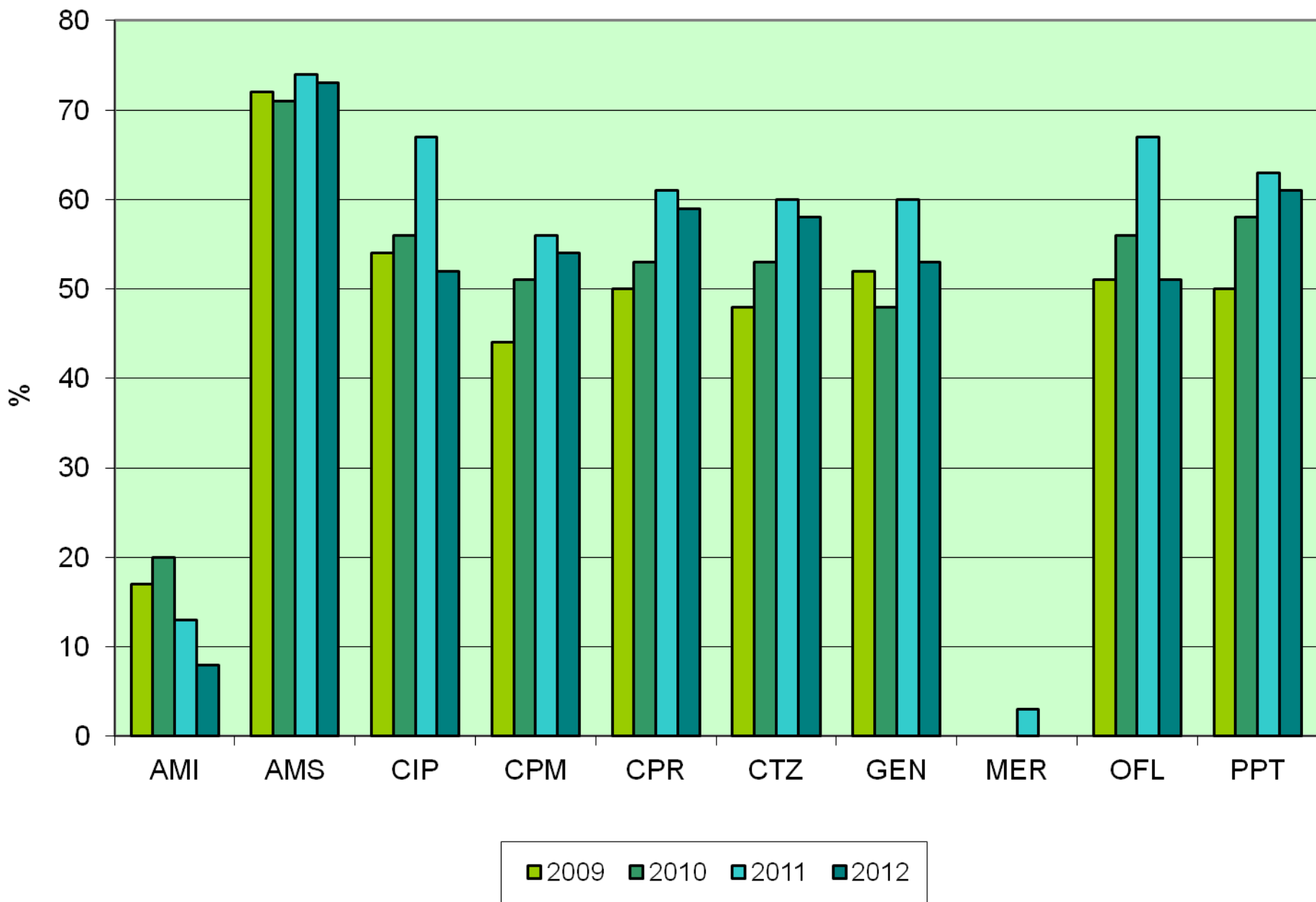
*Walsh, T.R., Toleman, M.A. J Antimicrob Chemother, 2012*

- **Možnosti léčby infekcí vyvolaných těmito kmeny jsou značně omezené. Tento předpoklad je velmi znepokojující a bezesporu představuje potenciální riziko pro další zvyšování morbidity a mortality infekčních onemocnění a výhledově pro ztrátu schopnosti léčit bakteriální infekce.**



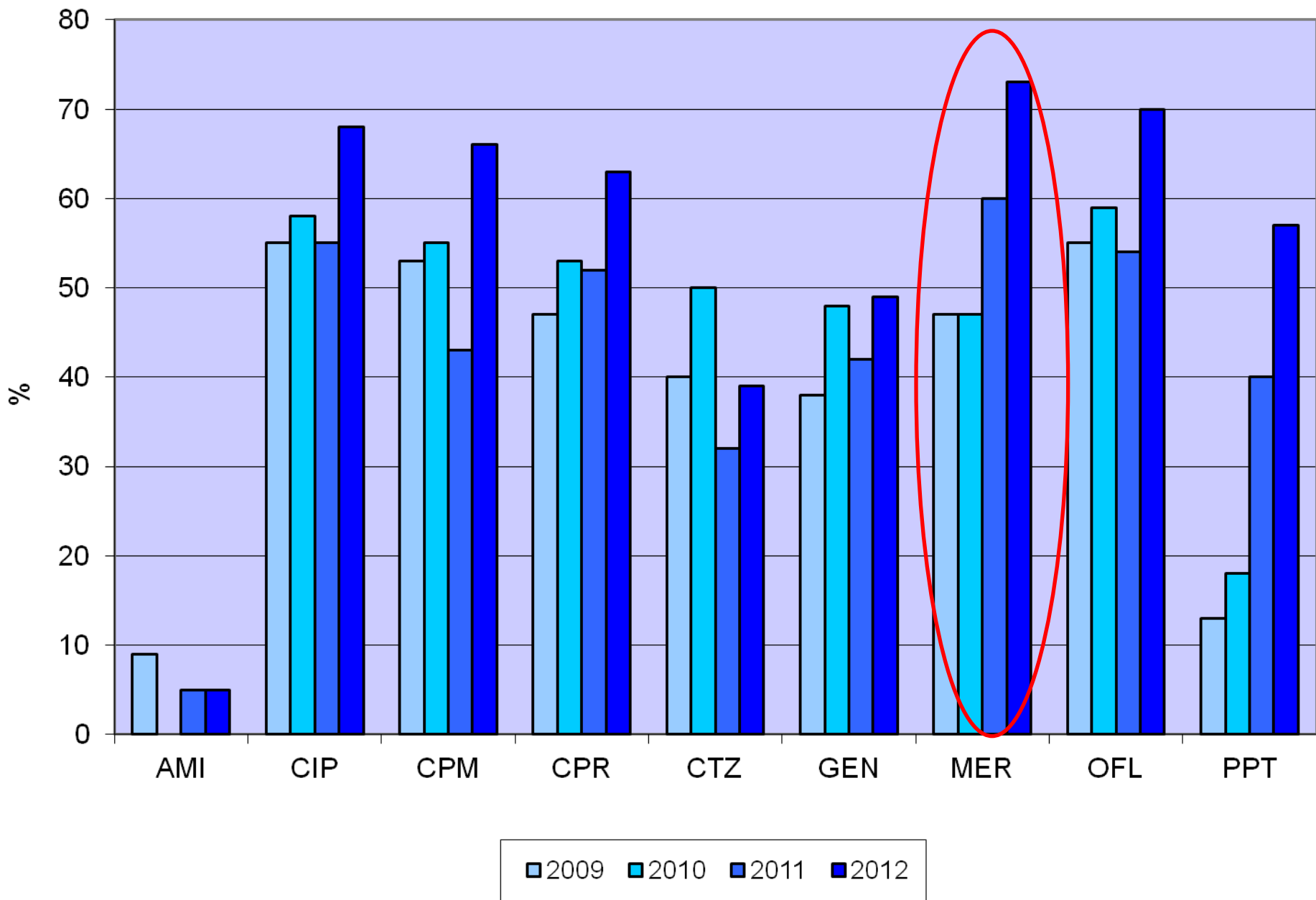
- Vzhledem k rostoucí četnosti produkce enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz se zvyšuje spotřeba karbapenemů.
- Negativním projevem této skutečnosti je zvyšující se frekvence meropenem-rezistentních kmenů *P. aeruginosa*.
  - Rahal et al. dokumentují na příkladu nemocnice s vysokým výskytem ESBL-pozitivních kmenů *K. pneumoniae*, že zvýšené užívání karbapenemů způsobilo během jednoho roku 69% nárůst četnosti imipenem-rezistentních kmenů *P. aeruginosa*.

# Rezistence *K. pneumoniae* na KARIM FNOL





# Rezistence *P. aeruginosa* na KARIM FNOL



# Struktura spotřeby vázaných antibiotik podle skupin ve FNOL (v %, podle DDatb)

ATB skupina	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
kombinované peniciliny	43,9	44,5	44,6	47,0	45,5	43,6	43,5
fluorochinolony	8,2	9,1	7,0	5,9	5,7	6,0	6,4
karbapenemy	1,3	1,9	2,6	2,4	3,0	3,5	3,8
cefalosporiny I. generace	2,4	2,2	2,3	2,3	2,3	2,5	2,6
cefalosporiny II. generace	8,2	8,5	7,4	8,2	8,9	7,9	8,7
cefalosporiny III. generace	3,4	3,1	2,3	2,4	2,4	2,2	2,0
aminoglykosidy	5,3	5,2	5,7	4,5	6,0	6,0	6,0
linkosamidy	1,9	1,3	1,9	2,0	2,3	2,8	1,8
glykopeptidy	2,1	1,9	1,7	1,5	1,4	1,7	1,8
ostatní	23,3	22,3	24,5	23,8	22,5	23,8	23,4

# Rezistence vybraných bakteriálních druhů k meropenemu ve FNOL v procentuálním vyjádření

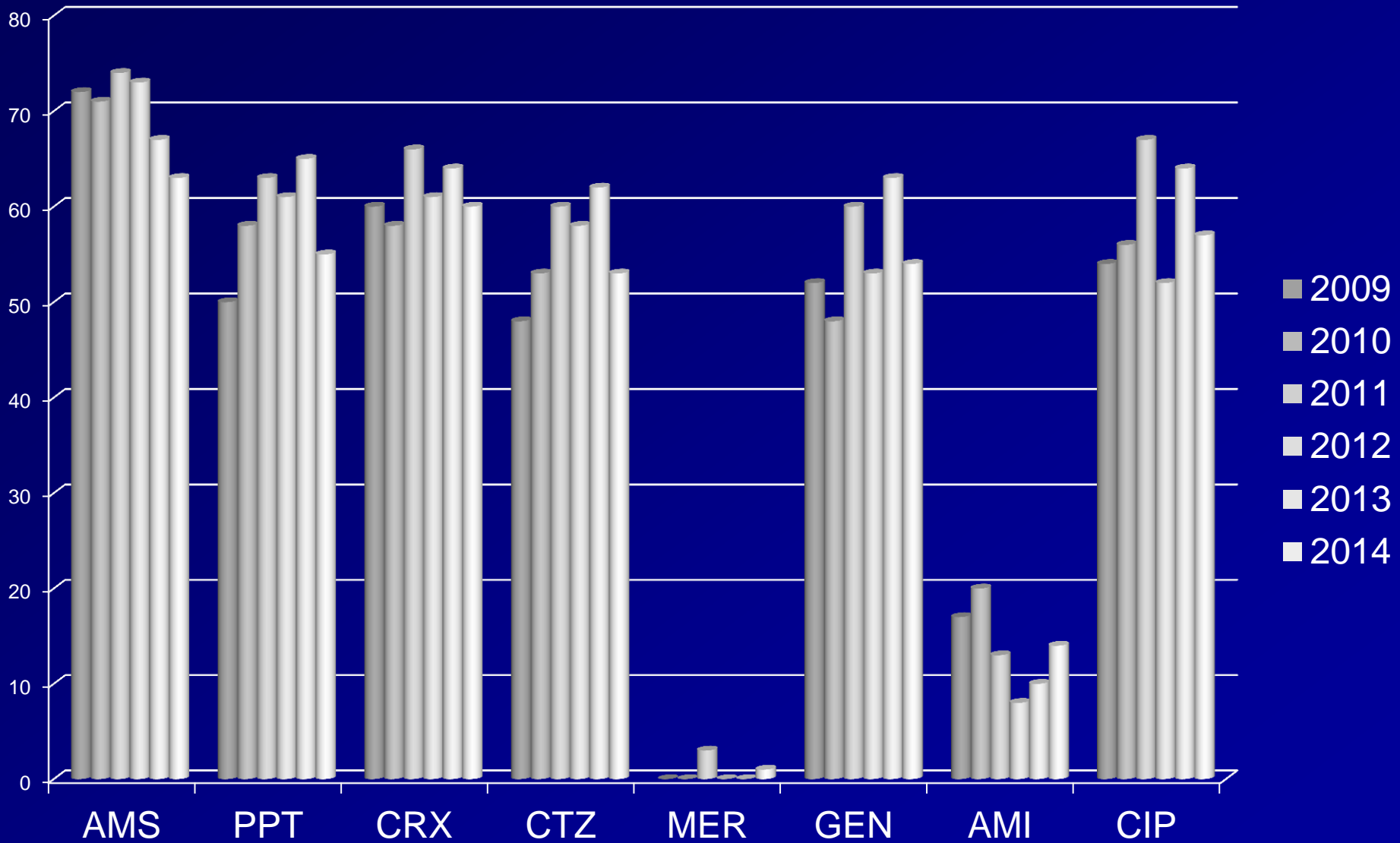
Bakteriální druh	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2983)	0 (3032)	0 (3411)	0 (3573)	0 (3872)	0 (3825)	1 (2791)	0 (2743)	0,2 (2570)
<i>Escherichia coli</i>	0 (5548)	1 (5807)	1 (4306)	0 (4597)	0 (5160)	0 (5352)	0 (4535)	0 (3659)	0 (3023)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (264)	1 (287)	1 (417)	1 (453)	1 (396)	0 (505)	0 (377)	0 (345)	0 (239)
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (592)	2 (481)	2 (269)	0 (288)	0 (306)	1 (278)	0 (213)	0 (237)	0 (152)
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (1296)	1 (1158)	0 (1027)	0 (1026)	0 (1218)	0 (1243)	0 (973)	0 (878)	0 (811)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (1895)	25 (1681)	27 (2211)	30 (2189)	30 (2143)	30 (1989)	40 (1949)	37 (2323)	41 (2206)

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

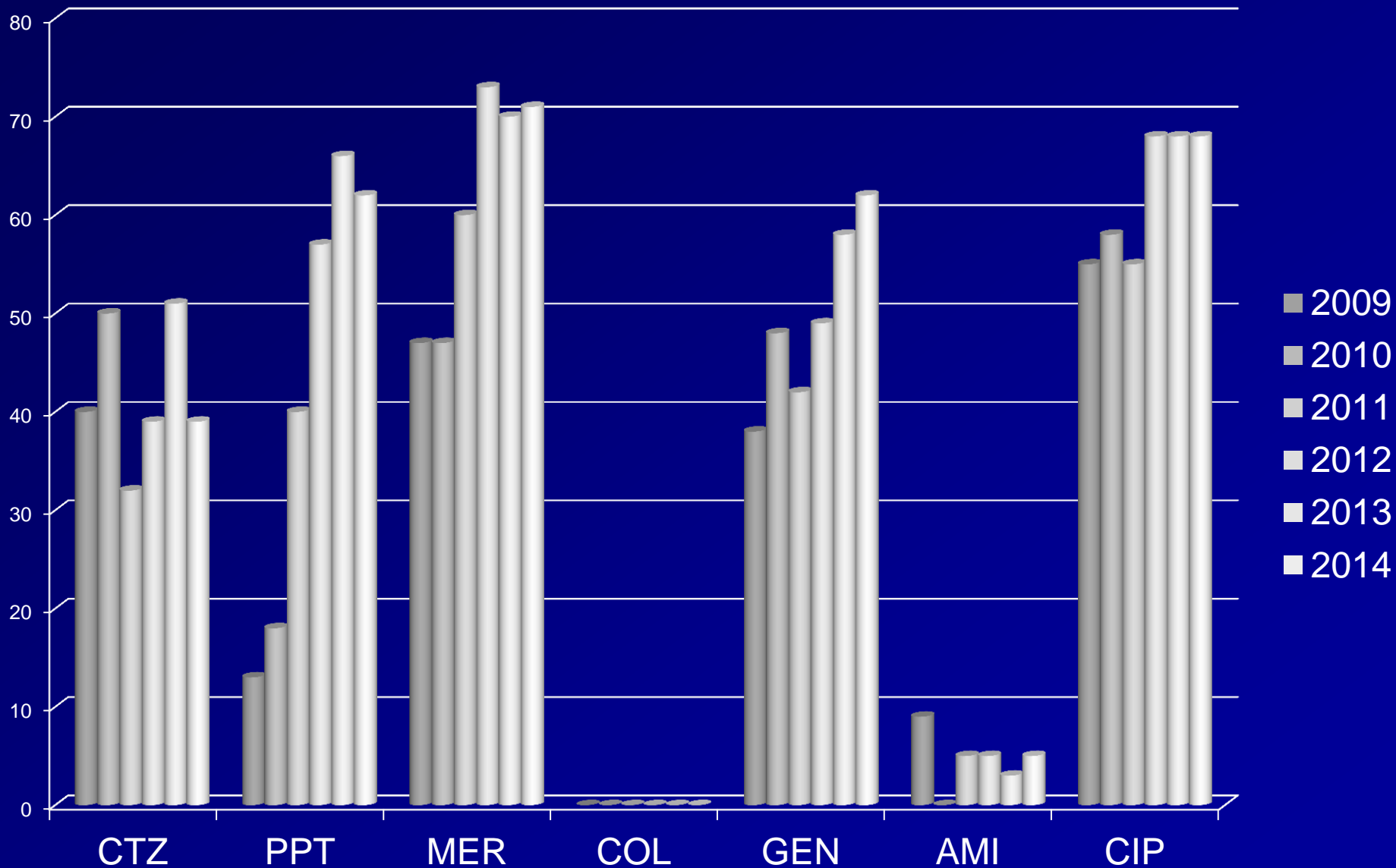


- adekvátní včasnost antibiotické léčby
- adekvátní výběr konkrétního antimikrobního přípravku, event. jejich kombinací
  - podmíněno konkrétními údaji o frekvenci bakteriálních patogenů a jejich rezistenci k antibiotikům

# Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k ATB na KARIM FNOL



# Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k ATB na KARIM FNOL



# BETA-LAKTAMOVÁ ATB V INTENZIVNÍ PÉČI - INDIKACE

- Iniciální necílená antibiotická léčba
  - součást kombinace (především s aminoglykosidy)
- Cílená antibiotická léčba
  - iniciální při potvrzené citlivosti bakteriálního patogena
  - deeskalační léčba
- Bez beta-laktamových antibiotik se nelze obejít

<b>INICIÁLNÍ LÉČBA SEPSE – ZNÁMÝ ZDROJ</b>	<b>REŽIM ANTIBIOTICKÉ LÉČBY</b>
nozokomiální pneumonie časná	amoxicilin/kys. klavulanová / ampicilin/sulbaktam + gentamicin
nozokomiální pneumonie pozdní	imipenem / meropenem + gentamicin piperacilin-tazobaktam + gentamicin ceftazidim + gentamicin
nozokomiální intraabdominální infekce	imipenem / meropenem + gentamicin piperacilin-tazobaktam + gentamicin (+ metronidazol) ampicilin/sulbaktam / amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin + metronidazol
nozokomiální uroinfekce	amoxicilin/kys. klavulanová / ampicilin/sulbaktam + gentamicin piperacilin-tazobaktam + gentamicin
katéetrové infekce	amoxicilin/kys. klavulanová / ampicilin/sulbaktam + gentamicin



# Děkuji za pozornost...



## MENTE ET CORDE



Facultas Medicinae  
Universitas Palackiana  
Olomucensis



FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUC