

# INTERPRETACE VÝSLEDKŮ CITLIVOSTI NA ANTIBIOTIKA

---

**Milan Kolář**

**Ústav mikrobiologie**

**Fakultní nemocnice a LF UP v Olomouci**



# Současná medicína je charakteristická svým multidisciplinárním přístupem k řešení mnoha onemocnění, a to především v intenzivní péči

---

- Multidisciplinární charakter má rovněž antibiotická léčba bakteriálních infekcí, zahrnující pohled klinický, mikrobiologický a farmakologický
- Konkrétním příkladem je interpretace výsledků bakteriální rezistence/citlivosti na antibiotika

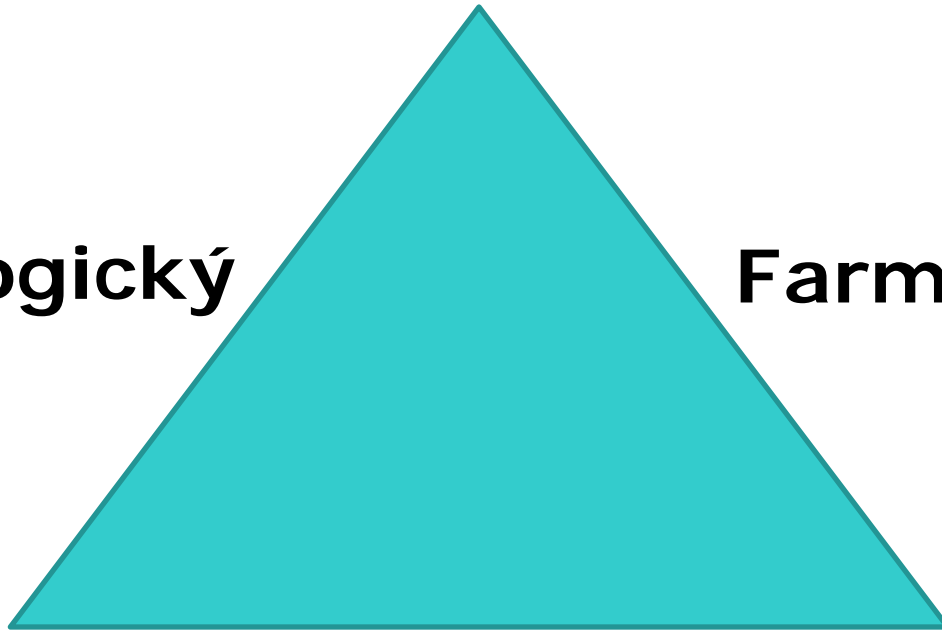
# Koncepce bakteriální rezistence/citlivosti

---

**Klinický  
pohled**

**Mikrobiologický  
pohled**

**Farmakologický  
pohled**



# Definice bakteriální rezistence

---

- **Mikrobiologická**
- **Klinická**
- **Farmakologická**

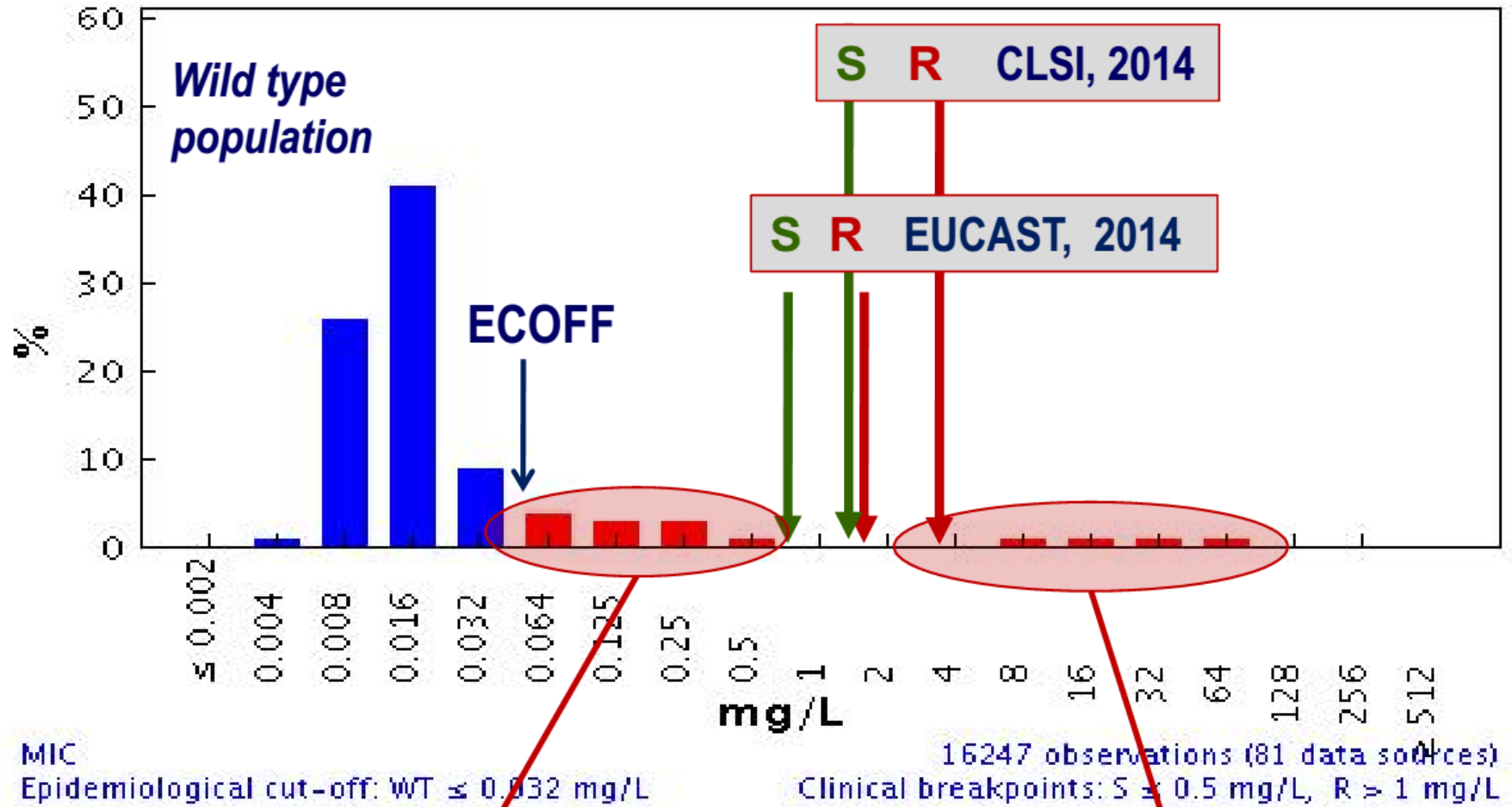
# Mikrobiologická definice rezistence

---

- Bakterie obsahuje genetickou informaci, která kóduje příslušný mechanismus odolnosti
- Absence inhibičního účinku na bakterii in vitro
- *ECOFF* – hodnota rozlišující „wild type“ populaci (bez mechanismu rezistence) a populaci s příslušným mechanismem rezistence

# Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms – reference database  
EUCAST MIC Distribution



Low level R mechanism  
(*qnr*, *qyrA* single mutants)

High level R mechanism  
(*qyrA*, *parC* double mutants)

# Mikrobiologická definice rezistence

---

- Bakteriální rezistence je v podstatě dvojitá:
  - přirozená či primární
  - získaná či sekundární

# Příklady primární rezistence

## EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing

R. Leclercq<sup>1,2</sup>, R. Cantón<sup>2,3,4</sup>, D. F. J. Brown<sup>4</sup>, C. G. Giske<sup>2,4,5</sup>, P. Heisig<sup>2,6</sup>, A. P. MacGowan<sup>4,7</sup>, J. W. Mouton<sup>4,8</sup>, P. Nordmann<sup>2,9</sup>, A. C. Rodloff<sup>4,10</sup>, G. M. Rossolini<sup>2,11</sup>, C.-J. Soussy<sup>4,12</sup>, M. Steinbakk<sup>4,13</sup>, T. G. Winstanley<sup>2,14</sup> and G. Kahlmeter<sup>4,15</sup>

**TABLE 1.** Intrinsic resistance in *Enterobacteriaceae*; *Enterobacteriaceae* are also intrinsically resistant to benzylpenicillin, glycopeptides, fusidic acid, macrolides (with some exceptions<sup>a</sup>), lincosamides, streptogramins, rifampicin, daptomycin, and linezolid

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-clavulanate	Ticarcillin	Piperacillin	Cefazolin	Cefoxitin	Cefamandole	Cefuroxime	Aminoglycosides	Tetracyclines/tigecycline	Polymyxin B/colistin	Nitrofurantoin
1.1	<i>Citrobacter koseri</i>	R	–	R	R	–	–	–	–	–	–	–	–
1.2	<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	–	–	R	R	–	–	–	–	–	–
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R	–	–	R	R	–	–	–	–	–	–
1.4	<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	–	–	R	R	–	–	–	–	–	–
1.5	<i>Escherichia hermannii</i>	R	–	R	–	–	–	–	–	–	–	–	–
1.6	<i>Hafnia alvei</i>	R	R	–	–	R	–	–	–	–	–	–	–
1.7	<i>Klebsiella</i> spp.	R	–	R	–	–	–	–	–	–	–	–	–
1.8	<i>Morganella morganii</i>	R	R	–	–	R	–	–	R	–	R	R	R
1.9	<i>Proteus mirabilis</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	R	R	R
1.10	<i>Proteus vulgaris</i>	R	–	–	–	R	–	R	R	–	R	R	R
1.11	<i>Proteus penneri</i>	R	–	–	–	R	–	R	R	–	R	R	R
1.12	<i>Providencia rettgeri</i>	R	R	–	–	R	–	–	–	–	R	R	R
1.13	<i>Providencia stuartii</i>	R	R	–	–	R	–	–	–	Note <sup>b</sup>	R	R	R
1.14	<i>Serratia marcescens</i>	R	R	–	–	R	–	R	R	Note <sup>c</sup>	–	R	R
1.15	<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	–	R	R	R	–	–	–	–	–
1.16	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	R	–

R, resistant.

<sup>a</sup>Azithromycin is effective *in vivo* for the treatment of typhoid fever, and erythromycin may be used to treat travellers' diarrhoea.

<sup>b</sup>*Providencia stuartii* produces a chromosomal AAC(2)-Ia enzyme and should be considered to be resistant to clinically available aminoglycosides, except amikacin, arbekacin, and streptomycin. Some isolates express the enzyme poorly and can appear to be susceptible to netilmicin *in vitro*, but should be reported as resistant, as mutation can result in overproduction of this enzyme.

<sup>c</sup>All *Serratia marcescens* isolates produce a chromosomal AAC(6)-Ic enzyme that affects the activity of clinically available aminoglycosides, except streptomycin, gentamicin, and arbekacin.



# Klinický význam primární rezistence

- K její detekci stačí druhové určení bakterie
- Význam MALDI TOF **5 min**

12-18 hod



**5 min**



# Klinický význam sekundární (získané) rezistence

---

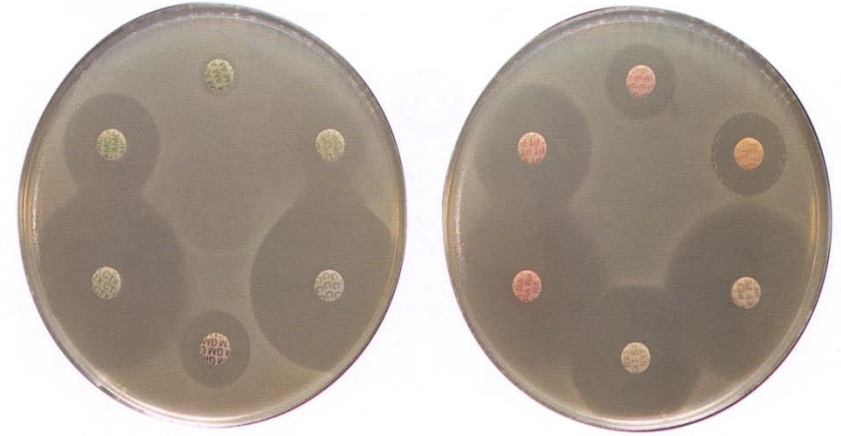
- Změna z původně citlivé bakterie na rezistentní
- Závažný problém – nelze v plném rozsahu předem definovat a je nutná detekce příslušným mikrobiologickým vyšetřením
- To vyžaduje určitý čas, který však především v případě těžce probíhajících bakteriálních infekcí (například pozdních nozokomiálních pneumonií a sepsí) není k dispozici

# Klinicky významné příklady sekundární rezistence u bakteriálních původců nozokomiálních infekcí

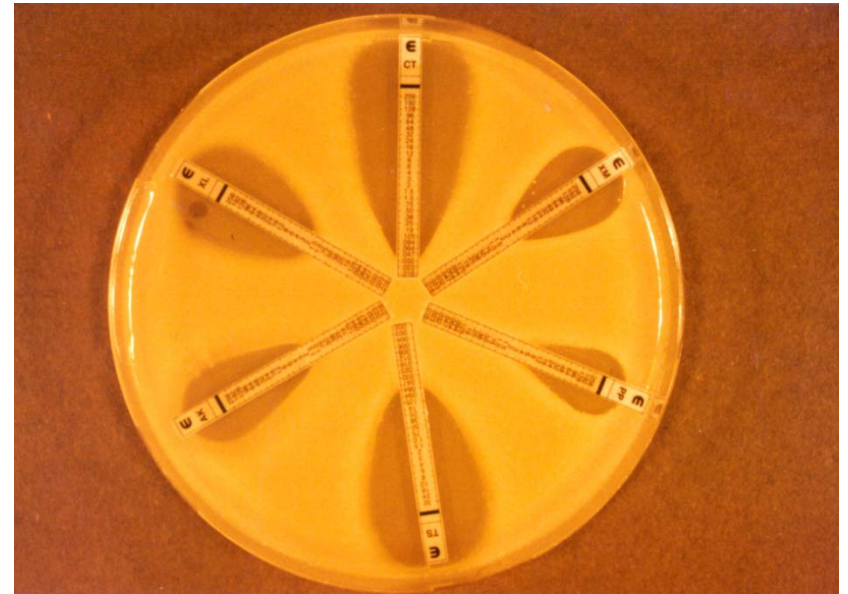
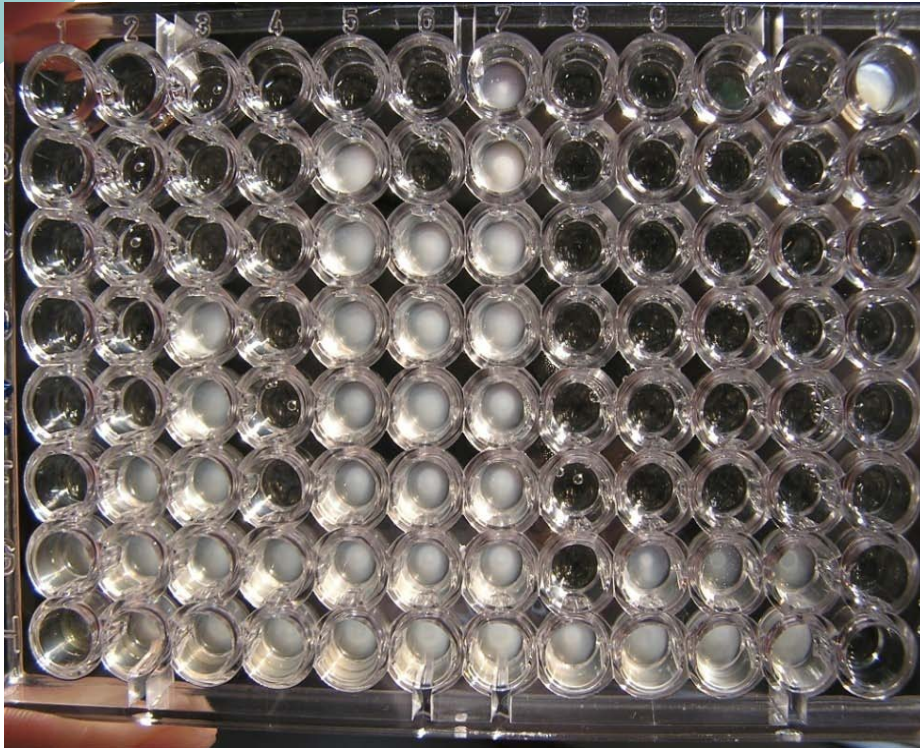
Bakteriální původci nozokomiálních respiračních infekcí	Sekundární rezistence k antimikrobním přípravkům
<i>Escherichia coli</i>	aminoglykosidy, cefalosporiny III. a IV. generace (např. cefotaxim, ceftazidim, cefepim), karbapenemy (např. imipenem, meropenem, ertapenem), fluorochinolony (např. ofloxacin, ciprofloxacin), kolistin, piperacilin/tazobaktam
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	aminoglykosidy, ceftazidim, imipenem, meropenem, piperacilin/tazobaktam, ofloxacin, ciprofloxacin, kolistin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	meropenem, imipenem, ceftazidim, piperacilin/tazobaktam, aminoglykosidy, kolistin
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	kotrimoxazol, kolistin
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	ceftazidim, meropenem, piperacilin/tazobaktam, ciprofloxacin, ofloxacin

# Stanovení citlivosti / rezistence bakterie k danému antibiotiku

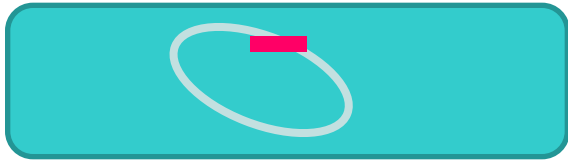
1. velikost zóny inhibice růstu
2. hodnota MIC



12-18 hod



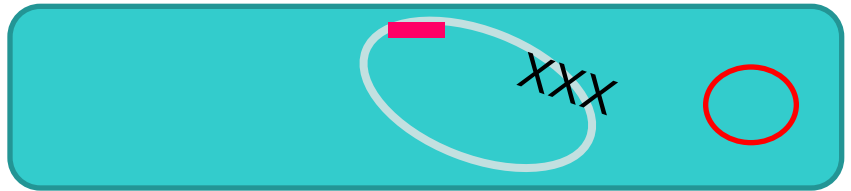
**Bakterie citlivá k příslušnému antibiotiku**



Rekombinační procesy (přenos genetických informací, např. plazmidů a transpozonů)



Mutace



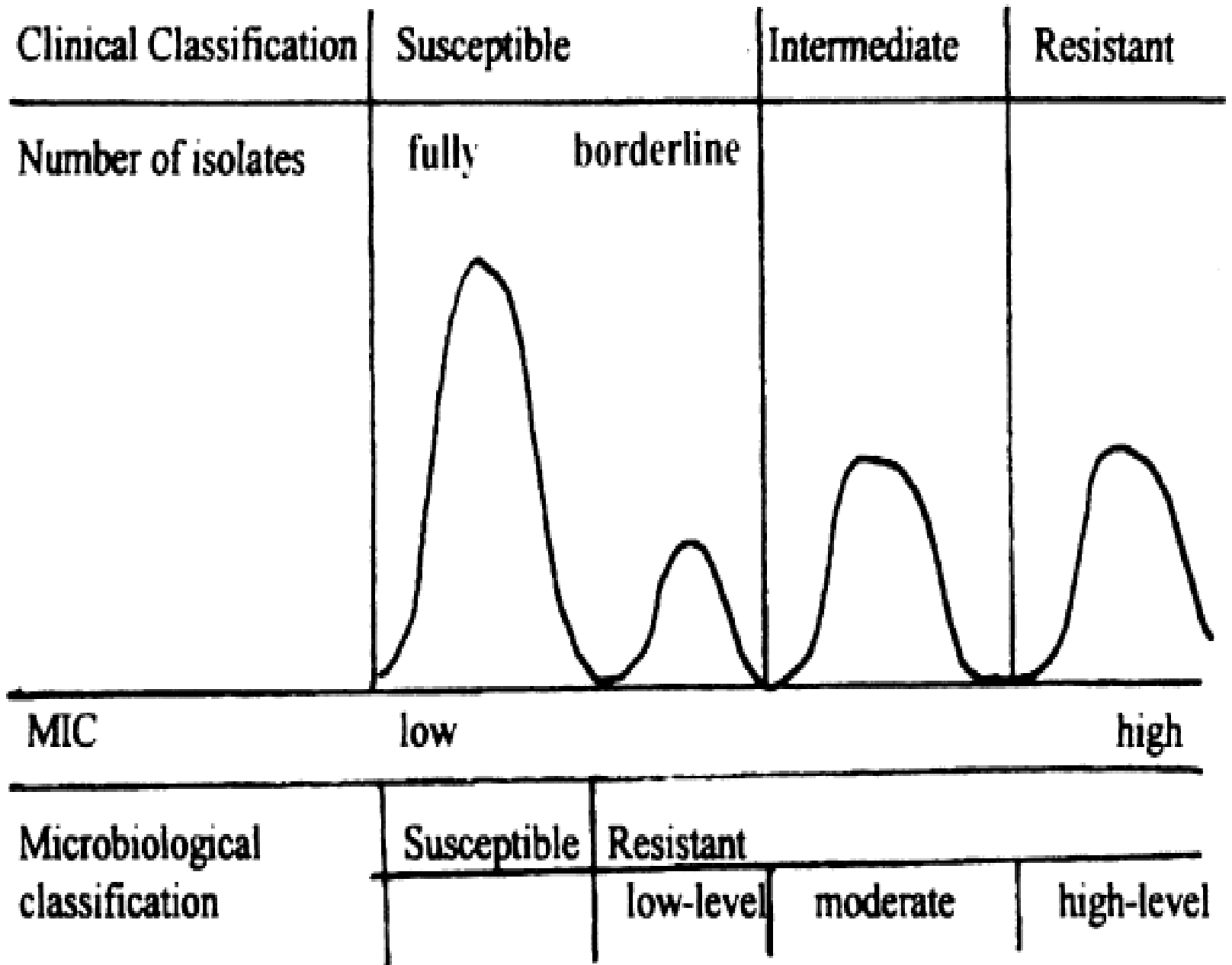
**Bakterie rezistentní k příslušnému antibiotiku**



# Klinická definice rezistence

---

- Absence nebo neadekvátní účinek antibiotické léčby ve vhodném dávkování a správné indikaci
- Citlivost vyjadřuje vysokou pravděpodobnost účinku léčby daným antibiotikem
- Rezistence vyjadřuje vysokou pravděpodobnost selhání léčby daným antibiotikem



# Využívání klinických breakpointů (EUCAST)

---

- Odlišení bakteriálních patogenů u nichž je vysoká pravděpodobnost úspěchu léčby od izolátů s vysokou pravděpodobností selhání léčby
- Adekvátně léčit, ne identifikovat mechanismus rezistence
- Pokud jsou klinické BP dobře definovány, nejsou nutné další mechanismy, jako např. interpretativní stanovení rezistence (to však neplatí absolutně)



# Indikace stanovení mechanismu rezistence

EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance

Version 1.0  
December 2013

## 2. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

Importance of detection of resistance mechanism	
Required for antimicrobial susceptibility categorization	No
Infection control	Yes
Public health	Yes

## 4. Acquired AmpC $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae

Importance of detection of resistance mechanism	
Required for antimicrobial susceptibility categorization	No
Infection control	Yes
Public health	Yes

## 3. Extended-spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae

Importance of detection of resistance mechanism	
Required for antimicrobial susceptibility categorization	No
Infection control	Yes
Public health	Yes

## 5. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

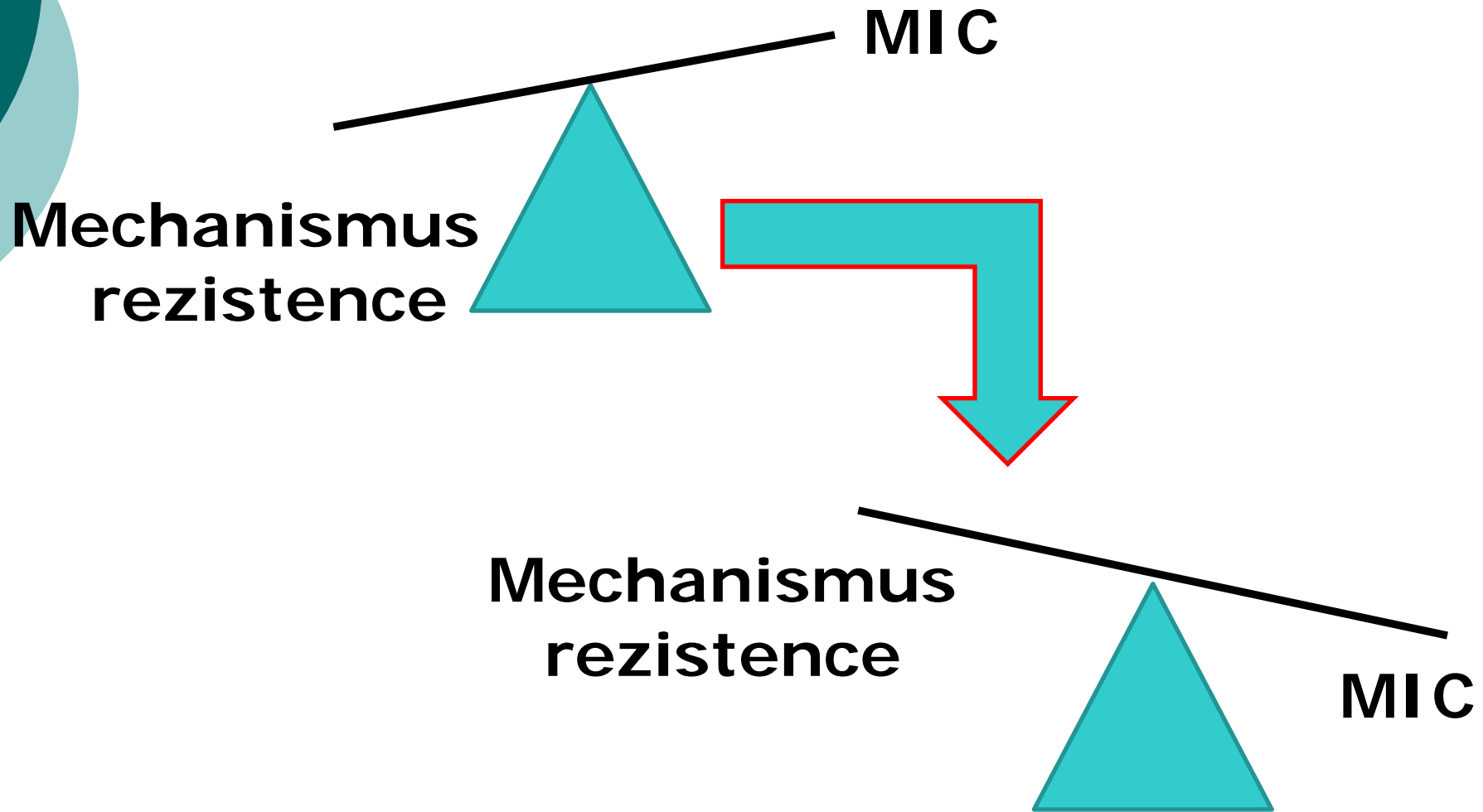
Importance of detection of resistance	
Required for antimicrobial susceptibility categorization	Yes
Infection control	Yes
Public health	Yes

## 7. Vancomycin resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*

Importance of detection of resistance	
Required for antimicrobial susceptibility categorization	Yes
Infection control/public health	Yes
Public health	Yes

# Indikace stanovení mechanismu rezistence

---



# Intepretativní stanovení rezistence

---

Stanovení citlivosti, resp. antibiogramu



Stanovení mechanismu rezistence



Oprava antibiogramu podle stanoveného mechanismu rezistence

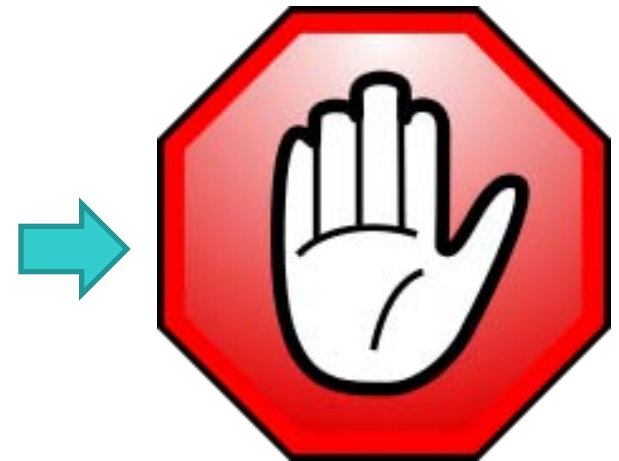
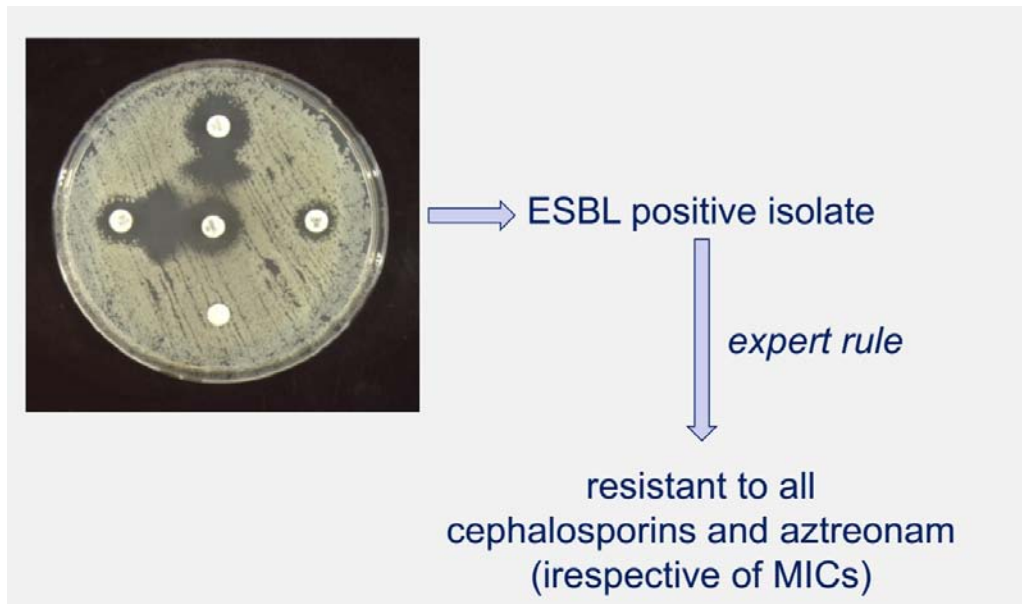


**EUCAST**



# Intepretativní stanovení rezistence

Podle mechanismu rezistence,  
např. produkce beta-laktamáz



**EUCAST**

# Farmakologická definice rezistence

---

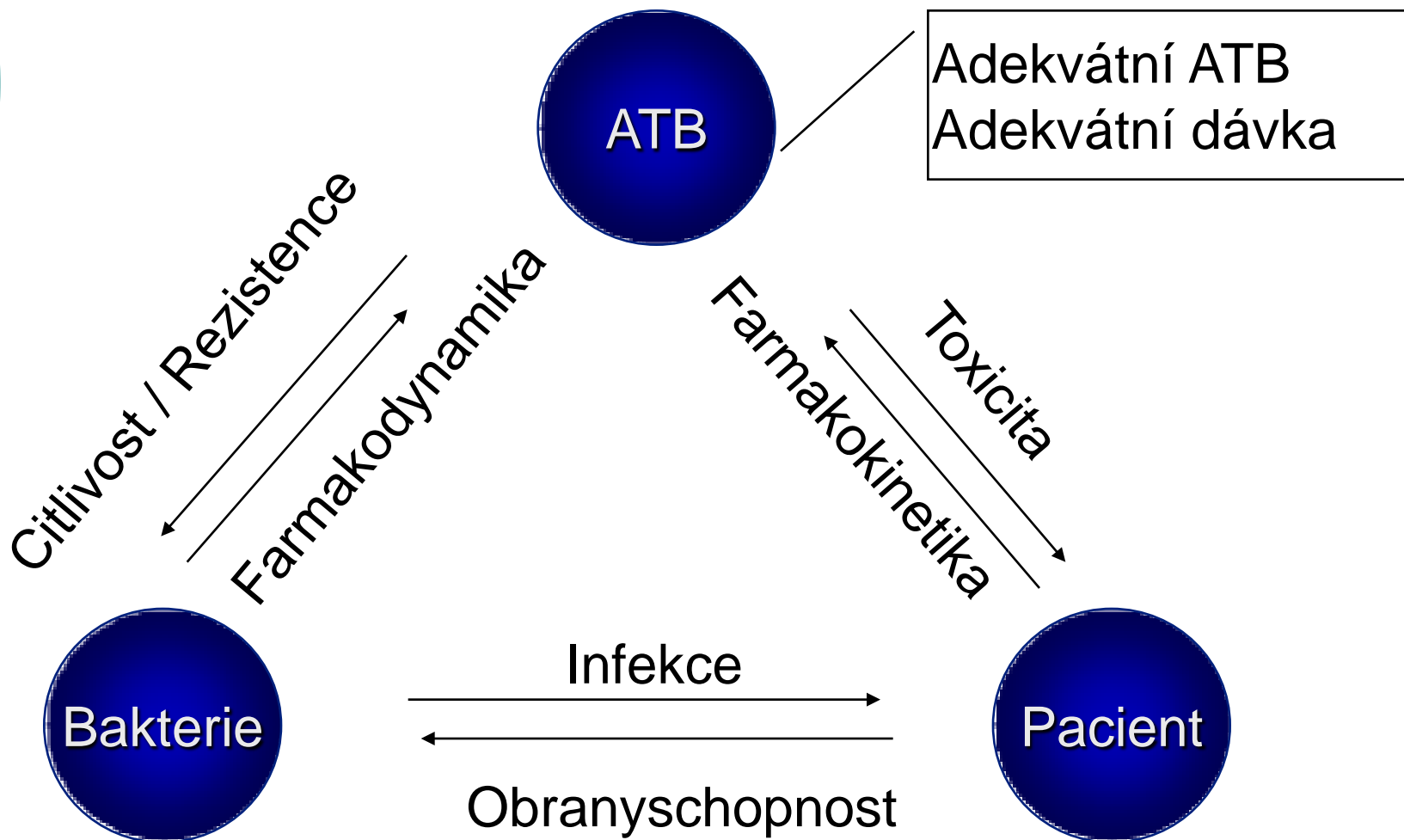
- Absence antibakteriálního účinku (farmakodynamického - PD) a následně klinického efektu v souvislosti s koncentrací antibiotika (farmakokinetického - PK) v místě infekce
- Vztah mezi PK/PD parametry ( $C_{max}/MIC$ ,  $T > MIC$ , plocha pod křivkou) a efektem léčby

# PK/PD definice

---

- Bakteriální citlivost či rezistence je více personifikovaná a vychází z farmakokinetických a farmakodynamických parametrů
- Komplexní definice – zvážení klinického stavu, lokalizace infekce, hodnoty MIC, mechanismu rezistence, koncentrace ATB atd.

# Zdroje antibiotické léčby



# Děkuji za pozornost...



## MENTE ET CORDE



Facultas Medicinae  
Universitas Palackiana  
Olomucensis



FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUC