

Antibiotická rezistence z pohledu klinického mikrobiologa

Linda Drábková

Antibiotické středisko

ÚLM OKMI

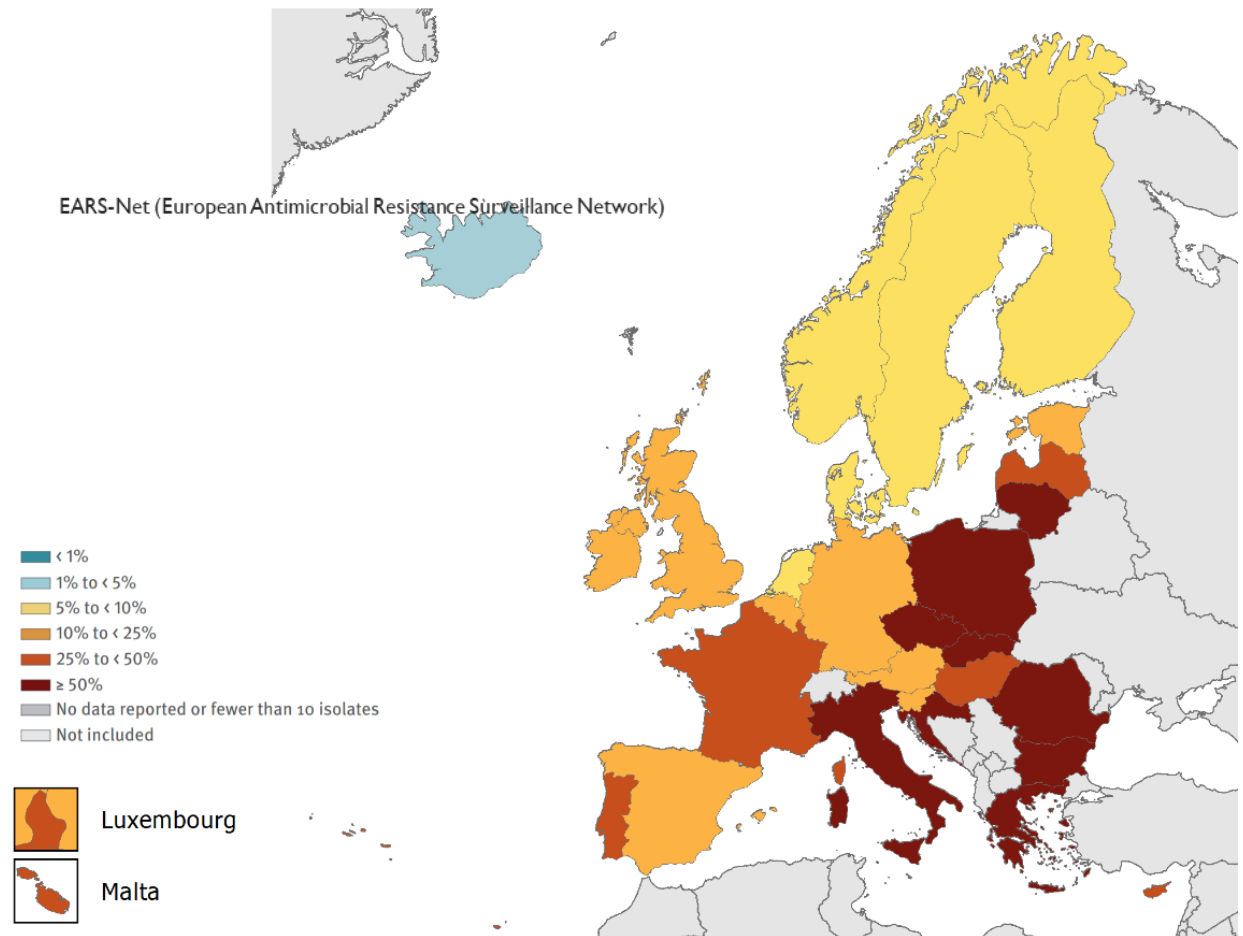
Rezistence G- k cefalosporinům III.generace-ČR

Kl.pneumoniae ESBL

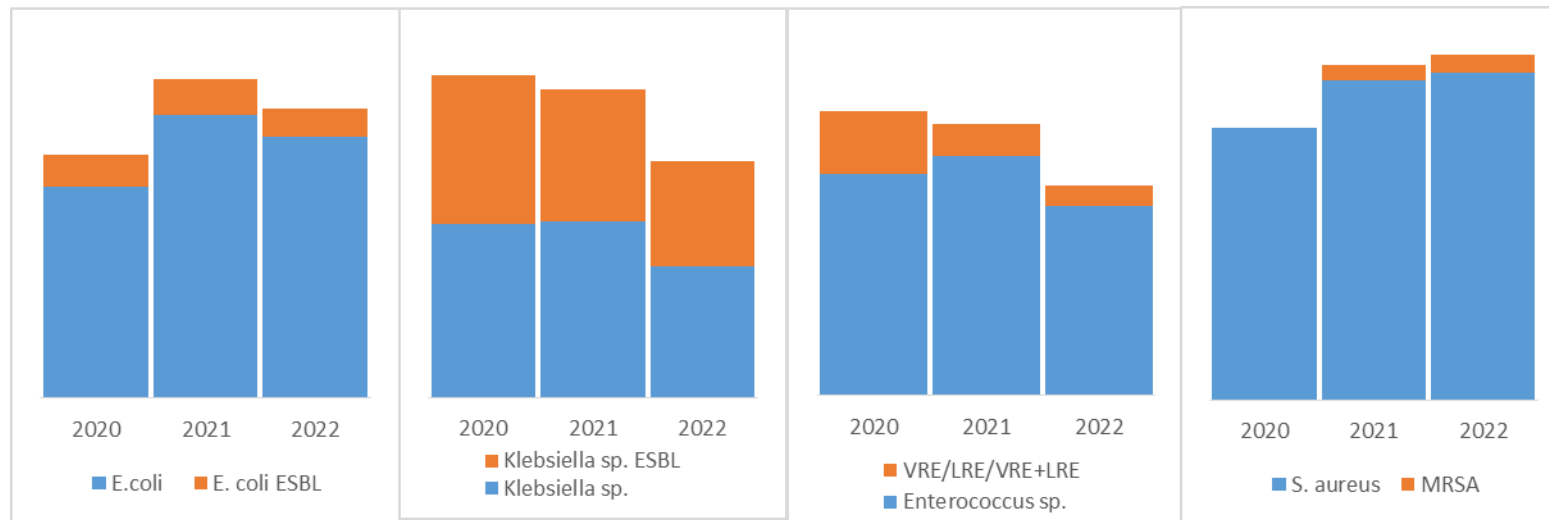
2021 - 49,7 %

E.coli ESBL

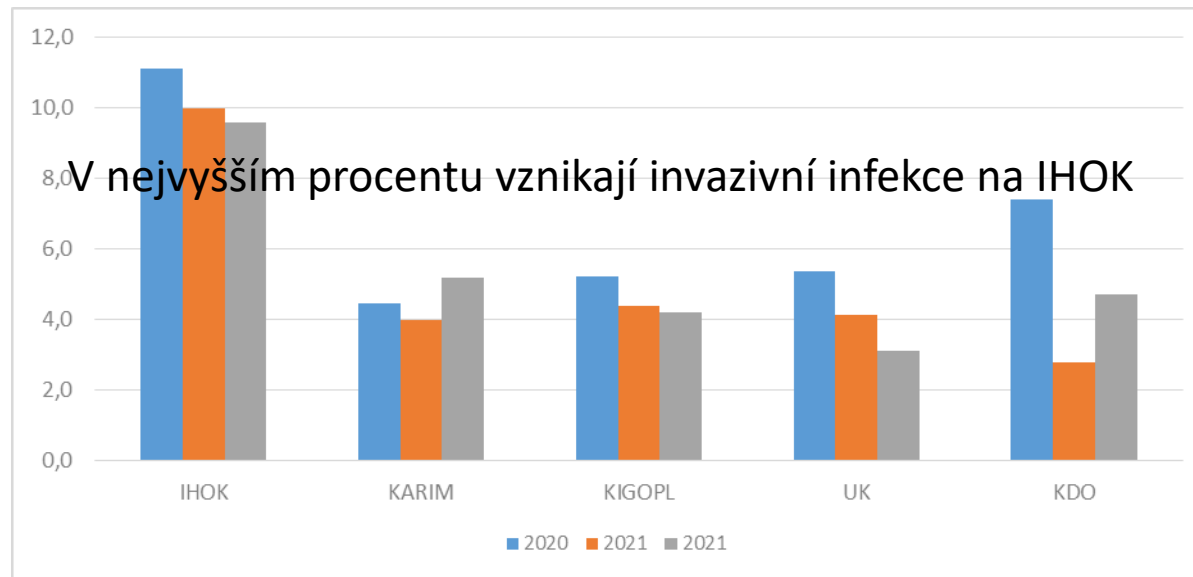
2021 - 14,4 %



Podíl pacientů s polyrezistentními bakteriemi vzhledem k citlivým u jmenovaných druhů (*E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterococcus sp.* a *S. aureus*)



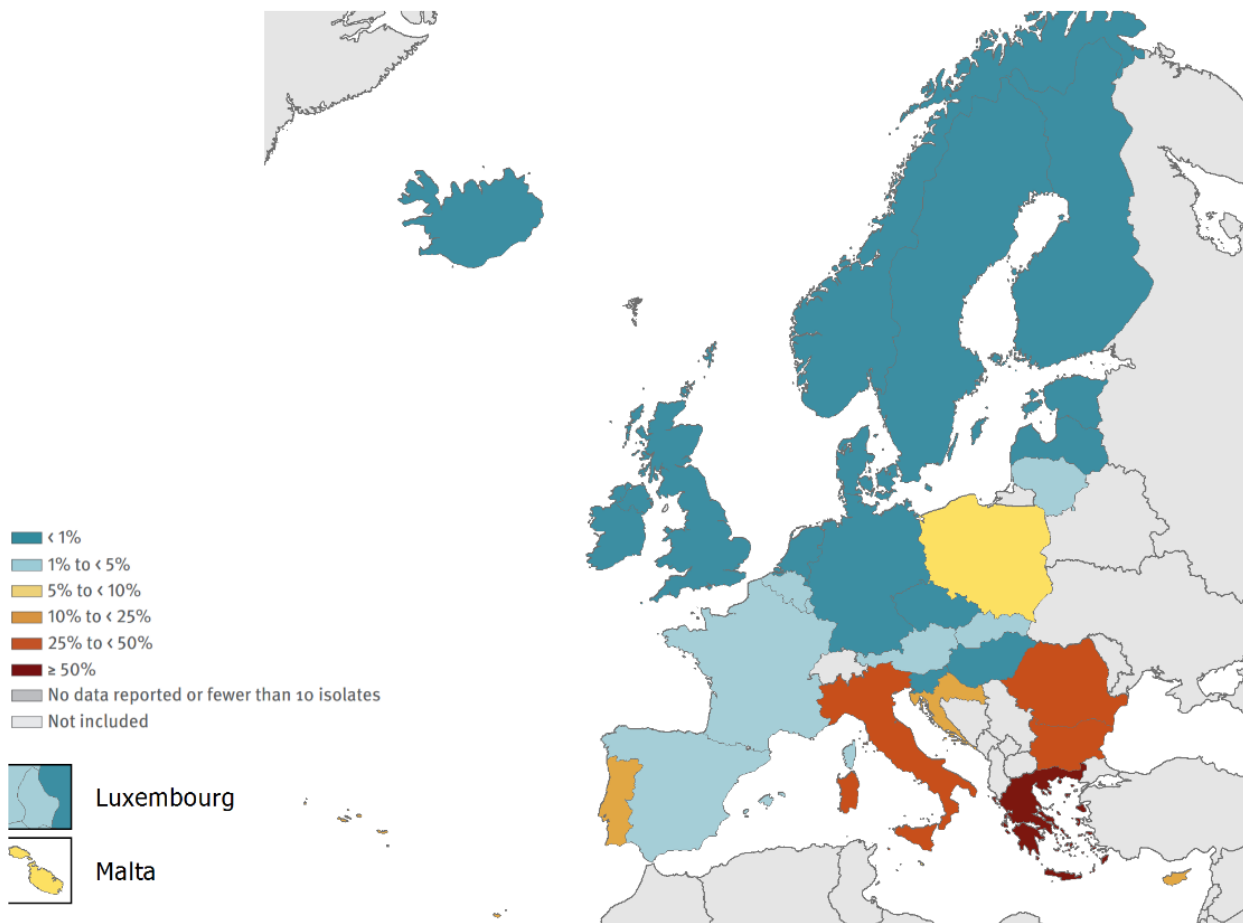
Graf 7: Poměr (%) pacientů s invazivní infekcí (izolát z hemokultury) a všech pacientů s enterobakterií produkující ESBL (kolonizační a invazivní izoláty) dle jednotlivých oddělení



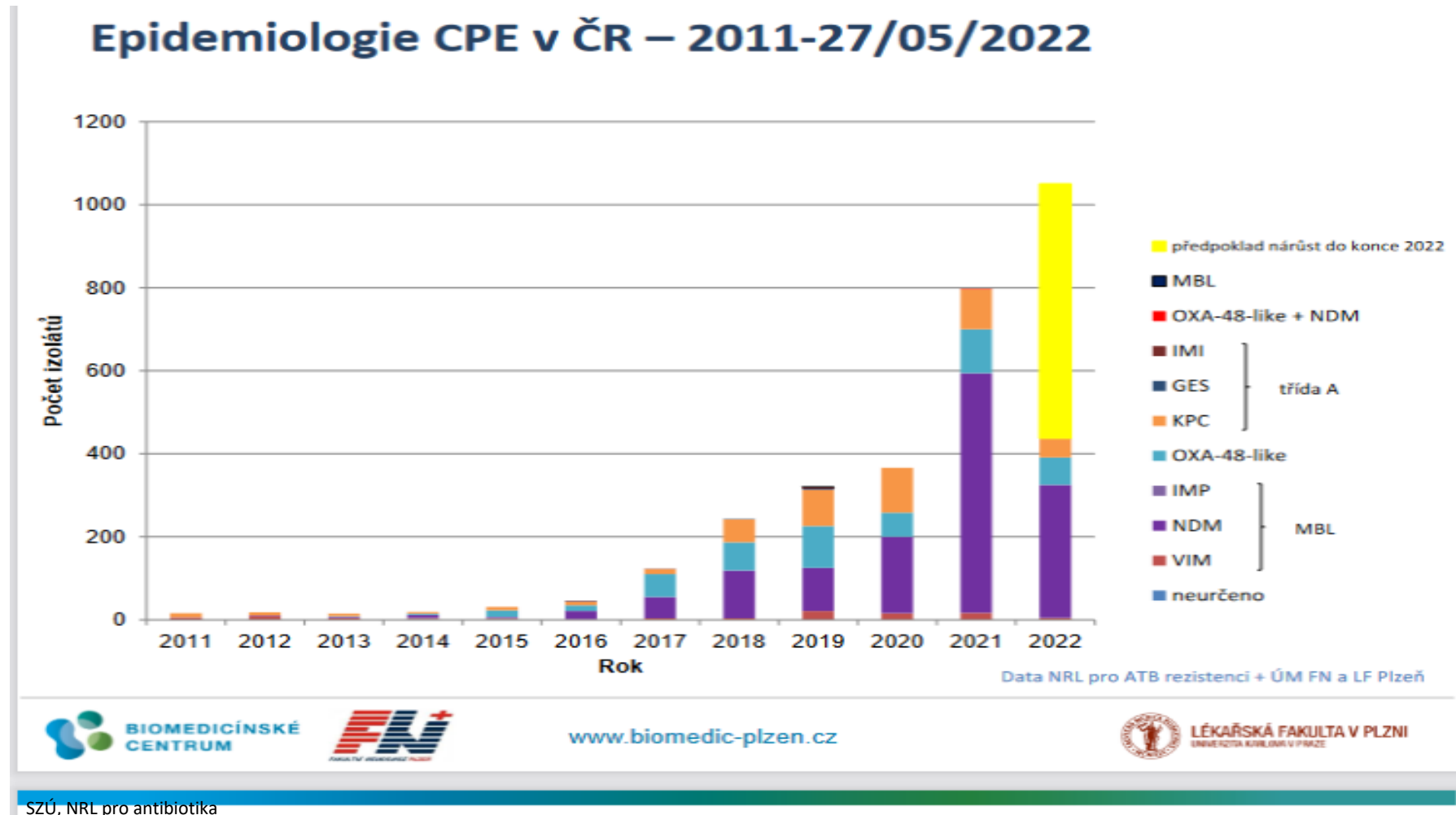
Rezistence ke karbapenemům, *K.pneumoniae*

EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)

• 2021 – ČR 1%



Výskyt karbapenemáz ČR - přehled



Karbapenemázy – rozdělení

Ambler class	Example of enzymes	Inhibition	Antimicrobial hydrolysis properties		Bacterial example
			Yes	No	
A	KPC, IMI, SME, GES NMC-A	Clavulanic acid Tazobactam	All β -lactams Carbapenems Monobactam	Ceftazidime Cephamycin	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Citrobacter freundii</i>
B metallo- β -lactamses	IMP, VIM, GIM, SPM NDM-1, SIM	EDTA	All β -lactams Carbapenems	Aztreonam	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i>
D oxacillinase	OXA-48	<i>In vitro</i> by NaCl	Penicillins Carbapenems Cephalosporins	Aztreonam Extended-spectrum-cephalosporins	<i>Acinetobacter spp.</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
C	AmpC CMY + mutation in OMP	Clavulanic acid Sulbactam Tazobactam	Penicillins Cephamycin Oxyiminocephalosporin Azteonam Carbapenem	Cefepime	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i>

1996 in North Carolina. The encoding gene *bla_{KPC}* is plasmid mediated with nine different variants

(Verona integron-encoded metallo- β -lactamase)
GIM (German imipenemase), SPM (Sao Paul

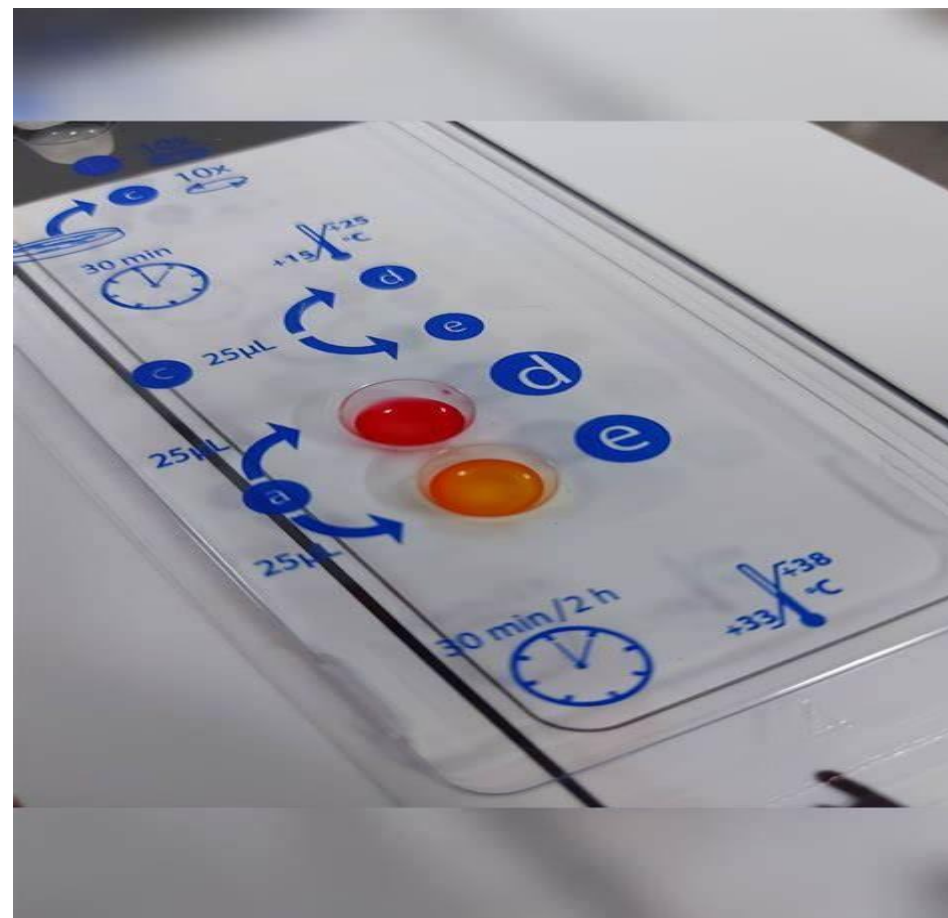
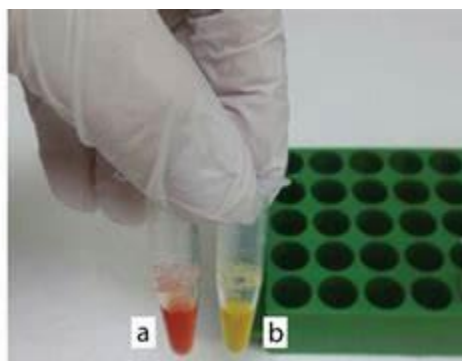
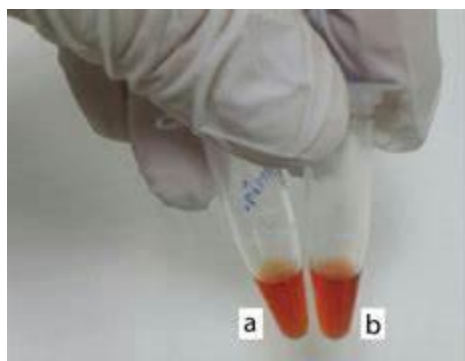
Detekce karbapenamáz

Diagnostika: selektivní půda či rychlé kolorimetrické metody na podkladě hydrolýzy karbapenemu-
screening



imunochromatografické metody, MALDI, genetické metody-**určení typu KPC**

Diagnostika karbapenemáz



Monitorace KPC/MBL ve FN Brno - PNBK

- Protiepidemická opatření - skupina A - KPC, MBL- **plná izolace** pacienta, vstupní screening (PS), kontrolní stěry 1x týdně

1. Pacienti překládaní z jakéhokoliv zdravot. zařízení, DD a LDN v ČR

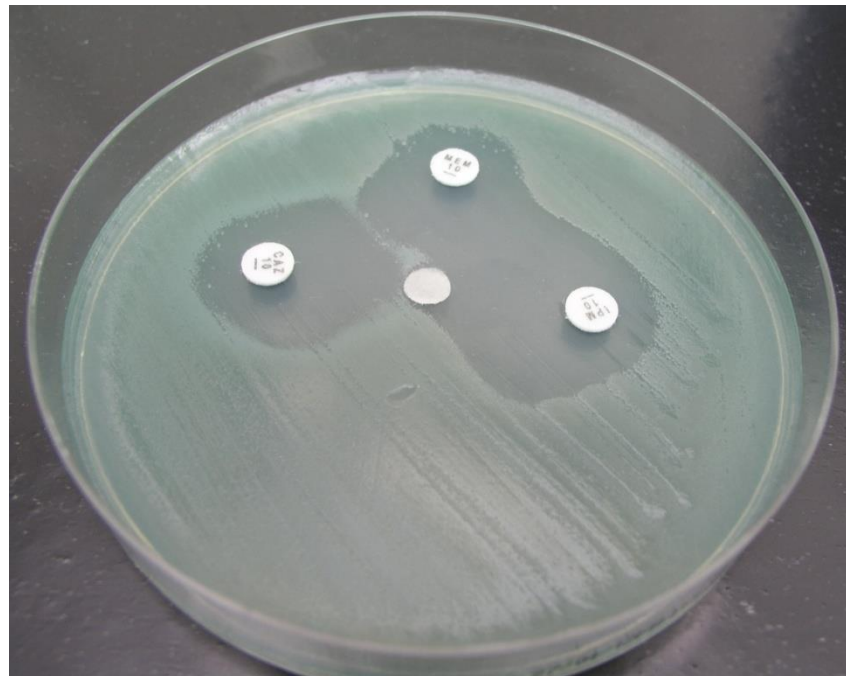
2. Pacienti repatriovaní ze zahraničí nebo pobyt ve zdravot.zařízení mimo ČR v posledních 6 měsících

3. Prokázané nosičství/infekce KPC/MBL v anamnéze

Pseudomonas aeruginosa

- produkce **MBL** - citlivost jen kolistin, příp. +amikacin

Ve FN Brno zatím nemáme invazivní infekce *Ps.aeruginosa* s produkcí MBL, nejčastěji se jedná o kolonizaci/infekci močových cest, příp. DCD



Terapie infekcí způsobenými multirezistentními G- bakteriemi

- Enterobakterie s karbapenemázou - sdružená rezistence s jinými atb (např. citlivost pouze ke kolistinu)
- Možnosti terapie - nová antibiotika ceftazidim/avibactam, fosfomicin i.v.
 - tigecyklin – bakteriostatický, dvojnásobné dávkování
 - kolistin (doporučeno v kombinaci s jiným atb)

 - kombinovaná terapie (meropenem, kolistin, tigecyklin,...)

Možnosti terapie u infekcí způsobených karbapenem rezistentními G-(*Enterobacteriaceae*)

Antimicrobial agents	Recommended dose for CRE infections ^a	Comments
Meropenem	2 g every 8 h by prolonged infusion for isolates with MICs of 2–8 mg/L	May not be effective for isolates with MIC > 8 mg/L
Ertapenem	Consider 2 g every 24 h	Used in double-carbapenem therapy
Colistin	Loading dose of 9 MU, followed by 9 MU/day in 2–3 divided doses	
Polymyxin B	Loading dose of 2–2.5 mg/kg, followed by 5 mg/kg/day in 2 divided doses	
Tigecycline	Loading dose of 100 mg, followed by 50 mg every 12 h	Consider loading dose of 200 mg, followed by 100 mg every 12 h for severe infections
Eravacycline	1 mg/kg every 12 h	Approved by FDA in August 2018 for the treatment of cIAI. Activity against carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> has been demonstrated <i>In vitro</i> . Clinical data in CRE infections are still lacking
Gentamicin Tobramycin	5–7 mg/kg/day	Used in combination therapy. Consider a higher dose of 10–15 mg/kg/day for severe infections without other options. Risk of toxicity may increase. TDM is recommended
Amikacin	15–20 mg/kg/day	Used in combination therapy. Consider a higher dose of 25–30 mg/kg/day for severe infections without other options. Risk of toxicity may increase. TDM is recommended
Plazomicin	15 mg/kg/day	Approved by FDA in June 2018 for the treatment of cUTI including pyelonephritis. Activity against ESBL- and carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> has been demonstrated <i>In vitro</i> . Clinical data in CRE infections are still lacking
Fosfomycin	4 g every 6 h to 8 g every 8 h	Used in combination therapy
Aztreonam	1–2 g every 8 h	MBL producers are susceptible if not ESBL or AmpC producers
Ceftazidime	1–2 g every 8 h	OXA-48 producers are susceptible if not ESBL or AmpC producers
Ceftazidime/avibactam	2.5 g (2 g/0.5 g) every 8 h	KPC and OXA-48 producers are frequently susceptible
Meropenem/vaborbactam	2 g (1 g/1 g) every 8 h	KPC producers are frequently susceptible

cIAI, complicated intraabdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL, metallo- β -lactamase; MIC, minimum inhibitory concentration; OXA, oxacillinase; TDM, therapeutic drug monitoring.

Adapted from Rodríguez-Bano et al. (2018).

^aFor patients with normal renal function.

Ceftazidim/avibactam

- Indikace: komplikované intraabdominální infekce, komplikované infekce moč. cest, nozokomiální pneumonie a VAP, **G-infekce s omezenými léčebným možnostmi! (enterobakterie s produkcí ESBL, KPC, polyrezistentní PSAE) - nutné stanovit citlivost-MIC!**

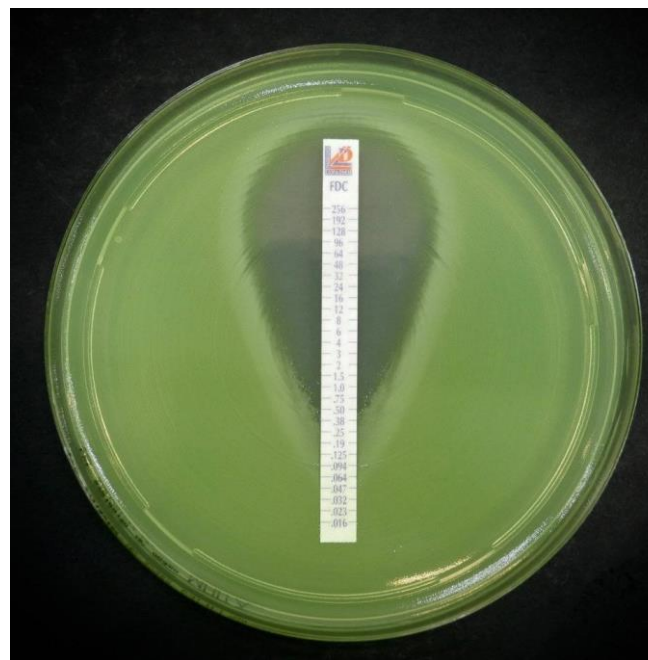
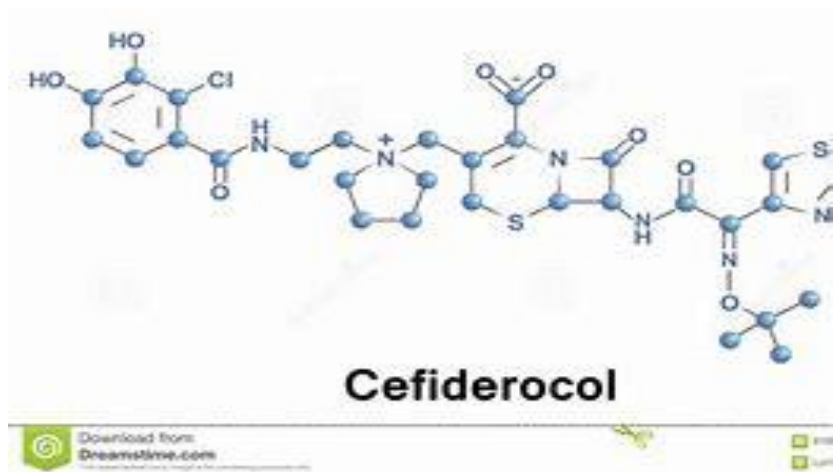


Fosfomycin i.v.

- i.v. antibiotikum k léčbě závažných infekcí
- infekce kostí a kloubů, nozokomiální pneumonie (včetně VAP), komplik. infekce moč. cest, komplik. intraabdomin. infekce, meningitida, komplik. infekce kůže a měkkých tkání, infekční endokarditida, **bakterémie**
- pediatrická populace (vč. novorozenci, kojenci)
- vhodná kombinace s jinými antibiotiky (vznik rezistence, **synergie**), vylučován převážně ledvinami, výborný **průnik do tkání** vč. biofilmu
- široké spektrum G+ i G- (primární rezistence: *S. pyogenes*, *M. morganii*, *S. maltophilia*. Běžně citlivé druhy: ***S.aureus*, *E.coli*,...**

Další možnosti terapie

- Další nová antibiotika: **cefiderocol** (KPC, OXA 48, **MBL**), meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam,...



Kazuistika 1

- Mladý muž 30 let-vigilní kóma, po těžkém kraniocerebrálním poranění
- Přijat pro P bronchopneumonii
- Z DCD kultivačně : *St.aureus* MRSA, *Strept.beta haemol.sk G*, ***Acinetobacter baumannii***- karpapenemáza typu **OXA** (citlivost tigecyklin, kolistin, cotrimoxazol)
- Terapie : vstupně piperacilin/tazobactam, dle kult.nálezu přidán do terapie linezolid a **kolistin inhalačně**
- S klinickou odezvou a poklesem crp (rezerva tigecyklin)

Kazuistika 2

- Mladá žena 26 let, Ca ovarii bilat., po rozsáhlém gynekol.výkonu
- Vstupně amoxicilin/klavulanát, pro febrilie a vysoké crp –změna na piperacilin/tazobactam +fluconazol
- 8.pooperační den – schvácená, masivní sekrece z op.rány, terapie eskalována na **meropenem** +linezolid +fluconazol, z rány kult.***E.coli*** **ESBL**, *Candida sp.*, přes terapii febrilie a vysoké crp (přes 200),
do léčby přidán fosfomycin i.v. (**meropenem +fosfomycin** +fluconazol)
op.rána se hojí, zánětl.markery klesají (27.pooper.den přeložena na standartní odd.)



Děkuji za pozornost!