

NAJVÝZNAMNEJŠIE FORMY ANTIBIOTICKEJ REZISTENCIE, MULTIREZISTENCIA A PANREZISTENCIA



Mgr. Lenka Micháliková, PhD.
*Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Trenčíne,
NRC pre NN
Katedra LVM v zdravotníctve FZaSP TU, Trnava
Centrum mikrobiológie, nemocničnej hygieny a prevencie infekcií, TU,
Trnava*

Odborný seminár 19.9.2019, Banská Bystrica



1635 - 1992 - 2017
25. VÝROČIE OBNOVENIA
ČINNOSTI UNIVERZITY


Monitorovanie ATB rezistencie

- **Svetová zdravotnícka organizácia** prikladá veľký význam sledovaniu rezistencie na antiinfekčné liečivá, pričom za najzávažnejšie problémy rezistencie v komunite považuje:
 - rezistenciu *S. pneumoniae* na **penicilín** a ostatné antibiotiká (tzv. multidrug rezistentné pneumokoky)
 - rezistenciu *S. aureus* na **meticilín** (v našich podmienkach oxacilín)
 - rezistenciu *M. tuberculosis* na antituberkulotiká
 - rezistenciu *N. gonorrhoeae* na betalaktámy a chinolóny
 - rezistencia *E. coli* na fluorované chinolóny, betalaktamázostabilné cefalosporíny, aminopenicilíny a kotrimoxazol
 - rezistencia *H. influenzae* na nechránené aminopenicilíny
 - rezistencia *S. pyogenes* na makrolidové antibiotiká

Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre **diagnostiku** a protiepidemické opatrenia pri výskyte bakteriálnych **pôvodcov** infekčných ochorení s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie

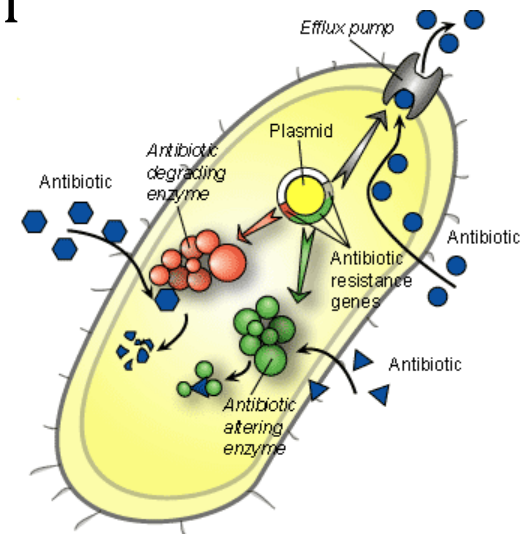
• Ročník 62/jún 2014



<h1>VESTNÍK</h1>  <p>MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY</p>		
Čiastka 27-32	Dňa 25. júna 2014	Ročník 62
OBSAH:		
Normatívna časť:		
17.	Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o diagnostike a liečbe osteoporózy u pacientov s vybraným onkologickým ochorením	
18.	Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre diagnostiku a protiepidemické opatrenia pri výskyte bakteriálnych pôvodcov infekčných ochorení s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie	
19.	Rozhodnutie o zmene zriaďovacej listiny Národnej transfúznej služby SR	
20.	Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o postupe objednávaní, vykonávaní a kontroly laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení	
21.	Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o vykonávaní ambulantných vyšetrení u dospelých pred plánovanými zdravotnými výkonmi s potrebou anestéziologickej starostlivosti	
22.	Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej	

Baktérie s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie

- Rezistencia medicínsky významných baktérií na antibiotiká + šírenie multirezistentných baktérií → **pandemický charakter**
- schopnosť **integrovat' sa do normálnej bakteriálnej flóry človeka**, pri zachovaní virulencie
- významné **nebezpečenstvo v zdravotníckom zariadení** (pre pacientov s oslabeným imunitným systémom) – **vznik NN**



Pojem „MULTIREZISTENCIA“

- V roku 2012 bol odborníkmi z ECDC a CDC prijatý systém hodnotenia multirezistencie u bežných bakteriálnych patogénov

MDR (Multidrug resistance)

- Znamená, že bakteriálny kmeň je rezistentný aspoň k jednému antibiotickému prípravku z troch rôznych relevantných skupín ATB
- Príklad: MDR *Pseudomonas aeruginosa* spĺňa kritéria ak je súčasne:
 - R-imipenému (karbapenémové ATB)
 - R-ceftazidímu (cefalosporín)
 - R- ciprofloxacínu (fluorochinolón)

Multirezistentné organizmy

- mikroorganizmy, ktoré sú rezistentné voči **trom alebo viacerým triedam** antimikrobiálnych látok
- Vznik najčastejšie → **akviráciou** rôznych mobilných genetických elementov
- hlavným mechanizmom zodpovedným za šírenie medzi *species* je hlavne **horizontálny transfer génov** rezistencie
- V súčasnosti **MDR** → **XDR** „*superbugs*“

Ďalšie charakteristiky....

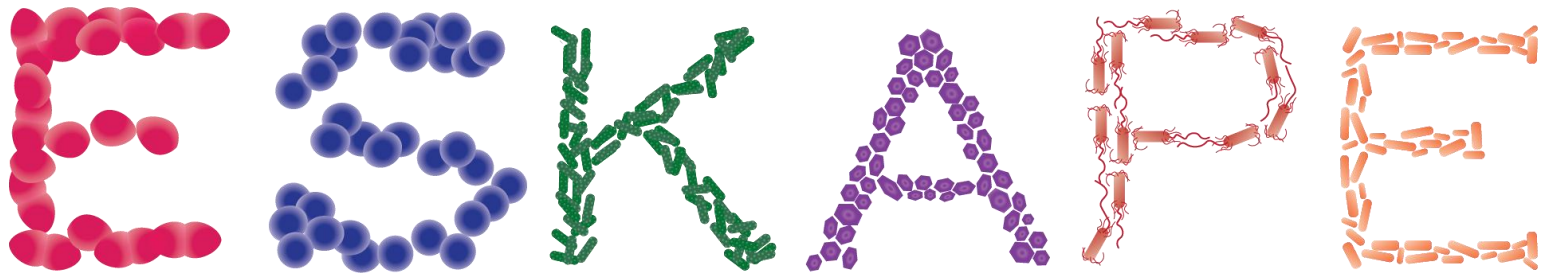
XDR (Extensively drug resistance)

- Znamená, že daný bakteriálny kmeň je rezistentný najmenej k jednému ATB z väčšiny relevantných skupín ATB
- Zostáva jedna, prípadne dve skupiny ATB, ktoré si ešte zachovávajú účinnosť

PDR (Pandrug resistance)

- Znamená, že bakteriálny kmeň je rezistentný ku všetkým relevantným ATB

- Najčastejšie sa vyskytujúce multirezistentné patogény sa označujú ako „**ESKAPE**“
 - *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Enterobacter spp.*



Kľúčové **mechanizmy rezistencie** u nemocničných izolátov MDR baktérií

1. **ESBL** - β -laktamázy s rozšíreným spektrom účinnosti u enterobaktérií
2. **MRSA** - *Staphylococcus aureus* rezistentný na β -laktámové liečivá
3. **CPE** - karbapenemázy u enterobaktérií a nefermentujúcich gramnegatívnych paličiek (PSA, ABA)
4. **VRE /VRSA/VISA** - Vankomycín-rezistentné enterokoky, stafylokoky rezistentné na glykopeptidy

Súčasnosť: plazmidom prenášaná **kolistínová rezistencia**

ESBL - β -laktamázy s rozšíreným spektrom účinnosti u enterobaktérií

- sú schopné **hydrolyzovať oxyimino-cefalosporíny** (cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, atď.) a monobaktámy
- sú inhibované inhibítormi β -laktamáz ako je kyselina klavulanová, sulbaktam a tazobaktám
- **PROBLÉM:**
 - *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli* – produkcia ESBL a cefalosporinázy typu AmpC
- plazmidom-kódovaná produkcia = **Endemický výskyt** zapríčiňuje zvýšenú spotrebu karbapenémov → následne MDR až panrezistencia

CPE / CRE

Klebsiella pneumoniae

Escherichia coli



CRE = karbapeném rezistentné kmene z čelade *Enterobacteriaceae* – nemusia produkovať karbapenemázy

CPE = karbapenemázy produkujúce *Enterobacteriaceae*

! Karbapenemázy môžu produkovať aj iné species – *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* = CPO



Enterobaktérie produkujúce karbapenemázy (CPE)

- **karbapenemázy** – enzýmy deštruujúce všetky beta-laktámové antibiotiká a karbapenémy
- predstavujú osobitné nebezpečenstvo → klinická rezistencia na všetky β -laktámové **antibiotiká**
 - zvyčajne sa združujú s ďalšími mechanizmami rezistencie (na fluorochinolóny, aminoglykozidy, ko-trimoxazol);
- Dôsledok = **pan-rezistencia**
- najčastejšie ide o baktérie *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae* a *Escherichia coli*
 - Napr. KPC, OXA-48, VIM, NDM

CPE - protiepidemické opatrenia

- Opatrenia je nutné dodržiavať **už po nahlásení suspektného izolátu mikrobiologickým laboratóriom**
- **Izolácia/kohortizácia pacientov**
 - počas celej doby hospitalizácie pacienta
- **Kolonizácia CPE** nie je indikáciou pre podávanie antibiotík
- Skríning – 3 vzorky za sebou!
- **Dekolonizácia sa neodporúča** pre jej neefektívnosť
- **Prísne dodržiavanie BOT**
- **Manipulácia s močom a stolicou predstavuje najväčšie riziko prenosu CPE**
- **Spolupráca pri prekladoch pacientov**

Carmeli Y. et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. Clin Microbiol Infect. 2010 Feb;16(2):102-11

Odporúčané metódy detekcie **produkcie** **karbapenemáz**



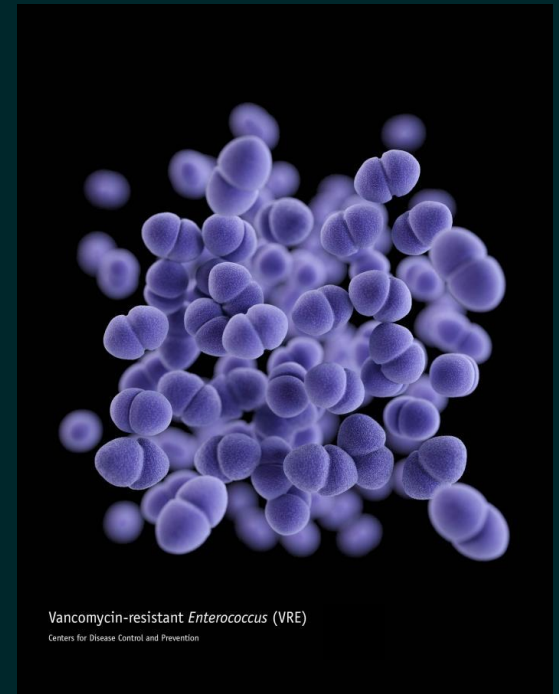
**EUCAST guidelines for detection of resistance
mechanisms and specific resistances of clinical and/or
epidemiological importance**

Version 2.0¹
July 2017

VRE

Enterococcus faecium

Enterococcus fecalis



Rezistencia na **glykopeptidy** (vankomycín a teikoplanín)

Enterococcus spp.

- grampozitívne koky vo dvojiciach a krátkych reťazkách
- odolné voči podmienkam prostredia (taktiež k atb)
- súčasť normálnej mikroflóry čreva
- závažné podmienené patogény (infekcie močových ciest, žlčových ciest, pooperačné komplikácie v dutine brušnej)
- Narastá rezistencia na antibiotiká
- Problém = VRE - **vankomycín rezistentné** kmene *Enterococcus faecium* a *E. faecalis*
 - Produkcia penicilináz
 - Akviráciou (gén **vanA**, **vanB**)

VRE - protiepidemiologické opatrenia

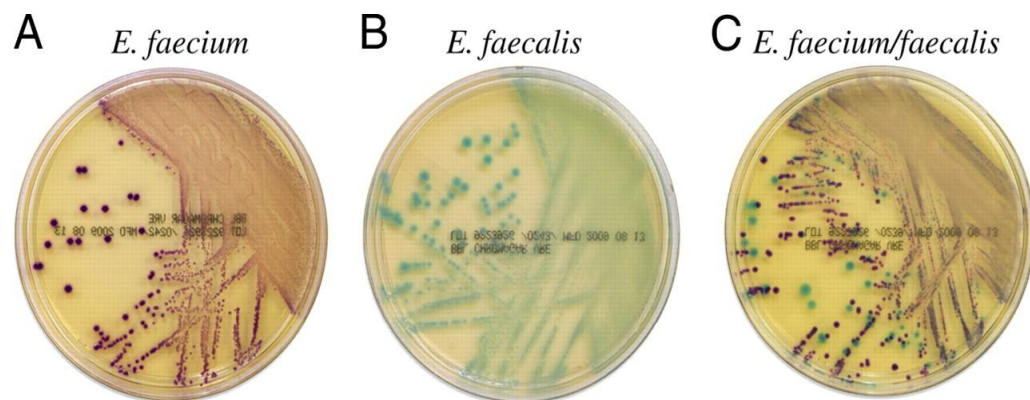
- **Hlavný rizikový faktor**
 - **vysoká expozícia ATB**
 - nie len glykopeptidom, ale aj fluorochinolónom, cefalosporínom, metronidazolu, linkozamínom
- K prevencii šírenia VRE sa nepoužívajú špecifické opatrenia
- **Aktívny skríning sa neodporúča**
 - výnimkou sú outbreaky kmeňov rezistentných na glykopeptidy
 - Skríning nosičstva aj skríning prostredia – **cielené vyhľadávanie MDR kmeňov**

VRE - protiepidemiologické opatrenia

- V rámci mikrobiologickej surveillancie je dôležité sledovať zastúpenie enterokokov v klinickom materiáli i pomer medzi *E. faecalis* a *E. faecium*
 - **Zvýšený podiel *E. faecium* môže znamenať problém v ATB politike**
- **Kľúčové preventívne opatrenia**
 - **Dodržiavanie zásad antibiotickej politiky – obmedzenie sekčného tlaku ATB**
 - Správna klinická prax obmedzujúca vznik endogénnych infekcií
 - Exogénnemu prenosu možno zabrániť štandardnými opatreniami
 - **Kritická je správna prax pri manipulácii s močom a stolicou**
 - **Hygiena rúk**

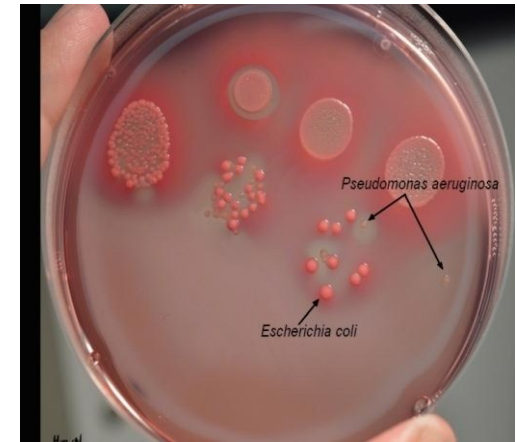
Odporúčané metódy detekcie **VRE**:

- zistenie charakteristického *profilu antibiotickej citlivosti*
 - MIC, disková difúzna metóda
 - Inkubácia 24 hod.
 - Etest
- **Chromogénne médiá:**
 - chromID VRE
 - Brilliance VRE
- **Molekulové metódy:**
 - PCR – gény *vanA*, *vanB*
 - *Gene Xpert*



MDR *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*

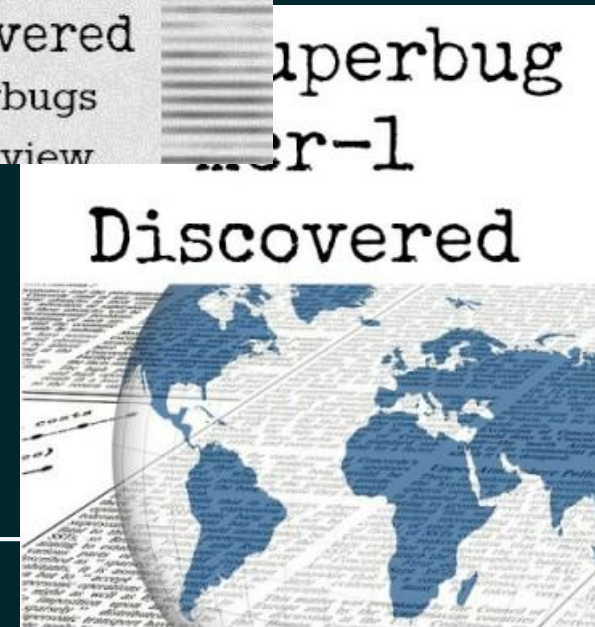
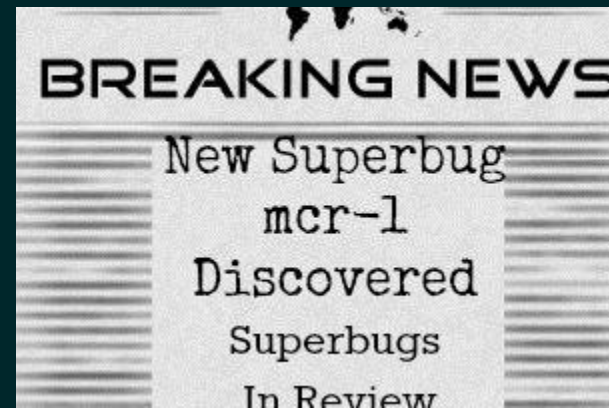
- Nefermentujúce paličky
- Problém = karbapenemázy produkujúce kmene
- Bežné v mnohých častiach EU
- **MDR *Pseudomonas aeruginosa***
 - Rezistencia na β -laktámové ATB, aminoglykozidy, fluorochinolóny
- **MDR *A.baumannii***
 - Rezistencia na 3 viac tried ATB - β -laktámové ATB, aminoglykozidy, fluorochinolóny a 3gen.cefalosporíny



Kolistínová rezistencia

= polymixínová rezistencia

**Plasmidom prenášaná
polymixínová rezistencia**



Superbugs
The Year
In Review

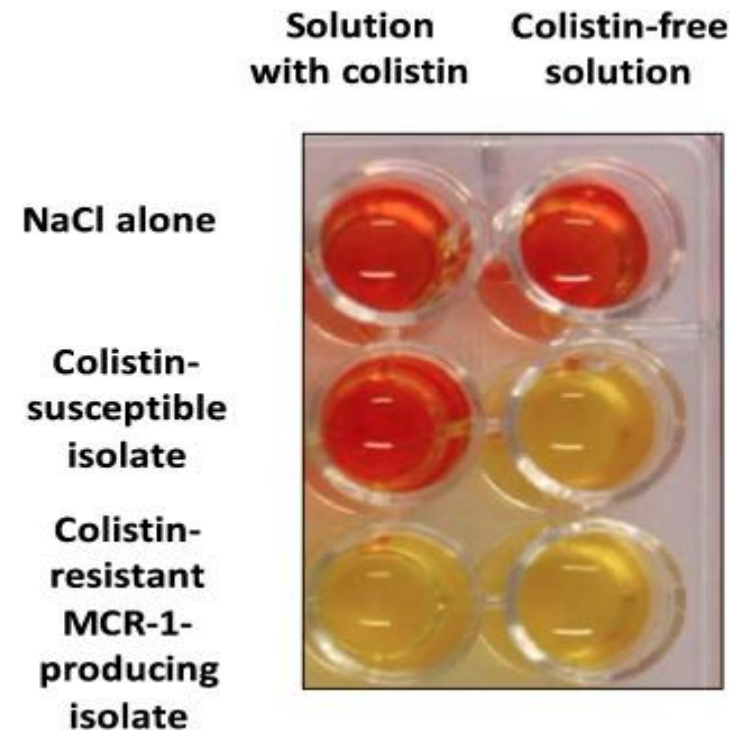
Rezistencia na **polymixíny** u gram-negatívnych baktérií

- Karbapenémové ATB a polymixíny
 - **poslednou voľbou** v liečbe **MDR G- baktérií**
- Nárast počtu kolistín rezistentných izolátov v klinickej praxi
- Rok **2015** – objavenie prenosu pomocou plazmidu (Čína):
 - gén **MCR-1**
 - **Súčasnosť** – **MCR-1 až MCR-8**
- Prítomnosť génu aj v klinických izolátoch
- Problém = *E. coli* vo veterinárnej produkcii

Rezistencia na **polymyxín** u gram-negatívnych baktérií - dg

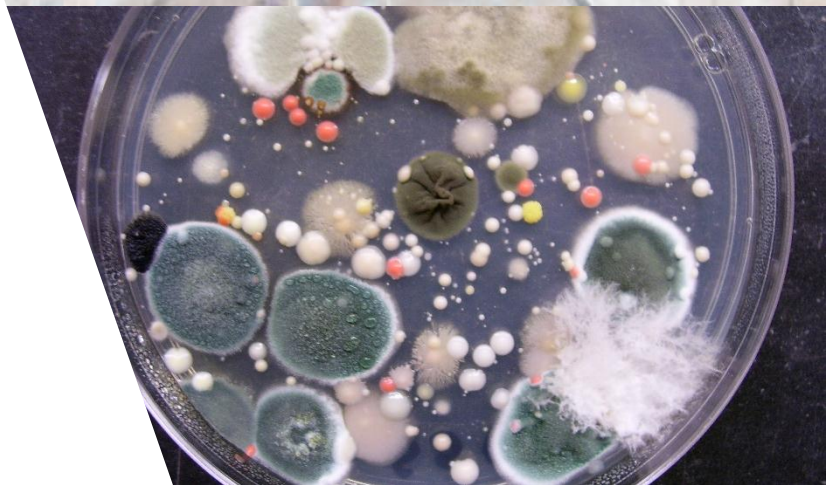
- **Problematická z dôvodu:**
 - Neexistujúcich overených metód fenotypovej detekcie
 - Neodporúčajú sa gradientové a mikrodilučné testy
 - Vysoká chybovosť
 - Pre testovanie citlivosti mikrodilučnou metódou
 - kolistín sulfát
- **Molekulárne metódy**
 - gén *MCR-1*, *MCR-2*....v súčasnosti už *MCR-8*
- **Nové kolorimetrické metódy:**
 - *Rapid Polymyxin NP test*

Poirel L. *et al.*, In Diagnostic Microbiology and Infectious Disease Volume 90, Issue 1, January 2018, Pages 7-10



Záver

- MDR baktérie osídľujú črevo → dekolonizácia je obtiažna až nemožná → šírenie do komunity
- **Nárast** počtu **závažných patogénov** **klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie** v prostredí slovenských nemocníc
- Dôraz na význam účinných opatrení zameraných na implementáciu :
 - **rýchlych metód laboratórnej dg** v mikrobiológii
 - efektívnych **metód prevencie** v kontrole infekcií



Multidisciplinárna spolupráca pri výskyte MDR kmeňov

**Klinický mikrobiológ
Laboratórny diagnostik
Zdravotnícky laborant**



**Oš. Lekár
Infektológ
Klinický farmakológ
Vedúca sestra**

**Nemocničný epidemiológ
Krajský epidemiológ**

Ďakujem za pozornosť !

