



**Медицински Университет
“Проф. д-р П. Стоянов”, Варна**

УМБАЛ”Света Марина”, Варна

**Антибиотична резистентност в клинично
значими бактерии: актуално състояние на
проблема в Европа**

проф. д-р Т. Стоева, дм

Варна, 2019

2011г. WHO/Europe Regional Committee – *Регионален стратегически план за действие срещу Антибиотичната Резистентност.*

2014г. Икономически форум в **Давос**, 2014; Срещите на **G7** и **G20**

2015г. World Health Assembly – *Глобален план за действие срещу АР.*

2016г. United Nations General Assembly - Declaration: “*a fundamental, long-term threat to human health, sustainable food production and development*”

2017г. Топ - приоритет на СЗО: контролът върху АР

- *Fighting antimicrobial resistance “is an urgent priority”, especially in the European Region (RC67)*

Причини за смъртност - 2050г.



Инфекциите, причинени от АБ резистентни бактерии могат да струват на глобалната икономика над **100 трилиона долара** годишно.

Фактори за възникване на антибиотична резистентност

- **Антибиотична свръхупотреба**
- **Качество на здравните услуги**
- **Пътуване (изключително улеснено)**
- **Използване на антибиотици в животновъдството и земеделието.**
- **Климатични фактори**
- **Неправилни практики на антибиотично лечение.**
- **Инсуфициентност на диагностичните тестове за ранна детекция на патогени и тяхната антибиотична резистентност.**

WHO PRIORITY PATHOGEN LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS (2017)

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, 3-rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

E. faecium, vancomycin-resistant

S. aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

H. pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

N. gonorrhoeae, 3- rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

Механизми на резистентност към бета-лактамни антибиотици (пеницилини, цефалоспорици, карбапенеми)

Ензимен механизъм

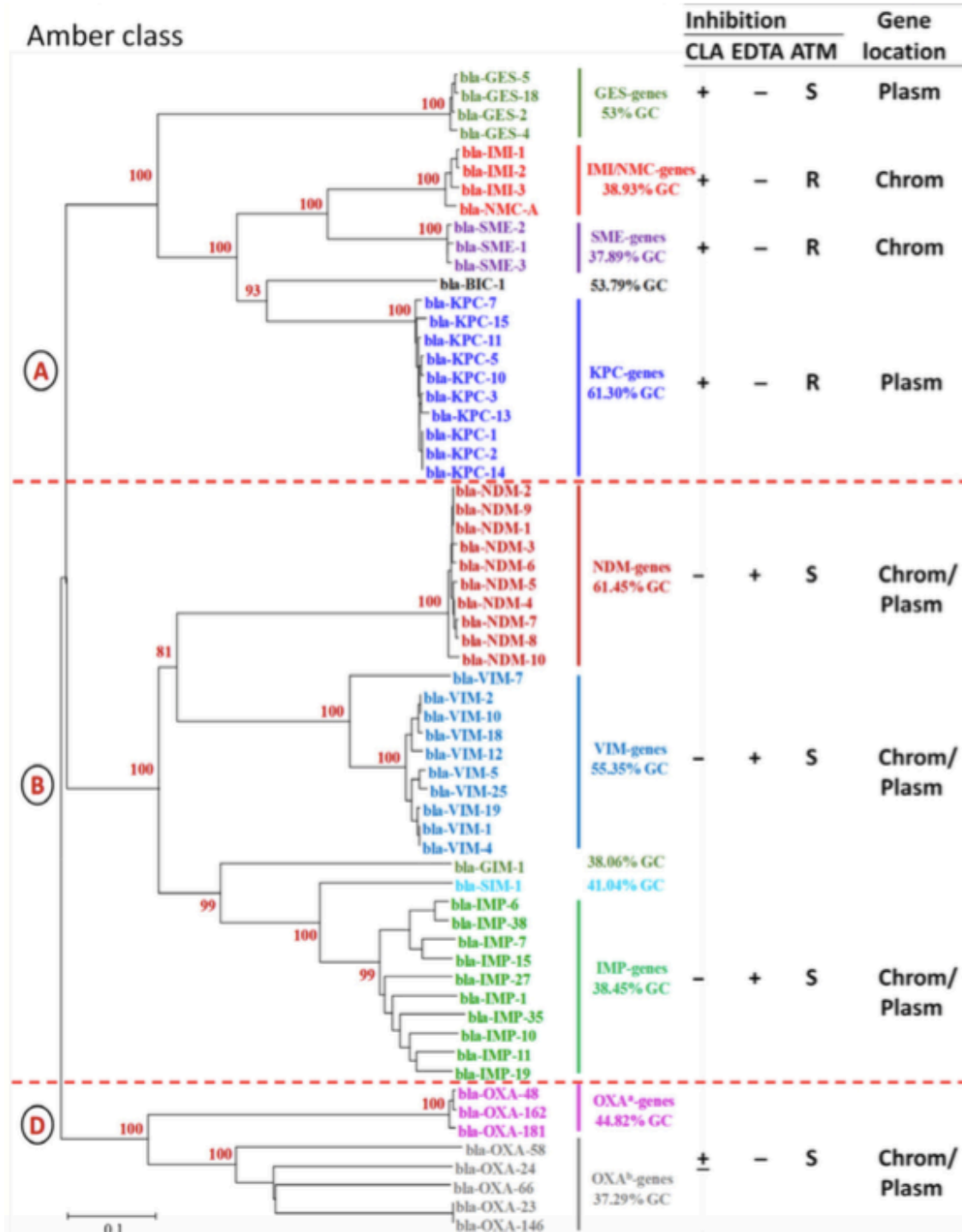
1. Широко-спектърни бета-лактамази, ESBLs (*extended spectrum beta lactamases*):

- ✓ инактивират цефалоспорици от III генерация (ceftazidime, ceftriaxone, cefotaxime), но без карбапенемите (imipenem, meropenem – активни срещу ESBL продуценти).
- ✓ Изолатите са обикновено резистентни и към други антибиотични групи (**MDR**).

2. Карбапенемази (класове A, B, D)

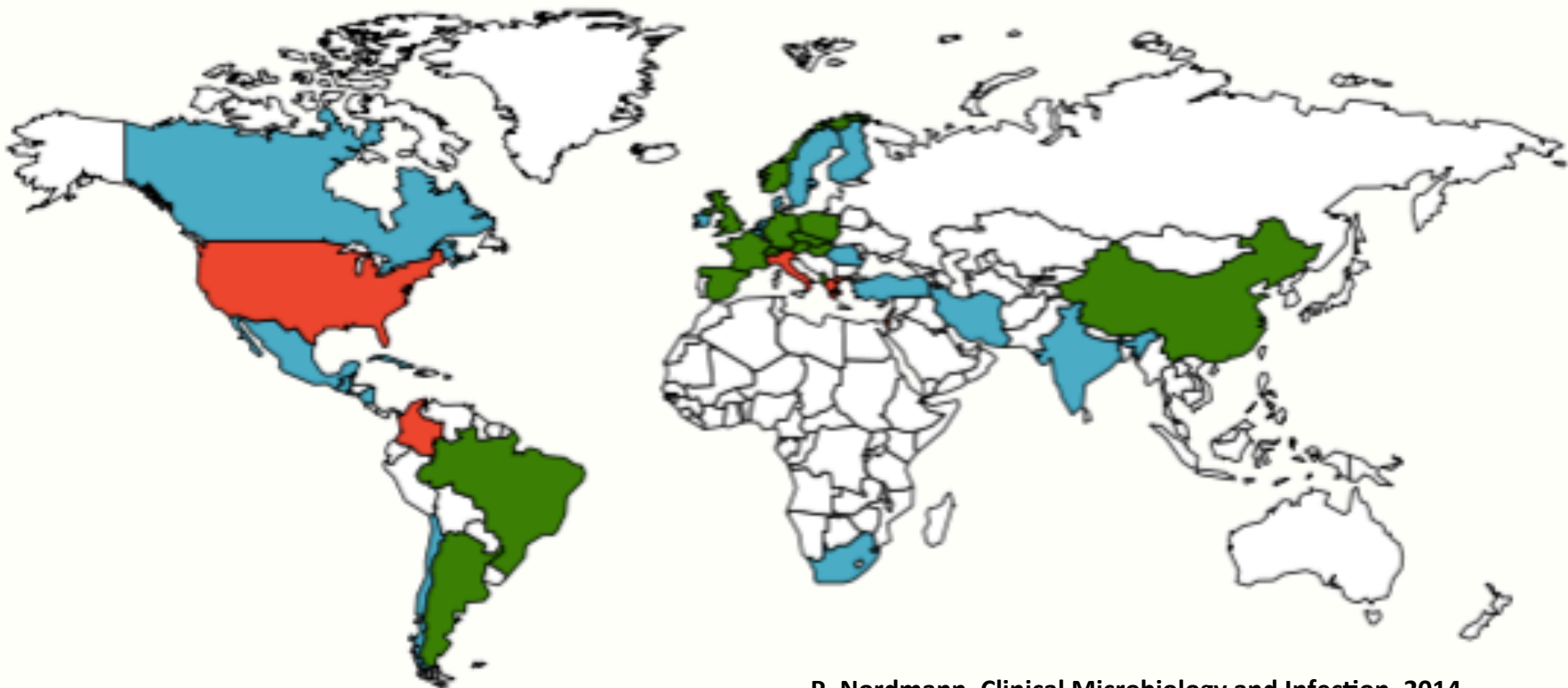
- хидролизират повечето бета-лактами, вкл. карбапенеми (**иміпенем**, **меропенем** - най-надеждни при лечение на MDR бактерии).
 - от началото на 90-те години
 - Хетерогенна група ензими; различно географско разпространение.
-
- ✓ **KPC-2** (клас A)
 - ✓ **NDM - 1** (New Delhi метало-карбапенемаза) (клас B)
 - ✓ **VIM** (клас B).
 - ✓ **OXA – 48** (клас D)

Amber class



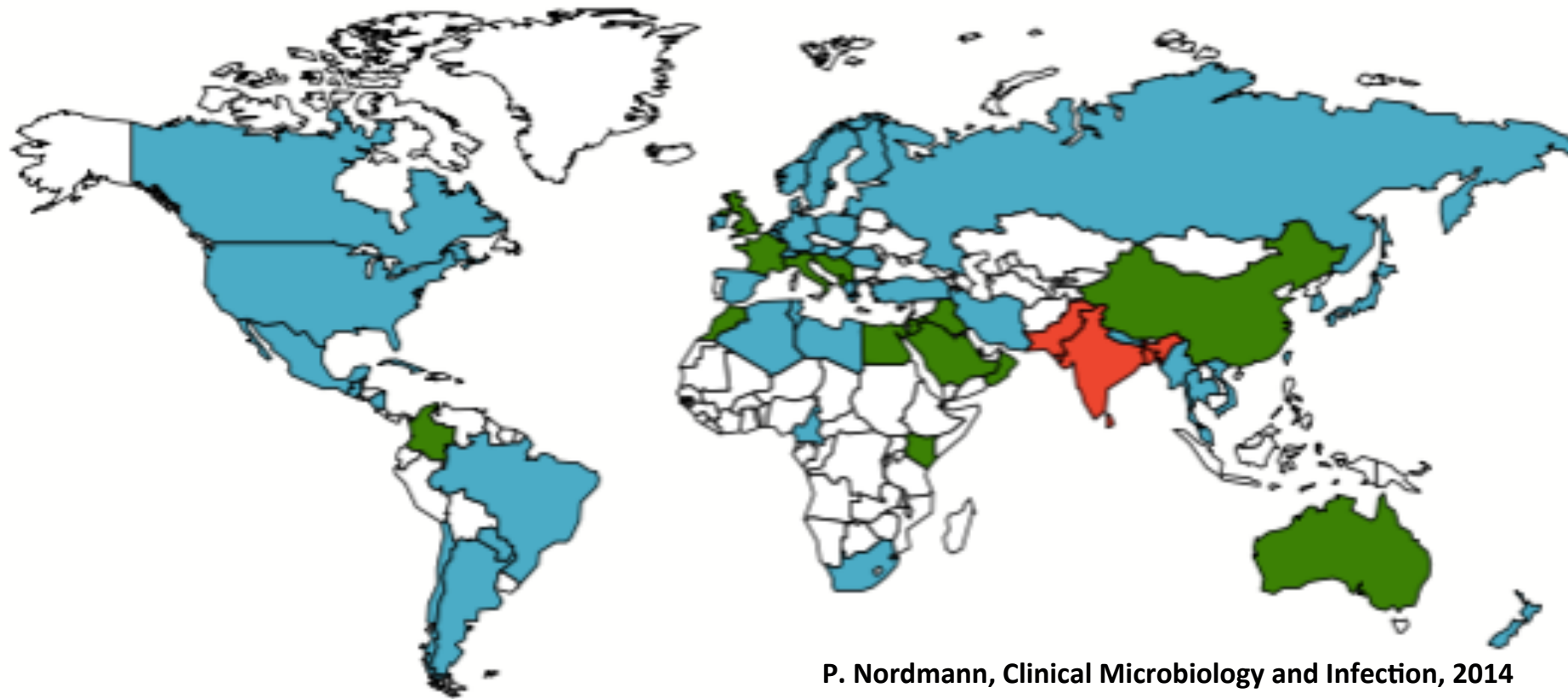
Географско разпространение на КРС-2 продуценти

- Unknown distribution of KPC producers
- Sporadic spread of KPC producers
- Outbreaks caused by KPC producers
- Endemicity of KPC producers



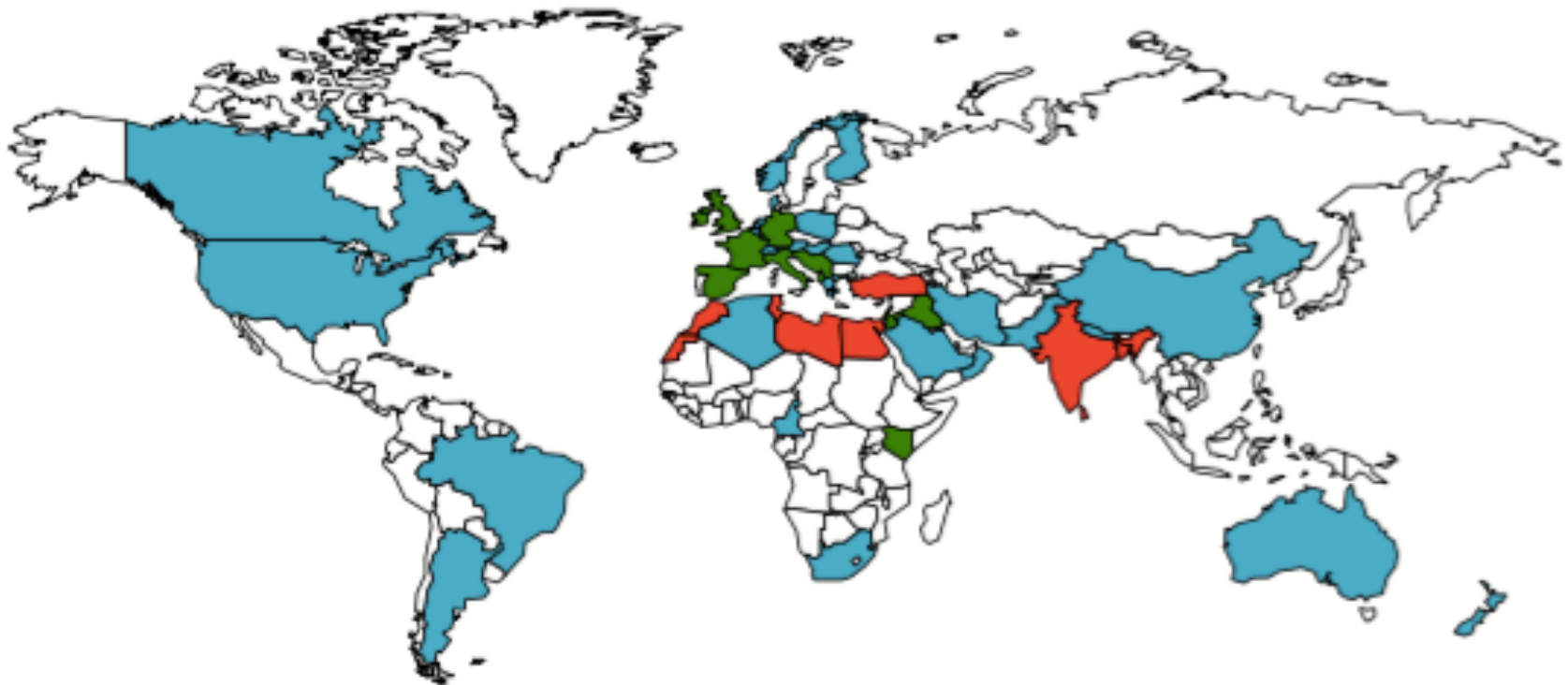
Географско разпространение на NDM-1 продуценти

- Unknown distribution of NDM producers
- Sporadic spread of NDM producers
- Outbreaks caused by NDM producers
- Endemicity of NDM producers



Географско разпространение на OXA-48 продуценти

- Unknown distribution of OXA-48 producers
- Sporadic spread of OXA-48 producers
- Outbreaks caused by OXA-48 producers
- Endemicity of OXA-48 producers



Възникване на карбапенем – резистентни бактерии

- Увеличена употреба на карбапенеми заради нарастващ дял и глобално разпространение на ESBL продуциращи *Enterobacteriaceae*
- Силен селективен натиск: възникване и глобално разпространение на карбапенем-резистентни *Enterobacteriaceae*, CR *A. baumannii* и *P. aeruginosa*
- Висока смъртност: 30 - 75% при тежки инфекции.

- **Силен епидемичен потенциал**

Световен клон *KPC-продуциращ K. pneumoniae ST258* (хиперепидемичен и хипервирулентен): бърза колонизация и изключително успешна болнична дисеминация (Израел, Франция).

- **Улеснен международен транспорт (NDM CRE).**
- **Колонизацията (фекална) с CRE се асоциира с висок % на последваща инфекция** (до 89%).
- **Трудна ерадикация на колонизацията.**
- **Спонтанното очистване** – вариращи резултати (до над 2г. носителство).

Escherichia coli

- **Нормална флора на гастроинтестиналния тракт**
- **Най - честият Грам отрицателен бактерий, изолиран от хемокултури.**
- **Най - честият причинител на бактериемии и уроинфекции.**

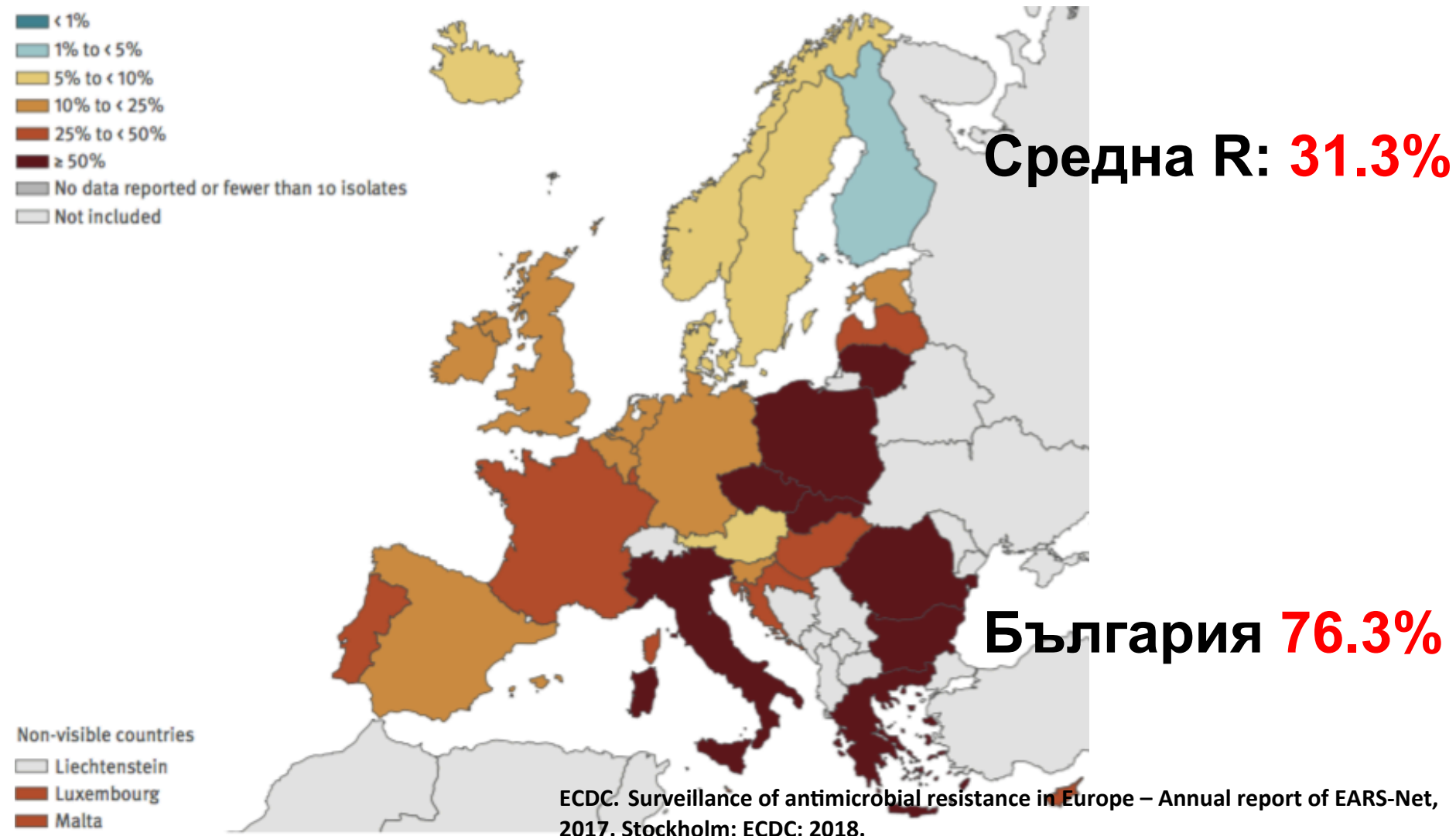
Klebsiella pneumoniae

- **Нормална флора на гастроинтестиналния тракт**
- **Кожа, орофаринкс, ГДП (колонизация) – в хоспитализирани пациенти.**
- **Опортюнистични инфекции в имунокомпрометирани.**
- **Сепсиси, уро- и инфекции на респираторния тракт.**
- **Вътреболнични епидемии (ГИТ – ръце на персонал – колонизация на друг пациент)**

Acinetobacter baumannii

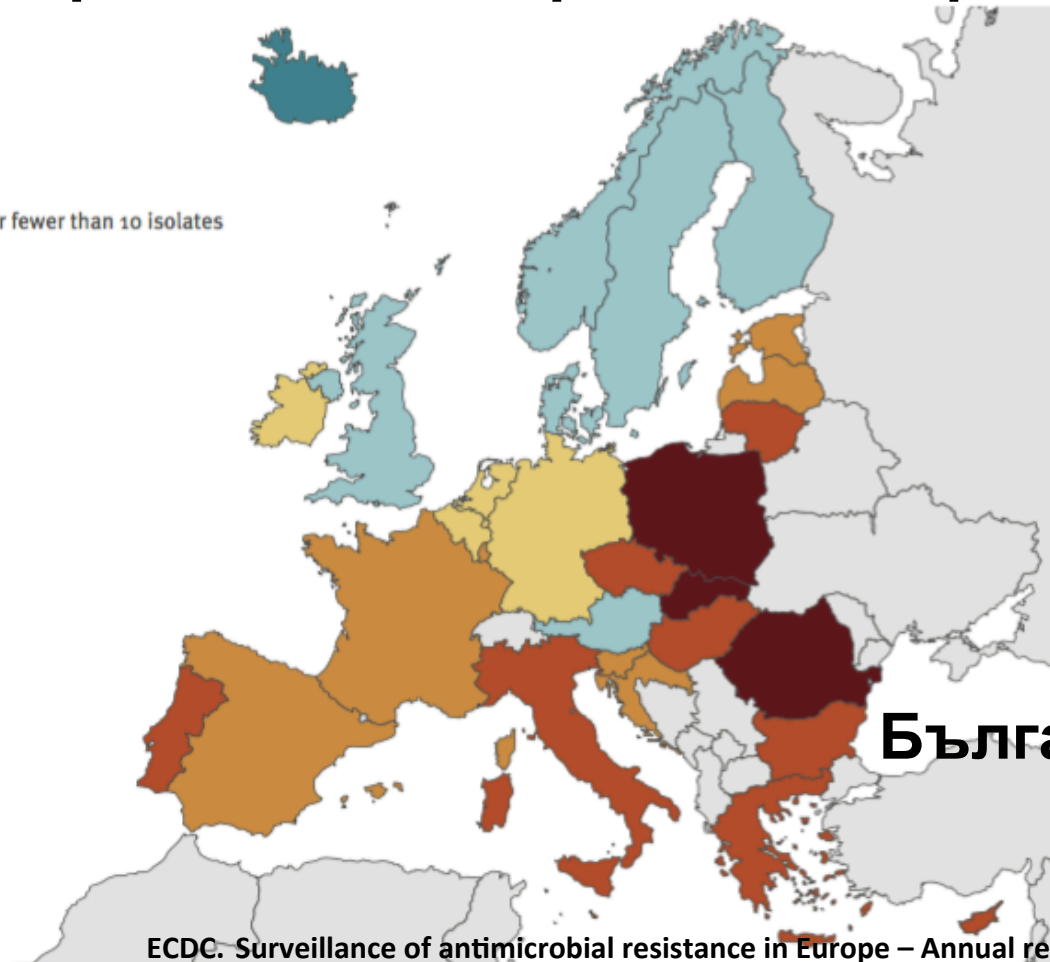
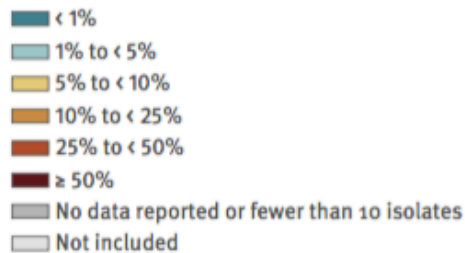
- Типичен вътреболничен патоген
- VAP, сепсис, SSI, уроинфекции.
- Тенденция да **персистира** много дълго в болнична среда (устойчив на изсушаване). **NB! Ендемичност!**
- Вътреболнични **взривове** (трудно контролируеми)
- Склонност към **клонално** разпространение (няколко международни клона *A. baumannii*).

Klebsiella pneumoniae: % инвазивни изолати с резистеност към цефалоспорини от трета генерация, EU, 2017г.



***Klebsiella pneumoniae*: % инвазивни изолати с комбинирана резистеност към хинолони, аминогликозиди и цефалоспорини от трета генерация, EU, 2017г.**

Средна комбинирана R за Европа: 20.5%



България: 50%

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

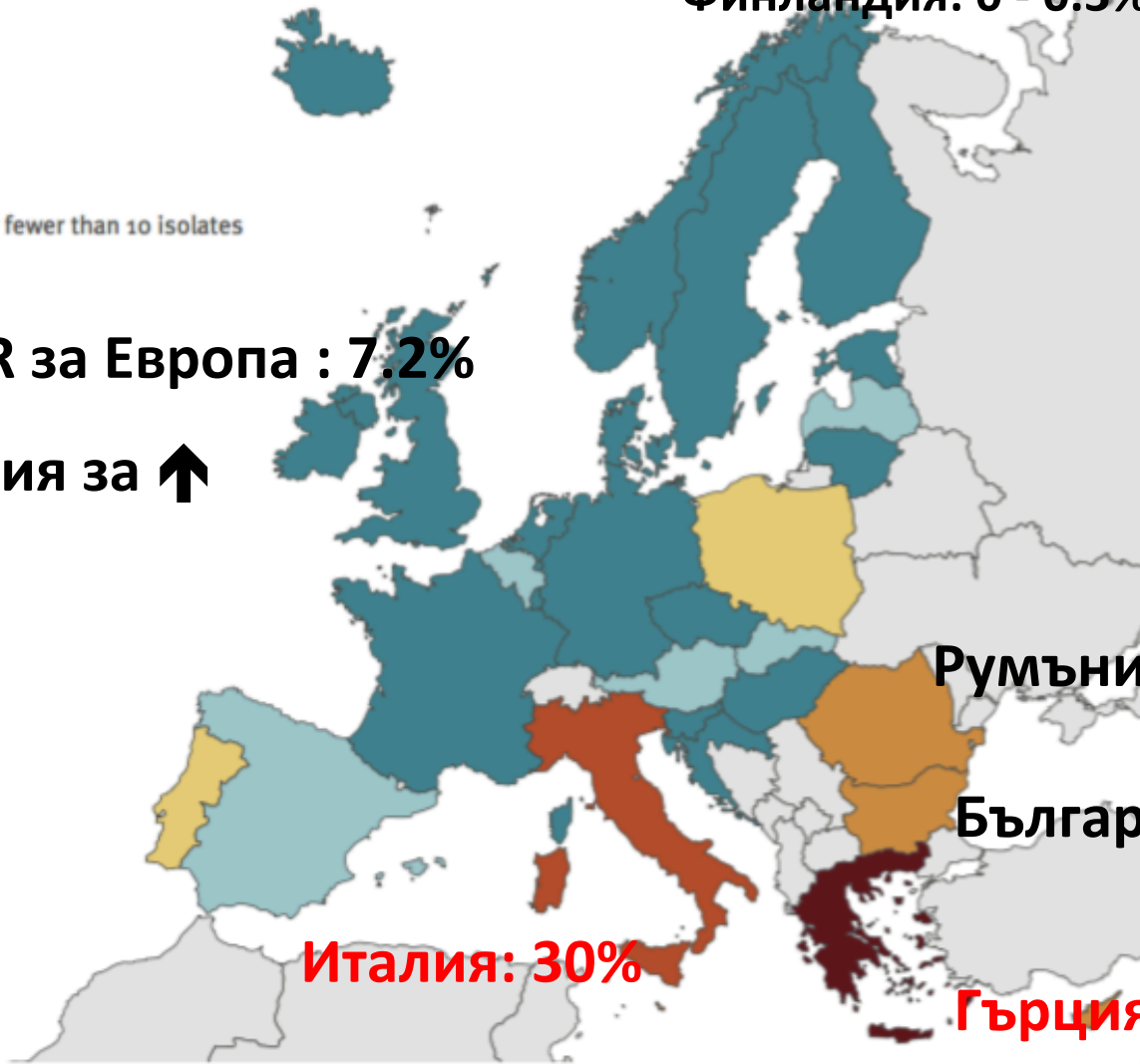
Klebsiella pneumoniae: % инвазивни изолати с резистентност към карбапенеми, EU, 2017г.

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

Средна R за Европа : 7.2%

Тенденция за ↑

Норвегия, Швеция, Дания, Естония, Финландия: 0 - 0.3%



Румъния 22.5%

България ↑ (12.4%)

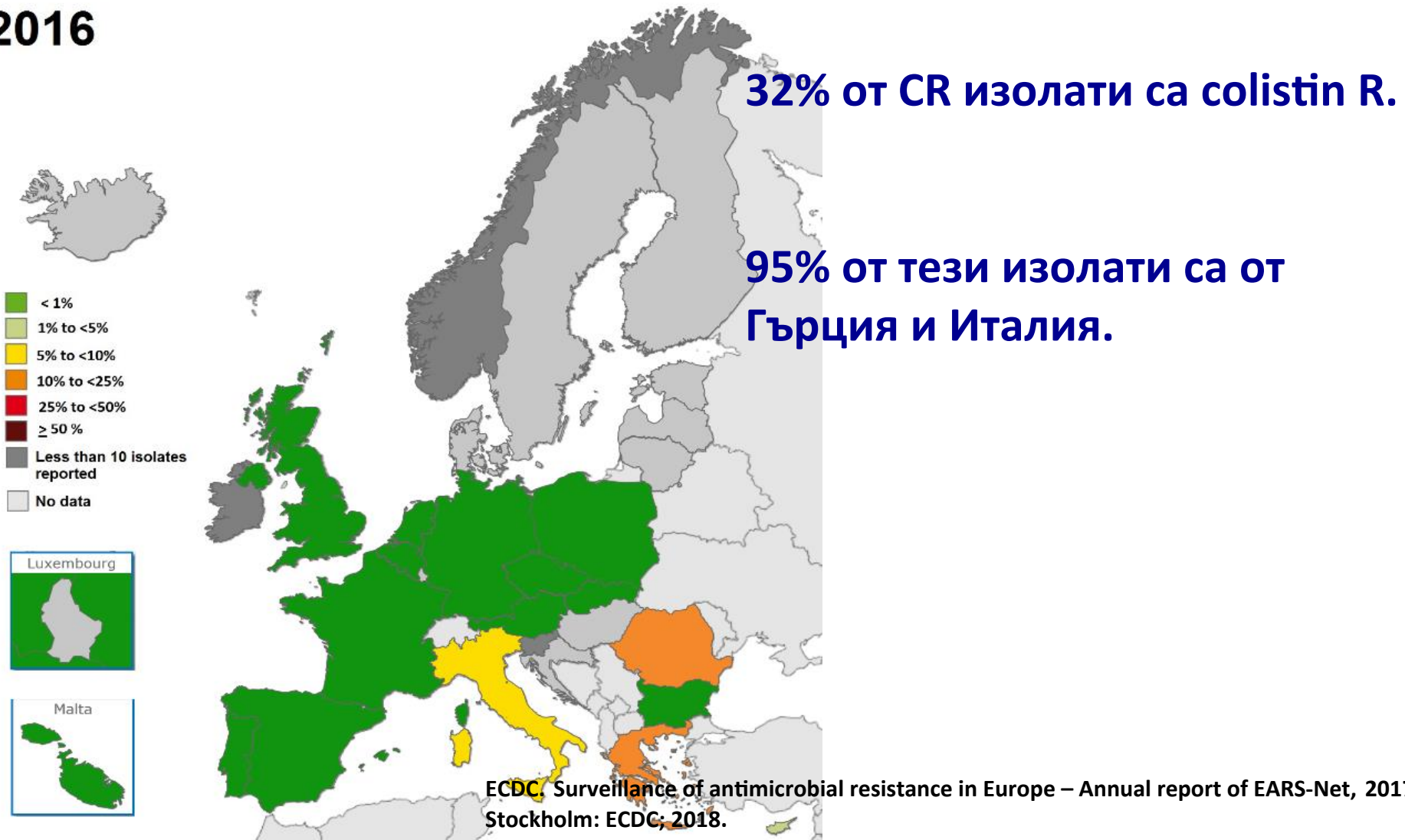
Италия: 30%

Гърция: 64.7%

- Non-visible countries
- Liechtenstein
 - Luxembourg
 - Malta

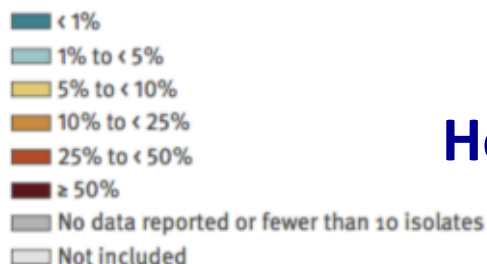
Klebsiella pneumoniae: % инвазивни изолати с комбинирана резистентност към карбапенеми и colistin, EU, 2016г.

2016



E. coli: % инвазивни изолати, резистентни на цефалоспорини от III генерация, EU 2017г.

Средна R за Европа: **15%**



Норвегия, **5%**

ST 131 пандемичен клон *E. coli*,
продуциращ CTX-M-15 ESBL.

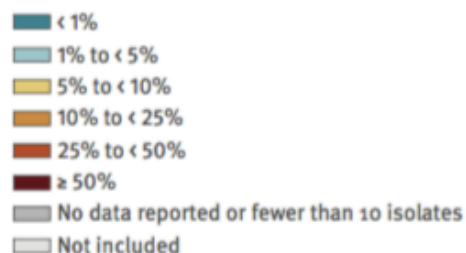
България, **41.3%**

Най-висок %



E. coli: % инвазивни изолати с комбинирана резистентост към хинолони, аминогликозиди и III ген. цефалоспорини, EU, 2017

Средна комбинирана R за Европа, 6.3%



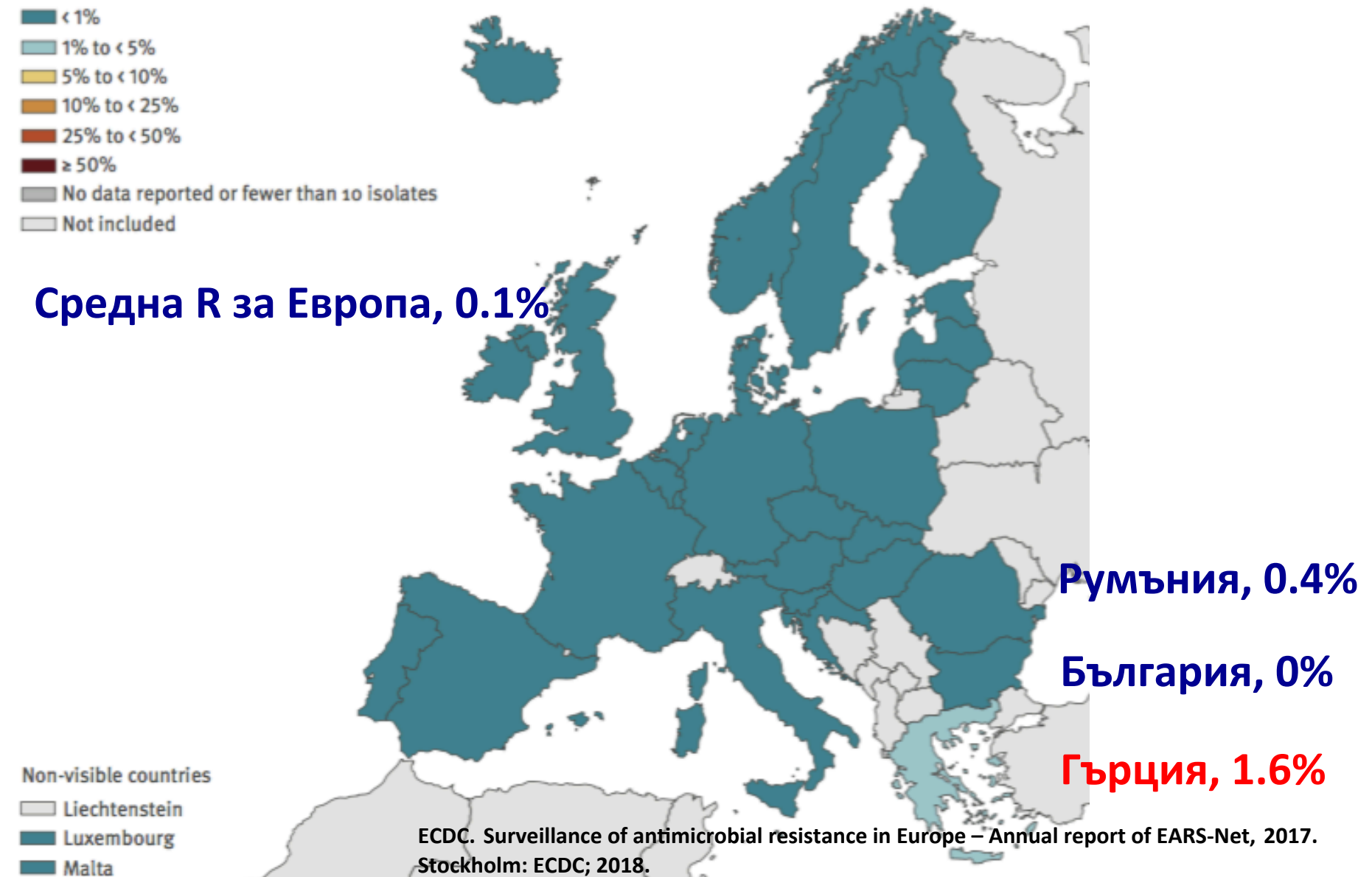
България, 25%

Най-висок %

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

E. coli: % инвазивни изолати с резистеност към карбапенеми, EU, 2017



Поява на карбапенемаза-продуциращи *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* и *E. coli*), 28 EU

Epidemiological stages, 2014-2015

- Countries not participating
- No case reported (Stage 0)
- Sporadic occurrence (Stage 1)
- Single hospital outbreak (Stage 2a)
- Sporadic hospital outbreaks (Stage 2b)
- Regional spread (Stage 3)
- Inter-regional spread (Stage 4)
- Endemic situation (Stage 5)

В 13 от 28 страни:

- интеррегионално разпространение
- ендемична ситуация



Luxembourg



Malta

Acinetobacter spp.: % инвазивни изолати с резистеност към карбапенеми, EU, 2017

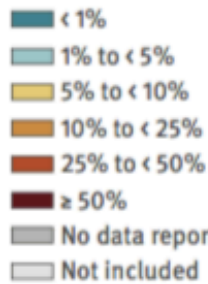
Сигнификантен тренд за ↑ в България, Полша, Унгария, Франция.

Дания, Норвегия, Швеция: <1%

България, 80%

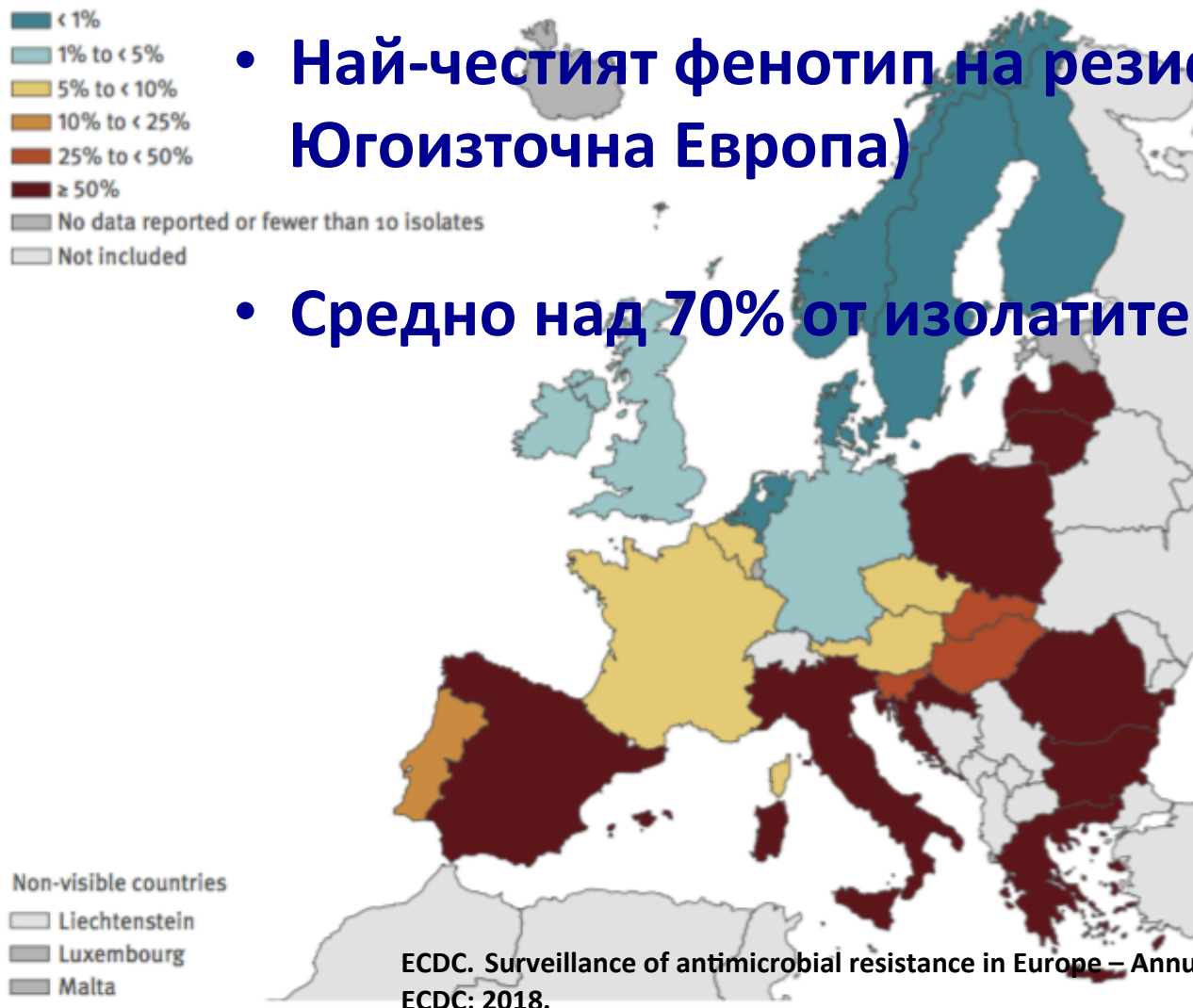
Гърция, Малта, 95%

4% от карбапенем резистентните изолати са colistin R.
43% от тях са от Гърция и Италия.



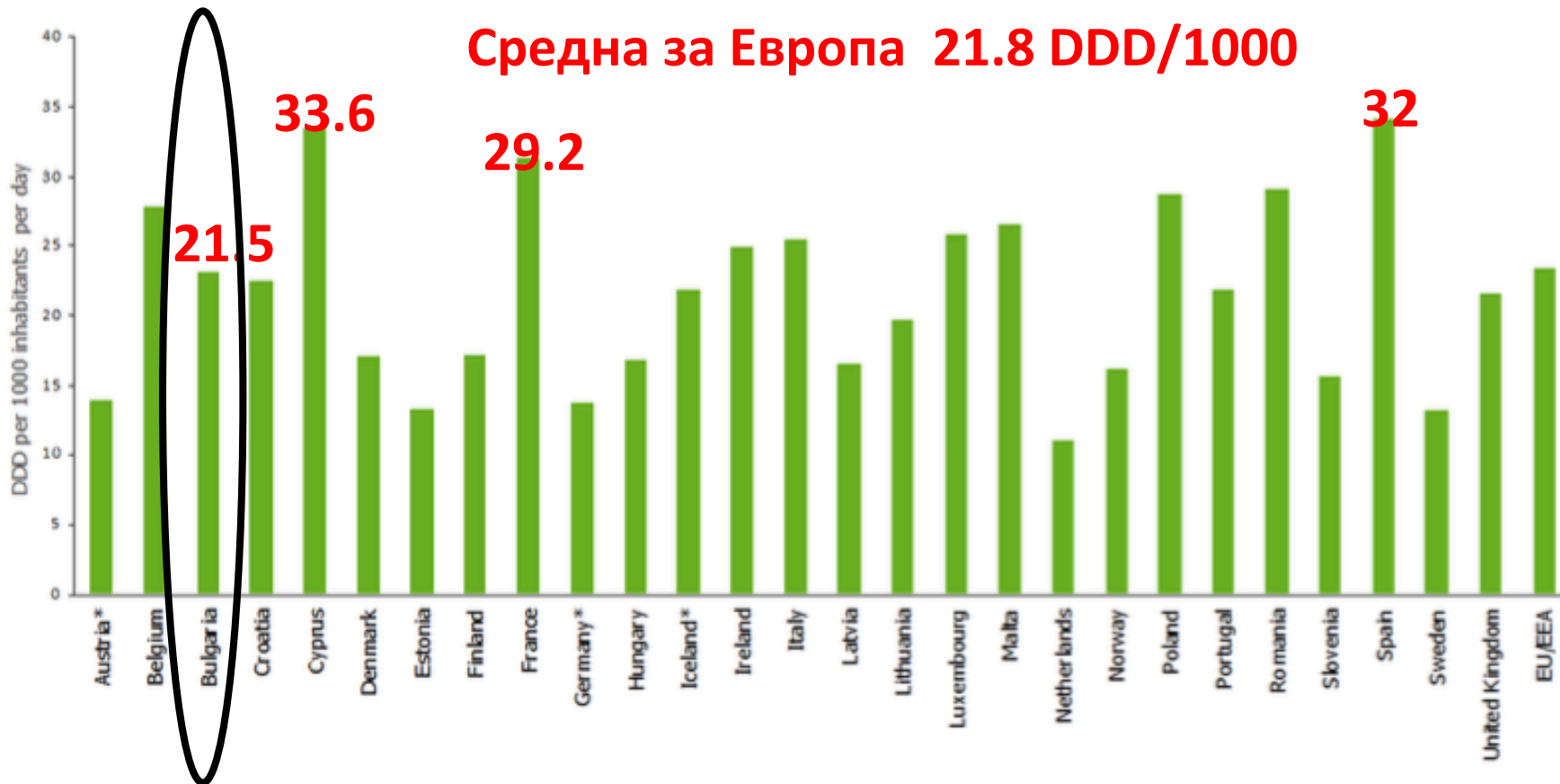
Acinetobacter spp.: % инвазивни изолати с комбинирана резистеност към хинолони, аминогликозиди и карбапенеми, EU, 2017г.

- Най-честият фенотип на резистеност (Южна, Югоизточна Европа)
- Средно над 70% от изолатите.



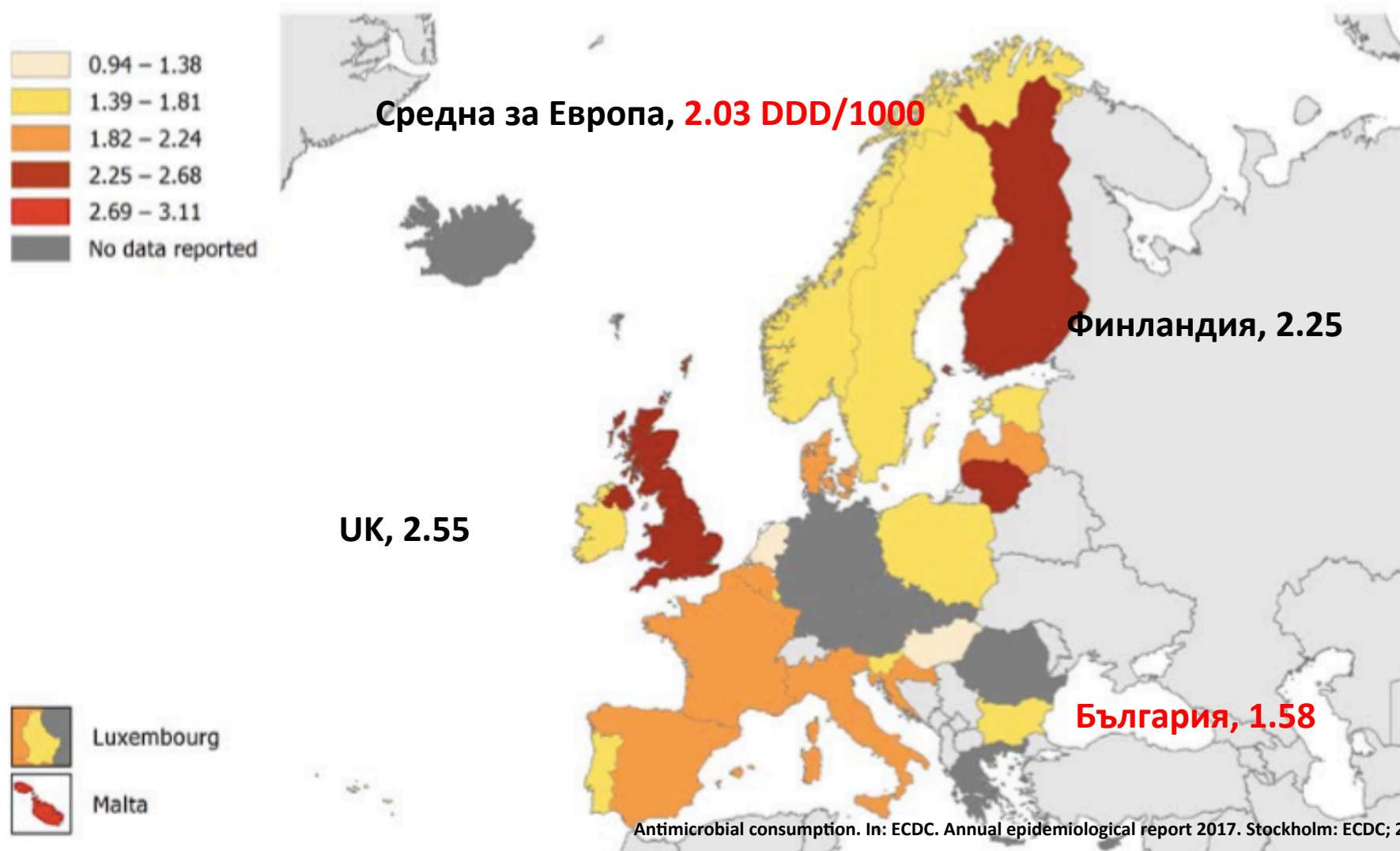
Тотална антибиотична консумация, EU, 2017

Figure 1. Total consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01), EU/EEA countries, 2017, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day

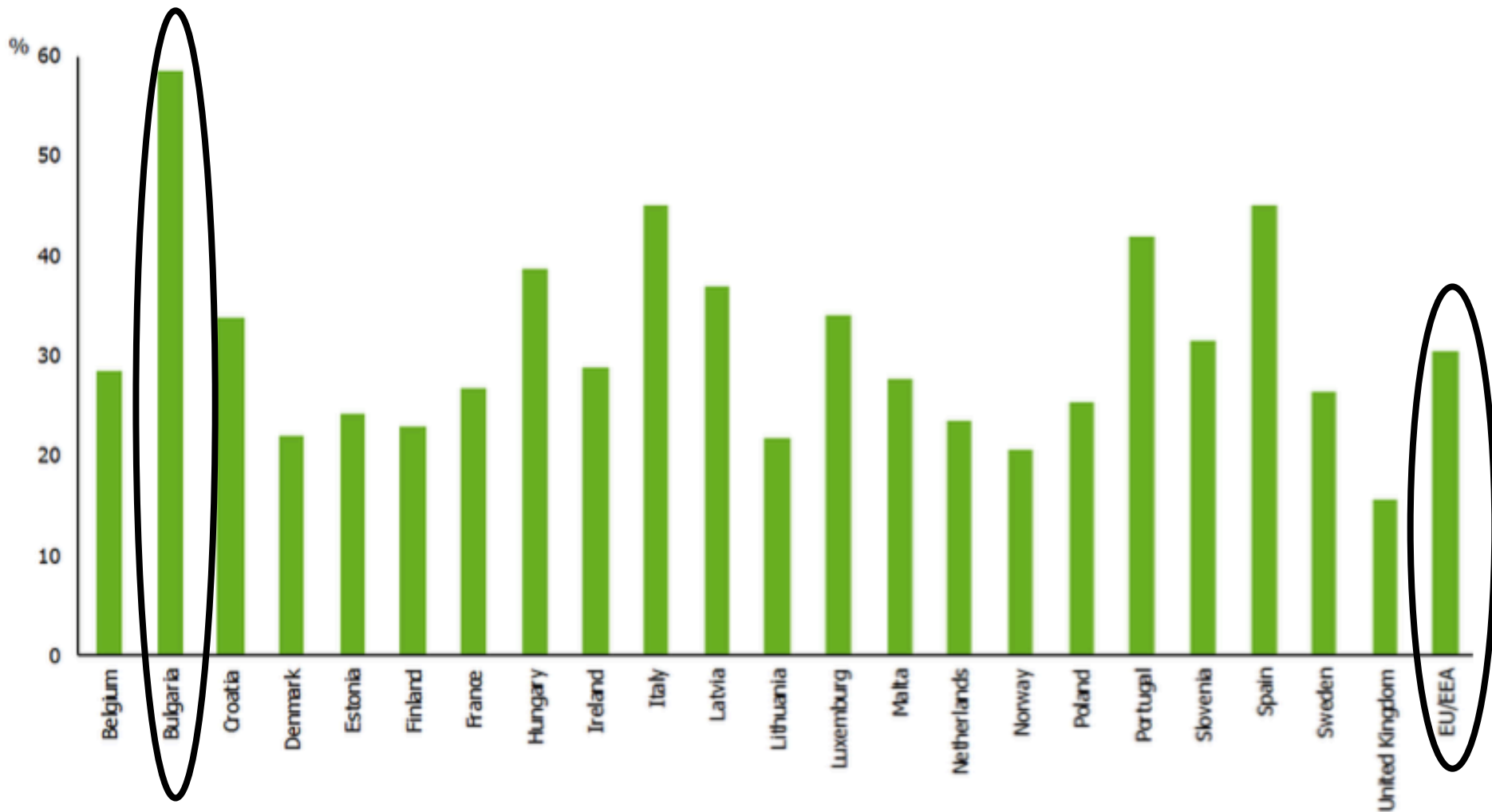


Болнична Антибиотична консумация, EU, 2017

Figure 5. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector, EU/EEA countries, 2017, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day



Дял на стратегически антибиотици от общата болнична консумация, EU, 2017 (ceftriaxone, vancomycin, meropenem)



**Терапевтични възможности при лечение на
инфекции, причинени от карбапенем-
резистентни *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii*, *P.*
*aeruginosa***

- 1. Карбапенеми (imipenem, meropenem, ertapenem)**
- 2. Cefoperazone/sulbactam (*Acinetobacter baumannii*)**
- 2. Colistin**
- 3. Tigecycline**
- 4. Аминогликозиди**
- 5. Fosfomicin**
- 6. Ceftazidime-Avibactam**

Карбапенеми (имипенем, меропенем, ертапенем)

- При изолати с MIC на меропенем $\leq 8\text{mg/L}$
- **Висока доза** (2g на 8ч.); **продължителна/постоянна инфузия** (до 6ч.; дори 24ч.)
- Това дозиране се асоциира с по-ниски нива на смъртност, дори при изолати с MIC на меропенем $\geq 16\text{mg/L}$.
- **Терапия с два карбапенема (ertapenem + meropenem: синергистична комбинация):** при изолати с MIC на меропенем $\leq 128\text{mg/L}$ (ако липсват други възможности).

Colistin

- Полимиксинов антибиотик
- **Бърз бактерициден ефект**
- Бързо се развива **резистентност**.
- **Резистентността към colistin често се асоциира с карбапенемна резистентност (Pan Drug Resistance).**
- **Монотерапия:** по-слабо ефективна; по-високи нива на смъртност; бързо развитие на резистентност.
- **Комбинирана терапия** при високо рискови пациенти.

Действителната ефикасност и оптимално дозиране не са добре дефинирани в случаите на изолати, резистентни на карбапенеми.

Спектър на действие

- **Грам отрицателни бактерии** (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).
- **Proteus – Providencia – Morganella**: вродена резистентност.

Механизъм на резистентност

NB! Хромозомна и Плазмидна резистентност!!

Рискови фактори за развитие на резистентност:

- монотерапия
- терапия над 13 дни
- субоптимално дозиране на препарата
- хетерорезистентност при *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*

(проблемно тестване на чувствителността към colistin).

Дозирание

Критични пациенти (European Medicines Agency):

- Насищаща доза: 9 млн. (за ½ час) и след 24 часа: 9 млн. /дневно в 2 или 3 дози.

Инхалаторна терапия (предотвратява резистентност; ерадикацията на патогена е по-честа):

- 1-2 млн. / 2 или 3 пъти.

Синергистични комбинации:

!!! Colistin + Rifampin / карбапенеми (imipenem, meropenem)

В случаите на VAP

colistin i.v. + rifampin ± tigecycline + инхалаторен colistin

Tigecycline

- Глицилциклинов антибиотик
- Бактериостатичен ефект

Спектър на действие

- ✓ Methicillin R *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- ✓ Vancomycin R *Enterococcus* (VRE)
- ✓ карбапенем R *Acinetobacter baumannii*
- ✓ ESBL /карбапенем R *E. coli*, *K. pneumoniae*

Неактивен срещу *Pseudomonas aeruginosa*!!

Показания за приложение на tугесуcline

1. Кожни и интраабдоминални инфекции
2. Пневмонии, придобити в обществото
(*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophylla*)
- 3. Други (извън основните показания)**
 - вътреболнични пневмонии
 - VAP
 - сепсис

Дозирание на Tigecycline

1. Стандартно дозирание (кожни и интраабдоминални инфекции)

100 mg: насищаща доза

Последвано от приложение на 50 mg / 12 часа.

2. При други индикации:

150 - 200 mg: насищаща доза,

Последвано от приложение на 100 mg / 12 часа.

Tigecycline + Meropenem (2g/8 часа) – синергистична комбинация (*K. pneumoniae*)

- **NB! Ниски концентрации** в кръв, урина (неподходящ за UTIs) и бял дроб (при стандартно дозирание).
- **Никога монотерапия**

Аминогликозиди

1. По-често комбинирано приложение.
2. **По-високо ниво на очистване** на CRE от урината в сравнение с tygescycline и colistin.
3. Предпочитано **еднократно дневно приложение** (пикова серумна концентрация - 10 пъти над MIC).

Fosfomicin (Monural)

- Нов антибиотичен клас (епоксиди)
- **Бактерициден ефект**
- Ниска молекулна маса (по-лесно преминава бариерите)
- Перорална и парентерална форма

Спектър на действие

- MRSA
- Vancomycin Resistant Enterococcus
- **Грам отрицателни бактерии (*E. coli*, *K. pneumoniae*)**

NB!

- *Proteus, Pseudomonas aeruginosa* – резистентност
- *A. baumannii* – вродена резистентност
- ESBL продуциращи *E. coli* - до 20% резистентност
- *K. pneumoniae* - до 70% чувствителност.

Стандартно дозиране: 6 – 8 g i.v. / 6-8 часа.

Особености на терапията с Fosfomycin

1. Структурата е подобна на хидроксиапатита (**инфекции на костите**).
 2. Не се налага корекция на дозата
 3. Стандартното дозиране достига **високи C_{max}**.
 4. Обикновено в **комбинирана терапия**: избягване на страничните ефекти на другите антибиотици (нефро- и ототоксичност).
 5. Комбинации с аминогликозиди / colistin, tygecycline.
- В случаите на *P. aeruginosa* може да има ефект евентуално само в комбинирана терапия.
6. Подобряване функцията на неутрофилите.

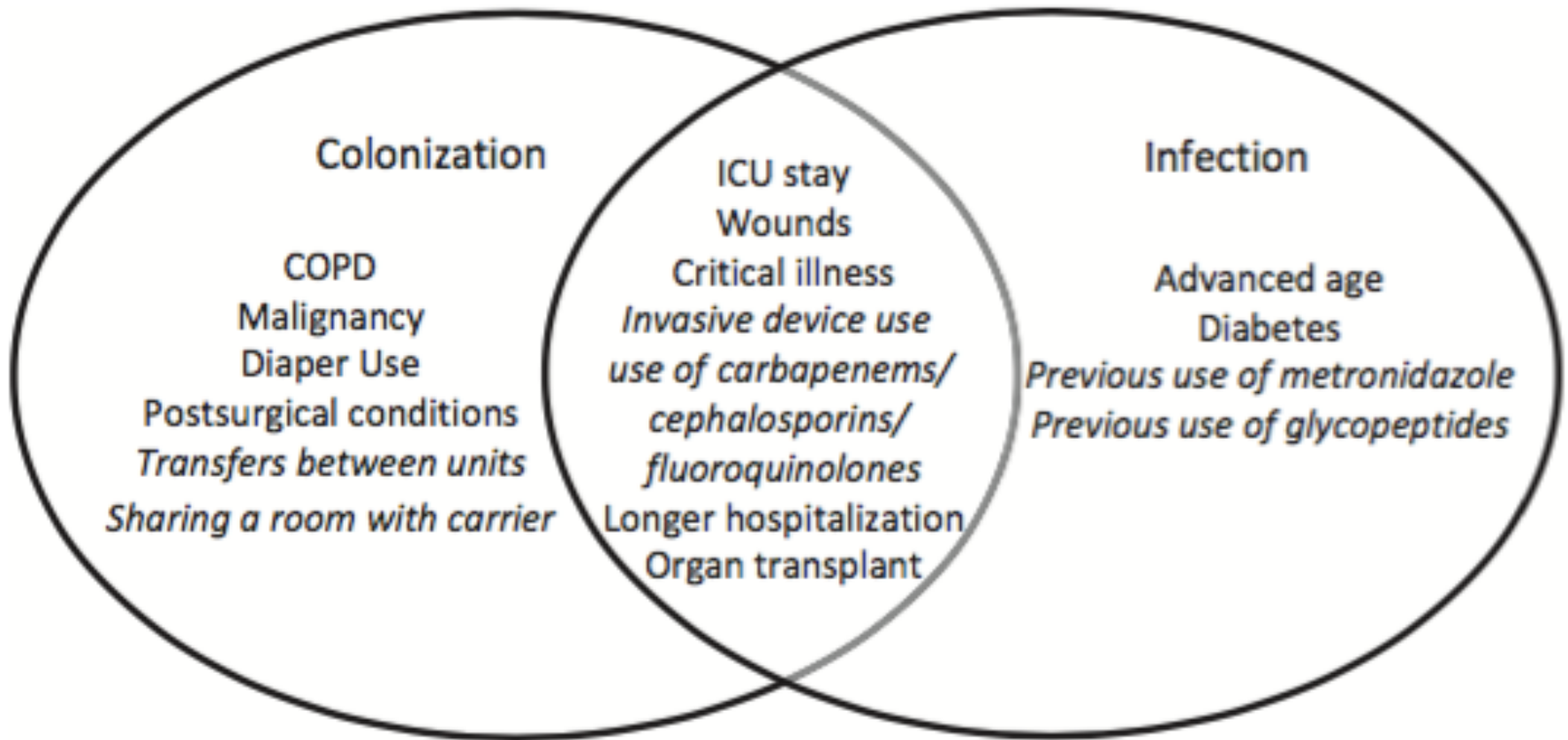
Ceftazidime/Avibactam

1. Активен срещу бактерии, продуциращи карбапенемази от класове А (КРС-2 NB!) и D (ОХА-48 NB!), **ESBLs, AmpC.**
2. **Няма активност** срещу метало бета-лактамази (клас В).
3. Комбинацията: **Aztreonam** (активност срещу MBLs) + **Ceftazidime/Avibactam.**
4. Одобрен за **cUTI, cIAI, HAP**, други инфекции с ограничени терапевтични възможности.
5. **Съизмерим по ефикасност с меропенем** в случаите на cUTI, cIAI.

Нови антибиотици с активност срещу карбапенем резистентни бактерии

1. **Cetolozane/tazobactam** (антипсевдомонадна активност, cIAI и cUTI). – да се пази!
2. **Ceftaroline/avibactam** (KPC, ESBL, AmpC, някои OXA) – **без активност** срещу *P. aeruginosa*, *A. baumannii* (Pfizer)
3. **Imipenem/relebactam** (KPC, ESBL, AmpC)- **без активност** към MBLs, OXA-48.
4. **Meropenem/vaborbactam** (KPC-2, AmpC, cUTI) - **без активност** срещу MBLs, OXA-48.
5. **Cefiderocol** (KPC, ESBLs, **NDM**, OXA) - активен срещу повечето патогени (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *Enterobacteriaceae*).
6. **Plazomicin**

Рискови фактори за колонизация и инфекция с множествено - резистентни бактерии



Препоръки за предотвратяване на разпространението на карбапенем-резистентни бактерии

1. Задължителни мерки

Идентифициране на потенциалните носители (чрез фекален скрининг) – Микробиологична лаборатория.

- **Безсимптомните носители** – резервоар за трансмисия на патогена.
- **Про-активни действия (навременна детекция):**
 - Интензивни клиники
 - Онкохематологични клиники
 - Пациенти, трансферирани от други болници

- Изоляционни и стандартни предпазни мерки (ръкавици, маски) по отношение на колонизираните и инфектирани пациенти.
- **Подобряване хигиената на ръцете***
- **Агресивно почистването** на болничната среда (high-touch surfaces).
- Ограничаване употребата на **устройства** и сваляне на ненужните.
- Програма за оптимизиране на **антибиотичната употреба** (намаляване на консумацията като цяло).
- **Обучение на персонала по отношение на мерките.**

Препоръки за предотвратяване на разпространението на карбапенем-резистентни бактерии

2. Препоръчителни мерки

- Ограничаване трансфера на пациенти
- Персонал
- Деколонизация на пациентите: бани с chlorhexidine gluconate

Мерки в болници с ограничени ресурси

- Фекален скрининг на най-рисковите пациенти.
- Предпазни средства (ръкавици, маски) при обслужване на **идентифицираните носители**. Адекватно използване!
- Стриктна хигиена на **ръцете**.
- Кохортинг
- Контрол

