

REZISTENCIA NA ANTIBIOTIKÁ – JEJ DYNAMIKA A ŠÍRENIE

Radko MENKYNA, Vladimír KRČMÉRY jun.

Resistance to antibiotics – its developments and global spread

PRENOS REZISTENCIE NA ANTIBIOTIKÁ – SAMOVRAŽEDNÝ ASPEKT UŽÍVANIA ANTIBIOTÍK

Jana Blahová, Marta Babálová, Kvetoslava Králiková, Vladimír KRČMÉRY jun., Radko MENKYNA

Transfer of resistance to antibiotics – self-defeating aspect of antibiotic use

SÚHRN:

Používanie antibiotík uviedlo do pohybu, popri selekcii a klonovom šírení sa mutantov baktérií prirodzene rezistentných na antibiotiká, aj nové, dovtedy neznáme a nepredpokladané mechanizmy šírenia génov rezistencie – prenosnú rezistenciu. Tento fenomén prispieva k nárastu a často k explozívnym zmenám citlivých baktérií na kmene často rezistentné súčasne aj na väčší počet antibiotík. Prenosy génov rezistencie sa uskutočňujú transferom plazmidovej DNA konjugáciou baktérií alebo transdukciou bakteriofágmi. Súčasne sa čoraz častejšie zjavuje prenos „čistej“ DNA génových kaziet, kódujúcich rezistenciu transformáciou tzv. transpozónov a integrónov, ktorý prekračuje hranice štátov, ba aj kontinentov. Vzniká reálna hrozba lokálnej alebo aj globálnej postupnej straty účinnosti antibiotík.

K ľ ú č o v é s l o v á : transfer rezistencie na antibiotiká – R-plazmidy – konjugácia baktérií – transdukcia – transpozóny – integróny.

SUMMARY:

Global and general use of increasing numbers and quantity of antibiotics induced new and previously unexpected mechanisms of spread of antibiotic resistance the so-called transferable resistance. This phenomenon of transfer of genes coding for resistance contributes to sudden and unexpected explosive changes of susceptible bacteria to resistant and multiresistant ones. The transfer of genes of resistance is performed by conjugational spread of genes on bacterial plasmids or by transduction of genes by bacteriophages. Recently, also transposons and integrons carrying gene cassettes coding for resistance are transformed into bacterial cells. These frequently pass the borders of countries and continents, which really endangers the effectiveness of certain antibiotics in the future.

K e y w o r d s : transfer of antibiotic resistance – R plasmids – conjugation – transduction – transposons – integrons.

MENÍ SA STAV CITLIVOSTI NAJČASTEJŠÍCH RESPIRAČNÝCH PATOGÉNOV NA ANTIINFEKČNÉ LIEČIVÁ?

Anna Líšková, Valéria Dubajová, Libuša Glosová, Juraj Hanzen⁴, Helena Hupková, Ľubica Mačeková, Mária Molokáčová, Eleonóra Nováková, Anna Purgelová

Is antibiotic susceptibility of most frequently respiratory pathogens changing?

SÚHRN:

Východisko: Cieľom práce je zhodnotiť stav a trendy rezistencie na sledované antimikróbové látky pri najznámejších pôvodcoch bakteriálnych respiračných infekcií – Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae a Staphylococcus aureus.

Súbor a metódy: Pracovná skupina mikrobiológov analyzovala patogény respiračného traktu v 9 krajských mikrobiologických pracoviskách počas posledných troch rokov. Spracované boli výsledky získané z rutínnej laboratórnej praxe.

Výsledky: Autori zaznamenali mierne sa zvyšujúci trend rezistencie na makrolidové antibiotiká pri kmeňoch Streptococcus pyogenes a výrazné lokálne rozdiely. Pri kmeňoch Streptococcus pneumoniae sa rezistencia na penicilín stabilizovala.

Záver. Predložené výsledky dokumentujú význam surveillancie rezistencie mikróbov na antibiotiká ako podklad pre sledovanie trendov rezistencie.

K l ú ě o v é s l o v á : respiračné patogény - Streptococcus pyogenes - Haemophilus influenzae - Streptococcus pneumoniae - Staphylococcus aureus - surveillance rezistencie.

SUMMARY:

Background: The goal of the paper was to evaluate of the status and trends in resistance to investigational antibiotics in the most important causative agents of bacterial respiratory tract infections – Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae a Staphylococcus aureus.

Material and methods: The working group for microbiological monitoring analysed causative agents of bacterial respiratory tract infections in 9 microbiological institutes during the last 3 years. The paper deals with monitoring of bacterial strains obtained during a routine microbiological examination.

Results: The authors recorded a moderately increasing trend in the resistance of the strains of Streptococcus pyogenes to macrolide antibiotic and considerable local differences. A stabilized situation was recorded in the resistance rate of Streptococcus pneumoniae.

Conclusion: The results presented in this paper document the value of resistance surveillance as a basis for monitoring of trends in bacterial resistance.

K e y w o r d s : respiratory pathogens - Streptococcus pyogenes - Haemophilus influenzae - Streptococcus pneumoniae - Staphylococcus aureus - surveillance of resistance.

MONITOROVANIE REZISTENCIE NA ANTIBIOTIKÁ V SLOVENSKEJ REPUBLIKE – DYNAMIKA REZISTENCIE MIKROBOV IZOLOVANÝCH Z BAKTERIÉMIÍ V ROKOCH 2002 – 2003

Jana Blahová, Kvetoslava Králiková, Vladimír Krčméry jun., Vladimír Krčméry sen., Marta Babálová, Radko Menkyna, Libuša Glosová, Helena Knotková, Anna Lišková, Mária Molokáčová⁴, Alena Vaculíková, Dagmar Bruckmayerová, Ivan Rovný

Monitoring of antibiotic resistance in Slovakia – Dynamics of resistance of microbes isolated from bacteraemia during 2002 – 2003

SÚHRN:

Východisko: Bakteriémie predstavujú nebezpečné komplikácie u hospitalizovaných pacientov. Problémy terapie bakteriemií narastajú s výskytom nozokomiálnych kmeňov

rezistentných proti antibiotikám. Cieľom tejto štúdie bolo monitorovať výskyt patogénov a rozvoj rezistencie pri baktériách izolovaných z hemokultúr pacientov.

Súbor a metódy: Na štúdiu participovalo šesť nemocníc v SR a spolu bolo 1426 izolátov vyšetrených v 3 polročných obdobiach (2. polrok r. 2002 a 1. a 2. polrok r. 2003). Mikróbová diagnostika sa uskutočnila štandardizovanými metódami. Rezistencia na vybrané antibiotiká sa určila diskovou metódou podľa odporúčaní NCCLS.

Výsledky: Výrazná zmena vo výskyte bakteriémií na jednotkách intenzívnej starostlivosti a ďalších oddeleniach sa nezaznamenala. V troch sledovaných časových úsekoch došlo k značnému poklesu v účinnosti najmä ciprofloxacínu pri *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*. Účinnosť ceftazidimu pri *Pseudomonas aeruginosa* v sledovaných obdobiach klesla z 97 na 60 % a prekvapujúca je aj nízka účinnosť ciprofloxacínu na *P. aeruginosa*. Významná je stále dobrá aktivita karbapenémov pri gramnegatívnych a 100 % účinnosť vankomycínu a teikoplanínu pri grampozitívnych baktériách.

Záver: Surveillance antibiotickej rezistencie poskytuje údaje o stave účinnosti antibiotík v sledovanej lokalite a tvorí významnú súčasť celého komplexu opatrení na udržanie dobrej účinnosti antibiotík.

K l ú ě o v é s l o v á : surveillance rezistencie na antibiotiká – rezistencia na antibiotiká – bakteriémie.

SUMMARY:

Background: Bacteraemia represents a dangerous complication in hospitalized patients. The problems of therapy of bacteraemia increase with the emergence of antibiotic resistance. The aim of this study was to monitor the prevalence of pathogens and trends of resistance in bacteria isolated from blood.

Set and Methods: Six University Clinics and/or Regional Hospitals in Slovak Republic have participated in the study and a total of 1426 isolates were collected in three half-year periods in 2002 and 2003. Microbiological diagnosis was performed according to standardized methods in participating laboratory. Antimicrobial resistance was estimated by the disc diffusion method by NCCLS.

Results: Staphylococci, i.e. CONS and *S. aureus* have been identified as the most frequent causal agents of bacteraemia. The most significant rise in resistance has been observed in ciprofloxacin against *Enterobacter* spp., *E. coli* and *K. pneumoniae* within three study periods. The efficiency of ceftazidime in *Pseudomonas aeruginosa* decreased from 97 to 60 % in the monitored periods and a low activity of ciprofloxacin in *P. aeruginosa* is surprising. Good activity of carbapenems in gramnegative and 100 % efficiency of vancomycin and teicoplanin in grampositive bacteria is significant.

Conclusion: The surveillance of antibiotic resistance provides data about the situation in the efficiency of antimicrobials in a given locality and it is an important part of complex measures maintaining good antibiotic activity.

K e y w o r d s : antimicrobial resistance surveillance – antimicrobial resistance – bacteraemia.

SPEKTRÁ A MOZAIKY MULTIREZISTENCIE MIKRÓBOV Z BAKTERIÉMIÍ

Marta Babálová, Jana Blahová, Kvetoslava Králiková, Vladimír Krčméry, Vladimír Krčméry sen., Radko Menkyna, Libuša Glosová, Helena Knotková, Anna Líšková, Mária Molokáčová, Alena Vaculíková, Dagmar Bruckmayerová, Ivan Rovný

Spectra and mosaics of microbial multiresistance from bacteraemia

SÚHRN:

Východisko: Monitorovanie rezistencie na antibiotiká v SR (1) umožnilo objektivizovať nielen vývoj a dynamiku rezistencie na jednotlivé antibiotiká, ale spracovať aj údaje o výskyte a narastaní zvlášť neželateľného javu – multirezistencie na antibiotiká a identifikovať jej zloženie z génov rezistencie na jednotlivé najčas-tejšie užívané antibiotiká, majúce zvlášť veľký význam z hľadiska strácania ich terapeutických možností.

Súbor a metódy: Analyzovala sa multirezistencia kmeňov z bakteriémií izolovaných v 6 oddeleniach klinickej mikrobiológie (OKM) nemocníc na Slovensku, zvlášť kmeňov grampozitívnych a gramnegatívnych baktérií.

Výsledky: Z grampozitívnych baktérií izolovaných v Slovenskej republike z bakteriémií sa najčastejšie vyskytovala multirezistencia (na tri a viac antibiotík) koagulázonegatívnych stafylokokov (CONS). Najviac z nich sa izolovalo z OKM1, 2 a 3 (141 kmeňov zo 158). Z nich 59 kmeňov (41,8 %) vykazovalo rezistenciu na tri a viac antibiotík alebo skupín antibiotík. Najčastejšie sa vyskytovala rezistencia na celý blok piatich antibiotík (oxacilín, makrolidy, klindamycín, aminoglykozidy a fluorochinolóny). Pritom jednotlivé oddelenia nemocníc mali vlastné spektrá tejto rezistencie. Multirezistencia iných grampozitívnych kokov bola skôr zriedkavá (*S. aureus*, pneumokoky a i.). Pri gramnegatívnych baktériách vy kultivovaných z krvi pacientov sa zaznamenala častá multirezistencia na penicilíny, cefalosporíny (často spôsobená prenášaním génov pre beta-laktamázy s rozšíreným spektrom účinku) a fluorochinolóny. Pri kmeňoch *P. aeruginosa* a *Acinetobacter* sp. sa čoraz častejšie k rezistencii na uvedené antibiotiká pripája v Slovenskej republike už aj rezistencia na meropeném.

Záver: Výskyt rezistencie a multirezistencie aj mikróbov z bakteriémií možno zastaviť alebo aspoň znížiť. Treba sa však zamerať aj na zníženie samotného výskytu týchto závažných príhod na nemocničných oddeleniach.

Kľúčové slová: multirezistencia – bakteriémie – grampozitívne a gramnegatívne baktérie.

SUMMARY:

Background: The introduction of the system of surveillance of antibiotic resistance in Slovak Republic (1) enables not only to demonstrate the dynamics of resistance to individual antibiotics but also to study the phenomenon of multiple drug resistance in individual bacterial species.

Set and Methods: Multiresistance of bacteremic strains isolated in 6 departments of clinical microbiology (DCM) of hospitals in Slovakia was analyzed, separately in gram-positive and gramnegative bacteria.

Results: From gram-positive bacteria, isolated from patients with bacteremia, the multiple drug resistance (resistance to 3 and more drugs currently used) was most frequently found in coagulase-negative staphylococci (CONS). Most of these strains were isolated in three OKM (1 – 3) (141 strains from 158). From them, 59 strains (41,8 %) were multiple-drug resistant. Most frequently the total spectrum of resistance to five drugs (oxacillin, macrolides, clindamycin, aminoglycosides and fluoroquinolones) was demonstrated. It was also observed that strains of CONS from different clinics have their own spectrum of drug resistance to various antibiotics. Other gram-positive bacteria from bacteremic patients (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) did not demonstrate any extensive pattern of multiple resistance. In gramnegative strains from bacteremic patients we observed the multiple drug resistance to penicillins plus cephalosporins (due to their production of transferable ESBL production) plus fluoroquinolones. An unwanted phenomenon is also the increasing occurrence of added

resistance to meropenem in multiple drug resistant strains of *P. aeruginosa* and/or *Acinetobacter* spp. isolated from bacteremic patients.

Conclusion: The occurrence of resistance and multi-resistance of bacteremic isolates can be decreased, but it is necessary to bring down the occurrence of such relevant cases in hospital units.

K e y w o r d s : multiresistance – bacteraemia – gram-negative and gram-positive bacteria.

BAKTERIÉMIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV NA VYBRANOM ODDELENÍ ONKOLOGICKÉHO ÚSTAVU SVÄTEJ ALŽBETY V BRATISLAVE

Oľga BABELOVÁ, Róbert BABELA

Bacteraemia in oncological patients at selected department of Oncological Institute of Saint Elizabeth in Bratislava

SÚHRN:

Východisko: Bakteriémia je spojená s vyššou morbiditou a mortalitou, hlavne v určitých skupinách pacientov, medzi ktoré jednoznačne patria i onkologickí pacienti. Včasný záchyt bakteriémií, ich efektívna liečba a hlavne prevencia ich vzniku vo veľkej miere ovplyvnia ďalší osud onkologických pacientov.

Súbor a metódy: Na internom oddelení Onkologického ústavu Svätej Alžbety (OÚSA) v Bratislave sme zachytili od začiatku júna 1999 do konca mája 2002 (3 roky) 59 pacientov s bakteriémiou. U pacientov sme zisťovali rizikové faktory pre vývoj bakteriémie, etiológiu a antimikróbovú rezistenciu. Štatistickú významnosť sme ráтали pomocou programu EPI INFO-STACALC (YATES CORRECTED štatistická významnosť) výpočtom hodnôt P.

Výsledky: Najčastejšími izolátmi boli grampozitívne baktérie *Staphylococcus* spp. (37,3 %) a *Streptococcus viridans* (11,9 %). Z gramnegatívnych baktérií mala popredné postavenie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Z 13 rizikových faktorov, pri ktorých sme predpokladali súvislosť so vznikom bakteriémie, sme zistili častejší výskyt hlavne centrálného venózneho katétra a neutropénie. *Staphylococcus* spp. vykazoval rezistenciu voči viacerým často používaným antibiotikám na rozdiel od gramnegatívnych baktérií, ktoré mali v našom súbore relatívne dobrú citlivosť na antibiotiká.

Záver: Dôkladný mikrobiologický monitoring na jednotlivých oddeleniach nemocníc, zabezpečenie cieleného zamerania hygienicko-epidemiologických opatrení, antibiotickej politiky a sledovanie rizikových faktorov pre vývoj bakteriémií môžu do veľkej miery pozitívne ovplyvniť ďalší osud onkologických pacientov.

K ľ ú ě o v é s l o v á : onkologický pacient – bakteriémia – etiológia – rezistencia – rizikový faktor.

SUMMARY:

Background: Bacteraemia is associated with higher morbidity and mortality rates, mainly in selected groups of patients including oncological.

Patients and methods: From the beginning of June 1999 till the end of 2002 (the period of 3 years) at Internal Department of Oncological Institute of Saint Elizabeth in Bratislava (Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava) in 59 patients with bacteraemia the risk factors for the development of bacteraemia, etiology and antimicrobial resistance were followed up. Statistical significance was calculated by means of EPI INFO-STACALC programme (YATES CORRECTED statistical significance) by calculating P values.

Results: The most frequent isolates were gram-positive bacteria *Staphylococcus* spp. (37.3 %) and *Streptococcus viridans* (11.9 %). *Escheria coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were the most common gram-negative bacteria. Of 13 risk factors that were supposed to be associated with the appearance of bacteraemia, the presence of venous catheter and neutropenia were most frequent. *Staphylococcus* spp. showed resistance against many commonly used antibiotics in comparison to gram-negative bacteria that had a relatively good sensitivity to antibiotics in our group.

Conclusion: A substantial microbiological monitoring at individual hospital departments, providing targeted hygienic-epidemiologic measures, antibiotic policy and the follow-up of the risk factors for the development of bacteraemia may have a considerable positive effect upon the future of oncological patients.

K e y w o r d s : oncological patient – bacteraemia – etiology – resistance – risk factor.

SLEDOVANIE PRENOSNEJ REZISTENCIE NA AZTREONÁM - KRÍZA REZERVNÝCH ANTIBIOTÍK?

Marta Babálová, Jana Blahová, Kvetoslava Králiková, Vladimír Krčméry, Radko Menkyna, Petr Ježek

Monitoring of Transferable Resistance to Aztreonam – Crisis of Reserve Antibiotics?

SÚHRN:

Východisko: V rámci monitorovania vývoja situácie v rezistencii a účinnosti tzv. rezervných antibiotík sledovali autori prvé prejavy prenosnosti rezistencie na aztreonám pri nozokomiálnych baktériách.

Súbor a metódy: Prenosnosť rezistencie sa zisťovala pri baktériách izolovaných vo veľkej krajskej nemocnici v Českej republike, konkrétne pri kmeňoch baktérií multirezistentných na beta-laktámové antibiotiká a produkujúcich beta-laktamázy s rozšíreným spektrom účinku (ESBL).

Výsledky: Z 29 kmeňov izolovaných od pacientov hospitalizovaných na rôznych oddeleniach NsP Příbram 4 kmene (2 kmene *Citrobacter freundii*, 1 kmeň *Stenotrophomonas maltophilia* a 1 kmeň *Klebsiella pneumoniae*) produkovali ESBL hydrolyzujúcu aj aztreonám. Tri z týchto kmeňov (2 kmene *C. freundii* a 1 kmeň *K. pneumoniae*) ko-transferovali rezistenciu na aztreonám spolu s rezistenciou na iné antibiotiká.

Záver: Prezentované výsledky poukazujú na riziko, že sa rezistencia na aztreonám rozšíri na ďalšie kmene v tomto i v ďalších zdravotníckych zariadeniach.

K ľ ú ě o v é s l o v á : rezistencia na antibiotiká – prenosná rezistencia na aztreonám – mobilizácia determinantov rezistencie.

SUMMARY:

Background: The first signs of transferability of aztreonam resistance in nosocomial bacteria were observed within the monitoring of the situation in the effectiveness of the reserve antibiotics. The strains studied were collected due to their production of extended spectrum beta-lactamase destroying all available penicillins and cephalosporins.

Methods: The transfer of resistance has been examined in multiresistant, extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria isolated in large regional hospital in Czech Republic.

Results: Four producers of ESBL (2 strains of *Citrobacter freundii*, 1 strain of *Stenotrophomonas maltophilia* a 1 strain of *Klebsiella pneumoniae*) from 29 isolated, demonstrated, by means of a double disc diffusion test, the production of ESBL inactivating

also aztreonam. Three of them (2 strains of *C. freundii* and one strain of *K. pneumoniae*) co-transferred the resistance to aztreonam together with other transferred determinants of resistance to susceptible recipient strains.

Conclusion: This finding points at the possibility of moving the gene coding resistance to these antibiotics to other bacterial strains in and outside the hospital monitored.

Key words: resistance to antibiotics – transferable resistance to aztreonam – mobilization of antibiotic resistance determinants.

REZISTENCIA NA MEROPENÉM CELOSVETOVO PRUDKO NARASTÁ A PRENÁŠA SA MEDZI BAKTÉRIAMI

Jana Blahová, Marta Babálová, Kvetoslava králiková, Vladimír Krčméry sen., Radko Menkyna

Meropenem resistance rises worldwide and spreads among bacteria

SÚHRN:

V ostatnom čase celosvetovo narastá rezistencia na meropeném a stáva sa závažným problémom chemoterapie. Aj v Slovenskej republike sa v nemocniciach nedávno (v rokoch 2002 – 2004) zjavil narastajúci počet niektorých na meropeném rezistentných druhov mikroorganizmov, najmä *Acinetobacter* spp. a *Pseudomonas aeruginosa*. Tento nárast sprevádza aj nárast výskytu rezistencie na ďalšie antibiotiká, ktoré sa stále ešte pokladajú za tzv. antibiotickú rezervu. Na ochranu meropenému pred nárastom rezistencie sa zaviedol celosvetový monitorovací systém, nazvaný MYSTIC. Nové gény rezistencie (pre produkciu tzv. metalo-beta-laktamáz - MBL) sa zjavili začiatkom 90. rokov minulého storočia najskôr v Japonsku (tzv. gény blaIMP) a rozšírili sa pri baktériách pomerne rýchlo do ďalších ázijských krajín (Kórea, Taiwan a i.). V Európe a USA sa v kmeňoch *P. aeruginosa* a *Acinetobacter* spp. našli ďalšie typy génov pre MBL, tzv. gény blaVIM. Tieto sa zjavili najprv pri mikróboch v Taliansku a rozšírili sa do Francúzska a Španielska a odtiaľ do Belgicka. V USA nedávno taktiež objavili varianty génov blaVIM. Tým sa rezistencia na meropeném akoby „dala do pohybu“ a prekračuje hranice štátov, ba kontinentov.

Kľúčové slová: rezistencia na antibiotiká – meropeném – metalo-beta-laktamázy.

SUMMARY:

The resistance to meropenem has a dramatic increase globally and recently it has become a serious problem of antimicrobial chemo-therapy. In hospitals of Slovak Republic (during 2002 - 2004) an increasing number of meropenem resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. was also recorded. This increase in incidence of meropenem resistance is accompanied with increased resistance to other antibiotics that are considered the so-called reserve drugs. The first step in the prevention of devaluation of meropenem seems to be an introduction of a specific international monitoring system for recording and analysis of meropenem resistant strains (designated as “MYSTIC”). New genes of resistance (for the production of the so-called metallo-beta-lactamases - MBL) appeared in Japan at the beginning of the 90-ies (so-called genes blaIMP) which began spreading to other Asian countries (Korea, Taiwan, etc.). In Europe and USA other types of MBL genes, the so-called blaVIM were found in the strains of *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. These appeared first in Italy, later in France, Spain and Belgium. USA recently reported the appearance of other types of gene blaVIM. Meropenem resistance seems to be moving, crossing the borders of states and continents.

K e y w o r d s : resistance to antibiotics – meropenem – metallo-beta-lactamases.

VZOSTUP A PÁD REZERVNÝCH ANTIBIOTÍK: QUO VADIS – MEROPENÉM A FLUOROCHINOLÓNY?

Jana BLAHOVÁ, Kvetoslava KRÁLIKOVÁ, Vladimír KRČMÉRY sen., Radko MENKYNA

Rise and fall of reserve antibiotics: Quo vadis – meropenem and fluoroquinolones?

SÚHRN:

Medzi rezervné antibiotiká zaraďujeme preparáty s takou spoľahlivou antimikróbovou účinnosťou, aby sa po nich dalo úspešne siahat' aj u pacientov s ťažkými, život ohrozujúcimi infekciami. Predpokladom tejto spoľahlivosti je nízky, až zanedbateľný výskyt rezistencie klinicky významných mikróbov. V nedávnej dobe takúto spoľahlivosť vykazovali ešte najmä karbapenémové antibiotiká (imipeném a obzvlášť meropeném), fluorochinolónové chemoterapeutiká druhej a tretej generácie a vybrané penicilíny a cefalosporíny, chránené tzv. inhibítormi beta-laktamáz (Augmentin, Unasyn alebo Sulperazón). Nadmerné užívanie týchto preparátov však selektuje mikroorganizmy rezistentné aj na tieto antibiotiká, teda s novými mechanizmami rezistencie. Okrem tzv. ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) sú to nové metallo-beta-laktamázy (MBL) inaktivujúce karbapenémy. Selektujú sa teda mikroorganizmy, ktoré majú „rigidne“ pozmenené miesta zásahu antibiotík (pneumokoky, na meticilín rezistentné stafylokoky, pozmenené mutanty koaguláza-negatívnych stafykokov a i.), ako aj zmenené transportné mechanizmy antibiotík do buniek a efluxné mechanizmy transportu z buniek.

Keďže mnohé z týchto mechanizmov rezistencie sa geneticky prenášajú na citlivé kmene, nárast výskytu rezistencie začína byť alarmujúci a vyžaduje si okamžité riešenie. Predovšetkým sa musí racionalizovať „antibiotická politika“ (najmä zdržanlivosť a správny výber antibiotík a ich dostatočné dávkovanie na prevenciu selekcie mutantov) a striktné dodržiavať protiepidemické opatrenia.

K ľ ú č o v é s l o v á : rezistencia na antibiotiká – meropeném – fluorochinolóny.

SUMMARY:

The reserve bacteria involve the antimicrobials with a reliable antimicrobial effectiveness so that they could be used also in patients with severe, life-threatening infections. The prerequisite of such a reliability is very low emergence of resistance in clinically significant microbial strains. Until recently, these properties were seen mainly in carbapenem antibiotics (imipenem and meropenem), in second and third generation fluoroquinolone chemotherapeutics and in selected penicillins and cephalosporins protected by their combinations with beta-lactamase inhibitors of resistant bacteria (Augmentin, Unasyn, Sulperazone).

However, the excessive use of these antibiotic preparations selects the microorganisms resistant also to the antibiotics with new mechanisms of resistance. Besides, the so called ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) there are new metallo-beta-lactamases (MBL) that inactivate carbapenems. Thus, microorganisms that have a changed sites of action of antibiotics (pneumococci, meticillin-resistant staphylococci, changed mutants of coagulase-negative staphylococci, etc.) as well as changed transport mechanisms of antibiotics into the cell and the efflux mechanism of transport out of the cells, are selected.

As several of these mechanisms of resistance are genetically transferred to susceptible strains, the increased incidence has become alarming, requiring an immediate solution. First of all, it is important to rationalize “antibiotic policy” (mainly abstinence in using certain antibiotics and the adequate choice of antibiotics as well as their sufficient dosing to prevent the selection of resistant mutants). Hygienic and preventive measures in hospital departments have to be strictly applied.

K e y w o r d s : resistance to antibiotics – meropenem – fluoroquinolones.

TERAPEUTICKÉ MONITOROVANIE KONCENTRÁCIÍ ANTIBIOTÍK

Pavol BEŇO, Marianna MRÁZOVÁ, Margaréta KAČMARIKOVÁ, Eva GREY

Therapeutic drug monitoring of antimicrobial agents

SÚHRN:

Terapeutické monitorovanie koncentrácií liečiv – TDM (Therapeutic Drug Monitoring, známe tiež ako Drug Therapy Monitoring) je prostriedok na monitorovanie koncentrácií liečiv v biologických tekutinách. Využíva sa na meranie koncentrácií liečiv v krvi s cieľom určiť najefektívnejšie dávkovanie a vyhnúť sa nežiaducim toxickým účinkom liečiva. Cieľom tohto procesu je individualizovať liečebný režim tak, aby sa dosiahol optimálny terapeutický efekt. Tento systém využíva poznatky z oblasti farmakokinetiky, farmakodynamiky a analýzy liečiv (farmácie). Článok podáva prehľad súčasného stavu využitia TDM pri antibiotikách. Len niekoľko málo antibiotík spĺňa požiadavky kladené na aplikáciu tohto systému. Závažné dôvody existujú pre vykonávanie TDM pri aminoglykozidoch (gentamicín, tobramycín, netilmicín, amikacín). Zavedenie jednodenného dávkovania do terapie si vyžiadalo potrebu redefinovať kritériá pre vykonávanie TDM. Vankomycín sa monitoruje rutinne, mnohé nejasnosti ohľadne indikácií a vhodnej stratégie však pretrvávajú. V niektorých prípadoch sa monitorujú aj koncentrácie iných liečiv, ako teikoplanín, chloramfenikol. Servis TDM pre antituberkulotiká zatiaľ nie je ešte bežne dostupný. Kritériá pre aplikáciu TDM nespĺňa celkom žiadne antimykotikum, ale individualizácia antimykotickej liečby pomocou TDM-servisu sa odporúča (flucytozín, itrakonazol), neboli však vypracované špecifické odporúčania. Farmakoekonomické (cost-benefit) štúdie TDM v Slovenskej republike zatiaľ chýbajú.

K ľ ú č o v é s l o v á : Terapeutické monitorovanie sérových koncentrácií liečiv – antimikróbové lieky – sérové koncentrácie.

SUMMARY:

Therapeutic drug monitoring (TDM), also known as Drug therapy monitoring, is a means of monitoring drug levels in biological fluids. TDM is employed to measure the blood drug levels so that the most effective dosage can be determined, with toxicity prevented. The goal of this process is to individualize therapeutic regimen for optimal patient benefit. TDM combines knowledge of pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug analysis (pharmaceutics). Current status in TDM of antimicrobial agents is reviewed. Only few antimicrobial drugs fulfil the requirements for TDM. There is a strong reason for monitoring aminoglycosides (gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin). The recent move to once daily dosing means that criteria for TDM must be redefined. Vancomycin has been monitored routinely, but many questions remain unanswered about the most appropriate approach to this. Other drugs such as teicoplanin, chloramphenicol, are monitored in certain circumstances. TDM for antituberculous drugs is still not widely available. No antifungal drug is ideally

suited for application of TDM, but individualization of antifungal therapy through the use of TDM has been suggested (flucytosin, itraconazol), although no specific recommendations have been developed. Pharmacoeconomic (cost-benefit) studies in Slovak Republic are still missing.

K e y w o r d s: Therapeutic drug monitoring – antimicrobial agents – serum concentrations.

PRÍNOS PROF. Ing. VÍTA ŠAJTERA, CSc., PRE VÝUČBU ZDRAVOTNÍCKYCH VIED NA SLOVENSKU

Contribution of Prof. Ing. Vít Šajter, CSc. for educational programs of health sciences in Slovakia

PRIMÁR MUDr. GUSTÁV ŠKODÁČEK – DEVÄŤDESIATROČNÝ

Head physician Gustáv Škodáček, MD. – nonagenarian