

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

STD- Problematika ATB rezistence

Karolína Hronová¹, Miroslava Slováčková², Ondřej Slanař¹

1. Farmakologický ústav
1. lékařská fakulta
Přednosta: prof. MUDr. Ondřej Slanař, PhD.

2. Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1.LFUK
Praha
Sérologická laboratoř - STD úsek
Apolinářská 4, P-2

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

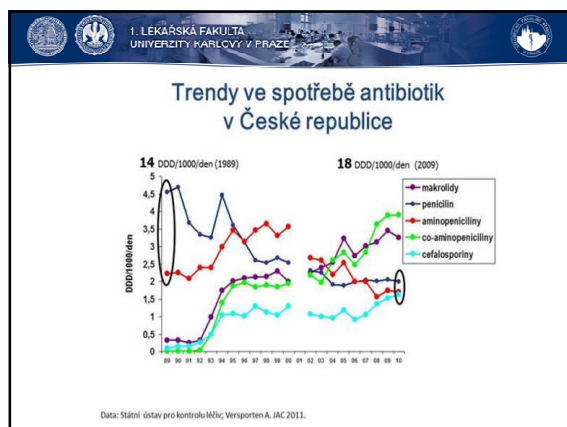
Osnova

- **Podmínky vzniku ATB rezistence-obecně a u STD**
- **Syfilis**
 - Rezistentní kmeny
 - Situace v ČR
 - Závěr
- **Gonorea**
 - Rezistentní kmeny
 - Světové projekty
 - Mezinárodní léčebná doporučení
 - Situace v Evropě a v ČR
 - Závěr
- **Poděkování**

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

ATB rezistence

- Vysoký podíl neadekvátního používání antibiotik v primární, ambulantní i nemocniční péči
- Nadbytečné náklady-odhadovány nejméně na miliardu Kč za rok
- **Národní antibiotický program**-Sledování a analýza antibiotické rezistence na lokální, regionální a národní úrovni s cílem systematického získávání podkladů pro její účinnou prevenci a kontrolu včetně hodnocení účinnosti zavedených opatření
- **Antibiotická střediska (AS)**. Výkonnou strukturou NAP na lokální úrovni
- [Jindrák et al., Národní antibiotický program v České republice, 2010](#)



1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Projekt EARS-net

Rok	Bakterie
2000	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
2001	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Enterococcus faecalis</i>
	<i>Enterococcus faecium</i>
2005	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2013	<i>Acinetobacter</i> sp.

- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
- <http://apps.szu.cz/earsnet/>

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Podmínky rozvoje ATB rezistence u STD

- Rozvoji rezistence bakteriálních kmenů vůči antibiotikům se nelze zcela ubránit
- STD-značná kontagiozita patogenů, perzistující infekce
- Špatná spolupráce pacientů a jejich partnerů
- Nedostatečné dávkování antibiotika
- Neracionální preskripce antibiotik
- Kolombo *et al.*, *Problémy současných STD v naší urologické praxi, Uro pro praxi*, 3, 2004

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Syfilis

- Léčba od r. 1949 dle doporučení WHO-parenterální aplikace penicilínu
- V 60. letech 20. století byly do spektra validovaných účinných léků zařazeny tetracykliny, erytromycin, chloramfenikol a aureomykoin (chlortetracyklin)
- Využití-rezervováno pro pacienty s alergií na penicilin v anamnéze → minoritní
- V letech 2003–2012 bylo k léčbě syfilis v 61 případech z celkového počtu 9 151 případů (0,7 %) použito makrolidové antibiotikum
- Makrolidová ATB-zejména u gravidních (tetracyklinová antibiotika kontraindikována)
- Desenzibilizace při alergii na penicilin (podle doporučení podle CDC, USA) není v ČR prováděna

Grillová L., Mikalová L., Zákoucká H., Židlická J., Šmajš D.: Rezistence původce syfilis, Treponema pallidum subsp. pallidum, makrolidovým antibiotikům v České republice a ve světě Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 64, 2015, č. 1, s. 4–10

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

ATB rezistence u Treponema pallidum

- ČR-2012-696 případů
- 2004–2010-37 % kmenů TPA rezistentních k makrolidům
- 2011–2013....až 67%
- rezistence-podmíněná mutacemi A2059G (azithromycin, klarithromycin, erythromycin) nebo A2059G (všechna) v genu pro 23S rRNA
- Prevalence mutací v sekvenci 23S rDNA syfilitických kmenů je více než dvakrát vyšší u pacientů, kteří byli v předešlém roce léčeni makrolidy
- Závěr: Makrolidová antibiotika **NEJSOU** vhodným antibiotikem v léčbě syfilis

Grillová L., Mikalová L., Zákoucká H., Židlická J., Šmajš D.: Rezistence původce syfilis, Treponema pallidum subsp. pallidum, makrolidovým antibiotikům v České republice a ve světě Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 64, 2015, č. 1, s. 4–10

Doména V

2059 2059 2059

GAGCGAAAGACCCC

A C C C
G G G
U U U

ERY AZI AZI JOSA
CLA CLA SPIRA
ERY ERY
JOSA JOSA
L5e L5e
ROK ROK
SPIRA

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Syfilis-závěr

- Lékem volby je Benzathin-benzylpenicilin – Retarpen, Pendepon (u neurosyfilis léčba Benzylpenicillinum kalicum - PNC G draselná sůl)
- ČR-potíže s dostupností depotního penicilinu

PENDEPON COMPOSITUM		DMS D30 PLV SUS 10X1.SMU	
0002723	15/155/69-S/C	301CE30	B
RETARPEN 2,4 MEGA IU		DMS D30 PLV SUS 1+-1	
0185390	retarpen24.pdf	301CE08	F

Přípravky, které mají stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění jsou barevně označeny a mají symbol

Přípravky s aktivním výskytím na českém trhu dle pravidelného hlášení dodávák distributorů v období předchozích tří měsíců (s měsíčním odstupem) jsou označeny symbolem a jsou uvedeny tučně.

Aktualizace registračních údajů: 19. leden 2016 v 00:11
Aktualizace cenových a úhradových údajů: 7. leden 2016 v 00:06

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Gonorea

- 2. nejčastější STD v Evropě
- *Neisseria gonorrhoeae*-schopna rezistence vůči vícero třídám ATB-peniciliny, tetracykliny, makrolidy, fluorochinolony
- Vznik rezistence vůči cefalosporinům III. generace (ceftriaxon a cefixim), multirezistentní kmeny
- Dle GISP (Gonococcal Isolate Surveillance Project)-nárůst MIC ceftriaxonu z 0.05% (2006) na 0.5% (2011), cefiximu z 0.1% (2006) na 1.7% (2011)

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

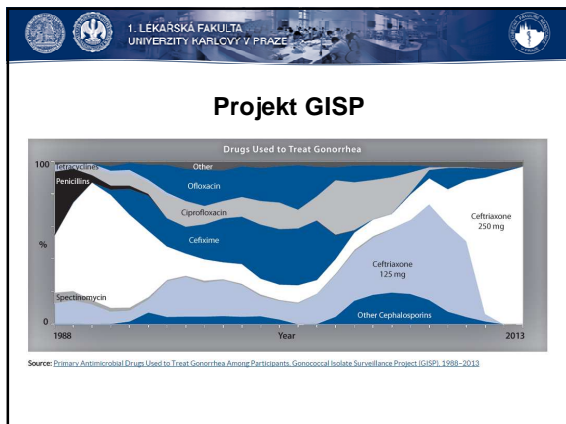
Gonorea

- WHO vydala 'Global Action Plan to Control the Spread and Impact of Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*'
– *World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. Geneva: WHO; 2012. p. 1-36.*
- The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): 'Response Plan to Control and Manage the Threat of Multidrug-Resistant Gonorrhoea in Europe'
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - a public health response plan for the United States (U.S.).

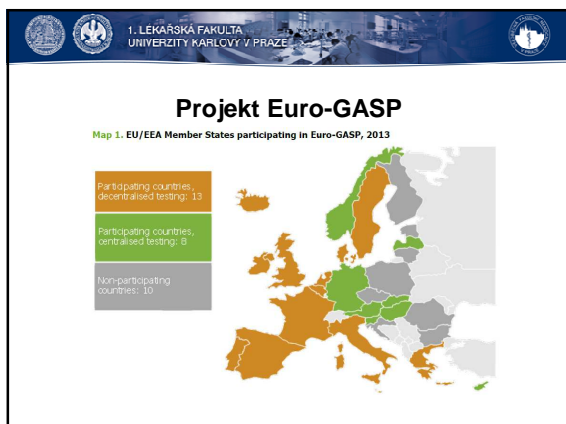
1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Projekt GISP

- Gonococcal Isolate Surveillance Project
- Projekt CDC, založený v roce 1986
- Každý měsíc-NG kmeny od 1. 25ti mužů, kteří navštíví vybrané STD kliniky v USA (celkem 26)
- Vybrané laboratoře testují citlivost na azithromycin, cefixim, ceftriaxon, ciprofloxacin, gentamicin, penicilin a tetracyklin



1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE
- ### Projekt Euro-GASP
- The European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme
 - Projekt ECDC, od r. 2012
 - Program sledující rozvoj rezistence ve 20ti evropských zemích
 - Sledování citlivosti na azithromycin, spectinomycin, ciprofloxacin, cefixim, ceftriaxon, gentamicin, penicilin



1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Gonorea-léčba-evropské doporučení

- 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults -ceftriaxon a cefixim-principiální v léčbě
- Absence jiných léčiv, které by bylo možné podat v jediné dávce... **doporučení kombinované ATB terapie**
- → **Ceftriaxon 500 mg IM spolu s azithromycinem 2 g PO** (AZIBIOT, AZITHROMYCIN, AZITHROX, AZYTER, SUMAMED)

.....in vitro/in vivo synergie, současná eradikace *Chlamydia trachomatis*

- **ČR-dostupný pouze 1 G**

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

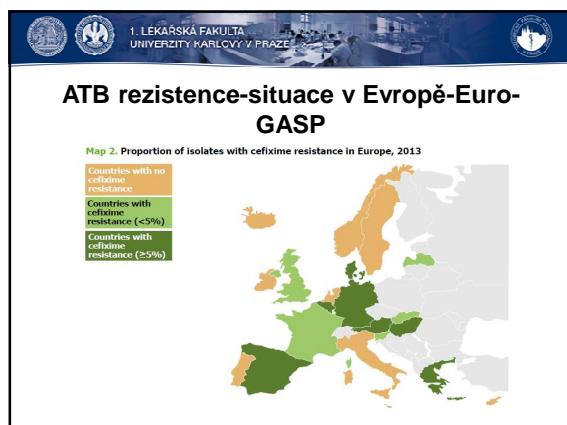
Gonorea-léčba-evropské doporučení

- 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults
- **Alternativy:**
 - Cefixim 400 mg PO + azithromycin 2 g PO
 - Jen ceftriaxon 500 mg IM
 - **Spectinomycin** 2 g IM + azithromycin 2 g PO
- Fluorochinolony-netze obecně doporučit, specifické případy: ciprofloxacin 500 mg PO (CIFLOXINAL, CIPROX, CIPRINOL)/ ofloxacin 400 mg PO (FLOXAL, OFLOXIN)
- Azithromycin – samotný nelze obecně doporučit, lze i v těhotenství, není-li jiná možnost

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Gonorea-léčba při zjištění rezistence vůči cefalosporinům 3. generace

- 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults
- Jednorázová dávka - Ceftriaxon 1 g IM + azithromycin 2 g PO
- Jednorázová dávka - Gentamicin 240 mg IM + azithromycin 2 g PO
- **CDC: 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Gonococcal Infections**
- Jednorázová dávka - **Gemifloxacin** 320 mg PO + azithromycin 2 g PO
- Jednorázová dávka - Gentamicin 240 mg IM + azithromycin 2 g PO



1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

ATB rezistence-situace v ČR

- ÚZIS: 2011-2012-meziroční nárůst gonokokových infekcí o 62%
- Nárůst rezistence
 - *Kojanová, Kuklová, Slováčková et al., Současná situace gonorey, výsledky pražského STI centra – sledování citlivosti na antimikrobiální látky, Čes-slov derm, 89, 2014,*

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Gonorea-závěr

- Modelová studie-nebezpečí zvýšení meziroční prevalence gonorey o 7-40% v důsledku infekce multirezistentními kmeny
- Nárůst rezistence
 - nutnost racionální ATB terapie-dle světových doporučení
 - nutnost sledování citlivosti-přednostně gonokultivace
 - testování rizikových skupin
 - rozšíření spektra dostupných ATB (gemifloxacin, spectinomycin)
 - zapojení se do mezinárodního programu sledování
- *Kojanová, Kuklová, Slováčková et al., Současná situace gonorey, výsledky pražského STI centra – sledování citlivosti na antimikrobiální látky, Čes-slov derm, 89, 2014,*

1. LÉKÁRSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Poděkování

- MUDr. Martina Kojanová, PhD.
 - Dermatovenerologická klinika 1.LFUK a VFN Praha
- MUDr. Miluše Kreidlová a Mgr. Miroslava Slováčková
 - Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1.LF UK Praha, Sérologická laboratoř - STD úsek
- MUDr. Hana Zákoucká
 - Národní referenční laboratoř pro diagnostiku syfilis, Státní zdravotní ústav, Praha
