

Superrezistentné baktérie: sme v preantibiotickej alebo v postantibiotickej ére?

prof. MUDr. Vladimír Krčméry, DrSc., Dr. h. c.

Slovenský tropický Inštitút, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

Multirezistentné baktérie sa od roku 2009 šíria do Európy z Indie a Pakistanu. Možnosti diagnostiky a liečby sú obmedzené, s výnimkou zaužívaných antibiotík ako kolistín a tigecyklín.

Kľúčové slová: superrezistentné baktérie, NDM-1.

Super-resistant bacteria: are we in a pre-antibiotic or post-antibiotic era?

Multi-resistant bacteria are emerging to Europe from India and Pakistan since 2009. Diagnostic and therapeutic options are limited, apart of old antimicrobials such as colistin and tigecycline.

Key words: super-resistant bacteria, NDM-1.

Via pract., 2011, 8 (1): 6–8

Úvod

Postantibiotická éra je obdobie, kedy sa objaví patogénny mikroorganizmus (baktéria, vírus, parazit), na ktorý sú všetky dostupné antibiotiká (ATB) už neúčinné. Preantibiotická éra je obdobie, kedy sa objaví organizmus, na ktorý zatiaľ nemáme ešte objavené, (resp. dostupné) účinné ATB.

V prípade tzv. **superrezistentných baktérií** (tzv. superbugs) alebo extenzívne rezistentných mikroorganizmov (X-DR) platia, žiaľ, ešte aj iné definície. Ide o **gramnegatívne baktérie** (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* a ďalšie *Enterobacteriaceae*), ktoré sú **nositeľmi génov produkujúcich metalobetalaktamázy**.

Sporadicky sa v posledných piatich rokoch objavili v rôznych krajinách, kde sa vďaka izolácii pacientov a hygienickým opatreniam v nemocniciach ich výskyt obmedzil na niekoľko prípadov. Uviesť možno napríklad:

- v Taliansku VIM-1 (*Verona imipenemase*),
- v Brazílii SPM (*Sao Paulo metallo*),
- v Kórei SIM (*Seoul imipenemase*),
- v Austrálii AIM (*Australia imipenemase*),
- v Holandsku DIM-1 (*Dutch imipenemase*).

Metalobetalaktamázy sú širokospektrálne betalaktamázy obsahujúce atóm zinku, ktoré **rozkladajú** aj tie ATB, ktoré boli dosiaľ na gramnegatívne baktérie najúčinnějšíe – **karbapenémy**: meropenem, doripenem, imipenem a ertapenem. Okrem toho sú baktérie produkujúce metalobetalaktamázy rezistentné na všetky **cefalosporíny** a **penicilíny** (vrátane prípravkov IV. generácie a kombinácie piperacilín/tazobaktám), na všetky **chinolóny** a na všetky **aminogly-**

kozidy, čiže sú rezistentné aj na tzv. rezervné alebo záchranné ATB.

Prastaré molekuly, ktoré sme „oprášili“ po päťdesiatich rokoch (ako nás učí prax – že keď sú baktérie rezistentné na nové ATB, siahame zo zúfalstva po starých molekulách) a s ktorými sme sa dlhé roky nestretli – napríklad chloramfenikol v prípade VAN-R enterokokov, kolimycín a tetracyklín (tigecyklín) – sa ukázali v prípade mnohonásobne rezistentných (MDR – *multi-drug-resistant*) mikrobov *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, žiaľ, iba ako dočasné riešenie.

Príčiny objavenia sa superbaktérií s NDM-1

Príčiny, prečo sa objavili superbaktérie s NDM-1, sú najmenej dve:

- **nadužívanie ATB** v bohatých krajinách a
- **expanzia lacných generík** v rozvojových krajinách ako India, Thajsko, Čína, Kórea, Taiwan, atď., ktoré sú čoraz rozvinutejšie a ekonomicky sa blížia k najpriemyselnejším krajinám združeným v Organizácii pre hospodársku spoluprácu a rozvoj (OECD – *Organisation for Economic Cooperation and Development*).

Od septembra 2009 dochádza k diseminácii týchto mikrobov z južnej Ázie (India, Pakistan, Bangladéš, Srí Lanka). Ide o *Enterobacteriaceae*, t.j. pôvodne črevné mikroorganizmy *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, dosiaľ relatívne citlivé aspoň na chinolóny, aminoglykozidy a takmer stopercentne na karbapenémy, ktoré však nesú na plazmidoch strašný gén, podobný VIM a SIM. Tento gén bol nazvaný **NDM-1** (*New Delhi metalobetalactamase 1*) (obrázok 1) a kódoval **rezistenciu aj na posledné rezervné ATB** – karba-

penémy (Meropenem). V dôsledku zvyšujúceho sa rizika leteckého turizmu (*airtravel*) došlo paradoxne k jeho šíreniu do krajín s najnižšou ATB rezistenciou – Švédsko, Holandsko, Anglicko.

Rizikové faktory prenosu superrezistentných baktérií z Ázie sú:

- akumulácia veľkého počtu obyvateľov s hnačkami v ázijských krajinách, dôsledkom čoho je rozsiahly prenos fékalnoorálnou cestou;
- dostupnosť generických karbapenémov a cefalosporínov III. a IV. generácie;
- letecká doprava, ktorá umožňuje prepravu infikovaných pacientov v priebehu 8 – 12 hodín do Európy;
- kontrasty v hygienických štandardoch – od najlepších po priemerné (v Indii, Bangladéši, Pakistane žijú dve miliardy obyvateľov);
- nepripravenosť farmaceutického priemyslu, ktorý sa orientoval v rokoch 2000 – 2010 na molekuly proti stafylokokom a pneumokokom.

Obrázok 1. Baktéria, v ktorej bola NDM-1 prvýkrát identifikovaná – *Klebsiella pneumoniae* indického pôvodu izolovaná u švédskeho pacienta v roku 2008. Neskoršie bola nájdená v Indii, Pakistane, Veľkej Británii, Kanade, Japonsku a Brazílii.



Zdroj: <http://commons.wikimedia.org>.

Východiská a riešenia

Prístup farmaceutického priemyslu bol ďalším faktorom, ktorý prispel k tomu, že svetové zdravotnícke systémy, najmä v Európskej únii, zostali zoči-voči novej situácii nepripravené a zasťočené. V uplynulom desaťročí farmaceutické spoločnosti reagovali na objavy nových rezistencií rôzne, nie vždy pružne a adekvátne.

V roku 1999 – 2000 Hiramatsu a spol. opakovane publikovali prípad prvého stafylokoka (*S. aureus*) rezistentného na vankomycín (VAN). Všetci sa zľakli, že epidémia multirezistentných stafylokokov pôjde smerom k vankomycínovej rezistencii, pretože VAN bolo vtedy posledné účinné ATB na meticilín rezistentné zlaté stafylokoky (MRSA – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Vznikli obavy z postupu meticilín senzitivného *S. aureus* (MSSA – *methicillin-sensitive S. aureus*) do MRSA a z postupu vankomycín intermediálne rezistentného *S. aureus* (VISA – *vankomycin-intermediate S. aureus*) do vankomycín rezistentného *S. aureus* (VRSa – *vankomycin resistant S. aureus*). Žiaľ, farmaceutický priemysel prešiel takpovediac „zo širokorozhodnej železnice na úzkorozhodnú“ – FDA zaregistrovala od roku 1999 do roku 2000 asi desať nových ATB, žiadne z nich však nie proti gramnegatívnym mikróbov, pretože všetky boli nasmerované proti vankomycín rezistentným enterokokom (VRE), meticilín rezistentným stafylokokom (MRSA) a penicilín rezistentným pneumokokom (PKP). V priebehu desiatich rokov pribudli na trh linezolid, daptomycín, oritavancín, dalbavancín, telavancín, atď.

Avšak na *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii* nesúcim NDM-1, VIM a SIM sa akoby zabudlo. Nepomohlo

ani varovanie Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO). Tí, ktorí objavili VIM, SIM, DIM, boli odbití s tým, že ide o sporadický jav. Masívna explózia časovanej bomby v podobe NDM-1, v krajinách, ktoré nemali problém s rezistenciou (Švédsko, UK, Holandsko, Dánsko, Rakúsko), našla farmaceutický priemysel nepripravený (nie však odborníkov a nemocnice). Dôsledná izolácia postihnutých pacientov zabránila (zatiaľ) pandémie. Časť z nich zomrela, niektorí sa spontánne uzdravili a ďalší sa po prepustení spontánne debacilizovali. Pri tempe priletov 3000 – 5000 osôb denne z Indie do Európy to však nemusí stačiť. V súčasnosti žiadne terapeutické východisko nemáme. Kmene s NDM-1 plazmidmi sú naozaj *in vitro* rezistentné na všetky alebo takmer všetky dostupné ATB, občas sú citlivé na „prastarý“ kolimycín a tetracyklín (tigecyklín).

Dobrá správa je, že mortalita pacientov infikovaných uvedenými „superbugs“ je nižšia ako u kmeňov citlivých na ATB, zrejme sú tieto baktérie v svojom metabolizme menej aktívne (menej virulentné).

Všetky lieky, ktoré by mohli byť účinné, sú vo fáze I – II klinického skúšania a len molekuly BAL30376 od GlaxoSmithKline a NXL 104, CXA 101 od MSD sú v III. fáze klinického výskumu a ich uvedenie do liečebnej praxe možno očakávať najskôr o päť rokov (pri opatrnom tempe FDA, ale najmä EMEA pri schvaľovaní nových molekúl).

Záver

Čo nás teda čaká najbližších päť rokov? Ak nemáme vhodné ATB, žiaľ, až vtedy hľadáme riešenia najmä v prevencii:

- dôsledne izolovať každého pacienta s anamnézou pohybu v nemocnici v Indii, Pakistane, Bangladeši, kým nemá negatívny výsledok tampónu z rekta na kmene produkujúce NDM-1;
- v liečbe siahť zatiaľ okrem prastarých ATB (kolimycín, tigecyklín) aj po súčasnej imunoterapii;
- zaviesť včasný varovný systém v EÚ, nielen medzi krajinami, ale najmä medzi nemocnicami (*early warning system*) v rámci Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC – *European Center for Disease and Control*) v Štokholme;
- urýchliť zavedenie do praxe aspoň jednej z molekúl ATB účinných na multirezistentné gramnegatívne baktérie (MR-GNB), ktoré sú v III. fáze klinického výskumu.

Literatúra

1. Tängdén T et al. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases: A prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3564.
2. Grisold AJ et al. Emergence of NDM-1 in Austria. *Proceedings of the 14th Scientific Meeting of the European Society of Chemotherapy and Infectious Diseases* 2010.
3. Young D et al. Emergence of a novel metalobactamase. *NDM Antimicrob Ag Chemother* 2009; 53: 5056.
4. Kumarasamy KK et al. Emergence of a new ATB-resistant patients in India, Pakistan and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10 (9): 597–602.

prof. MUDr. Vladimír Krčmery,
DrSc., Dr. h. c.

Slovenský tropický Inštitút,
VŠ ZaSP sv. Alžbety
Nám. 1. mája 1, 810 00 Bratislava
vkrcmery@vssvalzbety.sk



- Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave
- Detská fakultná nemocnica s poliklinikou v Bratislave
- 2. detská klinika LF UK a DFNsP v Bratislave
- Slovenská pediatrická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- časopis *Pediatria pre prax*
- Zlatá brána, n. f.

Vás pozývajú na

Pediatria PRE PRAX

51. pediatrické dni

14. – 15. apríl 2011

City Hotel Bratislava, Bratislava



www.solen.sk

Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Michaela Malová

SOLEN, s. r. o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384

e-mail: malova@solen.sk, www.solen.sk

SOLEN
MEDICAL EDUCATION