

VLIV SELEKČNÍHO TLAKU VYBRANÝCH ANTIBIOTIK NA REZISTENCI NEJČASTĚJI SE VYSKYTUJÍCÍCH GRAMNEGATIVNÍCH BAKTERIÁLNÍCH KMENŮ NA JEDNOTKÁCH INTENZIVNÍ PÉČE VE FAKULTNÍ NEMOCNICI V HRADCI KRÁLOVÉ

Petra Matoulková¹, Pavel Čermák², Věra Klemrová¹, Jiří Vlček¹, Vladimír Černý³, Miroslav Měšťan⁴, Václav Dostál⁵, Luboš Sobotka⁶, Ladislav Žabka⁷

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Hradec Králové

²Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

⁴1. interní klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

⁵Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

⁶Klinika gerontologická a metabolická, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

⁷Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

ÚČEL STUDIE: Analyzovat vztah mezi expozicí antibiotikům (gentamicin, amikacin, netilmicin, cefotaxim, ceftazidim, ciprofloxacin) a rezistencí nejčastěji se vykytujících gramnegativních bakterií na jednotkách intenzivní péče ve Fakultní nemocnici.

POUŽITÉ METODY: Jedná se prospektivní, observační studii. Sběr dat (spotřeba antibiotik a podíl bakteriálních kmenů rezistentních vůči vyšetřovaným antibiotikům) byl prováděn v období od 1. 1. 1998 do 31. 12. 1999. Spotřeba antibiotik byla vyjádřena v definovaných denních dávkách vztahených na 100 ošetrovacích dnů – lůžkodnů (DDD/100 lůžkodnů). Pro stanovení celkového podílu rezistentních kmenů byly do studie pro jednu hospitalizaci jednoho pacienta zahrnuty pouze odlišné fenotypy. Závislost četnosti rezistentních kmenů na expozici antibiotikům byla analyzována pomocí lineární regrese.

VÝSLEDKY: Statisticky významná lineární závislost byla zjištěna mezi relativní roční spotřebou ciprofloxacinu a rezistencí kmenů *Enterobacter spp.* ($r=0,800$; $p=0,005$). Statisticky významná negativní korelace byla zjištěna mezi expozicí gentamicinu a rezistencí kmenů *Klebsiella pneumoniae* ($r=-0,693$; $p=0,026$).

ZÁVĚR: V prostředí intenzivní péče bylo zjištěno, že snížení selekčního tlaku ciprofloxacinu znamená rovněž snížení výskytu kmenů *Enterobacter spp.* rezistentních k tomuto antibiotiku. Paradoxně byl většinou na odděleních s nízkou spotřebou gentamicinu pozorován vysoký podíl kmenů *Klebsiella pneumoniae* rezistentních vůči gentamicinu.

Klíčová slova: antibiotika, selekční tlak antibiotik, gramnegativní bakterie, bakteriální rezistence

AN INFLUENCE OF SELECTIVE PRESSURE OF ANTIBIOTICS ON GRAM-NEGATIVE BACTERIAL FLORA RESISTANCE IN THE INTENSIVE CARE UNITS AT THE TEACHING HOSPITAL, HRADEC KRÁLOVÉ, CZECH REPUBLIC

OBJECTIVE: Aim of the study was to evaluate the relationship between usage of antimicrobial agents intended to treat infections caused by gram-negative bacteria (gentamicin, amikacin, netilmicin, cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin) and resistance of those bacteria in the intensive care units in the University Hospital.

METHODS DESIGN: Observational, prospective study. Data has been collected from 1. 1. 1998 to 31. 12. 1999. Antibiotic usage data were obtained by chart extraction. Microbiology data were consecutively collected. Non-duplicate strains isolated from ICU inpatients were tested for their susceptibility by the disk diffusion test. Setting: 5 intensive care units at the university-affiliated teaching hospital Hradec Králové, Czech Republic. Patients and participants: All patients in the general admitted to the intensive care units within 2 years. Interventions: None.

RESULTS: A relationship between relative one-year consumption (expressed in DDD/100bed-days) and rates of resistance for selected gram-negative bacteria was evaluated by the means of linear regression. We identified statistically significant positive correlation for ciprofloxacin usage and *Enterobacter spp.* resistance to ciprofloxacin ($r=0.800$; $p=0.005$). Statistically significant negative correlation was found for usage of gentamicin and *Klebsiella pneumoniae* resistance ($r=-0.693$; $p=0.026$).

CONCLUSION: In the ICU setting a decrease of selective pressure of ciprofloxacin entailed a decrease of *Enterobacter spp.* strains resistant to ciprofloxacin. Paradoxly high resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains to gentamicin was observed at the ICU wards with low consumption of gentamicin.

Key words: antibiotics, antibiotic selective pressure, gram-negative bacteria, intensive care units, drug resistance.

Tabulka 1: Celková (absolutní) jednorroční spotřeba a relativní jednorroční spotřeba všech antibiotik na vybraných JIP v letech 1998 a 1999

JIP	Absolutní jednorroční spotřeba antibiotik (DDD)	Relativní jednorroční spotřeba antibiotik (DDD/100/lůžkodnů)	Absolutní jednorroční spotřeba antibiotik (DDD)	Relativní jednorroční spotřeba antibiotik (DDD/100/lůžkodnů)
	1998	1998	1 999	1999
KIN ^a	5 142	451,40	4 692	291,60
KARIM ^b	3 819	270,70	3 177	207,50
Neurochirurgická	4 653	159,70	4 330	143,00
1. interní	4 554	113,00	2 908	110,00
KGM ^c	2 750	99,70	4 285	109,00

^a) Klinika infekčních nemocí – JIP, ^b) Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, ^c) Klinika gerontologická a metabolická – metabolická JIP

ÚVOD

Bakteriální rezistence vůči antibiotikům je závažným celosvětovým problémem. Zvyšující se frekvence rezistentních bakteriálních kmenů je opakovaně zjišťována jak v nemocničním prostředí, tak v komunitě.

V nemocničním prostředí je situace závažná zejména na jednotkách intenzivní péče, kde vysoký selekční tlak antibiotik a mnohdy nedodržování hygienických opatření vede ke vzniku a šíření nosokomiálních nákaz. Tyto nákazy jsou často způsobeny multirezistentními kmeny a komplikují léčbu pacienta, prodlužují hospitalizaci a nezřídka končí fatálně. Navzdory zvyšující se prevalenci gram pozitivních bakteriálních agens zůstávají gramnegativní kmeny stále významnými patogeny (1–5).

Jako hlavní příčina zvyšující se bakteriální rezistence je uváděn selekční tlak antibiotik, který je ve srovnání s ostatními nemocničními odděleními vyšší na jednotkách intenzivní péče (6–8).

Naše studie byla provedena s cílem analyzovat vliv selekčního tlaku některých antibiotik, používaných v léčbě/profylaxi infekcí gramnegativními bakteriemi, a rezistencí nejčastěji se vyskytujících gramnegativních bakteriálních kmenů na vybraných jednotkách intenzivní péče.

METODIKA

Soubor nemocných

V období od 1. 1. 1998 do 31. 12. 1999 byly ze zdravotnické dokumentace všech pacientů, hospitalizovaných na dále uvedených jednotkách intenzivní péče (JIP) ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, zjišťovány údaje o veškeré expozici antibiotikům od začátku do konce hospitalizace na oddělení.

Sledovaná oddělení:

- Klinika gerontologická a metabolická 15 lůžek
- Klinika neurochirurgická 13 lůžek
- 1. interní klinika 10 lůžek
- Klinika infekčních nemocí 10 lůžek
- Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 5 lůžek

Studie byla rozhodnutím ze dne 17. 3. 1998 schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Gramnegativní bakterie

Byla provedena frekvenční analýza zastoupení jednotlivých bakteriálních druhů/rodů. Do dalšího šetření byla zahrnuta rezistence bakteriálních agens, které tvořily více než 5% z celkové zastoupení jak v roce 1998 tak v roce 1999.

Mikrobiologické vyšetření

Pacienti podstupují rutinní mikrobiologické vyšetření, a to při příjmu a následně každý třetí den, pokud si klinický stav pacienta nevyžaduje jiný postup. Bakteriální kmeny byly izolovány z klinického materiálu (nazofaryngeální sekret, sputum, hemokultivace, cerebrospinální mok, moč, jiné tělní tekutiny a exudáty, intravaskulární katetry).

Bakteriální rezistence byla vyjádřena jako podíl kmenů rezistentních k vyšetřovanému antibiotiku. Pro jednu hospitalizaci daného pacienta byly ke zjištění k celkové podílu rezistentních kmenů zahrnuty pouze jejich odlišné fenotypy. Tato data byla získána z mikrobiologické laboratoře fakultní nemocnice. Identifikace bakteriálních kmenů a vyšetření citlivosti (disková difúzní metoda) bylo provedeno v souladu s mezinárodně akceptovanými pokyny (9).

Spotřeba antibiotik

Celková expozice antibiotikům byla zaznamenávána u každého pacienta hospitalizovaného na výše zmíněných JIP. Tyto údaje byly získávány ze zdravotní dokumentace pacienta.

Pro účely analýzy byla vybrána antibiotika s účinkem proti kmenům gramnegativních patogenů – cefotaxim, ceftazidim, amikacin, netilmicin, ciprofloxacin.

Definované denní dávky pro jednotlivá antibiotika byla zjištěna na základě ATC/DDD klasifikace (10) a agregovaná data byla vyjádřena jak v absolutní (celkové) roční spotřebě (DDDatb), tak v relativních hodnotách (relativní roční spotřeba antibiotik; RDDDatb) definovaných denních dávek na 100 ošetřovacích dnů – lůžkodnů (DDD/100lůžkodnů).

Následující vzorec uvádí způsob výpočtu relativní roční spotřeby:

$$\text{RDDDatb} = (\text{DDDatb} \times 100) / \text{počet lůžkodnů (11)}$$

- DDDatb je celková (absolutní) roční spotřeba antibiotik.

Statistika

Závislost četnosti kmenů rezistentních vůči danému antibiotiku na expozici daného antibiotika na jednotlivých JIP byla analyzována metodou lineární regrese. Statistická významnost byla stanovena na hladině 95%.

VÝSLEDKY

Pozitivní expozici antibiotiky mělo během dvouletého období zaznamenáno 2 248 hospitalizovaných pacientů.

Nejvyšší celková (absolutní) roční spotřeba všech antibiotik byla v obou letech podle očekávání zaznamenána na Klinice infekčních nemocí (451,40 DDD/100 lůžkodnů v roce 1998 a 291,60 DDD/100 lůžkodnů). V roce 1999 oproti roku 1998 bylo, až na metabolickou JIP Kliniky gerontologické a metabolické, pozorováno snížení celkové spotřeby antibiotik (tabulka 1).

Spotřeba antibiotik, která byla předmětem analýzy je blíže rozebrána v tabulce 2. Nejvyšší expozice cefotaximu byla v roce 1998 i 1999 zaznamenána na Klinice infekčních nemocí (4,126 DDD/100 lůžkodnů v roce 1998; 12,120 DDD/100 lůžkodnů v roce 1999); ceftazidimu v roce 1998 na metabolické JIP Kliniky gerontologické a metabolické (2,332 DDD/100 lůžkodnů) a v roce 1999 na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (8,850 DDD/100 lůžkodnů); gentamicinu v obou letech na Klinice infekčních nemocí (20,280 DDD/100 lůžkodnů v roce 1998; 14,730 DDD/100 lůžkodnů v roce 1999); rovněž spotřeba amikacinu byla v obou letech nejvyšší na této JIP (5,795 DDD/100 lůžkodnů v roce 1998; 5,904 DDD/100 lůžkodnů v roce 1999); spotřeba netilmicinu na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny v obou letech výrazně převyšovala ostatní sledovaná oddělení (47,700 DDD/100 lůžkodnů v roce 1998; 27,990 DDD/100 lůžkodnů v roce 1999) a stejně tak i spotřeba ciprofloxacinu (28,700 DDD/100 lůžkodnů v roce 1998 a 22,100 DDD/100 lůžkodnů v roce 1999). Meziročně byly pozorovány u jednotlivých antibiotik změny selekčního tlaku, jejichž statistická významnost nebyla hodnocena

Během dvou let bylo získáno 3 307 kmenů gramnegativních bakterií. Na základě výsledků frekvenční analýzy byly do studie zahrnuty následující bakterie: *Klebsiella pneumoniae* (kumulativní frekvence 29,5%), následované *Pseudomonas*

Tabulka 2. Celková jednorocní a relativní jednorocní spotřeba vyšetřovaných antibiotik na sledovaných odděleních intenzivní péče ve FN v Hradci Králové v letech 1998 a 1999

JIP/antibiotikum	1998		1999	
	Absolutní jednorocní spotřeba antibiotik (DDD)	Relativní jednorocní spotřeba antibiotik (DDD/100/lůžkodnů)	Absolutní jednorocní spotřeba antibiotik (DDD)	Relativní jednorocní spotřeba antibiotik (DDD/100/lůžkodnů)
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny				
cefotaxim	30,0	2,126	55,0	3,331
ceftazidim	26,0	1,843	135,5	8,850
gentamicin	221,0	15,660	105,0	6,858
amikacin	44,0	3,118	80,5	5,258
netilmicin	673,0	47,700	428,5	27,990
ciprofloxacín	405,0	28,700	338,4	22,100
Klinika infekčních nemocí – JIP				
cefotaxim	47,0	4,126	195,0	12,120
ceftazidim	23,0	2,019	45,0	2,797
gentamicin	231,0	20,280	237,0	14,730
amikacin	66,0	5,795	95,0	5,904
netilmicin	19,0	1,668	47,0	2,921
ciprofloxacín	67,0	5,882	148,0	9,198
Klinika gerontologická a metabolická – metabolická JIP				
cefotaxim	22,0	0,547	29,7	0,758
ceftazidim	93,8	2,332	100,0	2,556
gentamicin	59,8	1,487	110,0	2,812
amikacin	173,0	4,300	80,9	2,068
netilmicin	287,4	7,145	307,4	7,859
ciprofloxacín	299,8	7,452	332,0	8,487
1. interní klinika – JIP				
cefotaxim	30,0	1,068	63,0	2,373
ceftazidim	2,8	0,100	17,0	0,640
gentamicin	11,60	4,130	147,0	5,537
amikacin	4,0	0,142	16,0	0,603
netilmicin	0,9	0,030	3,0	0,113
ciprofloxacín	59,5	2,118	11,3	4,256
Neurochirurgická klinika – JIP				
cefotaxim	29,0	0,985	34,0	1,127
ceftazidim	37,0	1,257	42,0	1,392
gentamicin	36,0	1,223	45,0	1,492
amikacin	54,0	1,835	94,0	3,116
netilmicin	41,0	1,393	72,0	2,386
ciprofloxacín	172,0	5,844	149,0	4,939

aeruginosa (24,5%), *Escherichia coli* (15,6%), *Enterobacter spp.* (15,3%) a *Acinetobacter spp.* (12,9%). Ostatní kmeny gramnegativních bakterií měly zastoupení nižší než 5%.

Podíly rezistentních kmenů společně s počty vyšetřovaných kmenů jsou uvedeny v tabulce 3.

Výsledky regresní analýzy jsou prezentovány v tabulce 4. V tabulce jsou uvedeny hodnoty koeficientu lineární regrese společně s hodnotami spolehlivosti. Statisticky významná lineární závislost byla zjištěna mezi spotřebou ciprofloxacínu a rezistencí kmenů *Enterobacter spp.* k ciprofloxacínu ($r=0,800$; $p=0,005$) a spotřebou gentamicinu a rezistencí kmenů *Klebsiella pneumoniae* k tomuto antibiotiku ($r=-0,693$; $p=0,026$).

DISKUSE

Selektivní tlak antibiotik je kromě dalších rizikových faktorů uváděn jako hlavní příčina

narůstající bakteriální rezistence vůči antibiotikům. V naší studii jsme se zaměřili na kmeny gramnegativních bakterií a antibiotika, která jsou v léčbě/prevenci infekcí způsobených těmito patogeny užívána v praxi.

Význam kmenů *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae* a *Acinetobacter spp.* ve flóře pacientů na odděleních intenzivní péče byl opakovaně doložen v recentních studiích (12–16).

Statistická významnost vzestupu nebo poklesu rezistence nebyla hodnocena vzhledem ke krátkému sledovanému období. Během pěti let byl však statisticky významný pokles rezistence kmenů *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* vůči cefotaximu, ceftazidimu, gentamicinu, amikacinu a ciprofloxacínu pozorován na neurochirurgické JIP. Tohoto trendu bylo dosaženo dodržováním striktních hygienických opatření (17).

V naší studii byla nalezena lineární závislost mezi spotřebou ciprofloxacínu a rezistencí kmenů *Enterobacter spp.* k tomuto antibiotiku a spotřebou gentamicinu a rezistencí kmenů *Klebsiella pneumoniae* ke gentamicinu i přesto, že na některých odděleních v jednotlivých letech bylo možno pozorovat určité výkyvy, kdy téměř stejné spotřebě antibiotika odpovídala diametrálně odlišná rezistence bakteriálních kmenů.

Naše analýza potvrdila, že nižší selektivní tlak ciprofloxacínu je pozitivně asociován s poklesem rezistence *Enterobacter spp.* k tomuto antibiotiku. Pozitivní hodnota regresního koeficientu ukazuje, že na odděleních s nízkým selektivním tlakem ciprofloxacínu byla většinou zaznamenána nízká rezistence kmenů *Enterobacter spp.* Tato závislost byla pozorována již dříve (18) a je vysvětlována jednak alterací subjednotky A DNA gyrázy a jednak sníženou akumulací antibiotika v buňce (19, 20).

Tabulka 3. Počet kmenů a rezistence gramnegativních bakteriálních kmenů na vybraných JIP ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové v letech 1998 a 1999

Antibiotikum	Rok/JIP	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter spp.</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Enterobacter spp.</i>	
		PTK/CPK ^a	R ^b	PTK/CPK ^a	R ^b	PTK/CPK ^a	R ^b	PTK/CPK ^a	R ^b	PTK/CPK ^a	R ^b
cefotaxim	1998/1. interní	56/56	43,7	66/66	99,2	19/20	89,5	55/56	1,8	37/37	35,1
ceftazidim	1998/1. interní	48/56	45,8	63/66	17,5	17/20	44,1	38/56	1,3	35/37	31,4
gentamicin	1998/1. interní	56/56	56,2	66/66	30,3	20/20	45	56/56	9,8	37/37	17,6
amikacin	1998/1. interní	56/56	28,6	66/66	12,9	19/20	28,9	55/56	0	37/37	5,4
netilmicin	1998/1. interní	56/56	56,2	66/66	21,2	19/20	2,6	55/56	0	37/37	6,8
ciprofloxacin	1998/1. interní	30/56	31,7	53/66	42,5	14/20	35,7	33/56	9,1	32/37	6,2
cefotaxim	1999/1. interní	90/90	10,6	78/77	98,7	43/43	82,6	90/90	0	63/63	34,1
ceftazidim	1999/1. interní	84/90	10,7	78/78	13,5	36/43	56,9	64/90	0	57/63	31,6
gentamicin	1999/1. interní	90/90	71,7	78/78	57,1	43/43	62,8	90/90	6,7	63/63	11,1
amikacin	1999/1. interní	90/90	6,1	78/78	30,1	43/43	46,5	90/90	0	63/63	0
netilmicin	1999/1. interní	90/90	25,6	78/78	34,6	43/43	3,5	90/90	0,6	63/63	0
ciprofloxacin	1999/1. interní	74/90	35,8	73/78	54,8	23/43	52,2	56/90	7,1	49/63	6,1
cefotaxim	1998/NCH ^c	90/91	33,9	99/99	100	17/17	79,4	55/55	0	48/48	21,9
ceftazidim	1998/NCH ^c	90/91	35,6	97/99	38,7	15/17	36,7	51/55	0	45/48	21,1
gentamicin	1998/NCH ^c	91/91	68,1	99/99	62,1	17/17	94,1	55/55	3,6	48/48	18,7
amikacin	1998/NCH ^c	91/91	26,4	99/99	23,7	17/17	58,8	55/55	0	48/48	2,1
netilmicin	1998/NCH ^c	90/91	55,6	99/99	31,8	17/17	17,6	55/55	0	48/48	1
ciprofloxacin	1998/NCH ^c	68/91	27,9	74/99	56,1	14/17	100	39/55	5,1	42/48	4,8
cefotaxim	1999/NCH ^c	108/108	8,3	47/47	96,8	37/37	70,3	45/45	2,2	53/54	13,2
ceftazidim	1999/NCH ^c	105/108	6,7	46/47	12	36/37	25	42/45	2,4	52/54	11,5
gentamicin	1999/NCH ^c	108/108	86,6	47/47	40,4	37/37	18,9	45/45	11,1	54/54	24,1
amikacin	1999/NCH ^c	108/108	4,6	47/47	17	37/37	16,2	45/45	0	53/54	0
netilmicin	1999/NCH ^c	108/108	17,1	47/47	23,4	37/37	1,3	45/45	6,7	53/54	0
ciprofloxacin	1999/NCH ^c	85/108	8,8	32/47	28,1	31/37	24,2	27/45	0	30/54	5,0
cefotaxim	1998/KARIM ^d	72/72	62,0	87/88	93,7	52/52	92,3	48/50	5,2	61/62	51,6
ceftazidim	1998/KARIM ^d	67/72	64,0	87/88	48,8	52/52	68,3	44/50	4,5	61/62	50,8
gentamicin	1998/KARIM ^d	72/72	62,0	88/88	49,4	52/52	80,8	50/50	4,0	62/62	12,9
amikacin	1998/KARIM ^d	72/72	55	88/88	22,2	52/52	72,1	49/50	4,1	62/62	9,7
netilmicin	1998/KARIM ^d	72/72	62	86/88	27,9	52/52	6,7	48/50	1	61/62	10,7
ciprofloxacin	1998/KARIM ^d	65/72	48	74/88	56,8	33/52	62,1	42/50	0	52/62	27,9
cefotaxim	1999/KARIM ^d	86/86	14	39/39	96,2	43/43	68,6	51/53	1	90/90	51,7
ceftazidim	1999/KARIM ^d	83/86	13,9	39/39	11,5	43/43	52,3	48/53	3,1	89/90	46,6
gentamicin	1999/KARIM ^d	86/86	77,9	39/39	56,4	43/43	61,6	53/53	7,5	90/90	17,2
amikacin	1999/KARIM ^d	86/86	5,8	39/39	28,2	43/43	43	53/53	2,8	90/90	0,6
netilmicin	1999/KARIM ^d	86/86	22,7	39/39	35,9	43/43	8,1	51/53	2,9	90/90	4,4
ciprofloxacin	1999/KARIM ^d	61/86	55,7	32/39	43,7	36/43	54,2	38/53	5,3	76/90	11,2
cefotaxim	1998/KGM ^e	225/225	62,7	178/178	99,4	80/80	93,1	68/68	1,5	69/69	50,0
ceftazidim	1998/KGM ^e	223/225	64,6	175/178	26,6	46/80	44,7	54/68	1,9	64/69	45,3
gentamicin	1998/KGM ^e	225/225	76,7	178/178	54,8	80/80	77,5	68/68	11,0	69/69	18,8
amikacin	1998/KGM ^e	225/225	42,2	178/178	28,1	80/80	66,2	68/68	4,4	69/69	5,8
netilmicin	1998/KGM ^e	225/225	73,6	178/178	38,8	80/80	8,1	68/68	6,6	69/69	16,7
ciprofloxacin	1998/KGM ^e	174/225	67,8	144/178	53,8	61/80	69,7	47/68	0,0	56/69	11,6
cefotaxim	1999/KGM ^e	205/205	49,5	151/149	95,3	99/99	89,9	72/72	2,8	74/74	41,2
ceftazidim	1999/KGM ^e	198/205	50,8	150/151	22,0	98/99	53,6	66/72	1,5	70/74	37,9
gentamicin	1999/KGM ^e	205/205	80,5	151/151	61,9	99/99	78,8	72/72	8,3	74/74	8,1
amikacin	1999/KGM ^e	205/205	20,5	151/151	29,5	99/99	69,2	72/72	2,8	74/74	0,7
netilmicin	1999/KGM ^e	205/205	56,8	149/151	46,3	99/99	6,1	72/72	2,8	74/74	4,1
ciprofloxacin	1999/KGM ^e	166/205	44,6	125/151	60,8	79/99	65,8	60/72	13,3	51/74	6,9
cefotaxim	1998/KIN ^f	29/29	60,3	51/51	99,0	14/14	96,4	20/20	0,0	10/11	10,0
ceftazidim	1998/KIN ^f	24/29	79,2	48/51	43,7	13/14	61,5	12/20	0,0	11/11	57,1
gentamicin	1998/KIN ^f	29/29	55,2	51/51	28,4	14/14	85,7	20/20	15,0	11/11	36,4
amikacin	1998/KIN ^f	29/29	46,5	51/51	10,8	14/14	57,1	20/20	0,0	10/11	5,0
netilmicin	1998/KIN ^f	29/29	67,2	51/51	15,7	14/14	3,6	20/20	0,0	10/11	30,0
ciprofloxacin	1998/KIN ^f	14/29	78,6	29/51	43,1	11/14	90,9	12/20	0,0	6/11	8,3
cefotaxim	1999/KIN ^f	37/37	25,7	33/33	98,5	33/33	86,4	19/20	0,0	13/13	23,1
ceftazidim	1999/KIN ^f	31/37	30,6	33/33	18,2	28/33	53,6	9/20	0,0	11/13	18,2
gentamicin	1999/KIN ^f	37/37	48,6	33/33	51,5	33/33	40,9	20/20	2,5	13/13	23,1
amikacin	1999/KIN ^f	37/37	4,1	33/33	21,2	33/33	33,3	19/20	0,0	13/13	0,0
netilmicin	1999/KIN ^f	37/37	23	33/33	25,8	33/33	0,0	19/20	0,0	13/13	3,8
ciprofloxacin	1999/KIN ^f	29/37	27,6	21/33	30,9	16/33	56,2	8/20	0,0	9/13	0,0

Legenda: ^a) PTK – počet kmenů vyšetřovaných na citlivost k antibiotiku; CPK celkový počet odebraných kmenů, ^b) R – procentuální podíl kmenů rezistentních k vyšetřovanému antibiotiku, ^c) NCH-neurochirurgická JIP, ^d) Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, ^e) Klinika gerontologická a metabolická – metabolická JIP, ^f) Klinika infekčních nemocí.

Tabulka 4. Výsledky lineární regresní analýzy závislosti rezistence gramnegativních bakteriálních kmenů na spotřebě antibiotik na vybraných JIP ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové

ATBa	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter spp.</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Enterobacter spp.</i>	
	R ^b	P ^c	R ^b	P ^c	R ^b	P ^c	R ^b	P ^c	R ^b	P ^c
CFXM	-0,442	0,201	0,092	0,799	-0,536	0,111	-0,212	0,557	0,488	0,153
CZD	-0,269	0,452	-0,205	0,570	0,175	0,628	0,330	0,351	0,244	0,497
GTM	-0,693	0,026	-0,427	0,219	0,204	0,572	-0,582	0,078	0,499	0,142
AMI	0,078	0,830	-0,079	0,829	-0,140	0,700	NTd	NTd	-0,198	0,583
NET	-0,447	0,195	0,150	0,679	0,163	0,653	NTd	NTd	0,414	0,234
CIPR	-0,202	0,575	0,609	0,559	0,237	0,509	-0,233	0,518	0,800	0,005

a) CFXM – cefotaxim, CZD – ceftazidim, GTM – gentamicin, AMI – amikacin, NET – netilmicin, CIPR – ciprofloxacin, ^b) R – hodnota regresního koeficientu,

^c) P – hodnota pravděpodobnosti (tučně jsou zvýrazněny statisticky významné hodnoty), ^d) NT – nebylo prověřováno.

Naprosto odlišná závislost byla zjištěna mezi spotřebou gentamicinu a rezistencí kmenů *Klebsiella pneumoniae* ke gentamicinu. Negativní hodnota koeficientu lineární regrese znamená, že při nízkém selekčním tlaku gentamicinu byly hodnoty rezistence kmenů *Klebsiella pneumoniae* ke gentamicinu vysoké. Tento trend neumíme uspokojivě vysvětlit a toto pozorování je v rozporu s obecně známým předpokladem, že čím nižší je selekční tlak antibiotik, tím nižší je rezistence bakteriálních kmenů.

V literatuře se nám nepodařilo najít ani jedno sdělení, které by potvrzovalo statisticky významnou korelaci mezi spotřebou gentamicinu a rezistencí kmenů *Klebsiella pneumoniae*. Eldeen et al. pozorovali nižší výskyt rezistentních kmenů *Klebsiella pneumoniae* při nižší expozici aminoglykosidovým antibiotikům. Autoři neprovedli statistickou analýzu (21). Další sdělení uvádějí rovněž statisticky významný pokles (nikoliv korelaci) rezistence kmenů *Klebsiella pneumoniae* ke gentamicinu při nižší expozici gentamicinu (22–24).

Další studie však naznačují, že vztah spotřeby a rezistence mezi expozicí gentamicinu a rezistencí kmenů *Klebsiella pneumoniae* k tomuto antibiotiku není tak jednoznačný. Kolář et al. neidentifikovali statisticky významnou závislost (25). Gerding et al. pozorovali statisticky významný pokles rezistence po výměně gentamicinu amikacinem. Po znovuzavedení gentamicinu do praxe autoři nezjistili žádný vzestup rezistence gramnegativních bakteriálních kmenů ke gentamicinu (26). Rovněž Mylotte neprokázal, že by navzdory převažující expozici gentamicinu došlo během devíti let k vzestupu rezistence gramnegativních kmenů izolovaných z hemokultur (27).

Určitým vysvětlením, které však zůstává pouze v rovině spekulací, by mohla být zkřížená rezistence nebo „koncentrační závislost“ aminoglykosidových antibiotik (nízkými dávkami by mohly být způsobeny subinhibiční koncentrace, kterými je umožněn růst rezistentních kmenů).

Racionální antibiotická politika, jako účinný nástroj v boji proti šíření rezistentních a zejména multirezistentních bakteriálních kmenů, vyžaduje

podrobné studium vlivu selekčního tlaku antibiotik na citlivost bakteriálních agens analýzou epidemiologických dat, získaných jak z komunitní, tak nemocniční praxe.

Poděkování

Tato studie byla podpořena výzkumným záměrem: CEZ: J13/98:11600004

Literatura

1. Uri T, Perone G, Acquaro A, Zappa S, Antonini B. Surveillance of infections acquired in intensive care: usefulness in clinical practice. *J Hosp Infect* 2002; 52:130–135.
2. McGowan J, Tenover F. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: impact of new patterns. *Int J Clin Pract Suppl* 1998; 95: 14–22.
3. Waterer GW, Wunderink RG. Increasing threat of Gram-negative bacteria. *Crit Care Med* 2001; 29: 75–81.
4. Flournoy DJ, Reinert RL, Bell-Dixon C, Gentry CA. Increasing antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. *Am J Infect Control* 2000; 28: 244–250.
5. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 1035–1041.
6. Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, et al. Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 785–791.
7. Couper MR. Strategies for the rational use of antimicrobials. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): 154–156.
8. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JF, Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 388–394.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixth international supplement, Nat Comm Clin Lab Standards, Villanova PA, 1995.
10. Anatomical therapeutic chemical (ATC) index (including defined daily doses (DDDs) for plain substances) Oslo: WHO collaboration centre for drug statistics methodology, 1996.
11. Bergman U, Christerson I, Jansson B, Wiholm BE. Auditing drug utilization by means of defined daily dose per bed-day. A methodological study. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 183–187.
12. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997–1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 617–625.
13. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 1995; 274 (8): 639–644.
14. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 1999; 281 (1): 67–71.
15. Jarlier V, Fosse T, Philippon A. Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in 39 French teaching hospitals (ICU study). *Intensive Care Med* 1996; 22 (10): 1057–1065.
16. Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years. *J Chemother* 2002; 14: 140–146.
17. Čermák P, Žabka L, Šleszarová P, Škrabková Z. Zlom ve vývoji rezistence *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* izolovaných na jednotce intenzivní péče neurochirurgické kliniky FN v Hradci Králové v letech 1995–1999. *Klin mikrobiol inf* 2001; 7 (2): 43–46.
18. Davin-Regli A, Bosi C, Charrel R, et al. A nosocomial outbreak due to *Enterobacter cloacae* strains with the E. hormaechei genotype in patients treated with fluoroquinolones. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1008–10
19. Sanders WE, Sanders ChC. *Enterobacter spp.* pathogens poised to flourish at turn of the century. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10 (2): 220–241.
20. Cambau E, Gutmann L. Mechanism of resistance to quinolones. *Drugs* 1993; 45 (Suppl 3): 15–23.
21. Eldeen AS, Araj GF, Thulesius O, et al. A comparison of antibiotic consumption and bacterial resistance patterns in Kuwait and Sweden. *AMPIS* 1988; (Suppl 3):56–62.
22. van der Zwet WC, Parlevliet GA, Savelkoul PH, et al. Nosocomial outbreak of gentamicin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit controlled by a change in antibiotic policy. *J Hosp Infect* 1999; 42:295–302.
23. Muscato JJ, Wilbur DW, Stout JJ, Fahrlander RA. An evaluation of the susceptibility patterns of gram-negative organisms isolated in cancer centers with aminoglycoside usage. *I Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl C): 1–7.
24. Peetermans WE, Bobbaers HJ. Amikacin as first-choice aminoglycoside in a medical intensive care unit: a one-year bacteriological surveillance study. *J Chemother* 1996; 8 (1): 17–24.
25. Kolář M, Urbánek K, Látl T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 17: 357–363.
26. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35 (7): 1284–1290.
27. Mylotte JM. Gentamicin resistance among gram-negative bacillary blood isolates in a hospital with a long-term use of gentamicin. *Arch Intern Med* 1987; 147 (9): 1642–1644.