

SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH REZISTENTNÍMI GRAMPOZITIVNÍMI BAKTERIEMI

Milan Kolář¹, Karel Urbánek², Pavel Dlouhý³

¹ Ústav mikrobiologie FNO a LF UP v Olomouci

² Ústav farmakologie FNO a LF UP v Olomouci

³ Infekční oddělení, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

V práci jsou diskutovány možnosti léčby infekcí vyvolaných rezistentními grampozitivními bakteriemi. Je prezentován podíl stafylokoků a enterokoků na nejčastějších infekcích u pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc a na základě surveillance bakteriální rezistence jsou předloženy možné přístupy k antibiotikoterapii.

Klíčová slova: grampozitivní bakterie, rezistence, antibiotická léčba.

CURRENT TREATMENT OPTIONS FOR INFECTIONS CAUSED BY RESISTANT GRAM-POSITIVE BACTERIA

The paper discusses how infections caused by resistant gram-positive bacteria could be treated. Also reported are the proportions of staphylococci and enterococci among the most common infections in patients hospitalized in the Teaching Hospital in Olomouc. Based on the surveillance of bacterial resistance possible approaches to antibiotherapy are suggested.

Key words: gram-positive bacteria, resistance, antibiotic therapy.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 71–74

Úvod

V současné době stoupá u hospitalizovaných pacientů význam grampozitivních bakterií, především stafylokoků a enterokoků, jako důležitých původců infekcí (1–2). Tento trend je, mimo jiné, následkem časté aplikace širokospektrých antimikrobiálních přípravků, například cefalosporinů III. generace nebo fluorochinolonů, s primárním zaměřením na gramnegativní bakterie. Jejich limitovaný účinek na stafylokoky a enteroky měl za následek výrazný selekční tlak, vedoucí ke zvýšení četnosti uvedených bakterií jako důležitých a problematických bakteriálních agens. Dále je nutné zdůraznit, že dochází ke zvyšování četnosti rezistentních kmenů, přičemž zvýšená pozornost je věnována především

metilicilin(oxacilin)-rezistentním stafylokokům a vankomycin-rezistentním enterokokům, které mohou být příčinou selhání antibiotické léčby a s tím související vyšší morbidit a mortality (3).

Hlavní problémy v rezistenci grampozitivních bakterií u hospitalizovaných pacientů lze charakterizovat následujícím přehledem:

- metilicilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- metilicilin-rezistentní koaguláza-negativní stafylokoky
- kmeny *Staphylococcus aureus* se sníženou citlivostí k vankomycinu (VISA)
- kmeny *Staphylococcus aureus* s rezistencí k vankomycinu (VRSA)

- vankomycin-rezistentní enteroky (VRE)
- enteroky s vysokou rezistencí k aminoglykosidům.

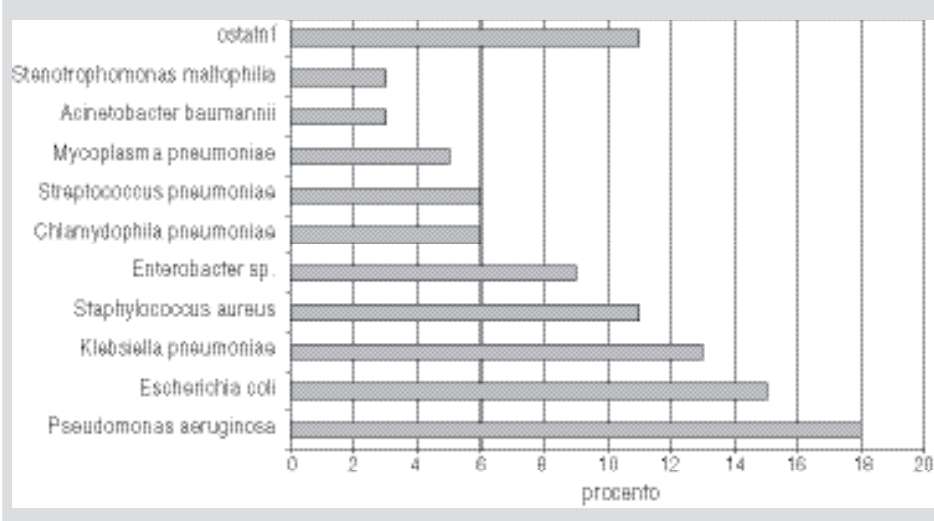
Cílem předložené práce bylo charakterizovat u hospitalizovaných pacientů nejčastější infekce vyvolané grampozitivními bakteriemi a definovat možnosti antibiotické léčby. Dále předložit stručnou charakteristiku novějších antimikrobiálních léčiv se zaměřením na grampozitivní bakterie, včetně kmenů rezistentních ke starším antimikrobiálním přípravkům.

Materiál a metodika

Patogenní bakterie byly v období pěti let (2000–2004) izolovány standardními mikrobiologickými postupy z klinického materiálu (sput, hnisů, krvi, povrchů kanyl a katétrů, likvorů, moči, žluči a výpotků) pacientů, hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNO). Diagnostika bakteriálních původců byla provedena standardními mikrobiologickými postupy za použití komerčních setů (STAPHYtest 16, EN-COCUSstest, ENTEROtest 16, NEFERMtest 24, Pliva-Lachema, ČR) a doplňkových testů (4, 5). Mykoplazmová a chlamydiová etiologie byla stanovena sérologickými vyšetřovacími postupy.

Rezistence k antimikrobiálním přípravkům byla určena standardní diluční mikrometodou a diskovou difuzní metodou (6, 7). Identifikovaný bakteriální kmen, izolovaný opakovaně z určitého pacienta (stejně species se shodným antibiogramem), byl do databáze zařazen jen jedenkrát.

Graf 1. Nejčastější bakteriální původci pneumonií pacientů hospitalizovaných ve FNO



Výsledky

Grafy 1–4 uvádí frekvenci jednotlivých bakteriálních druhů u nejčastějších bakteriálních infekcí pacientů hospitalizovaných ve FNO.

Na základě našich výsledků lze dokumentovat, že stafylokoky a enterokoky byly původci 45 % infekcí krevního řečiště a 43 % infekcí v místě operačního výkonu. V případě pneumonií a uroinfekcí převládaly jako etiologická agens spíše gramnegativní bakterie, především kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*.

Rezistence stafylokoků a enterokoků k antimikrobiálním přípravkům ve FNO je uvedena v tabulce 1.

Z uvedených výsledků je zřejmé, že četnost MRSA je ve FNO na nízké úrovni, naopak frekvence metilicilin-rezistentních koaguláza-negativních stafylokoků je vyšší. Rezistence kmenů *Enterococcus faecalis* k vankomycinu a teikoplaninu nepřesahuje 1 %. Rezistence k linezolidu nebyla prokázána.

Diskuze

V současné době jsou grampozitivní bakterie významnými původci infekcí. Například u infekcí krevního řečiště Weinstein et al. uvádějí výrazné změny ve frekvenci bakteriálních patogenů, které se podílejí na etiopatogenezi těchto infekcí za posledních 20 let. Dokumentují, že k nejvýznamnějším původcům stále patří kmeny *Escherichia coli* a *Staphylococcus aureus*, současně ale zdůrazňují významný nárůst koaguláza-negativních stafylokoků (8). Další autoři dále dokladují i významnou roli enterokoků, které například ve studii Pfallerova představují 9 % ze všech bakteriálních původců, grampozitivních i gramnegativních (1, 3, 9, 10). Richards et al. ve své studii uvádějí jako nejčastější bakteriální původce těchto infekcí koaguláza-negativní stafylokoky (36 %), enterokoky (16 %) a kmeny *Staphylococcus aureus* (13 %) (11). S uvedenými údaji jsou v souladu výsledky předložené studie, dokumentující etiologickou roli stafylokoků v 32 % a enterokoků v 13 %. Vyšší podíl (20 %) koaguláza-negativních stafylokoků jako původců infekcí krevního řečiště ve FNO je pravděpodobně podmíněn vysokým počtem pacientů s febrilní neutropenií, zavedenými umělými materiály (především katétry, stenty, srdečními chlopněmi, kloubními náhradami) a dialyzovaných.

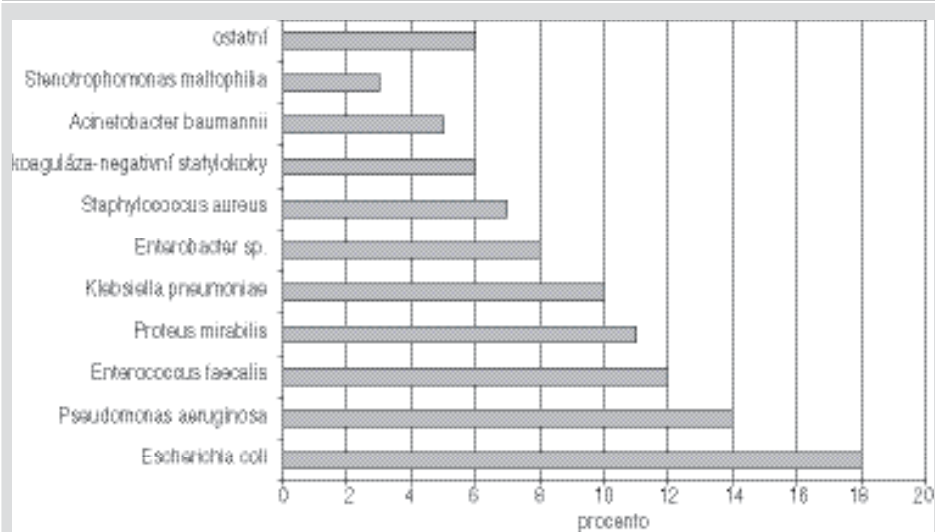
Z výše uvedených údajů vyplývá, že stafylokoky patří ke klinicky důležitým bakteriálním patogenům. Nejvýznamnějším nadále zůstává *Staphylococcus aureus*, je však nutné upozornit na stoupající význam koaguláza-negativních druhů (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus* a dalších), který je způsoben stále častější aplikací invazivních lékařských postupů, jako jsou především katetrizace, užívání shuntů, stentů, umělých náhrad a ji-

ných vyšetřovacích nebo ošetrovacích metod v souvislosti s produkcí biofilmu (tabulka 2).

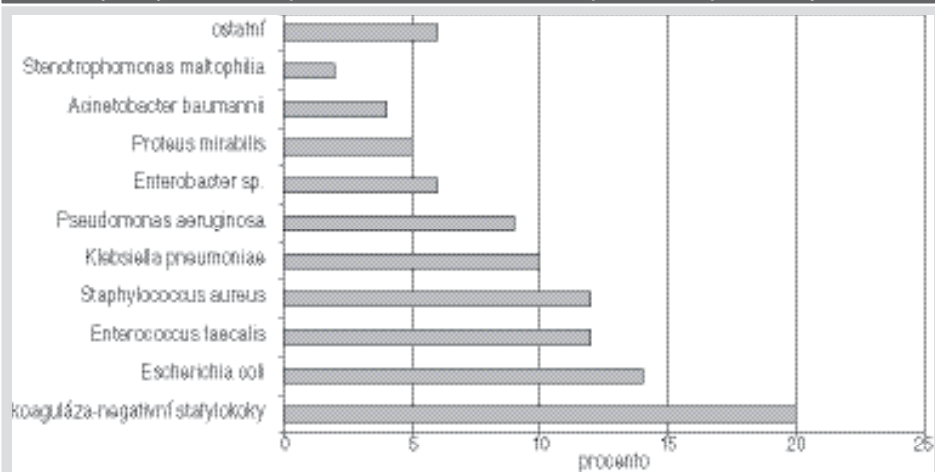
Koaguláza-negativní stafylokoky jsou součástí přirozené mikroflóry člověka, především kůže. Při jejich izolaci z jiných lokalit při infekčním stavu je nut-

né odlišit pouhou kolonizaci nebo kontaminaci bez klinického významu. I nález druhu *Staphylococcus aureus* nemusí vždy znamenat jeho patogenní působení, neboť může poměrně často kolonizovat nosní sliznici a kůži zdravého člověka. Význam stafylo-

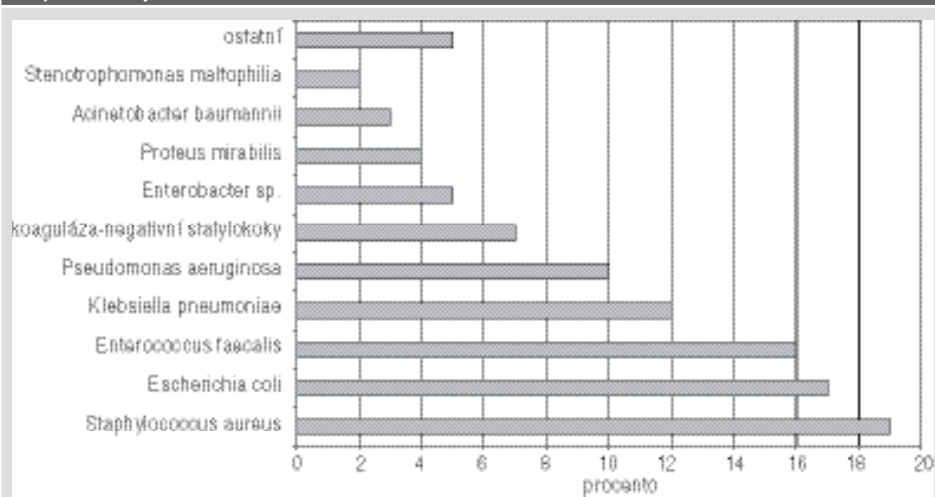
Graf 2. Nejčastější bakteriální původci uroinfekcí pacientů hospitalizovaných ve FNO



Graf 3. Nejčastější bakteriální původci infekcí krevního řečiště pacientů hospitalizovaných ve FNO



Graf 4. Nejčastější bakteriální původci infekcí v místě operačního výkonu pacientů hospitalizovaných ve FNO



koků u infekcí krevního řečiště byl hodnocen v práci Koláře et al. se závěrem, že klinická významnost byla v případě *Staphylococcus aureus* 87 %, naopak

největší podíl (90 %) pozitivních kultur z krve bez klinické souvislosti se stavem pacienta byl prokázán u koaguláza-negativních stafylokoků (12).

Tabulka 1. Rezistence *Staphylococcus aureus*, koaguláza-negativních stafylokoků a *Enterococcus faecalis* k antibiotikům ve FNO

antibiotikum	rezistence [%]		
	<i>Staphylococcus aureus</i>	koaguláza-negativní stafylokoky	<i>Enterococcus faecalis</i>
penicilin	87	92	–
oxacilin	3	42	–
ampicilin	–	–	1
ampicilin/sulbactam	2	39	1
erytromycin	16	67	58
klindamycin	14	62	–
chloramfenikol	2	19	27
tetracyklin	19	52	73
vankomycin	0	0	< 1
teikoplanin	0	< 1	< 1
ciprofloxacin	18	57	–
kotrimoxazol	14	59	–
linezolid	0	0	0

Tabulka 2. Přehled klinicky významných stafylokoků

Rod	druh	klinický význam – onemocnění
Staphylococcus	koaguláza pozitivní	• kožní infekce (furunkly, karbunkly aj.) • mastitidy • osteomyelitidy, artritidy • pneumonie • infekce krevního řečiště • infekce v místě operačního výkonu • toxikózy vyvolané kmeny s produkcí superantigenů (enterotoxinů, toxinu syndromu toxického šoku, exfoliatinů) a další
	<i>S. intermedius</i>	• nejčastější příčina infekcí psů, vzácně může způsobit infekci u člověka
koaguláza negativní	<i>S. epidermidis</i>	• jsou příčinou onemocnění především u oslabených osob a pacientů se zavedenými nebo implantovanými umělými materiály • způsobují infekce krevního řečiště, endokarditidy, infekce operačních ran a dolních močových cest u žen v případě <i>S. saprophyticus</i>
	<i>S. haemolyticus</i>	
	<i>S. hominis</i>	
	<i>S. warneri</i>	
	<i>S. lugdunensis</i>	
	<i>S. xylosus</i>	
	<i>S. simulans</i>	
	<i>S. pasteurii</i>	
	<i>S. capitis</i>	
	<i>S. saprophyticus</i>	
	<i>S. sciuri</i>	
	<i>S. lentus</i>	
	<i>S. caprae</i>	
	<i>S. vitulinus</i>	
	a další	

Tabulka 3. Možnosti léčby stafylokokových a enterokokových infekcí u hospitalizovaných pacientů

typ infekce	antibiotická léčba I. volby	antibiotická léčba II. volby (při prokázané rezistenci k lékům I. volby)
stafylokokové infekce	oxacilin event. + gentamicin kombinovaný aminopenicilin (amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbactam) event. + gentamicin	vankomycin teikoplanin linezolid quinupristin/dalfopristin
	v případě osteomyelitidy klindamycin nebo linkomycin	fluorochinolon (např. ciprofloxacin) + rifampicin v případě infikovaných kloubních a cévních náhrad
enterokokové infekce	ampicilin + gentamicin	vankomycin (mimo VRE) teikoplanin (mimo VRE) linezolid quinupristin/dalfopristin v případě kmenů <i>Enterococcus faecium</i>

K dalším gram pozitivním bakteriím se stou-pající významností patří enterokoky, které jsou nejen přirozenou mikroflórou gastrointestinálního traktu savců, ptáků, plazů a hmyzu, ale jsou běžně přítomny i ve vnějším prostředí, včetně surovin a potravin živočišného původu. Množství enterokoků ve střevním obsahu člověka se pohybuje v rozmezí $1,4 \times 10^2$ až $2,5 \times 10^8$ cfu/g (13). Enterokoky se z trávicího traktu lidí i zvířat dostávají do vnějšího prostředí, ve kterém mohou na základě své odolnosti k nepříznivým podmínkám dlouhodobě přežívat, případně se i množit. Mohou se tedy šířit na další hostitele, u nichž jsou schopny za určitých okolností vyvolat klinické onemocnění (14, 15). Hrají významnou roli jako původci nozokomiálních infekcí močového traktu, chirurgických ran a krevního řečiště, zejména u pacientů dlouhodobě hospitalizovaných, s těžkým základním onemocněním a po předchozí terapii širokospektrými antibiotiky.

Jako patogeny se stále uplatňují ve vyšší míře kmeny *Enterococcus faecalis*, v poslední době však stoupá četnost kmenů *Enterococcus faecium*. Na základě výsledků studie, hodnotící gram pozitivní původce infekcí krevního řečiště v České republice, lze dokumentovat, že v případě enterokoků se v naprosté většině jednalo o druh *Enterococcus faecalis*. Poměr *Enterococcus faecalis/Enterococcus faecium* činil 8:1. Pro porovnání tento poměr u enterokoků izolovaných z krve pacientů se stejnou diagnózou v USA činil před rokem 1990 10:1 a za období 1997–1999 již 3:1 (12, 16, 17).

Přirozená nebo získaná rezistence enterokoků k mnoha antimikrobním přípravkům představuje limitující faktor v terapii enterokokových infekcí. K velmi účinným antibiotikům patřily do nedávné doby glykopeptidy (vankomycin a teikoplanin), avšak vznik a šíření rezistence i k těmto antimikrobním léčivům omezuje jejich použití. Většina enterokokových infekcí je způsobena druhem *Enterococcus faecalis* s dobrou citlivostí k aminopenicilinům, považovaných za léky volby (event. v kombinaci s aminoglykosidovými antibiotiky). V případě izolace kmenů *Enterococcus faecium*, které jsou často rezistentní k aminopenicilinům, je nutno v terapii použít glykopeptidy. V posledních letech jsou však některé infekce vyvolány enterokoky s rezistencí k těmto přípravkům a jejich léčba může následně představovat problém, neboť výběr vhodných léků je značně omezený.

V současnosti jsou k dispozici antimikrobní přípravky s účinností na rezistentní gram pozitivní bakterie. Jedná se především o glykopeptidy, oxazolidinony a streptograminy.

Glykopeptidová antibiotika blokují syntézu peptidoglykanu buněčné stěny bakterií vazbou na postranní peptid kyseliny muramové. Účinek glykopep-

tidů je omezen na grampozitivní bakterie, protože jejich velká molekula neproniká zevní membránou gramnegativních bakterií. Vankomycin je antibiotikem užívaným k léčbě infekcí vyvolaných rezistentními grampozitivními bakteriemi nejčastěji, má ale některé významné nevýhody, především značnou toxicitu, potřebu monitorování hladin, nutnost intravenózního podávání a hrozbu narůstající rezistence. Teikoplanin se od vankomycinu liší zejména dlouhým eliminačním poločasem (90 hodin) a vazbou na plazmatické proteiny přesahující 90 %. Podává se proto v jedné denní dávce. Teikoplanin je všeobecně považován za bezpečný lék, i když incidence nežádoucích účinků dosahuje 14 % (18). Limitujícím faktorem pro glykopeptidy jsou však vankomycin-rezistentní enterokoky, které byly v podmínkách České republiky opakovaně prokázány (19–22).

Oxazolidinony představují novou třídu antibiotik s originálním mechanismem účinku, váží se na ribozomální podjednotku 50S a brání tvorbě tzv. iniciačního komplexu na počátku proteosyntézy (23). Jediným představitelem této skupiny, schváleným pro klinické použití, je linezolid. Je účinný proti grampozitivním bakteriím, včetně rezistentních kmenů (MRSA, VRE, VISA, rezistentních koaguláza-negativních stafylokoků). Ostatní antibiotika inhibující proteosyntézu (tetracykliny, aminoglykosidy, makrolidy, linkosamidy a streptograminy) zasahují až v její další fázi, v tzv. elongačním cyklu. Vznik zkřížené rezistence mezi těmito antibiotiky a linezolidem je proto nepravděpodobný. Linezolid se dobře vstřebává ze zažívacího traktu, a to nalačno i při současném podání s jídlem. Perorální formy dosahují stejně vysokých sérových hladin jako po aplikaci téhož množství nitrožilně. Doporučená dávka pro dospělé pacienty je proto stejná pro perorální i intravenózní použití, 600 mg dvakrát denně. Pokud může pacient přijímat per os, lze ho v řadě případů po přechodu na orální formu propustit časem z nemocnice.

Quinupristin/dalfopristin je směsí streptograminu B a streptograminu A, v poměru 70:30, s bak-

tericidním účinkem. Místem působení je bakteriální ribozom, kde dochází k ireverzibilní blokádě syntézy proteinů. Je vhodný k terapii infekcí způsobených rezistentními grampozitivními bakteriemi, včetně kmenů s rezistencí ke glykopeptidům, avšak druh *Enterococcus faecalis* je rezistentní (24). Obvyklé dávkování tohoto přípravku je 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti v 8hodinových intervalech.

Možnosti léčby stafylokokových a enterokokových infekcí jsou přehledně uvedeny v tabulce 3.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM6198959205.

doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FNO a LF UP v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15, Olomouc
e-mail: kolar@fnol.cz

Literatura

1. Murdoch DR, Mirrett S, Harrell LJ, Monahan JS, Reller LB. Sequential emergence of antibiotic resistance in enterococcal blood-stream isolates over 25 years. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3676–3678.
2. Petráš P. Koaguláza-negativní stafylokoky u infekcí krevního řečiště. In: Kolář M, Látl T. Antibiotická politika – vybrané kapitoly. Trios, Praha, 2002.
3. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K, and the SENTRY participants group. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: Frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1762–1770.
4. Isenberg HD. *Clinical microbiology procedures handbook*. ASM Press, Washington D.C., 2004.
5. Krieg NR, Holt JG, et al. (eds). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Vol. 1. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1994.
6. Urbášková P. Rezistence bakterií k antibiotikům – vybrané metody. Trios, Praha, 1998.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth informational supplement. NCCLS document M100-S12. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2002.
8. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584–602.
9. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: A two-year study in 16 hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 849–855.
10. Jones RN, Low DE, Pfaller MA. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 101–112.
11. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887–892.
12. Kolář M, Heinigová B, Bartoníková N, et al. Grampozitivní patogeny při infekcích krevního řečiště – multicentrická studie. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2003; 9: 244–252.
13. Gelsomino R, Vancanneyt M, Cogan TM, Swings J. Effect of raw-milk cheese consumption on the enterococcal flora of human feces. *Appl Environ Microb* 2003; 69: 312–319.
14. Hájek V, Součková A. Grampozitivní koky. In: Bednář M, Fraňková V, Schindler J, Souček A, Vávra J. *Lékařská mikrobiologie*. Marvil, Praha, 1996.
15. Votava M, a kol. *Lékařská mikrobiologie speciální*. Neptun, Brno, 2003.
16. Watanakunakorn C. Enterococci from blood cultures during 1980–1989: susceptibility to ampicillin, penicillin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 602–604.
17. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl. 2): S133–S145.
18. Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 209–222.
19. Kolář M, Vágnerová I, Kohnová I. Záchyt vankomycin - rezistentních enterokoků ve Fakultní nemocnici v Olomouci. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1997; 3: 189–191.
20. Bergerová T, Turková S. První vankomycin-rezistentní enterokoky ve FN v Plzni. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1997; 3: 287–288.
21. Hanslíková T, Burgetová D. Diskuzní příspěvek k článku „Záchyt vankomycin-rezistentních enterokoků ve Fakultní nemocnici v Olomouci“. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1997; 9: 256.
22. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS interactive database access. National Institute of Public Health and Environment, Bilthoven, (www.earss.rivm.nl).
23. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3251–3255.
24. Hill RLR, Smith CT, Seyed-Akhavani M, et al. Bactericidal and inhibitory activity of quinupristin/dalfopristin against vancomycin- and gentamicin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (Suppl A): 23–28.