

Vliv antibiotické léčby na vývoj bakteriální rezistence

Milan Kolář¹, Karel Urbánek², Vojtěch Hanulík¹, Vladimíra Vojtová²

¹Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

²Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

V přehledném sdělení je diskutována otázka odolnosti bakterií k účinku antibiotik z pohledu antimikrobní léčby. Jsou uvedeny nejdůležitější fenotypy bakteriální rezistence, včetně reálných příkladů vývoje četnosti vybraných rezistentních bakteriálních kmenů ve Fakultní nemocnici Olomouc. Na základě uvedených údajů jsou formulovány zásady antibiotické léčby.

Klíčová slova: bakterie, rezistence, antibiotika.

Influence of antibacterial treatment on the development of bacterial resistance

The review deals with a question of bacterial resistance to antibiotics. Most important phenotypes of the bacterial resistance are described, including the real examples of the important pathogens' resistance development in the University Hospital in Olomouc, Czech Republic. On the basis of these data, the principles of antibacterial treatment are stated.

Key words: bacteria, resistance, antibiotics.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(4): 181–183

Nedílnou součástí léčby bakteriálních infekcí je aplikace antibiotik, která jsou používána v klinické praxi téměř 70 let. Za tuto dobu bylo vyvinuto a zavedeno do klinického používání množství jednotlivých antimikrobních přípravků, ale přes tuto skutečnost antibiotická léčba nadále představuje problém. Dokonce lze tento problém považovat za jeden z nejzávažnějších v současné medicíně, a to z důvodu stoupající odolnosti bakteriálních patogenů k účinku antibiotik a s tím souvisejícího vzestupu morbidity a mortality, včetně ekonomických nákladů. V odborné literatuře je k dispozici celá řada prací, dokumentujících vyšší mortalitu infekcí, pokud jsou způsobeny multirezistentními bakteriálními kmeny. Například Luna, et al. uvádějí u pacientů s ventilátorovou pneumonií 38 % mortalitu v případě aplikace účinných antibiotik a 91 % u pacientů léčených antibiotiky, proti kterým byly vyvolávající bakterie rezistentní (1).

Přestože je problematika rezistence bakterií k antimikrobním přípravkům velice rozsáhlá, lze definovat vybrané fenotypy rezistence, které významně limitují možnosti antibiotické léčby a představují velké riziko pro pacienty, především v intenzivní péči. Mezi tyto fenotypy lze zařadit:

- enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, především typu ESBL, AmpC a nově i karbapenemáz,
- enterobakterie s rezistencí k fluorochinolonom,
- kmeny *Pseudomonas aeruginosa* s rezistencí k beta-laktamovým antibiotikům,

aminoglykosidům, fluorochinolonom a karbapenemům,

- methicilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus*.

Nejčastějším mechanismem odolnosti enterobakterií k beta-laktamovým antibiotikům je produkce enzymů, které jsou obecně označovány jako beta-laktamázy. Velkou pozornost zasluhují zejména širokospektré beta-laktamázy typu ESBL a AmpC, jejichž počet se neustále zvyšuje. Šíření enterobakterií produkujících širokospektré beta-laktamázy se odráží i ve výsledcích sledovaných v České republice v rámci EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). Například v případě *Escherichia coli* se rezistence k cefalosporinům III. generace zvýšila z 2 % v roce 2005 na 10 % v roce 2008, u *Klebsiella pneumoniae* došlo ve stejném období k nárůstu počtu rezistentních izolátů z 32 % na 48 % (2). Je nutné zdůraznit, že výskyt širokospektrých beta-laktamáz u patogenních bakterií je klinicky velmi významný z důvodu rizika selhání antibiotické léčby a související vyšší morbidity a mortality infekcí vyvolaných bakteriálními kmeny s uvedenými fenotypy rezistence. Například Kang, et al. zjistili signifikantně vyšší selhání iniciační antibiotické léčby (73 %) u pacientů se spontánní bakteriální peritonitidou způsobenou ESBL-pozitivními kmeny v porovnání s peritonitidou ESBL-negativní etiologie (17 %) (3). Pai, et al. ve své práci dokumentují vysoké procento selhání léčby cefalosporiny III. gene-

race u septických pacientů s etiologickou rolí AmpC-pozitivních kmenů *Klebsiella pneumoniae* (4). Tumbarello, et al. uvádějí 60 % mortalitu u sepsí způsobených ESBL-pozitivními enterobakteriemi v případě neadekvátní antibiotické léčby, v porovnání s 19 % v případě aplikace účinných antibiotik (5). Klinickou významnost problému enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz dokumentuje graf 1, z něhož je zřejmý vzestup rezistence *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* k cefalosporinům III. generace ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL) za období 10 let.

Alarmující vzestup odolnosti enterobakterií je dokumentován i v případě fluorochinolonom. Z údajů EARSS pro ČR vyplývá, že rezistence *Escherichia coli* se zvýšila z 20 % v roce 2005 na 26 % v roce 2008 a u kmenů *Klebsiella pneumoniae* z 38 % v roce 2005 na 52 % v roce 2009 (2). Údaje v grafu 2 dokladují vývoj četnosti ciprofloxacin-rezistentních kmenů *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* ve FNOL v letech 2000 až 2009. I v tomto případě je zřejmý výrazný nárůst odolnosti uvedených species k fluorochinolonom, což samozřejmě limituje možnosti antibiotické léčby, např. v případě sekvenčního postupu a změny z parenterální aplikace antimikrobního léčiva na perorální. Současně je nutné zdůraznit, že i v případě rezistence bakteriálních patogenů k fluorochinolonom je popsán vztah k vyšší morbiditě a mortalitě. Například Fuller, et al. ve svém přehledném sdělení zdokumentovali celkem 20 případů selhání iniciační antibioterapie fluorochinolony (ciprofloxacin, levofloxacin)

v léčbě respiračních infekcí způsobených kmeny *Streptococcus pneumoniae*, přičemž čtyři případy skončily úmrtím pacienta (6).

Selhání antibiotické léčby v souvislosti s rezistencí k antimikrobním přípravkům je dokumentováno i v případě *Pseudomonas aeruginosa*. Micek, et al. uvádějí 31 % mortalitu sepsí s etiologickou rolí *Pseudomonas aeruginosa* v případě neadekvátní antibiotické léčby v porovnání s 18 % mortalitou u pacientů s adekvátní antibioterapií, resp. účinnou na patogenní kmeny *Pseudomonas aeruginosa* (7). Výsledky EARSS dokumentují vysokou úroveň rezistence tohoto species k antimikrobním přípravkům. Během let 2005 až 2008 se rezistence k ceftazidimu pohybovala od 31 % do 44 %, k fluorochinolonům v rozmezí 43 % až 48 % a u karbapenemů od 29 % do 36 % (2). Graf 3 dokumentuje vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k vybraným antibiotikům ve FNOL v období 2000 až 2009.

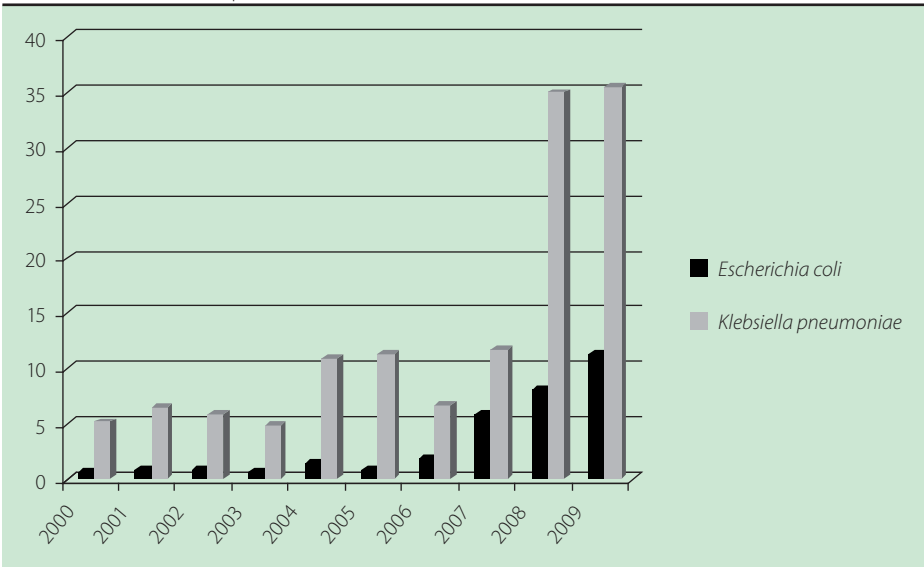
Nelze opomenout methicilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus* (MRSA), které jsou rovněž asociovány s vyšší mortalitou. Rello, et al. popisují 86 % mortalitu u pacientů s ventilátorovou pneumonií s etiologickou rolí MRSA v porovnání s 12 % v případě methicilin-citlivých izolátů *Staphylococcus aureus* (8). Údaje o četnosti MRSA na základě výsledků v EARSS a ve FNOL uvádí tabulka 1. Z předložených údajů je zřejmé, že četnost MRSA je ve FNOL v porovnání s průměrnými hodnotami v ČR nižší.

Z výše uvedených údajů vyplývá skutečnost vzestupu odolnosti bakterií k účinku antibiotik, především v případě enterobakterií, a je zřejmá stoupající možnost selhání antibioterapie. Řešení této situace vyžaduje dodržování racionální antibiotické léčby, jejíž základní principy lze definovat následujícími body (9):

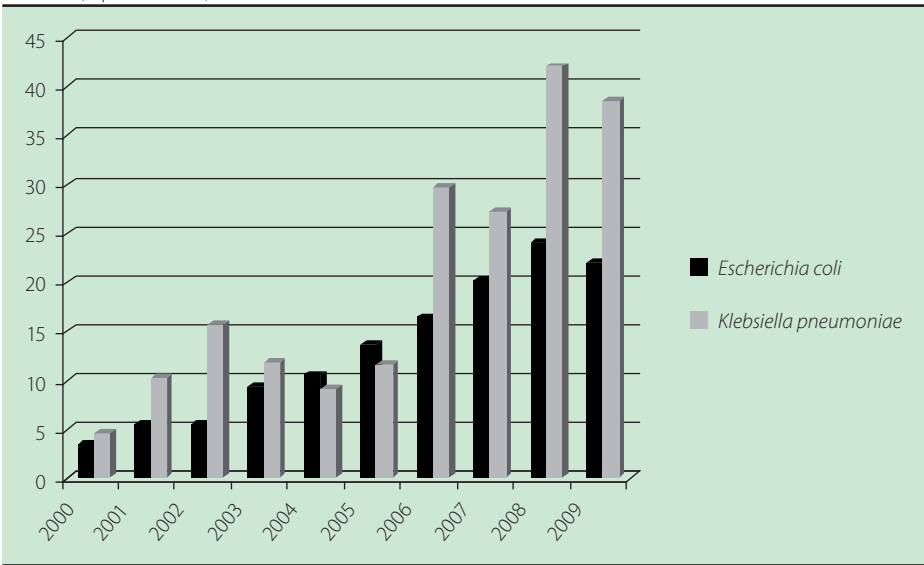
Tabulka 1. Výskyt MRSA v ČR a ve FNOL v období 2000–2009

Rok	Četnost kmenů MRSA [%]	
	ČR dle EARSS	FNOL
2000	4	1
2001	6	2
2002	6	2
2003	6	1
2004	9	2
2005	13	6
2006	12	7
2007	13	2
2008	14	3
2009	data nejsou k dispozici	

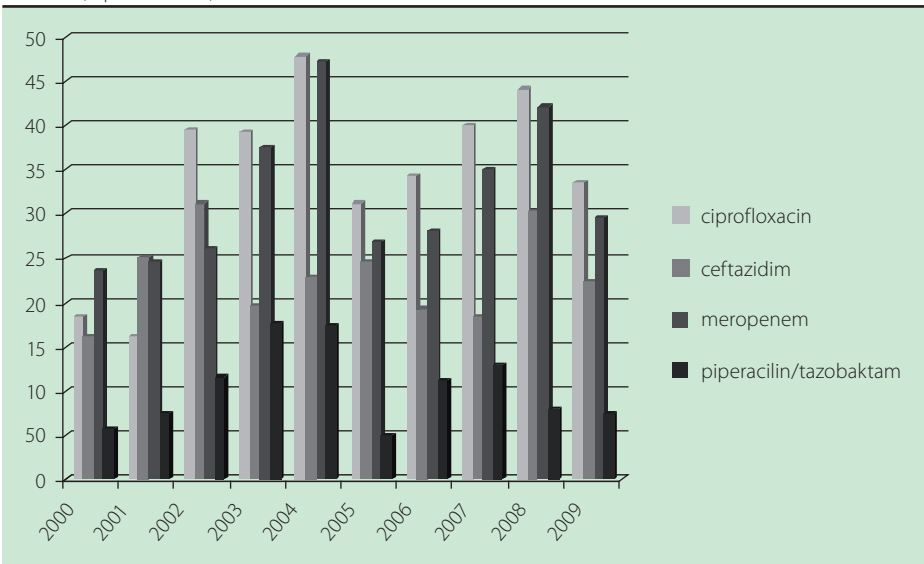
Graf 1. Vývoj rezistence *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* k cefalosporinům III. generace ve FNOL v letech 2000 až 2009 (v procentech)



Graf 2. Vývoj rezistence *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* k ciprofloxacinu ve FNOL v letech 2000 až 2009 (v procentech)



Graf 3. Vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k vybraným antibiotikům ve FNOL v letech 2000 až 2009 (v procentech)



Tabulka 2. Spotřeba antimikrobních přípravků ve FNOL v období 2005–2009

	2005		2006		2007		2008		2009	
ATB skupina	[DDD]	[%]	[DDD]	[%]	[DDD]	[%]	[DDD]	[%]	[DDD]	[%]
kombinované peniciliny	113 150	54,1	118 175	55,9	82 515	43,9	81 584	44,5	83 998	44,6
fluorochinolony	15 261	7,3	14 942	7,1	15 365	8,2	16 614	9,1	13 231	7,0
karbapenemy	2 189	1,1	1 434	0,7	2 483	1,3	3 422	1,9	4 832	2,6
cefalosporiny I. generace	2 980	1,4	4 199	2,0	4 537	2,4	4 110	2,2	4 268	2,3
cefalosporiny II. generace	13 397	6,4	13 365	6,3	15 455	8,2	15 621	8,5	13 926	7,4
cefalosporiny III. generace	4 712	2,3	5 270	2,6	6 377	3,4	5 758	3,1	4 342	2,3
aminoglykosidy	8 184	3,9	8 338	3,9	9 897	5,3	9 525	5,2	10 695	5,7
linkosamidy	3 972	1,9	3 955	1,9	3 479	1,9	2 413	1,3	3 635	1,9
glykopeptidy	2 298	1,1	2 368	1,1	3 939	2,1	3 549	1,9	3 234	1,7

DDD – počet definovaných denních dávek, % – procentuální podíl uvedené ATB skupiny z celkové spotřeby antibiotik za příslušný rok

- Znalosti o mikrobiálním osídlení místa infekce.
- Znalosti o mikrobech, které se při postižení daného orgánu či systému nejčastěji uplatňují.
- Informace o epidemiologické situaci v konkrétní epidemiologické jednotce.
- Informace o rezistenci nejčastějších a nejdůležitějších bakteriálních patogenů v konkrétní epidemiologické jednotce, včetně jejího vývoje.
- Znalosti o farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech antibiotik (spektrum účinku, typ účinku, biologická dostupnost, průnik do tkání, možné nežádoucí účinky atd.).
- Znalosti o pacientovi (věk, funkce ledvin a jater, alergická predispozice, předcházející antibiotická léčba, délka hospitalizace a další).

Důležitým východiskem je rovněž analýza spotřeby antibiotik v konkrétní epidemiologické jednotce. Tabulka 2 dokumentuje spotřebu vybraných skupin antimikrobních léčiv ve FNOL za období pěti let (2005–2009). Z údajů vyplývá, že struktura spotřeby, resp. selekční tlak anti-

biotik, nejsou zcela úměrné vývoji bakteriální rezistence. Je to patrné například v případě fluorochinolonů u nichž nedochází ke zvyšování jejich relativní spotřeby, přičemž četnost rezistentních bakteriálních kmenů se ve FNOL zvýšila. Stejný závěr lze učinit v případě cefalosporinů III. generace. Je tedy zřejmé, že vedle selekčního tlaku antibiotik se v šíření bakteriální rezistence uplatňují i další faktory, a to klonální šíření rezistentních bakteriálních kmenů a mobilní genetické elementy (plazmidy, transpozony a inserční sekvence). Lze předpokládat, že tyto možnosti šíření bakteriální rezistence budou mít stále větší význam.

Podpořeno grantem IGA č. 9950-3
a výzkumným záměrem MSM6198959205.

Literatura

1. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676–685.
2. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. <http://www.rivm.nl/earss>.
3. Kang CI, Sung HK, Park WB, et al. Clinical outcome of bacteremic spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Korean J Intern Med* 2004; 19: 160–165.

4. Pai H, Kang CI, Byeon JH, et al. Epidemiology and clinical features of bloodstream infections caused by AmpC-type-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3720–3728.
5. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1987–1994.
6. Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 118–121.
7. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1306–1311.
8. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1545–1549.
9. Kolář M, Látal T, Čermák P. Klinicko-mikrobiologické podklady racionální antibiotické léčby. *Trios*, 2002.

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie LF UP a FN
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
kolar@fnol.cz