

Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou

Miroslava Htoutou Sedláková¹, Vladimíra Vojtová², Vojtěch Hanulík¹, Hana Suchánková², Milan Kolář¹

¹Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci a FN Olomouc

²Ústav klinické farmakologie LF UP v Olomouci

Cílem předložené studie byla analýza vývoje rezistence klinicky nejdůležitějších enterobakterií v souvislosti se selekčním tlakem vybraných antibiotických skupin. Hodnotili jsme vývoj rezistence *K. pneumoniae* (celkem 31 627 kmenů), *E. coli* (55 727 kmenů), *E. cloacae* (3 251 kmenů) a *P. mirabilis* (13 751 kmenů) ve vztahu ke spotřebě cefalosporinů 3. a 4. generace, fluorochinolonů a piperacilin/tazobaktamu v letech 2000–2010 ve Fakultní nemocnici Olomouc. Zjistili jsme, že rezistence enterobakterií k piperacilin/tazobaktamu se zvyšuje v závislosti na spotřebě tohoto antibiotika. Naopak rezistence k cefalosporinům 3. a 4. generace a fluorochinolonům se zvyšuje, přestože dochází ke snižování jejich spotřeby. Odolnost enterobakterií k těmto antibiotikům je zřejmě natolik výrazná, že ani omezení jejich spotřeby nevedlo k jejímu poklesu. Je nutné vzít v úvahu možnost, že selekční tlak antibiotik, jakožto faktor šíření bakteriální rezistence, se dostává do pozadí a hlavní roli přebírají rekombinační procesy a přenos transferabilních genetických elementů.

Klíčová slova: rezistence, *Enterobacteriaceae*, antibiotika, fluorochinolony, cephalosporiny, piperacilin/tazobaktam, selekční tlak.

Resistance of *Enterobacteriaceae* to selected antibiotics in relation to their consumption

The aim of the present study was to analyse the development of resistance of clinically most relevant *Enterobacteriaceae* in association with the selection pressure of selected antibiotic groups. We evaluated the development of resistance of *K. pneumoniae* (a total of 31,627 strains), *E. coli* (55,727 strains), *E. cloacae* (3,251 strains) and *P. mirabilis* (13,751 strains) in relation to the consumption of third- and fourth-generation cephalosporins, fluoroquinolones, and piperacilin/tazobactam at the Olomouc University Hospital in the years 2000 to 2010. The resistance of *Enterobacteriaceae* to piperacilin/tazobactam was found to increase depending on the consumption of this antibiotic. By contrast, their resistance to third- and fourth-generation cephalosporins and fluoroquinolones increases despite a reduction in their consumption. The resistance of *Enterobacteriaceae* to these antibiotics is likely to be so significant that even a reduction in their consumption has not resulted in its decrease. The possibility has to be taken into account that the selection pressure of antibiotics, as a factor of spread of bacterial resistance, has moved to the background, and recombinant processes and transferable genetic elements are beginning to play the major role.

Key words: resistance, *Enterobacteriaceae*, antibiotics, fluoroquinolones, cephalosporins, piperacilin/tazobactam, selection pressure.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(2): 61–66

Úvod

Zástupci čeledi *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* aj.) jsou významnými původci infekcí močového traktu, krevního řečiště, operačních ran a také nozokomiálních pneumonií. K léčbě infekcí způsobených těmito bakteriemi se často používají beta-laktamová antibiotika, mnohdy ve výhodné kombinaci s aminoglykosidy, v některých případech také s fluorochinolony.

Beta-laktamová antibiotika jsou největší a také nejčastěji aplikovanou skupinou antimikrobních léčiv v praxi. Jsou to účinná antibiotika, která jsou pro své výhodné vlastnosti, jako jsou baktericidní účinek a minimální toxicita, velmi často podávány u komunitních i nozokomiálních infekcí. Mají široké spektrum účinku zahrnující grampozitivní i gramnegativní bakterie. Strukturálním základem všech zástupců je čtyřčlenný beta-laktamový kruh, který podmiňuje antibakteriální účinek této skupiny. Na podkladě odlišností molekulárních struktur, které jsou navázány na aktivní místo, jsou definovány

4 základní skupiny, a to peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy a karbapenemy. V souvislosti s masivním používáním těchto antibiotik však došlo k výraznému rozšíření bakteriálních mechanismů, podmiňujících odolnost k účinku beta-laktamovým antibiotik. Nejdůležitějším mechanismem rezistence k beta-laktamovým antibiotikům jsou širokospektré beta-laktamázy typu ESBL (patříci do skupiny 2B podle schématu Jacobyho, Bushové a Medeiros a třídy A podle Amblera), které hydrolyzují peniciliny, cefalosporiny všech generací kromě cefamycinů, monobaktamy a které jsou inaktivovány inhibitory beta-laktamáz, a typu AmpC (zařazované do skupiny 1 a třídy C), které oproti ESBL neúčinkují na cefepim a nejsou inaktivovány inhibitory beta-laktamáz (3, 4). Dnes je již identifikováno přes 890 typů beta-laktamáz a přes 150 typů širokospektrých beta-laktamáz typu ESBL (5–7). V současnosti pozorně sledovanými širokospektrými beta-laktamázy jsou metalo-beta-laktamázy (MBL) a serinové karbapenemázy, působící kromě penicilinů a cefalosporinů všech generací i na karbapenemy. Dalšími mechanismy bakteri-

ální rezistence k beta-laktamovým antibiotikům jsou změny cílového místa, tedy PBP (typické pro grampozitivní bakterie, např. v případě methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus*), a snížení propustnosti bakteriální stěny, popř. eflux antibiotika z bakteriální buňky.

Fluorochinolony jsou rovněž velmi oblíbenou skupinou antibiotik z důvodu jejich širokého spektra účinku, velké biologické dostupnosti při perorálním podání a dobré snášenlivosti. Bohužel je to také skupina léčiv, k níž vzniká rezistence, která bývá zkřížená a může se vyvinout někdy již v průběhu léčby (8).

Výše zmíněné antimikrobiální přípravky mají tu neblahou vlastnost, že jejich podání vytváří selekční tlak podmiňující šíření antibiotické rezistence. Kromě selekčního tlaku se na růstu bakteriální rezistence podílejí i rekombinační procesy a horizontální, klonální šíření. Zatímco selekční tlak je možné zmírnit racionální antibiotickou politikou a klonální šíření rezistentních kmenů dodržováním hygienicko-epidemiologických pravidel, transfer mobilních elementů mezi bak-

Tabulka 1. Počty hodnocených kmenů jednotlivých species ve studii

druh/rok	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	celkem
<i>K. pneumoniae</i>	1 567	1 658	2 103	2 583	3 034	2 983	3 032	3 408	3 569	3 869	3 821	3 1627
<i>E. coli</i>	5 065	4 958	4 927	4 888	5 132	5 548	5 807	4 306	4 590	5 159	5 347	55 727
<i>E. cloacae</i>	146	161	125	248	252	264	287	415	452	396	505	3 251
<i>P. mirabilis</i>	1 473	1 282	1 275	1 406	1 347	1 296	1 158	1 027	1 026	1 218	1 243	13 751
celkem	8 251	8 059	8 430	9 125	9 765	10 091	10 284	9 156	9 637	10 642	10 916	104 356

Tabulka 2. Vývoj rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům ve FNOL v období 2000–2010 v procentuálním vyjádření

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
CPR	KLPN	18	22	19	14	14	16	11	20	42	39	41
	ESCO	4	4	2	2	2	3	4	10	11	12	12
	ENCL	15	18	22	21	24	15	15	22	30	23	35
	PRMI	4	6	2	2	2	2	2	2	2	2	2
CTX	KLPN	5	7	6	5	11	12	8	14	38	37	39
	ESCO	1	1	1	1	1	1	2	7	9	11	11
	ENCL	10	18	23	23	24	18	17	24	29	23	35
	PRMI	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1
CTZ	KLPN	5	7	6	7	12	17	24	24	42	37	40
	ESCO	1	1	1	1	2	2	3	8	10	11	11
	ENCL	6	18	23	26	24	19	17	26	30	23	35
	PRMI	2	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1
CPM	KLPN	NT	5	4	3	4	3	2	11	34	30	36
	ESCO	NT	1	0	0	1	0	1	6	8	10	10
	ENCL	NT	8	5	1	4	1	2	2	6	8	5
	PRMI	NT	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
MER	KLPN	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	ESCO	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	ENCL	0	3	0	2	0	2	1	1	1	1	0
	PRMI	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
PPT	KLPN	12	19	13	10	11	12	23	31	41	40	43
	ESCO	1	2	2	2	2	2	3	9	9	12	12
	ENCL	7	13	27	17	16	10	9	20	29	23	35
	PRMI	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
OFL	KLPN	6	8	15	10	10	11	29	28	30	36	38
	ESCO	3	5	5	8	10	13	15	19	22	21	23
	ENCL	3	6	5	2	3	4	3	6	7	6	15
	PRMI	11	14	14	17	19	17	22	29	33	34	35
CIP	KLPN	5	10	17	13	10	13	31	30	46	40	42
	ESCO	4	6	6	10	11	14	17	22	26	23	26
	ENCL	2	6	5	1	4	4	2	7	9	6	17
	PRMI	7	16	17	20	18	16	23	29	36	37	39

CPR – cefoperazon; CTX – cefotaxim; CTZ – ceftazidim; CPM – cefepim; MER – meropenem; PPT – piperacilin/tazobaktam; OFL – ofloxacin; CIP – ciprofloxacin; KLPN – *Klebsiella pneumoniae*; ESCO – *Escherichia coli*; ENCL – *Enterobacter cloacae*; PRMI – *Proteus mirabilis*; NT – netestováno

teriálními kmeny i druhy nelze v klinické praxi příliš ovlivnit. Z toho důvodu je důležité zjišťovat, o jaký mechanismus šíření rezistence se jedná, aby mohl být použit účinný nástroj jejího omezování.

Cílem této práce je analyzovat vývoj odolnosti enterobakterií k vybraným beta-laktamovým antibiotikům a fluorochinolonom

ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL) a zhodnotit vliv selekčního tlaku těchto antibiotik.

Metodika

Soubor bakteriálních kmenů

V období 1. 1. 2000–31. 12. 2010 byly retrospektivně hodnoceny vybrané druhy enterobakterií

(*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* a *Proteus mirabilis*). Bakteriální kmeny byly izolovány z klinického materiálu (krev, stolice, moč, jiné tělní tekutiny a exsudáty, materiál z dolních cest dýchacích, punkáty, intravaskulární katétry, dialýzát apod.) pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL). Výběr kmenů byl

Tabulka 3. Absolutní roční spotřeba vybraných antibiotik vyjádřená jako definované denní dávky (DDDatb) a relativní roční spotřeba antibiotik (RDDDatb) ve FNOL ve sledovaném období

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Cefalosporiny 3. a 4. generace	DDDatb	3 725,50	4 925,00	4 742,40	6 065,90	6 447,30	5 504,60	6 019,45	5 981,00	5 886,13	4 417,88	4 640,00
	RDDDatb	1,01	1,34	1,32	1,57	1,66	1,52	1,74	1,69	1,65	1,27	1,35
Fluorochinolony	DDDatb	13 056,50	14 515,40	14 092,80	15 887,60	13 411,90	16 246,20	14 941,70	15 344,60	16 614,40	13 228,50	11 267,10
	RDDDatb	3,54	3,96	3,92	4,12	3,46	4,47	4,31	4,33	4,65	3,81	3,28
Piperacilin / tazobaktam	DDDatb	1 715,20	1 703,60	968,40	1 563,60	1 744,50	2 461,60	1 692,80	2 643,50	2 590,77	3 873,13	4 049,81
	RDDDatb	0,46	0,46	0,27	0,41	0,45	0,68	0,49	0,75	0,73	1,11	1,18

realizován tak, že od jednoho pacienta byl zařazen vždy jen jeden kmen daného druhu, který byl izolován z příslušného materiálu jako první v časovém intervalu 90 dní. K identifikaci byly použity standardní mikrobiologické postupy za pomoci Enterotestu16 (Erbaachema s.r.o.), ve vybraných případech automatizovaný systém Phoenix (Becton Dickinson) a systém MALDI-TOF.

Stanovení citlivosti k antimikrobním přípravkům

Citlivost k antibiotikům byla stanovena standardní diluční mikrometodou podle kritérií EUCAST (9). Referenční kmeny *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218 a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 sloužily k protokolované kontrole kvality. K fenotypové detekci širokospektrých beta-laktamáz byly použity příslušné fenotypové testy a výsledky byly v případě potřeby konfirmovány průkazem genů kódujících uvedené enzymy (10, 11).

Spotřeba antibiotik

Vlastní hodnocení aplikace antimikrobních přípravků, resp. jejich selektivního tlaku, bylo hodnoceno podle spotřeby antibiotik ve FNOL v období 2000–2010. Definované denní dávky pro jednotlivá antibiotika byly vyjádřeny v absolutní (celkové) roční spotřebě (DDDatb) na základě ATC/DDD klasifikace (12). Relativní roční spotřeba antibiotik (RDDDatb) byla určena jako počet definovaných denních dávek na 100 ošetřovacích dnů/lůžkodnů podle následujícího vzorce: $RDDDatb = (DDDatb \times 100) / \text{počet lůžkodnů}$ (13).

Vztah mezi četností kmenů rezistentních k danému antibiotiku a spotřebou antibiotik potenciálně vykazujících selektivní tlak byl analyzován lineární regresní analýzou pomocí Spearmanovy korelace. Statistická významnost byla stanovena pro $p < 0,05$.

Výsledky

Celkově bylo ve sledovaném období vyhodnoceno 104 356 izolátů čeledi *Enterobacteriaceae*, počty jednotlivých species jsou uvedeny v tabulce 1.

Vývoj bakteriální rezistence k vybraným antibiotikům je dokumentován v tabulce 2. Uvedené údaje ukazují významný nárůst rezistence uvedených enterobakterií k cefalosporinům 3. generace a k piperacilin/tazobaktamu za posledních deset let s výjimkou *Proteus mirabilis*. V roce 2010 dosáhl podíl rezistentních kmenů *Klebsiella pneumoniae* zhruba 40% hranici u cefalosporinů 3. generace a 43% u piperacilinu s tazobaktamem. V případě druhu *Escherichia coli* byl rovněž zaznamenán signifikantní nárůst rezistence ke zmiňovaným antibiotikům. U druhů *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli* je tento negativní trend vzestupu rezistence dokumentován i v případě cefalosporinů 4. generace. Naopak k meropenemu si enterobakterie zachovávají rezistenci velmi nízkou (0–3%).

Z výsledků je zřejmá také zvyšující se rezistence vybraných species k fluorochinolonom. U druhu *Klebsiella pneumoniae* v roce 2010 dosáhla 38–42%. Rovněž *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis* vykazují nárůst rezistence z 3–11% v roce 2000, na 23–39% v roce 2010.

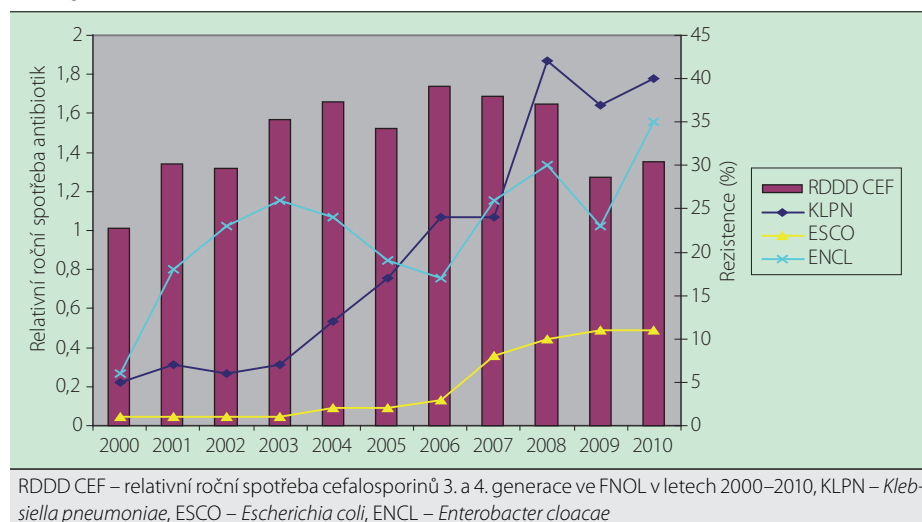
Spotřeba sledovaných antimikrobních přípravků je uvedena v tabulce 3. Z výsledků je patrné, že spotřeba cefalosporinů 3. a 4. generace se mezi lety 2000–2006 zvyšovala, v roce 2006 dosáhla vrcholu a poté se postupně snižila.

Podobnou křivku vykazuje i roční spotřeba fluorochinolonů, kdy nejvyšších hodnot bylo dosaženo mezi lety 2005–2008. Snižování spotřeby daných antibiotik bylo dosaženo restriktivní politikou antibiotického střediska FNOL, jakožto jedním z nástrojů omezování bakteriální rezistence. V případě piperacilin/tazobaktamu je zřejmá plynule se zvyšující spotřeba, která v roce 2010 dosáhla více než dvojnásobné hodnoty ve srovnání se stavem před 10 lety.

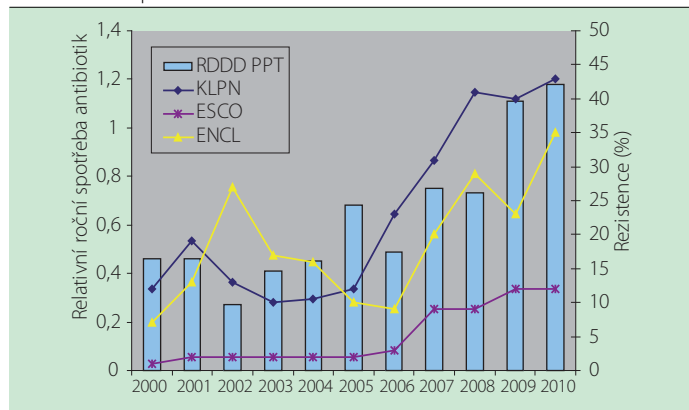
Pro lepší názornost je vývoj rezistence sledovaných enterobakterií k vybraným antimikrobním přípravkům v souvislosti se selektivním tlakem dokumentován v grafech 1–3.

V rámci hodnocení selektivního tlaku byla testována závislost vývoje rezistence uvedených enterobakterií vůči ciprofloxacinu na spotřebě fluorochinolonů, rezistence vůči ceftazidimu na spotřebě cefalosporinů 3. a 4. generace a rezistence vůči piperacilin/tazobaktamu na spotřebě tohoto antibiotika a na spotřebě cefalosporinů 3. a 4. generace. Statisticky signifikantní závislost byla zjištěna u spotřeby piperacilin/tazobaktamu a rezistence *Klebsiella pneumoniae* ($r = 0,81$; $p = 0,01$) a *Escherichia coli* ($r = 0,82$; $p = 0,01$) vůči tomuto antibiotiku. Nesignifikantní pozitivní korelace byly nalezeny u rezistence *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli* pro ostatní anti-

Graf 1. Vývoj rezistence vybraných enterobakterií k ceftazidimu ve vztahu ke spotřebě cefalosporinů 3. a 4. generace ve FNOL v letech 2000–2010

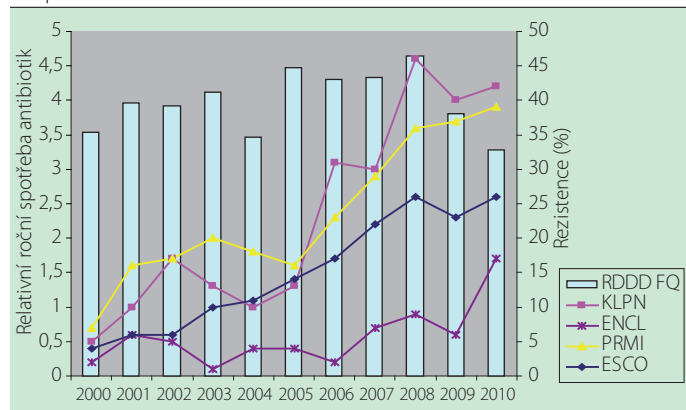


Graf 2. Vývoj rezistence vybraných enterobakterií k piperacilin s tazobaktamem ve vztahu ke spotřebě tohoto antibiotika ve FNOL v letech 2000–2010



RDDDT PPT – relativní roční spotřeba piperacilin/ tazobaktamu ve FNOL v letech 2000–2010

Graf 3. Vývoj rezistence vybraných enterobakterií k ciprofloxacinu ve vztahu ke spotřebě fluorochinolonů ve FNOL v letech 2000–2010



RDDDT FQ – relativní roční spotřeba fluorochinolonů ve FNOL v letech 2000–2010, PRMI *Proteus mirabilis*

biotika. U *Enterobacter cloacae* byly shledány pozitivní korelace pro rezistenci vůči ceftazidimu a spotřebu cefalosporinů 3. a 4. generace a pro rezistenci a spotřebu u piperacilin/tazobaktamu, naopak negativní pro rezistenci vůči ciprofloxacinu a spotřebu fluorochinolonů, avšak ani v jednom případě nebyly statisticky významné.

Uvedené výsledky dávají jasný závěr, že rezistence k cefalosporinům 3. a 4. generace a fluorochinolonům u enterobakterií se nadále zvyšuje, přestože dochází ke snižování spotřeby těchto antibiotik. Rezistence ke kombinaci piperacilin/tazobaktam se rovněž zvyšuje a je signifikantně závislá na spotřebě tohoto antibiotika.

Diskuze

Rezistence gramnegativních bakterií k širokospektrým penicilinům a cefalosporinům je v současnosti tak vysoká, že ztráta účinnosti této významné skupiny léčiv je reálnou a aktuální hrozbou. Kolářova studie z roku 2006 dokumentuje 39% prevalenci ESBL-pozitivních kmenů *Klebsiella pneumoniae* na jednotkách intenzivní péče (JIP) v České republice (14). V roce 2011 na Klinice anesteziologie a resuscitace FNOL dosáhl podíl rezistence k cefalosporinům 3. generace u tohoto druhu již 60% (nepublikované údaje). Rezistence ke kombinaci piperacilin/tazobaktam činila 63% a k fluorochinolonům dokonce 67% (nepublikované údaje). Z tohoto důvodu je potřeba analyzovat vývoj rezistence na regionální úrovni a přizpůsobovat danému trendu i aplikaci antibiotik.

Lékem první volby u infekcí způsobených enterobakteriemi rezistentními k širokospektrým cefalosporinům jsou karbapenemy, ke kterým v České republice stále zůstává zachována téměř 100% citlivost. V letech 2009–2010 činila prevalence meropenem-rezistentních enterobakterií ve FNOL pouhých 0,07% (15). Nicméně v důsledku zvýšené aplikace karbapenemů při

léčbě infekcí vyvolaných ESBL- a AmpC-pozitivními původci můžeme očekávat, že odolnost se i k této skupině léčiv bude zvyšovat. V newyorské studii bylo prokázáno, že restrikcí podávání cefalosporinů došlo sice k 71% snížení výskytu ceftazidim-rezistentních kmenů *Klebsiella pneumoniae* na JIP, ale nežádoucím důsledkem zvýšeného užívání karbapenemů byl 69% nárůst imipenem-rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* (16).

V minulých dvou desetiletích bylo provedeno více prací, zkoumajících vztah mezi spotřebou antimikrobních přípravků a vývojem antibiotické rezistence. Studie Koláře, et al., která se zabývala vývojem rezistence u gramnegativních bakterií v letech 1994–1998 a hodnotila její vztah ke spotřebě různých antibiotických skupin, prokázala statisticky významnou korelaci mezi vývojem bakteriální rezistence a spotřebou cefalosporinů a fluorochinolonů (17). Studie autorského kolektivu Urbánek, et al., která byla prováděna mezi lety 1997–2005, potvrzuje pozitivní korelaci mezi výskytem ESBL-pozitivních izolátů *Klebsiella pneumoniae* a spotřebou cefalosporinů 3. generace (18). Z těchto i jiných případů lze spatřovat potvrzení široce přijímané hypotézy selekčního tlaku a jeho vlivu na vzrůstající odolnost k antimikrobním přípravkům. Nicméně jiné, pozdější studie nepotvrzují přímý vztah mezi spotřebou daného antibiotika a bakteriální rezistencí. Dvouletá Hallerova studie, probíhající v letech 2003–2004, prokázala signifikantní korelaci mezi použitím cefalosporinů 2. generace a zvyšující se prevalencí kmenů *Enterobacter spp.* rezistentních k cefalosporinům 3. generace (19). Avšak v případě přímého vztahu, tj. vztahu mezi rezistencí k cefalosporinům 3. generace a/nebo piperacilin s tazobaktamem a jejich vlastní spotřebou, nebyla nalezena

pozitivní korelace. Práce španělského kolektivu autorů, zabývající se prevalencí enterobakterií rezistentních k širokospektrým cefalosporinům a fluorochinolonům v letech 1999–2010 a spotřebou antibiotik ve španělských nemocnicích, popsala vliv použití fluorochinolonů na zvyšující se rezistenci k nim i cefalosporinům 3. generace (20). A opět co se týče přímého vztahu v případě širokospektrých cefalosporinů, nebyla nalezena žádná korelace mezi jejich spotřebou a trendem rezistence. Bosso, et al. se také zabývali asociací mezi antibiotickou spotřebou a rezistencí u enterobakterií a zjistili, že stoupající či klesající trend rezistence nebyl v korelaci se spotřebou antibiotika ani v jednom ze sledovaných případů (21). Významnou pozitivní korelaci vykazovala *Escherichia coli* rezistentní k ciprofloxacinu se spotřebou ceftriaxonu a *Enterobacter cloacae* rezistentní k cefepimu se spotřebou piperacilinu/tazobaktamu. Tato asociace trendu rezistence se spotřebou může být zapříčiněna především snahou redukovat používání konkrétní antibiotické látky v případech, kde je rezistence vysoká, a nahrazením jiným antibiotikem s podobným účinkem, takže spotřeba sledovaného antibiotika klesne, ale rezistence k němu i nadále roste pod vlivem zkříženého selekčního tlaku způsobeného alternativním terapeutickým přípravkem.

Naše práce prokázala statisticky významnou závislost rezistence vůči piperacilin/tazobaktamu na jeho spotřebě u *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*. U ostatních enterobakterií a antibiotik není tato závislost prokazatelná. V naší studii je rovněž patrné pomyslné rozvíření nůžek mezi klesající celkovou spotřebou antimikrobních přípravků a naopak rostoucí rezistencí k daným antibiotikům. Je otázkou, čím jsou tyto závěry podmíněny. Je pravděpodob-

né, že hypotéza přímé závislosti mezi celkovým objemem používaných antibiotik a odolností k nim je příliš zjednodušená a tak složitý ekologický vztah bakterie – antibiotikum. Definované denní dávky, ani absolutní roční spotřeba antibiotik nebere v potaz důležité faktory podílející se na vzniku a šíření rezistence, jako jsou adekvátnost léčby, kombinace antibiotik, správné dávkování léčiv, dodržování délky léčby a intervalu mezi jednotlivými podáními. Na druhou stranu tyto parametry nebyly brány v potaz ani v předchozích studiích, kdy se jako jednotlivý parametr uváděly vždy definované denní dávky pro možnost srovnávání jednotlivých prací mezi sebou. Z toho vyplývá jistý posun, kdy při stejné metodice dochází náš autorský kolektiv k naprosto odlišným výsledkům než autoři před 10 lety (17, 18).

Tyto úvahy nás vedou oprávněně k názoru, že v současné době byl překročen pomyslný práh a odolnost enterobakterií k širokospektrým beta-laktámům a fluorochinolonom je natolik výrazná, že ani omezení jejich spotřeby nevede k poklesu rezistence, zatímco ještě před 10 lety bylo možné zmírněním selekčního tlaku snížit procento rezistentních kmenů. Tím pomyslným prahem je míněna určitá hladina genů rezistence kolující v bakteriální populaci, která se horizontálně přenáší rekombinačními procesy a způsobuje neudržitelné šíření odolnosti k antibiotikům nezávislé na jejich spotřebě. To v sobě nese kacířskou myšlenku, že ani racionální antibiotická politika nezvrátí ani nezastaví růst rezistence a že se ocitáme skutečně na konci antibiotické éry. Nicméně ani tyto pesimistické vyhlídky by nás neměly odradit od dodržování, popř. zlepšování zásad racionální antibiotické léčby, protože jen tak můžeme zpomalit tempo tohoto negativního vývoje.

Dále stojí za zmínku spotřeba piperacilinu s tazobaktamem, která na rozdíl od ostatních sledovaných antibiotických skupin stále stoupá, což je dáno jeho preferováním v léčbě nosokomiálních infekcí před použitím širokospektrých cefalosporinů. Důvodem je snaha o restrikcí cefalosporinů 3. generace s cílem zabránit zvyšování četnosti kmenů produkujících širokospektré beta-laktamázy. V literatuře se popisuje, že kombinace piperacilinu s tazobaktamem je rovnocennou alternativou k ceftazidimu, navíc disponující výhodou, že ani při jeho zvýšené spotřebě nedochází k nárůstu rezistence (22–24). Piroth, et al., ve své studii dokonce tvrdí, že použití beta-laktamu s inhibitorem beta-laktamázy je protektivním faktorem a snižuje incidenci rekolonizace ESBL-pozitivním izolátem (25). V naší

práci je patrné, že nahrazení terapie širokospektrými cefalosporiny za léčbu piperacilinem s tazobaktamem nevedlo ke snížení odolnosti enterobakterií k cefalosporinům vyšších generací. To je pravděpodobně výsledkem šíření rezistence rekombinačními procesy. Nemůžeme však vyloučit ani možnost, že působení selekčního tlaku kombinace piperacilin/tazobaktam má vliv na zvyšování prevalence producentů širokospektrých beta-laktamázy, což by odporovalo výše uvedeným studiím.

Podobné výsledky, k jakým dochází náš kolektiv, publikoval i Meyer, et al., ve své pětileté intervenční studii, kdy po změně standardní terapie intraabdominálních infekcí z cefalosporinů 3. generace na kombinovaný piperacilin/tazobaktam nedošlo oproti očekávání k poklesu rezistence k cefalosporinům 3. generace (26). I Meyer připouští, mezi jinými, hypotézu, že kombinovaný piperacilin s tazobaktamem může svým selekčním tlakem zvyšovat prevalenci ESBL-pozitivních enterobakterií. Bude potřeba dalších studií na tomto poli, aby se zjistily příčiny stoupajícího vývoje rezistence k některým skupinám antibiotik bez závislosti na jejich spotřebě a případně se mohla zavést opatření, která by efektivně zabraňovala růstu bakteriální rezistence.

Závěr

Na závěr je vhodné zdůraznit, že bakteriální rezistence je významným limitujícím faktorem úspěšnosti antibiotické léčby. Bohužel můžeme očekávat, že u těch antimikrobiálních skupin, ke kterým byla překročena únosná mez rezistence, se nepodaří odvrátit její zvyšující se trend. Je pravděpodobné, že selekční tlak antibiotik, jakožto faktor šíření bakteriální rezistence, se dostává do pozadí a hlavní roli přebírají rekombinační procesy a klonální šíření rezistentních bakteriálních kmenů. Abychom udrželi citlivost bakterií aspoň k těm skupinám antibiotik, které jsou dosud účinné, a zpomalili vývoj stoupající antibiotické rezistence, je nadále nutné dodržovat zásady racionální antibiotické politiky a zabraňovat klonálnímu šíření hygienicko-epidemiologickými postupy.

*Práce vznikla za podpory výzkumného zá-
měru VZ MSM 6198959223 a grantu LF_2012_006.*

Literatura

1. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 1940; 146: 837.
2. Abraham EP, Gardner AD, Chain E, Fletcher CM, Florey HW, Heatley NG, et al. Further observations on penicillin. *Lancet* 1941; 2: 6155–6166.

3. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211–1233.
4. Ambler RP, Meadow RJ. Chemical structure of bacterial penicillinases. *Nature* 1969; 222: 24–26.
5. Jacoby GA, Bush K. Amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant β -lactamases. 2009; available from: <http://www.lahey.org/Studies/>.
6. Bush K, Jacoby GA. An updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 969–976.
7. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933–951.
8. Hanulík V, Htoutou-Sedláková M, Petrželová J, Kolář M. Možnosti fluorochinolonů v současné praxi. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24: 184–186.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
10. Htoutou-Sedláková M, Hanulík V, Chroma M, et al. Phenotypic detection of broad-spectrum beta-lactamases in microbiological practice. *Med Sci Monit* 2011; 17: 147–152.
11. Chroma M, Kolar M. Genetic methods for detection of antibiotic resistance: focus on extended-spectrum β -lactamases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2010; 154: 289–296.
12. Anatomical therapeutic chemical (ATC) index (including defined daily doses (DDDs) for plain substances) Oslo: WHO collaboration centre for drug statistics methodology, 1996.
13. 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.
14. Kolář M, Látl T, Čermák P, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates in the Czech Republic. *Intern J Antimicrob Agents* 2006; 28: 49–53.
15. Htoutou Sedláková M, Hanulík V, Chromá M, et al. Rezistence enterobakterií ke karbapenémům. *Klin Mikrobiol Inf Léč* 2011; 17: 12–18.
16. Rahal JJ, Urban C, Horn D. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280: 1233–1237.
17. Kolar M, Urbanek K, Látl T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 357–363.
18. Urbánek K, Kolář M, Lovečková Y, Strojil J, Šantavá L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007; 32: 403–408.
19. Haller P, Tschudin S, Dangel M. Increase of resistant Enterobacter isolates and correlation with antibiotic consumption at the ward level. Poster presented in 16. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Nice, 1. – 4. April. Poster available online from: http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=17620&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=26&XNMASKEN_ID=900.
20. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandes-Crehuet J, et al. On behalf of the Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) Working Group. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill* 2011; 16(40): pii=19983. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19983>.
21. Bosso JA, Mauldin PD, Salgado CD. The association between antibiotic use and resistance: the role of secondary antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1125–1129.
22. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, et al. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug re-

sistance in *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 455–458.

23. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. Clin Infect Dis 1996; 23: 118–124.

24. Pettrikos G, Markogiannakis A, Papapareskevas J, et al. Differences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Gre-

ek tertiary care hospital. Int J Antimicrob Agents. 2007; 29: 34–38.

25. Piroth L, Aube H, Doise JM, et al. Spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value? Clin Infect Dis 1998; 27: 76–80.

26. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. Int Care Med. 2009; 35: 862–870.

Článek přijat redakcí: 20. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 30. 4. 2012

MUDr. Miroslava Htoutou Sedláková

Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty UP v Olomouci
a FN Olomouc

Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
miroslava.htoutou@seznam.cz
