

Vývoj rezistence invazivních bakterií v souvislosti se spotřebou antibiotik

Milan Kolář¹, Pavlína Štrbová²

¹Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

²Ústav klinické farmakologie LF UP a FN Olomouc

Zvyšující se odolnost bakteriálních patogenů k antibiotické léčbě představuje důležitý zdravotnický problém. Je zřejmé, že nedílnou součástí výchozích zdrojů racionální antibiotické léčby je surveillance bakteriální rezistence. Cílem předložené práce byla analýza rezistence invazivních bakteriálních patogenů izolovaných z hemokultur ve vztahu ke spotřebě antimikrobních přípravků. Ze získaných výsledků vyplývá znepokojivá situace v rezistenci některých invazivních bakterií k antimikrobním léčivům. Přes pokles spotřeby cefalosporinů III. generace a fluorochinolonů dochází ke zvyšování rezistence *Klebsiella pneumoniae* k těmto antibiotikům. Přímý vztah mezi nárůstem spotřeby a bakteriální rezistencí byl zaznamenán u piperacilin/tazobaktamu a karbapenemů. Pro další období je nezbytné provádění surveillance bakteriální rezistence a dodržování zásad racionální antibiotické léčby, protože jen tak je možné zpomalit tempo uvedeného negativního vývoje.

Klíčová slova: bakterie, hemokultury, rezistence, antibiotika.

Development of resistance of invasive bacteria related to antibiotic consumption

Increasing resistance of bacterial pathogens to antibiotic therapy represents a serious health problem. It is apparent that an integral part of the sources of rational antibiotic therapy is surveillance of bacterial resistance. The present study aimed at analyzing the resistance of invasive bacterial pathogens isolated from blood cultures with respect to consumption of antimicrobial agents. The obtained results suggest a worrying situation concerning the resistance of certain invasive bacteria to antimicrobial drugs. Despite reduced consumption of third-generation cephalosporins and fluoroquinolones, the resistance of *Klebsiella pneumoniae* to these antibiotics continues to rise. A direct association between increased consumption and bacterial resistance was noted in piperacillin/tazobactam and carbapenems. In the following period, surveillance of bacterial resistance and adherence to the principles of rational antibiotic therapy are necessary to slow down the pace of this negative trend.

Key words: bacteria, blood cultures, resistance, antibiotics.

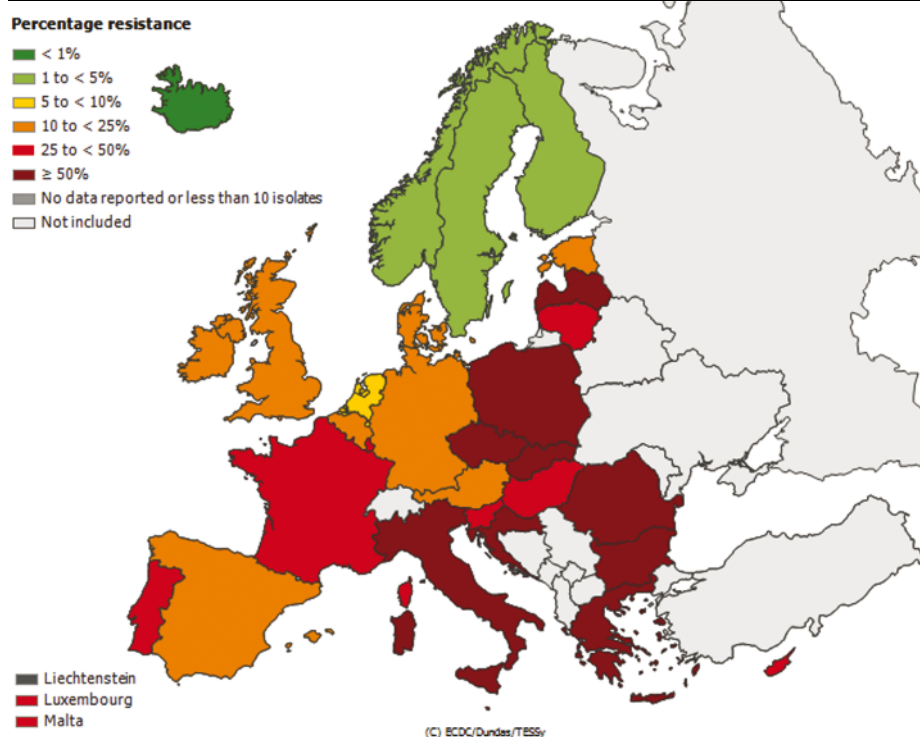
Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 49–52

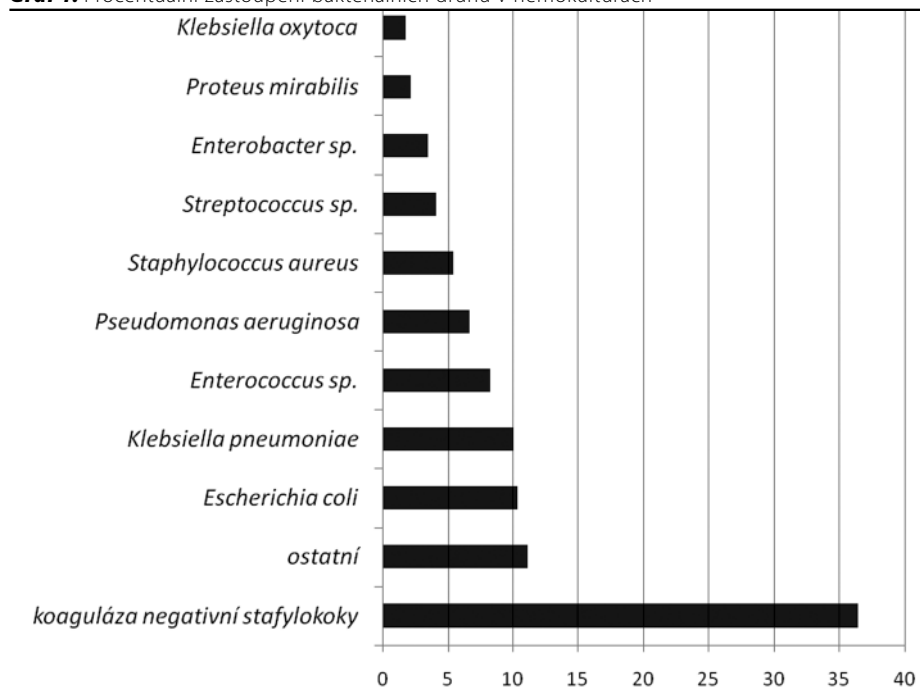
Úvod

Vysoká odolnost bakteriálních patogenů k antimikrobním přípravkům patří k nejvýznamnějším problémům současné medicíny z důvodu možného selhání antibiotické léčby a související vyšší morbidity i mortality (1–4). Je tedy zřejmé, že bakteriální rezistence by měla být velmi pečlivě sledována nejen v rámci jednotlivých zdravotnických zařízení, ale současně ve větších epidemiologických jednotkách (5, 6). Jako příklad lze uvést surveillance bakteriální rezistence invazivních bakteriálních izolátů v Evropě (EARS-Net). Některé údaje uvedené v této databázi jsou alarmující a dokumentují významnost uvedeného problému (6). Například v případě *Klebsiella pneumoniae*, jednoho z nejčastějších nozokomiálních bakteriálních patogenů, přesáhla v roce 2013 rezistence k cefalosporinům III. generace u izolátů z krve hranici 50% v celé řadě evropských zemí, včetně České republiky (obrázek 1).

Významnou příčinou vzniku a šíření bakteriální rezistence je aplikace antibiotik a jejich selekční tlak (7, 8). Z tohoto důvodu racionální

Obrázek 1. Rezistence invazivních izolátů *Klebsiella pneumoniae* k cefalosporinům III. generace v Evropě (http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx)



Graf 1. Procentuální zastoupení bakteriálních druhů v hemokulturách**Tabulka 1.** Rezistence invazivních gramnegativních bakterií k antibiotikům ve FNOL (v procentech)

Bakteriální druh	Rok	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<i>Escherichia coli</i>	Počet kmenů	78	129	141	173	150	151	73	104
	AMI	7,7	9,3	3,5	5,2	3,3	4,6	9,6	3,8
	AMS	34,6	32,6	35,5	48,6	28,7	39,7	26,0	30,8
	CIP	30,8	40,3	27,7	30,1	25,3	27,2	24,7	27,9
	COL	0,0	0,8	0,7	0,6	0,7	0,0	0,0	0,0
	CRX	19,2	17,8	17,0	23,1	16,0	15,9	13,7	11,5
	CTX	12,8	12,4	11,3	15,6	11,3	13,9	11,0	11,5
	GEN	9,0	11,6	12,1	7,5	10,7	15,9	8,2	8,7
	MER	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	PPT	12,8	10,1	12,1	17,9	14,7	17,2	8,2	13,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Počet kmenů	113	159	136	105	82	108	86	123
	AMI	8,8	19,5	14,0	19,0	14,6	9,3	9,3	9,8
	AMS	62,8	69,2	75,0	74,3	79,3	64,8	68,6	68,3
	CIP	42,5	61,6	58,1	61,9	61,0	54,6	58,1	62,6
	COL	0,0	0,0	2,2	3,8	6,1	6,5	5,8	4,1
	CRX	54,9	64,8	61,0	61,9	69,5	56,5	60,5	66,7
	CTX	24,8	51,6	51,5	49,5	63,4	51,9	57,0	62,6
	GEN	30,1	49,7	56,6	51,4	58,5	50,9	54,7	61,8
	MER	0,0	0,6	0,0	1,0	0,0	0,0	1,2	1,6
	PPT	46,9	55,3	51,5	57,1	65,9	54,6	64,0	63,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Počet kmenů	93	108	111	93	86	106	68	105
	AMI	3,2	1,9	4,5	1,1	5,8	5,7	2,9	3,8
	CIP	44,1	43,5	45,9	51,6	45,3	50,9	57,4	55,2
	COL	2,2	1,9	1,8	2,2	1,2	0,0	1,5	0,0
	CTZ	26,9	32,4	33,3	34,4	30,2	24,5	39,7	37,1
	GEN	21,5	31,5	32,4	35,5	37,2	36,8	45,6	41,9
	MER	36,6	42,6	41,4	41,9	55,8	46,2	51,5	55,2
	PPT	15,1	12,0	11,7	12,9	37,2	40,6	52,9	46,7

Legenda: AMI – amikacin, AMS – ampicilin/sulbaktam, CIP – ciprofloxacín, COL – kolistin, CRX – cefuroxim, CTX – cefotaxim, CTZ – ceftazidim, GEN – gentamicin, MER – meropenem, PPT – piperacilin/tazobaktam

antibiotická politika, ve smyslu restrikce určitých antimikrobních přípravků a příslušných antibiotických skupin s cílem omezit jejich selekční tlak, patří k možným řešením uvedeného problému. V poslední době se však v odborné literatuře objevují sdělení dokladující, že vztah mezi aplikací vybraných antibiotik a bakteriální rezistencí nemusí být ve vzájemné přímé souvislosti. Například Haller a kol. nepotvrdili pozitivní korelaci mezi bakteriální rezistencí k cefalosporinům III. generace s jejich vlastní spotřebou (9). Rovněž Htoutou Sedláková a kol. uvádějí pokles spotřeby cefalosporinů III. generace a fluorchinolonů za současného zvyšování odolnosti bakterií k těmto antibiotikům (10).

K důležitým klinickým materiálům pro detekci bakteriálních patogenů patří krev, především v případě infekcí krevního řečiště a sepsí. Četnost invazivních bakterií izolovaných z krve a hodnocení vývoje jejich rezistence jsou významným zdrojem pro racionální antibiotickou léčbu. Cílem předložené práce byla analýza rezistence invazivních bakteriálních patogenů izolovaných z hemokultur ve vztahu ke spotřebě antimikrobních přípravků.

Materiál a metody

V období od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2014 byla u vybraných bakteriálních patogenů, izolovaných z hemokultur pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL), stanovena rezistence k antibiotikům standardní diluční mikrometodou podle kritérií EUCAST (11). Referenční kmeny *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 a *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 byly použity k protokolované kontrole kvality.

Výběr kmenů byl realizován zařazením vždy jen jednoho kmene daného bakteriálního druhu, který byl izolován z hemokultury příslušného pacienta jako první v časovém intervalu 90 dní. K identifikaci byly použity standardní mikrobiologické postupy, ve vybraných případech automatizovaný systém Phoenix (Becton Dickinson) a systém MALDI-TOF (Biotyper Microflex, Bruker Daltonics).

Absolutní spotřeba jednotlivých antibiotik byla vyjádřena v definovaných denních dávkách pomocí ATC/DDD systému a převedena na procentuální vyjádření v rámci příslušných antibiotických skupin (12).

Výsledky

Ve sledovaném období 8 let bylo z hemokultur pacientů hospitalizovaných ve FNOL

izolováno celkem 11 025 bakteriálních kmenů. Graf 1 uvádí procentuální zastoupení jednotlivých bakteriálních druhů a skupin. Nejčetnější byly koaguláza-negativní stafylokoky (KNS), které však vzhledem k zastoupení četných stafylokokových druhů a jejich obtížné klinické interpretaci nebyly hodnoceny z hlediska rezistence k antimikrobním přípravkům. Vedle KNS překročily hranici 5% četnosti kmeny *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* a enterokoky. V případě enterokoků se v 61 % jednalo o *Enterococcus faecalis*.

Tabulka 1 uvádí rezistenci gramnegativních invazivních bakterií s nejvyšší četností zachytu z hemokultur (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) k vybraným antibiotikům.

Z uvedených údajů je zřejmé, že ve sledovaném období došlo k významnějšímu nárůstu rezistence invazivních kmenů *Klebsiella pneumoniae* k ciprofloxacinu, cefuroximu, cefotaximu, gentamicinu a piperacilin/tazobaktamu. V případě *Pseudomonas aeruginosa* bylo zaznamenáno zvýšení četnosti rezistentních kmenů k ciprofloxacinu, ceftazidimu, gentamicinu, meropenemu a piperacilin/tazobaktamu. Naopak žádná podstatná změna nebyla prokázána u *Escherichia coli*.

Tabulka 2 popisuje vývoj rezistence kmenů *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus faecalis*, izolovaných z krve pacientů hospitalizovaných ve FNOL, k příslušným antimikrobním přípravkům.

Z výsledků vyplývá, že došlo k navýšení četnosti erytromycin-rezistentních izolátů *Enterococcus faecalis*. V případě *Staphylococcus aureus* nebyla podstatná změna rezistence prokázána. Frekvence methicilin/oxacilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA) se pohybovala v rozmezí 3–11 %.

Data o spotřebě antibiotických skupin ve FNOL jsou uvedena v tabulce 3. Lze dokumentovat, že dochází k nárůstu spotřeby karbapenemů a piperacilin/tazobaktamu. Spotřeba cefalosporinů III. generace je relativně nízká s klesající tendencí. Rovněž aplikace fluorochinolonů klesla o 21 % při porovnání roků 2007 a 2014. Spotřeba ostatních antibiotických skupin je relativně stabilní.

Grafy 2 a 3 uvádějí pro názornost vývoj rezistence *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* v souvislosti se spotřebou cefalosporinů III. generace a karbapenemů.

Diskuze

Pojem bakteriální rezistence se objevil již s prvním použitím moderních antimikrobních

Tabulka 2. Rezistence invazivních grampozitivních bakterií k antibiotikům ve FNOL (v procentech)

Bakteriální druh	ATB	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<i>Staphylococcus aureus</i>	Počet kmenů	68	90	77	72	60	65	46	56
	CIP	8,8	8,9	6,5	9,7	8,3	6,2	13,0	3,6
	CLI	16,2	7,8	9,1	15,3	13,3	10,8	19,6	10,7
	COT	2,9	1,1	2,6	0,0	1,7	0,0	2,2	0,0
	ERY	20,6	11,1	10,4	19,4	21,7	16,9	30,4	19,6
	GEN	5,9	4,4	3,9	5,6	5,0	15,4	6,5	10,7
	OXA	5,9	6,7	3,9	6,9	8,3	3,1	10,9	5,4
	TEI	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	VAN	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	Počet kmenů	60	50	28	32	23	26	20	36
	AMP	6,7	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	ERY	68,3	60,0	78,6	75,0	73,9	61,5	90,0	91,7
	TEI	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	VAN	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	TIG	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Legenda: CIP – ciprofloxacín, CLI – klindamycin, COT – kotrimoxazol, ERY – erytromycin, GEN – gentamicin, OXA – oxacilin, TEI – teikoplanin, VAN – vankomycin, AMP – ampicilin, TIG – tigecyklin

Tabulka 3. Struktura spotřeby vázaných antibiotik podle skupin ve FNOL v období 2007–2014 (v procentech)

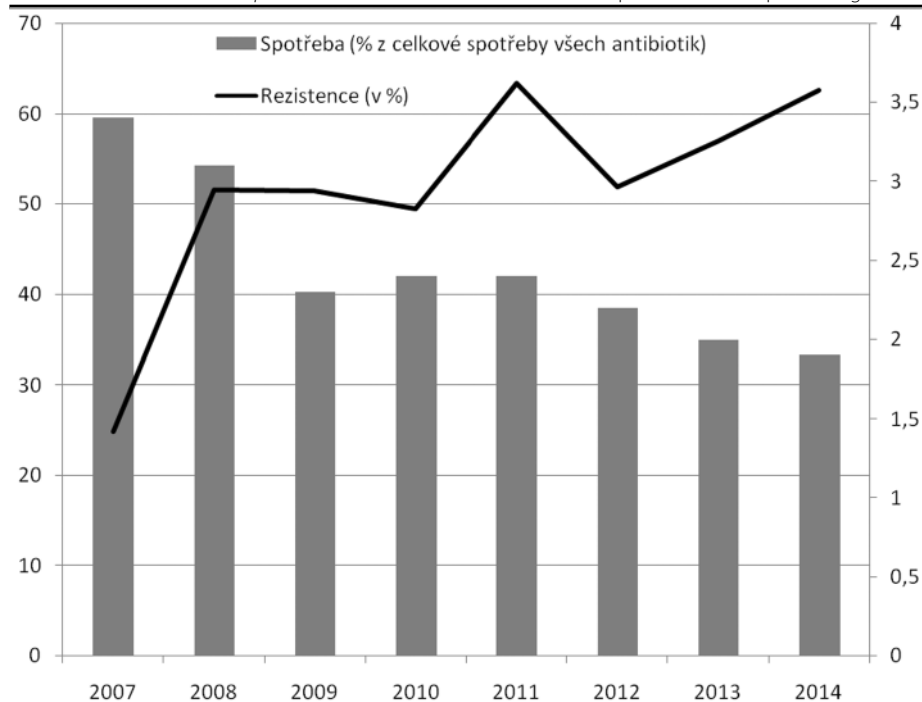
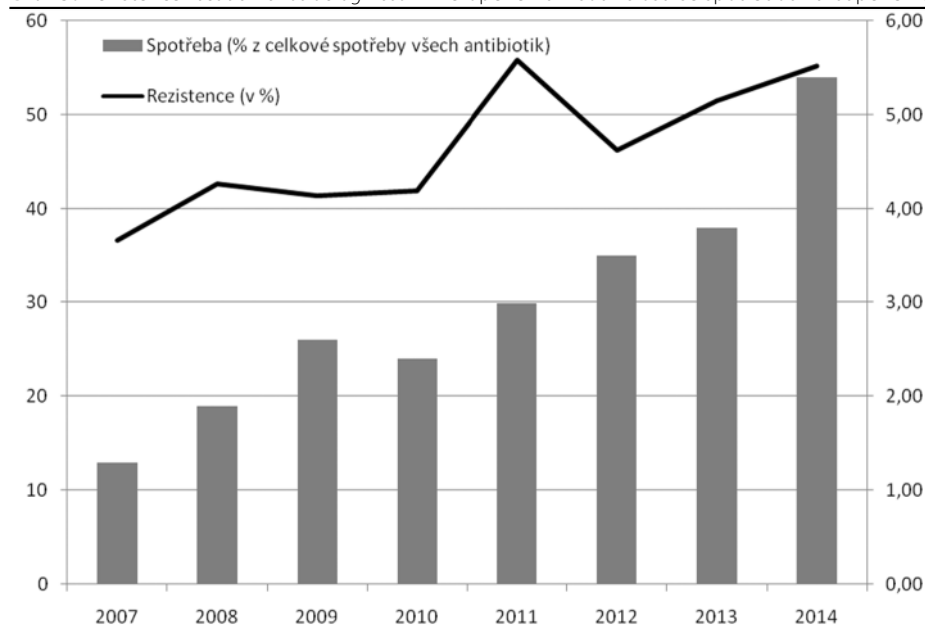
Antibiotická skupina	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
kombinované aminopeniciliny	42,8	43,1	42,5	44,8	43,4	41,1	40,1	37,5
piperacilin/tazobaktam	1,1	1,4	2,1	2,2	2,1	2,5	3,4	3,6
fluorochinolony	8,2	9,1	7,0	5,9	5,7	6,0	6,4	6,5
karbapenemy	1,3	1,9	2,6	2,4	3,0	3,5	3,8	5,4
cefalosporiny I. generace	2,4	2,2	2,3	2,3	2,3	2,5	2,6	2,4
cefalosporiny II. generace	8,2	8,5	7,4	8,2	8,9	7,9	8,7	9,2
cefalosporiny III. generace	3,4	3,1	2,3	2,4	2,4	2,2	2,0	1,9
aminoglykosidy	5,3	5,2	5,7	4,5	6,0	6,0	6,0	5,4
linkosamidy	1,9	1,3	1,9	2,0	2,3	2,8	1,8	1,9
glykopeptidy	2,1	1,9	1,7	1,5	1,4	1,7	1,8	2,4
makrolidy	6,5	7,3	8,4	7,6	7,2	7,8	7,3	7,5
ostatní	16,8	15,0	16,1	16,2	15,3	16,0	16,1	16,3

přípravků a v současné době dospěl do celosvětového a celospolečenského problému. Tento fakt potvrzuje skutečnost, že vývoj a šíření bakteriální rezistence k antibiotikům a dopady tímto vzniklé na lidstvo byly zahrnuty mezi největší globální rizika. Ve zprávě „Global Risk Report 2013“ je odolnost bakterií k účinku antibiotik uvedena jako riziko přímo ohrožující stabilitu světového zdravotnického systému, a to již v horizontu příštích deseti let (13).

Bakteriální rezistence není teoretický mikrobiologický pojem, ale skutečnost se závažnými negativními klinickými dopady. K nim patří především vyšší smrtnost a kratší přežívání pacientů s infekcemi způsobenými multirezistentními bakteriemi. Jako konkrétní příklad lze použít například enterobakterie produkující beta-lakta-

mázy ESBL, schopné inaktivovat účinek penicilinů a cefalosporinů se širokým spektrem účinku. Tumbarello a kol. popisují smrtnost pacientů s infekcí krevního řečiště způsobenou ESBL-pozitivními enterobakteriemi, která v případě neadekvátní antibiotické léčby dosáhla až 60 % (2). Hanulík a kol. dokumentují, že mortalita pacientů s nozokomiální pneumonií byla při správné iniciační antibioterapii o 30 % nižší, než u pacientů léčených antibiotiky na které byla u určených bakteriálních původců stanovena rezistence (3).

Problematika vztahu mezi selekčním tlakem antimikrobních přípravků a šířením bakteriální rezistence je velmi složitá a představuje komplexní systém, v němž má významnou roli celá řada dalších faktorů, jako například rekombinační bakteriální procesy. Stále se

Graf 2. Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k cefotaximu v souvislosti se spotřebou cefalosporinů III. generace**Graf 3.** Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k meropenemu v souvislosti se spotřebou karbapenemů

uplatňuje přímý příčinný vztah mezi spotřebou a bakteriální rezistencí, současně je však stále častěji dokumentován nepřímý vztah, kdy uvedená spojitost není zřejmá (9, 10, 14). Stoupající rezistence *Klebsiella pneumoniae* k ciprofloxacinu a cefotaximu při klesající spotřebě cefalosporinů III. generace a fluorochinolonů byla zaznamenána i v naší studii. Naopak zvyšující se spotřeba piperacilin/tazobaktamu je doprovázena nárůstem rezistence *Klebsiella pneumoniae* k tomuto antibiotiku. V případě *Pseudomonas aeruginosa* je zřejmá spojitost mezi vysokou odolností tohoto species k meropenemu a spotřebou karbapenemů.

Z předložených údajů dále vyplývá vysoká četnost kmenů *Klebsiella pneumoniae* s rezistencí k cefalosporinům III. generace, která ve FNOL v roce 2014 dosáhla hodnoty 63%. Pro porovnání, v roce 2013 byla tato hodnota v celé ČR na úrovni 52% (6). Za velmi znepokojivou je nutné považovat 55% četnost meropenem-rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* ve FNOL v posledním roce studie. V roce 2013 bylo v ČR 16% kmenů *Pseudomonas aeruginosa* rezistentních ke karbapenemům a je zřejmé, že situace ve FNOL je podstatně horší. Tato skutečnost zřejmě souvisí se zvyšující se spotřebou imipenemu a meropenemu, které je nutné aplikovat v případě těžce

probíhajících bakteriálních infekcí vyvolaných enterobakteriemi s produkcí širokospektrých beta-laktamázy ESBL a AmpC. Frekvence MRSA v hemokulturách ve FNOL v roce 2014 byla 5%, přičemž na úrovni celé ČR v roce 2013 byla zaznamenána 13% četnost těchto kmenů.

Práce byla podpořena grantem
IGA MZ ČR č. NT 14398.

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. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1987–1994.
3. Hanulík V, Uvzl R, Husíčková V, Htoutou Sedláková M, Kolář M. Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2011; 17: 134–139.
4. 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.
5. Kolář M, Htoutou Sedláková M, Šenkyříková M, Hanulík V, Honig P. Vliv rezistence *Pseudomonas aeruginosa* na antibiotikoterapii. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27: 101–105.
6. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx.
7. Kolar M, Urbanek K, Latal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 357–363.
8. 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. *J Clin Pharm Therapeutics* 2007; 32: 403–408.
9. 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 (ECC-MID), Nice, 2006. http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=17620&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=26&XNMASKEN_ID=900.
10. Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, Suchánková H, Kolář M. Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26: 61–66.
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
12. Anatomical therapeutic chemical (ATC) index (including defined daily doses (DDDs) for plain substances) Oslo: WHO collaboration centre for drug statistics methodology, 1996.
13. Global Risks 2013, Eighth Edition. World Economic Forum, http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2013.pdf.
14. Kolář M, Urbanek K, Hanulík V, Vojtová V. Vliv antibiotické léčby na vývoj bakteriální rezistence. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24: 181–183.

Článek přijat redakcí: 2. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2015

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
kolar@fnol.cz