

Antibiotická rezistence u původců komunitních infekcí

doc. MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.^{1,2}

¹Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav Praha

²Ústav klinické mikrobiologie LF UK v Hradci Králové a FN HK

Antibiotická rezistence patří mezi problémy ohrožující zdraví populace a nadužívání antibiotik je hlavním faktorem přispívajícím ke vzniku a šíření antibiotické rezistence. Znalost stavu antibiotické rezistence je nutným předpokladem pro správnou volbu antibiotika, zejména s ohledem na fakt, že převážná část indikací antibiotické terapie probíhá u komunitních infekcí empiricky. Výsledky dlouhodobého sledování výskytu rezistence u tří nejčastějších bakteriálních původců respiračních onemocnění prokázaly dlouhodobě příznivou situaci u léků volby (penicilin, amoxicilin) u *Streptococcus pyogenes* a *Streptococcus pneumoniae*, ale i vzestup rezistence k alternativním antibiotikům ze skupiny makrolidů.

Klíčová slova: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, antibiotická rezistence, penicilin, amoxicilin, makrolidy.

Antibiotic resistance in causative agents of community-acquired infections

Antibiotic resistance is a threat to public health and antibiotic overuse is a major factor contributing to the development and spread of antibiotic resistance. The knowledge of the antibiotic resistance status is an important prerequisite for the appropriate choice of antibiotic, particularly with respect to the fact that, in community-acquired infections, antibiotic therapy is indicated empirically in the majority of cases. The results of long-term surveillance of resistance in the three most frequent bacterial agents of respiratory disease have shown a long-term favourable situation in the drugs of choice (penicillin, amoxicillin) in *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*, but also increased resistance to alternative antibiotics from the macrolide group.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, antibiotic resistance, penicillin, amoxicillin, macrolides.

Pediatr. praxi 2015; 16(5): 296–298

Úvod

Antibiotická rezistence je globální hrozbou, která významně snižuje kvalitu života lidské populace. Výskyt a šíření antibiotické rezistence v současnosti zdaleka není omezeno pouze na oblast nemocničních infekcí, ale postupně se stává problémem komplikujícím účinnou léčbu i u běžných komunitních infekcí. Příčiny celosvětového nárůstu antibiotické rezistence tkví zejména v nadměrné spotřebě antibiotik, a to nejen pro humánní terapeutické účely. Spotřeba antibiotik používaných v dané zemi by měla reflektovat výskyt infekčních onemocnění, epidemiologickou situaci a zohledňovat míru rezistence k různým skupinám antibiotik. Ve skutečnosti je ale ovlivňována řadou jiných faktorů, jejichž výsledkem jsou nepřiměřené a nezdůvodněné aplikace antibiotik, zejména u virových infekcí. Na příkladu úspěšných intervenčních kampaní ze zemí západní Evropy (Velká Británie, Belgie, Francie) lze demonstrovat, že celkové snížení spotřeby antibiotik spolu se změnou jejich kvalitativního užívání vede k zastavení trendů rezistence (1).

Nejčastějším důvodem pro preskripci antibiotik v primární pediatričské péči jsou akutní

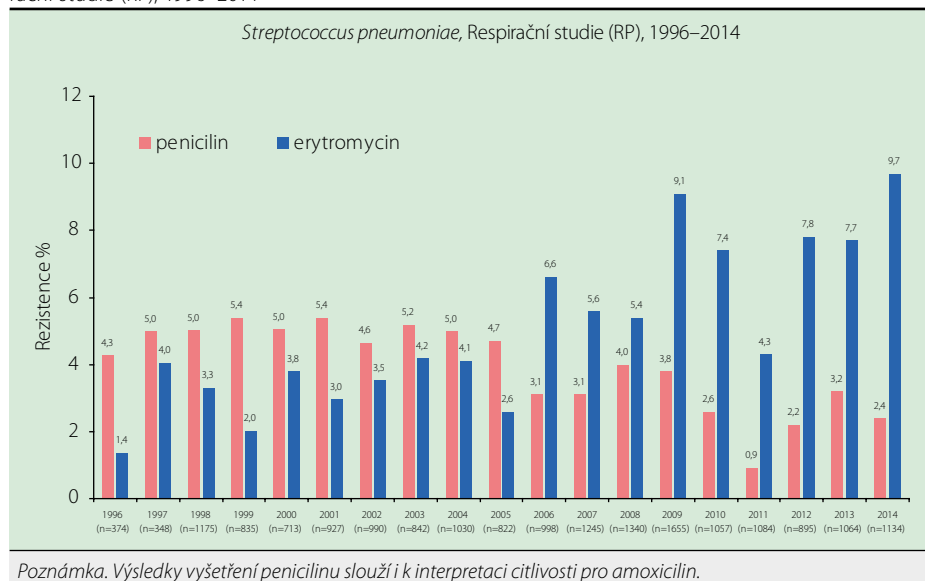
respirační infekce, které tvoří až 90 % objemu předepsaných antibiotik v oblasti komunitních infekcí, ačkoli naprostá většina akutních respiračních infekcí jsou virového původu a podání antibiotik nemá vliv na úzdravu pacienta (2, 3). Multicentrická studie probíhající v roce 2001 v České republice, zaměřená na přístup pediatrik k preskripci antibiotik prokázala, že nejméně 40 % antibiotik bylo indikováno pro léčbu primárně virových onemocnění (akutní bronchitida, laryngotracheitida) (4).

Přestože jsou infekce dýchacích cest zejména virového původu, na etiologii respiračních onemocnění se podílí i typické (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*) a atypické (*Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae*) bakteriální patogeny. Akutní virová respirační onemocnění se nejčastěji projevují jako nazofaryngitida, laryngitida, tracheitida a bronchitida. *S. pyogenes* je vyvolavatelem zánětu krčních mandlí (tonsillitis), *S. pneumoniae* a netypovatelné kmeny *H. influenzae* jsou nejčastějšími původci zánětu středního ucha (otitis media) a obličejových dutin (sinusitis), komunitní pneumonie má obvykle pneumo-

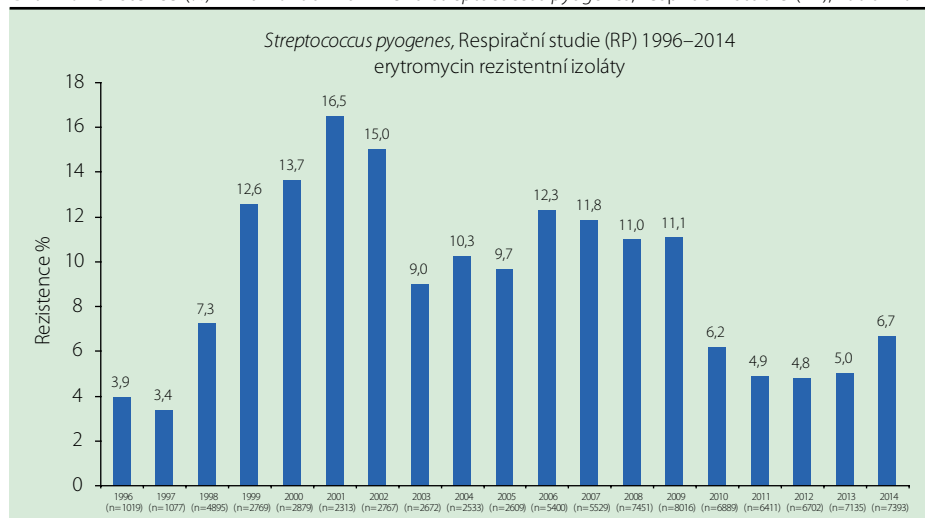
kovou etiologii, ale může být vyvolána i atypickými bakteriálními patogeny či viry.

V České republice jsou údaje o antibiotické rezistenci sledovány Národní referenční laboratoří pro antibiotika při Státním zdravotním ústavu v Praze (NRL/ATB, SZÚ Praha). Každoroční surveillance antibiotické rezistence u patogenů (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) izolovaných z komunitních respiračních infekcí (tonsilitida, sinusitida, zánět středouší a komunitní pneumonie), tzv. respirační studie, je organizována ve spolupráci s Pracovní skupinou pro monitorování rezistence (PSMR), která byla při NRL/ATB ustanovena v roce 1993 a jejímiž členy jsou vedoucí antibiotických středisek. Spádová oblast spolupracujících mikrobiologických laboratoří zahrnuje zhruba 90 % populace obyvatel ČR a poskytuje reprezentativní data o stavu rezistence v České republice. Primárním cílem respirační studie je získávání aktuálních národních údajů o stavu rezistence k penicilinu, respektive aminopenicilinu, coby doporučenému léku volby u pneumokoků, respektive hemofilů a sledování vývoje rezistence k alternativním makrolidovým přípravkům u pneumokoků a pyogenních streptokoků.

Graf 1. Necitlivost/rezistence (%) k penicilinu a k makrolidům u kmenů *Streptococcus pneumoniae*, respirační studie (RP), 1996–2014



Graf 2. Rezistence (%) k makrolidům u kmenů *Streptococcus pyogenes*, respirační studie (RP), 1996–2014



Streptococcus pneumoniae

Rezistence k betalaktamovým antibiotikům (penicilin, amoxicilin) je podmíněna přenosem genů kódujících alterované penicilin – vázící proteiny (penicillin-binding proteins, PBP) od viridujících streptokoků, které mají přirozeně nižší schopnost vazby penicilinu. Nejedná se tedy o enzymaticky podmíněnou rezistenci a použití inhibitorů betalaktamáz (kyselina klavulanová, sulbaktam) vnímavost k antibiotiku neovlivní. Dle stupně remodelace PBP proteinů se odvíjí míra necitlivosti k betalaktamovým antibiotikům, která je vyjádřena hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC). V případě terapie ovšem závisí klinický dopad rezistence nejen na hodnotě MIC, ale také na farmakodynamických parametrech daného antibiotika. Úpravou dávkování penicilinu (amoxicilinu) lze dosáhnout dobrého klinického efektu i u kmenů pneumokoků s intermediární citlivostí. Interpretativní kri-

tería pro klinické použití penicilinu byla přehodnocena a v současnosti je u respiračních infekcí penicilin (amoxicilin) hodnocen jako citlivý i při nálezů intermediární citlivosti. Použití penicilinu při nálezů snížené citlivosti mikroba k tomuto antibiotiku je vyloučeno pouze v případě pneumokokové meningitidy.

Rezistence k makrolidovým antibiotikům (erytromycin, klaritromycin, azitromycin) je podmíněna získáním *erm* genu kódující produkci enzymu (metyláza), který modifikuje 23S ribozomální podjednotku RNA, čímž dochází k zamezení vazby makrolidu na ribozom nebo pomocí efluxového systému (*mef* gen), který aktivně vyvrhuje makrolidová antibiotika z buňky. Na rozdíl od betalaktamových antibiotik, rezistenci k makrolidům nelze překonat úpravou dávkování antibiotik.

Trendy necitlivosti k penicilinu a k makrolidům u izolátů pneumokoků ilustruje graf 1.

Zatímco v roce 1996 byla rezistence k makrolidům velmi vzácná (1,4%), v roce 2014 dosáhla 9,7%. Naproti tomu rezistence, respektive necitlivost, pneumokoků k penicilinu se ve stejném období snížila ze 4,3% na 2,4%. Vyšetření pneumokoků získaných v respirační studii v roce 2014 potvrdilo dobrou citlivost betalaktamů v ČR – všechny kmeny byly hodnoceny jako citlivé při perorální aplikaci amoxicilinu v dávkách 90 mg/kg/den.

Streptococcus pyogenes

Lékem volby pro terapii streptokokové tonzilitidy zůstává penicilin. Pyogenní streptokoky jsou unikátním příkladem bakterie, u které celosvětově doposud nebyl nalezen izolát, který by byl k tomuto antibiotiku rezistentní. Makrolidová antibiotika představují pouze alternativu terapie u pacientů, kteří mají na penicilin alergii. Mechanizmy rezistence k makrolidům jsou u pyogenních streptokoků obdobné jako u pneumokoků. Graf 2 ilustruje rezistenci k makrolidům. Z původně nízkých hodnot v letech 1996 (3,9%), začala rezistence v následujících 4 letech prudce stoupat a v roce 2001 dosáhla 16,5%, do roku 2014 rezistence poklesla na 6,8%.

Haemophilus influenzae

Lékem volby hemofilových respiračních infekcí (otitida, sinusitida, komunitní pneumonie) jsou aminopeniciliny. Zatímco rezistence k cefalosporinům 3. generace, které jsou rezervovány pro terapii závažných invazivních infekcí (meningitida, epiglotitida) je celosvětově velice vzácná, výskyt rezistence k aminopenicilinům je v některých státech poměrně frekventní (5). Rezistence k aminopenicilinům je u hemofilů tradičně spojena s produkcí betalaktamázy (typu TEM-1), která je inhibována kyselinou klavulanovou nebo sulbaktamem. V posledních letech ovšem stoupá výskyt kmenů, jejichž mechanismus rezistence k betalaktamům je obdobný jako u pneumokoků, tj. geneticky podmíněnými mutacemi proteinu PBP3, jejichž důsledkem je snížená vazba aminopenicilinů a ztráta jejich účinnosti. Izoláty vykazující tento typ rezistence se označují jako betalaktamáza negativní ampicilin rezistentní (BLNAR) a na rozdíl od kmenů hemofilů produkujících betalaktamázu, snížená citlivost k aminopenicilinům u nich obdobně jako u pneumokoků není ovlivnitelná inhibitory betalaktamáz.

Výskyt rezistence k aminopenicilinům u hemofilů uvádí graf 3. Surveillance rezistence u hemofilů, probíhající v letech 1996–2003 prokázala

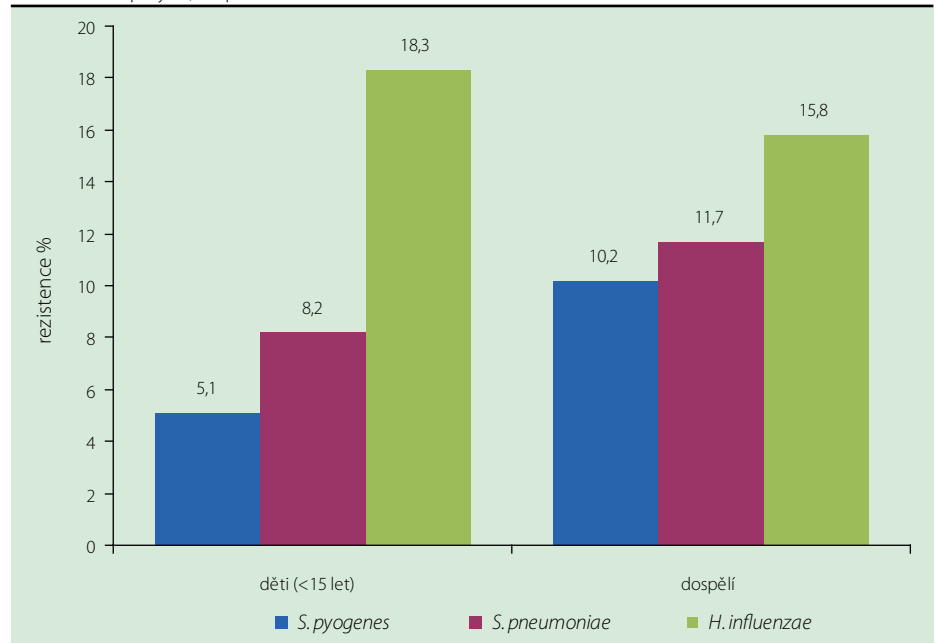
poměrně stabilní výskyt betalaktamáza pozitivních kmenů (v průměru 8%). Avšak v průběhu posledních pěti let, kdy bylo sledování hemofilů znovu obnoveno, stoupla rezistence k aminopenicilinům dvojnásobně, z 8,6% v roce 2010 na 16,5% v roce 2014. Ve stejném období stoupl i počet BLNAR kmenů (z 0,9% v roce 2010 na 1,7% v roce 2014).

Ačkoliv tradičně je dětská populace označovaná jako rezervoár antibiotické rezistence a záchyt kmenů rezistentních k antibiotikům je obvykle vyšší u dětí než u dospělých, v posledních letech je v respirační studii tento trend spíše opačný. V roce 2014 byl výskyt makrolidové rezistence (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) u dospělé populace téměř dvojnásobný, výskyt rezistence k aminopenicilinům je srovnatelný v obou kohortách, graf 4. Tento rozdíl je patrně způsoben odlišným přístupem ke kulturačnímu vyšetření, protože ačkoliv tvoří pacienti do 15 let podstatně menší kohortu (15% obyvatel ČR v roce 2013) (6), v roce 2014 pocházelo od pacientů této věkové skupiny 60% všech izolátů hodnocených v respirační studii (5 915 z celkem 9 852 izolátů).

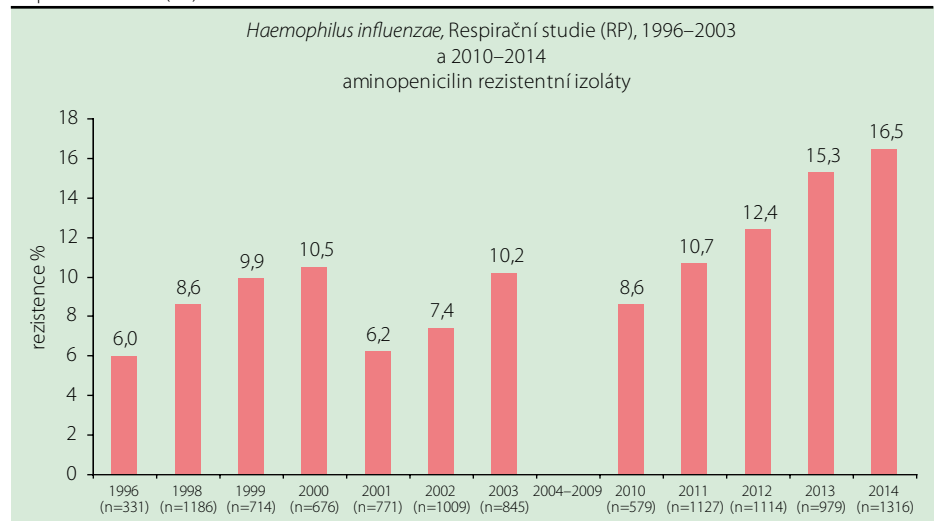
Závěr

V průběhu trvání respirační studie v České republice je patrný konstantní nárůst výskytu makrolidové rezistence. Zatímco u pyogenního streptokoka se díky intervenčním aktivitám zaměřeným na pediatrii podařilo tento negativní trend zvrátit (4), u pneumokoků dochází k trvalému nárůstu kmenů rezistentních k těmto alternativním lékům. Nárůst rezistence k makrolidům je patrně způsoben zvýšenou mírou jejich preskripce (z 0,26 definovaných denních dávek (DDD) na 1 000 obyvatel a den v roce 1991 na 3,33 DDD/1000/den v roce 2008) (8), která ovšem nemá žádné racionální opodstatnění, neboť výskyt rezistence k betalaktamovým antibiotikům (penicilin, amoxicilin), které představují léky volby pro respirační infekce, je u pneumokoků v ČR dlouhodobě minimální. Znepokojivý je nárůst rezistence k aminopenicilinům u *H. influenzae*, který je v průběhu 5 let prakticky dvojnásobný. Na vzestup rezistence má vliv nejen celková spotřeba antibiotik, ale i jejich kvalitativní složení. Řada antibiotik má mnohem širší spektrum, než je potřebné k léčbě infekce a obliba těchto širokospektrých antibiotik (azalidy, potencované aminopeniciliny, chinolony, cefalosporiny) stále roste. Suboptimální dávkování (nízké dávky, kratší či nevhodný dávkový interval) je další příčina nárůstu a šíření rezistence.

Graf 3. Rezistence (%) k makrolidům (*S. pyogenes* a *S. pneumoniae*) a amoxicilinu (*H. influenzae*), izolovaných od dětí a dospělých, respirační studie 2014



Graf 4. Rezistence (%) k amoxicilinu u kmenů *Haemophilus influenzae*, izolovaných od dětí a dospělých, respirační studie (RP) 1996–2003 a 2010–2014



Literatura

1. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, et al. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. PLoS Med 2009 June; 6: e1000084.
2. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005; 365: 579–587.
3. Oppong R, Coast J, Hood K, Nuttall J, Smith RD, Butler CC. Resource use and cost of treating acute cough/lower respiratory tract infections in 13 European countries: results and challenges. Eur J Health Econ 2010 Apr 3. doi: 10.1007/s10198-010-0239-1.
4. Jindrák V, Marek J, Vaniš V, Urbášková P, Vlček J, Janiga L, Marešová V. Improvements in antibiotic prescribing in community paediatricians in the Czech Republic. Euro Surveill 2008; 13(46): pii=19040.
5. Lâm TT, Claus H, Elias J, Frosch M, Vogel U. Ampicillin resistance of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Germany 2009–2012. Int J Med Microbiol 2015 Aug 21. pii: S1438-4221(15)00091-0. doi: 10.1016/j.ijmm.2015. 08. 028.

6. Demografická ročenka ČR – 2013, Český statistický úřad, dostupné na <https://www.czso.cz/csu/czso/demograficka-rocenka-ceske-republiky-2013-r9dwy2nt35>.

7. Dvořák P, Urbášková P, Štika L, Macková B, Bíba V. Používání antibiotik v ambulantní péči v České republice. Prakt lék 2004; 84: 369–374.

8. European Surveillance of Antimicrobial Consumption – ESAC. Dostupné na: <http://www.esac.ua.ac.be>.

Článek doručen redakci: 21. 9. 2015

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2015

doc. MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

Národní referenční laboratoř pro antibiotika, SZÚ Praha
Šrobárova 48, 100 42 Praha 10
helena.zemlickova@szu.cz