

Trendy rezistence izolátů *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pyogenes* z dýchacích cest v České republice v průběhu tří let (1996 - 1998)

P. URBÁŠKOVÁ¹ A PRACOVNÍ SKUPINA PRO MONITOROVÁNÍ REZISTENCE BAKTERIÁLNÍCH RESPIRAČNÍCH PATOGENŮ²

¹Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

²N. Bartoníková (AS Bažova nemocnice Zlín), M. Bártová (AS FTN Praha), E. Bébrová (OHS Kladno), E. Bendová (AS FN KV Praha), T. Bergerová (AS FN Plzeň), Z. Bohunová (AS NsP Liberec), D. Burgetová (AS FN Brno-Bohunice), V. Bulíček (OKM NsP Most), L. Buryšková (AS SML Brno), M. Dovalová (AS Slezská nemocnice Opava), A. Grabowiecka (OHS Karviná), M. Hatala (AS IKEM Praha), P. Havránek (AS Okresní nemocnice Tábor), B. Horová (AS FN Bulovka Praha), M. Horníková (AS NsP České Budějovice), E. Chmelařová (AS KHS Ostrava), A. Jedličková (AS VFN Praha), P. Ježek (OKM NsP Příbram), V. Jindrák (AS Nemocnice Na Homolce Praha), M. Kolář (AS FN Olomouc), J. Kotalíková (OHS Cheb), O. Lochmann (AS FN Motol Praha), J. Niemczykova (AS NsP Havířov), J. Plachká (AeskuLab Praha), A. Pířová (HS Praha) J. Pomykal (OKM NsP Kolín), L. Poustecká (OKM NsP Pardubice), E. Pozlerová (AS FN Hradec Králové), D. Průšová (OKM Šternberk), V. Tomášková (AS Lékařské laboratoře Praha), A. Sekáčová (AS Okresní nemocnice Vsetín), H. Skáčaniová (AS NsP Jihlava), A. Steinerová (AS KlinLab Praha), E. Šimečková (AS Okresní nemocnice Strakonice), J. Stehlík (AS Masarykova nemocnice Ústí nad Labem), V. Šturma (OKM Chomutov), S. Zábranská (AS FN U Sv. Anny Brno) (AS - Antibiotické středisko)

SOUHRN

Urbášková P. a spolupracovníci: **Trendy rezistence izolátů *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pyogenes* z dýchacích cest v České republice v průběhu tří let (1996 - 1998).**

Cíl práce: Zhodnotit stav a trendy rezistence k antibiotikům doporučeným jako léky volby u tří nejvýznamnějších původců bakteriálních respiračních infekcí - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pyogenes* - v České republice v období 1996 - 1998.

Materiál a metody: V období říjen - prosinec roků 1996, 1997 a 1998 prováděla NRL pro antibiotika sběr a analýzu definovaných údajů a kmenů získaných při rutinním bakteriologickém vyšetřování původců bakteriálních respiračních infekcí v osmi geograficky odlišných oblastech ČR.

Výsledky: V průběhu tří sledovaných období bylo vyšetřeno celkem 5 184 kmenů *S. pneumoniae*, 7 827 kmenů *S. pyogenes* a 6 725 kmenů *H. influenzae*, izolovaných převážně od pacientů v komunitě. V posledním sledovaném období (1998) se proti předchozím obdobím (1996 a 1997) zvýšil počet kmenů všech tří sledovaných druhů izolovaných od hospitalizovaných pacientů a bylo zaznamenáno určité zlepšení kvality odběru poklesem podílu vzorků z míst normálního osídlení. V roce 1998 je podobně jako v předchozích letech výskyt průměrné rezistence *S. pneumoniae* k penicilinu 4,6 %, k chloramfenikolu 6,7 % a k tetracyklinu 10,3 %. Ve srovnání s rokem 1996 vzrostla v roce 1998 rezistence k erytromycinu (z 1,5 % na 2,5 %) a ko-trimoxazolu (z 9,5 % na 11,1 %). Postupně roste rezistence k penicilinu u kmenů izolovaných ze sputa (1996: 3,1 %, 1997: 3,7 %, 1998: 4,6 %). Průměrná rezistence *H. influenzae* se zvýšila z 6,6 % v roce 1996 na 8,8 % v roce 1998, rezistence ke ko-aminopenicilinu v obou sledovaných obdobích nepřesáhla 1 %. Rezistence k ampicilinu u izolátů ze sputa (1996: 5,9 % a 4,8 %, 1998: 8,1 % a 6,9 %). V celém sledovaném období je rezistence k penicilinu u *S. pneumoniae* a k ampicilinu u *H. influenzae* téměř dvojnásobně vyšší u kmenů izolovaných od dětí do dvou let věku nebo od hospitalizovaných pacientů než u pacientů z vyšších věkových kategorií nebo z komunity. Průměrná rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu vzrostla v roce 1998 dvojnásobně (7,3 %) proti roku 1996 (3,7 %) a 1997 (3,3 %). Největší vzestup rezistence k erytromycinu byl pozorován v oblasti Prahy, východních Čech a jižní Moravy s velkými lokálními rozdíly (0 - 23 %). Ve všech sledovaných obdobích byla potvrzena nejvyšší frekvence rezistence k erytromycinu u izolátů od pacientů z nejstarší věkové skupiny (≥ 65 let) nebo z hnisu při cellulitidě. V letech 1996 a 1997 byla pozorována přibližně dvojnásobně vyšší frekvence výskytu kmenů rezistentních k erytromycinu u izolátů od hospitalizovaných pacientů (6,6 % a 7,3 %) než od komunitních pacientů (3,7 % a 3,1 %), v roce 1998 rezistence nemocničních a komunitních izolátů vyrovнала (7,9 % a 7,2 %).

Závěr: V průběhu posledních tří let je v ČR u *S. pneumoniae* trvale nízká rezistence k penicilinu a přes určitý nárůst v roce 1998 v některých lokalitách ČR zůstává poměrně nízká také průměrná rezistence *H. influenzae* k aminopenicilinům. Významný vzestup rezistence k alternativnímu erytromycinu je pozorován u kmenů *S. pyogenes* izolovaných od pacientů z komunity, pravděpodobně následkem zvýšeného podávání makrolidových antibiotik pro léčbu komunitních respiračních infekcí. Předložené výsledky dokládají význam surveillance rezistence jako podkladů pro 1) stanovení pozice antibiotik, která připadají do úvahy pro léčbu, 2) zlepšení kvality odebíraných vzorků k bakteriologickému vyšetření, 3) sledování trendů rezistence a 4) analýzu příčin náhlého vzestupu rezistence v určitých lokalitách.

SUMMARY

Urbášková P. and Working Group for Monitoring of Resistance of Bacterial Respiratory Pathogens: **Trends of resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from respiratory tracts in the Czech Republic over a three year period (1996 - 1998).**

Objective: To evaluate trends of resistance to antibiotics recommended as the drugs of choice for treatment of bacterial respiratory infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pyogenes* in the Czech Republic from 1996 - 1998.

Methods: During October - December in 1996, 1997 and 1998 the NRL for Antibiotics collected and analysed defined data and strains acquired in the course of routine bacteriological examination of the causative agents of bacterial respiratory infections in 8 geographically different regions of the Czech Republic.

Results: A total of 5 184 strains of *S. pneumoniae*, 7 827 strains of *S. pyogenes* and 6 725 strains of *H. influenzae* were examined during the three monitoring periods. These strains were largely isolated from patients in the community. The last monitored period (1998) showed an increased incidence of all three strains isolated from hospital patients against the previous two years (1997 - 1998) and a certain improvement in the quality of collection by a decrease of the ratio of samples from normal domiciles. In 1998, similarly to the previous years, the incidence of average

penicillin resistance in *S. pneumoniae* was 4.6 %, chloramphenicol resistance 6.7 % and tetracycline resistance 10.3 %. In comparison to 1996, resistance to erythromycin increased from 1.5 % to 2.5 % and resistance to co-trimoxazole from 9.5 % to 11.1 % in 1998. A gradual increase of penicillin resistance has been observed in strains isolated from sputum (1996: 3.1 %, 1997: 3.7 %, 1998: 4.6 %). Average resistance in *H. influenzae* increased from 6.6 % in 1996 to 8.8 % in 1998. Resistance to co-aminopenicillin during both monitored periods did not exceed 1 %. Ampicillin resistance in isolates from sputum and body cavities increased (1995: 5.9 % and 4.8, 1998: 8.1 % and 6.9 %). Over the whole monitored period, resistance to penicillin in *S. pneumoniae* and ampicillin in *H. influenzae* was almost twice as high in strains isolated from children aged 2 years or less or hospital patients than amongst patients in higher age categories or those in the community. Average *S. pyogenes* resistance to erythromycin increased two-fold in 1998 (7.3 %) against 1996 (3.7 %) and 1997 (3.3 %). The most dramatic increase in erythromycin resistance was recorded in Prague, Eastern Bohemia and Southern Moravia with great local differences (0 - 23 %). In all monitored periods the greatest frequency of erythromycin resistance was confirmed in isolates from patients in the highest age-group (≥ 65 years) or from pus in cases of cellulitis. In 1996 and 1997, an almost two-fold increase was observed of erythromycin-resistant strains isolated from hospital patients (6.6 % and 7.3 %) against those isolated from patients in the community (3.7 % and 3.1 %). In 1998, the resistance of hospital and community isolates levelled out (7.9 % and 7.2 %).

Conclusion: Over the past three years, penicillin resistance in *S. pneumoniae* has remained at a low level. Despite a certain increase 1998 in certain areas of the Czech Republic, average aminopenicillin resistance in *H. influenzae* has also remained fairly low. A marked increase in resistance to the alternative erythromycin has been observed in *S. pyogenes* strains isolated from patients in the community, probably as a result of more frequent prescription of macrolide antibiotics for treatment of community respiratory infections. The results presented highlight the significance of monitoring resistance as the basis for 1) determining the suitability of antibiotics which are indicated for treatment, 2) improving the quality of samples collected for bacteriological examination, 3) following trends of resistance, and, 4) analysing the causes of sudden peaks of resistance in certain areas.

Klin mikrobiol inf lék 1999;5(9-10):311-318

Adresa: RNDr. Pavla Urbášková, CSc., Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 100 42 Praha 10, tel.: 02/67 08 22 80 (-22 02, -22 38), e-mail: purbaskova@szu.cz

Došlo do redakce: 8. 11. 1999

Přijato k tisku: 16. 11. 1999

Úvod

Druhy *Streptococcus pneumoniae* různých sérotypů a neopouzdřený kmeny *Haemophilus influenzae* patří k nejčastějším příčinám akutní otitidy, sinusitidy, akutní exacerbace chronické bronchitidy a pneumonie u dětí i dospělých osob, vzniklé v komunitě i v nemocnici [1,2,3]. *Streptococcus pyogenes*, hlavní příčina tonzilofaryngitidy, se u jiných respiračních infekcí uplatňuje poměrně vzácně [4]. Na rozdíl od *S. pneumoniae* a *H. influenzae*, které jsou obvyklou součástí normálního osídlení horních cest dýchacích, se *S. pyogenes* na tonzilách zdravých osob vyskytuje zřídka. Skutečnost, že stejné druhy bakterií, často však s odlišnými biologickými vlastnostmi včetně citlivosti na antibiotika, jsou izolovány z míst normálního osídlení i patologických vzorků, působí potíže při stanovení mikrobiologické diagnózy infekce dýchacích cest, které lze překonat pouze pečlivým výběrem a odběrem vzorku k mikrobiologickému vyšetření.

Počáteční volba antibiotika pro léčbu respiračních infekcí v komunitě je téměř vždy empirická, protože výsledek vyšetření vzorku je znám nejdříve za 24 hodiny, vyšetření citlivosti trvá ještě o 24 hodiny déle. Proto je nezbytné znát fenotypy rezistence hlavních bakteriálních původců respiračních infekcí podle výsledků vyšetření podobných případů v dané lokalitě, stejně jako aktuální prevalenci a vývoj rezistence u jednotlivých původců.

Základní podmínkou k získání podkladů pro stanovení trendů rezistence je systematická, opakovaná surveillance rezistence na lokální a národní úrovni. Analýza trendů rezistence umožňuje stanovit aktuální pozici jednotlivých antibiotik nebo skupin podob-

ných antibiotik vzhledem k jejich účinnosti na daného původce infekce, zjištěnou pomocí farmakokineticko/farmakodynamických parametrů [5], a pomáhá v identifikaci příčin rezistence a jejich rozdílu mezi jednotlivými lokalitami.

Od počátku devadesátých let v některých zemích světa velmi překvapivě akceleruje problém rezistence u hlavních původců bakteriálních respiračních infekcí. Dosud nejrozsáhlejší studie o prevalenci rezistence hlavních původců těchto infekcí na pěti kontinentech světa, zahájené v roce 1992 pod názvem Alexander Project [6], se od roku 1996 účastní také Česká republika. Poslední publikované údaje prokázaly významné rozdíly v rezistenci původců bakteriální pneumonie v různých zemích s tím, že Česká republika patří k oblastem s nejnižší rezistencí *S. pneumoniae* a *H. influenzae* na světě [7]. Tuto skutečnost potvrzují naše vlastní výsledky získané analýzou velkého množství údajů o rezistenci těchto kmenů, poskytnutých mikrobiologickými laboratořemi v rozmezí let 1996 - 1997 [8] i kvantitativním vyšetřením kmenů *S. pneumoniae*, izolovaných od pacientů se sepsí a meningitidou [9].

Vznik, vývoj a prevalenci rezistence a její trendy je nutno pravidelně sledovat. Proto bylo v říjnu 1998 v osmi oblastech ČR zahájeno další pokračování surveillance rezistence u *S. pneumoniae*, *H. influenzae* a *S. pyogenes* s cílem

- zhodnotit stav rezistence k vybraným antibiotikům u kmenů izolovaných od pacientů s respiračními infekcemi,
- porovnat získané údaje s údaji z předchozího období roku 1996 a 1997 a zjistit trendy rezistence.

Tabulka 1
Průměrná rezistence *S. pneumoniae* k vybraným antibiotikům podle období izolace

Rok	Počet laboratoř	Počet kmenů	Rezistence (%)				
			penicilin	chloramfenikol	tetracyklin	erytromycin	ko-trimoxazol
1996	29	1202	5,4	8,0	11,0	1,5	9,5
1997	14	1050	5,7	8,7	10,2	1,7	10,0
1998	34	2932	4,9	6,7	10,3	2,5	11,1

Tabulka 2
Distribuce *S. pneumoniae* podle počtu kmenů vyšetřených v oblastech ČR a rezistence k penicilinu

Oblast	1996	n = 1202	1997	n = 1050	1998	n = 2932
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
Praha	19,0	8,3	32,3	6,5	35,8	6,3
střední Čechy	6,2	8,1	0,0	ND	11,3	9,3
západní Čechy	12,3	8,8	7,1	6,7	2,2	13,8
východní Čechy	10,7	1,6	2,9	6,7	5,5	4,4
severní Čechy	6,2	4,0	7,3	7,8	5,0	2,7
jižní Čechy	13,1	7,0	18,9	4,0	9,2	3,7
severní Morava	27,5	2,4	18,3	6,8	20,3	2,5
jižní Morava	5,1	4,9	13,2	4,3	10,6	0,6

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřený v daném období
ND - nestanoveno

Tabulka 3
Distribuce *S. pneumoniae* ve sledovaném období podle věku pacientů a rezistence k penicilinu

Věk (roky)	1996	n = 1202	1997	n = 1050	1998	n = 2932
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
≤ 2	30,0	9,4	18,2	9,9	25,9	7,8
3-5	24,6	4,7	24,0	5,2	22,7	3,3
6-14	25,8	3,2	25,1	4,9	27,2	3,5
15-19	4,6	1,8	3,4	2,8	2,9	6,0
20-64	11,6	2,9	22,7	4,2	16,0	5,1
≥ 65	3,4	4,9	6,6	5,8	5,3	3,8

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřený v daném období

Tabulka 4
Distribuce *S. pneumoniae* podle místa izolace a rezistence k penicilinu

Původ	1996	n = 1202	1997	n = 1050	1998	n = 2932
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
komunita	83,9	4,7	87,2	4,8	77,5	3,6
nemocnice	16,1	8,8	12,8	11,9	22,5	9,4

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřený v daném období

Tabulka 5
Distribuce *S. pneumoniae* podle druhu vzorku a rezistence k penicilinu

Vzorek	1996	n = 1112	1997	n = 1003	1998	n = 2905
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
sputum	11,7	3,1	13,5	3,7	9,0	4,6
aspirát z ucha	20,4	4,4	20,6	4,8	21,9	4,6
výtěr krk	19,7	4,6	18,0	4,2	20,2	3,9
výtěr nos	45,0	6,0	45,4	6,5	39,4	5,4
hnis a punktáty	3,1	7,4	2,5	8,0	9,5	6,5

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřený v daném období

Materiál a metody

Laboratoře a uspořádání studie. V období říjen 1998 - prosinec 1998 prováděla NRL pro antibiotika sběr a analýzu definovaných údajů a kmenů získaných při rutinním bakteriologickém vyšetřování původců bakteriálních respiračních infekcí v osmi geograficky odlišných oblastech ČR. Studie se zúčastnilo celkem 34 labora-

toří z těchto oblastí: 11 z Prahy, 2 ze středních, 2 ze západních, 2 z východních, 3 ze severních a 3 z jižních Čech, 6 ze severní a 5 z jižní Moravy.

Bakterie, vyšetření citlivosti k antibiotikům, kvalita údajů poskytnutých laboratořemi a zpracování dat. V této studii bylo postupováno přesně stejným způsobem jako ve studii z let 1996 -

Tabulka 6
Průměrná rezistence *S. pyogenes* k vybraným antibiotikům podle období izolace

Rok	Počet laboratoří	Počet kmenů	Rezistence (%)		
			erytromycin	klindamycin	tetracyklin
1996	19	1071	3,7	2,5	29,5
1997	13	1251	3,3	2,0	32,9
1998	34	5505	7,3	4,5	24,2

Tabulka 7
Distribuce *S. pyogenes* podle počtu kmenů vyšetřených v oblastech a rezistence k erytromycinu

Oblast	1996 n = 1071		1997 n = 1251		1998 n = 5505	
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
Praha	31,1	5,9	24,8	5,1	35,2	9,8
střední Čechy	3,2	2,9	0,0	ND	3,4	2,1
západní Čechy	12,5	1,5	1,6	5,6	2,7	8,9
východní Čechy	12,5	1,5	14,8	1,1	6,6	9,6
severní Čechy	6,8	4,1	18,6	4,3	4,0	2,2
jižní Čechy	12,1	4,7	11,9	2,7	12,1	3,6
severní Morava	18,6	3,4	17,8	2,7	26,3	5,5
jižní Morava	2,9	5,1	10,6	4,5	9,6	9,1

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřených v daném období
ND - nestanoveno

Tabulka 8
Distribuce *S. pyogenes* podle věku pacientů a rezistence k erytromycinu

Věk (roky)	1996 n = 1071		1997 n = 1251		1998 n = 5505	
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
≤ 2	2,7	0,0	2,1	3,8	2,0	5,4
3-5	15,2	3,1	15,9	2,5	12,2	7,0
6-14	49,4	3,2	51,3	3,4	49,5	7,4
15-19	15,9	2,9	9,6	1,7	10,6	5,3
20-64	15,1	3,7	19,0	3,8	23,9	8,0
≥ 65	1,7	5,5	2,1	7,7	1,7	9,4

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřených v daném období

Tabulka 9
Distribuce *S. pyogenes* podle místa izolace a rezistence k erytromycinu

Původ	1996 n = 1071		1997 n = 1251		1998 n = 5505	
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
komunita	97,2	3,7	92,7	3,1	89,0	7,2
nemocnice	2,8	6,6	7,3	7,8	11,1	7,9

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřených v daném období

Tabulka 10
Distribuce *S. pyogenes* podle druhu vzorku a rezistence k erytromycinu

Vzorek	1996 n = 1071		1997 n = 1251		1998 n = 5505	
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
hnis*	1,3	0,0	3,3	7,3	1,5	10,0
sputum	0,7	14,2	0,1	0,0	0,6	12,8
aspirát z ucha	0,0	ND	1,6	5,0	3,3	5,6
výtěr krk	95,1	3,4	90,9	2,9	92,7	7,3
výtěr nos	2,9	3,2	4,0	8,0	1,7	5,2
moč, výt. z pochvy	0,0	ND	0,2	0,0	0,2	0,0

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřený v daném období

* celulitida

ND - nestanoveno

Tabulka 11
Průměrná rezistence *H. influenzae* k vybraným antibiotikům podle období izolace

Rok	Počet laboratoří	Počet kmenů	Produkce β-laktamázy (%)*	Rezistence (%)			
				ampicilin***	ko-aminopen.** n. cefuroxim	chloramfenikol	tetracyklin
1996	28	1613	6,3	6,6	0,3	0,6	NT
1998	33	5112	7,9	8,8	0,7	1,2	9,3

Vysvětlivky: * kmeny produkující β-laktamázu a rezistentní ke ko-aminopenicilinu jsou rezistentní k ampicilinu

** součet kmenů produkujících β-laktamázu a rezistentních ke ko-aminopenicilinu nebo cefuroximu

*** amoxicilin/klavul. kys. nebo ampicilin/sulbactam

NT - netestován

1997 [7] s tím rozdílem, že nebyly vyšetřovány kmeny *Moraxella catarrhalis*.

Výsledky

Celkový počet vyšetřených kmenů. V průběhu tří sledovaných období říjen - prosinec 1996, 1997 a 1998 bylo vyšetřeno celkem 19 736 kmenů *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* a *H. influenzae*, počet kmenů těchto druhů vyšetřených v jednotlivých obdobích je v tabulkách 1, 6 a 11.

Původ kmenů. V posledním sledovaném období (1998) se proti předchozím obdobím (1996 a 1997) zvýšil počet kmenů všech tří sledovaných druhů izolovaných od hospitalizovaných pacientů (tabulky 4, 9 a 14). Podíl různých druhů vzorků byl během celého období relativně vyrovnaný až na tyto výjimky: 1) u *S. pneumoniae* klesl počet výtěrů z nosu, které v roce 1996 činily 45 % a v roce 1998 39,4 % všech vzorků, zatímco vzrostl podíl jiných vzorků (punkrát, hněs) z 3,1 % v roce 1996 na 9,5 % všech vzorků v roce 1998 - obr. 1, 2) u *H. influenzae* klesl počet výtěrů z krku, které v roce 1996 činily 71,4 % a v roce 1998 61,3 % všech vzorků, ve stejném období však vzrostl podíl kmenů z nosu na 15 % z 9,2 % v roce 1996 - obr. 2.

S. pneumoniae. V průběhu tří let bylo vy-

šetřeno 5 184 kmenů, z toho 2 932 kmenů v posledním období (tabulka 1). Průměrná rezistence zjištěná v posledním období k penicilinu (4,6 %), chloramfenikolu (6,7 %) a k tetracyklinu (10,3 %) jeví mírně klesající tendenci (tabulka 1). Ve srovnání s rokem 1996 vzrostla v roce 1998 rezistence k erytromycinu (z 1,5 % na 2,5 %) a ko-trimoxazolu (z 9,5 % na 11,1 %) - obr. 3. Ve

třech oblastech (střední, západní a východní Čechy) byl zaznamenán vzestup rezistence k penicilinu, v ostatních oblastech rezistence zůstala na stejné úrovni, nebo poklesla (tabulka 2). Nejvyšší rezistence k penicilinu ve všech třech sledovaných obdobích, téměř dvojnásobně vyšší než u ostatních věkových kategorií, je u kmenů izolovaných od dětí ve věku dvou a méně

Tabulka 12
Distribuce *H. influenzae* podle počtu kmenů vyšetřených v oblastech a rezistence k ampicilinu

Oblast	1996 n = 1613		1998 n = 5112	
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
Praha	13,7	14,9	28,4	9,4
střední Čechy	3,6	8,8	7,1	5,5
západní Čechy	13,7	7,7	2,4	8,3
východní Čechy	15,9	4,7	9,0	10,2
severní Čechy	12,7	5,4	8,2	10,3
jižní Čechy	10,5	14,0	10,7	5,7
severní Morava	21,8	4,7	28,0	5,7
jižní Morava	8,0	4,7	6,3	10,5

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřený v daném období

let (tabulka 3). Rezistence k penicilinu u kmenů od hospitalizovaných pacientů je ve všech sledovaných obdobích téměř dvojnásobně, respektive trojnásobně vyšší než u komunitních kmenů ze stejného období (tabulka 4 + obr. 7). Poměrně stabilní rezistence k penicilinu, nepřesahující 5 %, je u kmenů od pacientů s akutní otitis media, avšak postupně roste rezistence k penicilinu u kmenů izolovaných ze sputa (1996: 3,1 %, 1997: 3,7 %, 1998: 4,6 %) - tabulka 5 a obr. 4. Stejně jako v předchozích obdobích je nejvyšší rezistence k penicilinu u kmenů izolovaných z jiných vzorků (hnis a punktáty z dutin) - tabulka 5.

S. pyogenes. V průběhu tří let bylo vyšetřeno 7 827 kmenů, z toho 5 505 kmenů

v posledním období (tabulka 6). Průměrná rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu vzrostla v roce 1998 dvojnásobně (7,3 %) proti roku 1996 (3,7 %) a 1997 (3,3 %). Největší vzestup rezistence k erytromycinu byl pozorován v oblasti Prahy, východních Čech a jižní Moravy (tabulka 7 + obr. 5) s velkými lokálními rozdíly ve spádové oblasti jednotlivých laboratoří (0 - 23 %). Zvýšení rezistence k erytromycinu bylo pozorováno u kmenů izolovaných od všech pacientů bez ohledu na věk, ve všech sledovaných obdobích byla potvrzena nejvyšší frekvence rezistence k erytromycinu u izolátů od pacientů z nejstarší věkové skupiny (≥ 65 let) - tabulka 8 nebo z hnisu při celulitidě - tabulka 10. V roce 1996 a 1997 byla

pozorována přibližně dvojnásobně vyšší frekvence výskytu kmenů rezistentních k erytromycinu u izolátů od hospitalizovaných pacientů (6,6 % a 7,3 %) než od komunitních pacientů (3,7 % a 3,1 %), v roce 1998 rezistence nemocničních a komunitních izolátů vyrovнала (7,9 % a 7,2 %) - tabulka 9 + obr. 7.

H. influenzae. V průběhu tří let bylo vyšetřeno 6 725 kmenů, z toho 5 112 kmenů v posledním období (tabulka 11). Průměrná rezistence *H. influenzae* k ampicilinu se zvýšila z 6,6 % v roce 1996 na 8,8 % v roce 1998, téměř výlučně se jednalo o produkci β -laktamázy, rezistence ke ko-aminopenicilinu v obou sledovaných obdobích nepřesáhla 1 %, rezistence k chloramfenikolu se v posledním období zdvojnásobila proti roku 1996 (tabulka 11). Ve třech oblastech bylo zaznamenáno dvojnásobné zvýšení rezistence k ampicilinu (východní a severní Čechy a jižní Morava) - tabulka 12. Rezistence k ampicilinu je trvale nejvyšší u dětí ve věku dvou a méně let (tabulka 13), vzrostla u kmenů izolovaných od pacientů v komunitě i v nemocnici, kde je téměř dvojnásobně vyšší (tabulka 14 a obr. 7). Rezistence k ampicilinu u izolátů ze sputa a z dutin vzrostla (1996: 5,9 % a 4,8 %, 1998: 8,1 % a 6,9 %) - tabulka 15 a obr. 6.

Diskuze

V průběhu tří sledovaných let je průměrná rezistence *S. pneumoniae* k penicilinu v ČR stále velmi nízká. Byl však pozorován určitý vzestup rezistence *H. influenzae* k ampicilinu, ve třech z osmi oblastí ČR v roce 1998 dokonce dvojnásobně ve srovnání s rokem 1996, a velmi znepokojivý je prudký vzestup rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu, který zasáhl pět z osmi oblastí ČR. Tento problém jsme považovali za tak závažný, že jsme již po získání prvních výsledků zveřejnili předběžné informace o nárůstu rezistence k erytromycinu u *S. pyogenes* v tomto časopise [10] a podrobně jsme informovali také širokou odbornou veřejnost v časopise Praktický lékař [11]. Závažnost problému tkví nejen v tom, že rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu vyřazuje z použití všechna makrolidová a azalidová antibiotika jako alternativy penicilinu u precitlivělých pacientů, ale že podobně může dojít k nárůstu rezistence *S. pneumoniae*. Podle výsledků studie Alexander Project byla například v roce 1996 rezistence k makrolidům u tohoto druhu na Slovensku 18 %, v Belgii 22 %, v Mexiku 31 % a v Hongkongu 68 %, přičemž v určitých lokalitách světa rezistence k erytromycinu mnohonásobně převyšuje rezistenci k penicilinu [7]. Existují přesvědčivé důkazy o tom, že země s vysokou frekvencí rezistence kmenů izolovaných od pacientů v komunitě mají mnohem vyšší celkovou

Tabulka 13
Distribuce *H. influenzae* podle věku pacientů a rezistence k ampicilinu

Věk (roky)	1996	n = 1613	1998	n = 5112
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
≤ 2	12,5	13,9	14,6	12,4
3-5	21,8	7,2	17,2	8,9
6-14	31,1	4,8	30,7	7,1
15-19	11,6	7,8	8,2	5,3
20-64	20,5	5,5	24,3	6,8
≥ 65	2,5	4,9	5,0	5,4

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřený v daném období

Tabulka 14
Distribuce *H. influenzae* podle místa izolace a rezistence k ampicilinu

Původ	1996	n = 1613	1998	n = 5112
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
komunita	88,0	4,7	76,3	6,6
nemocnice	12,0	8,8	23,7	11,9

Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřený v daném období

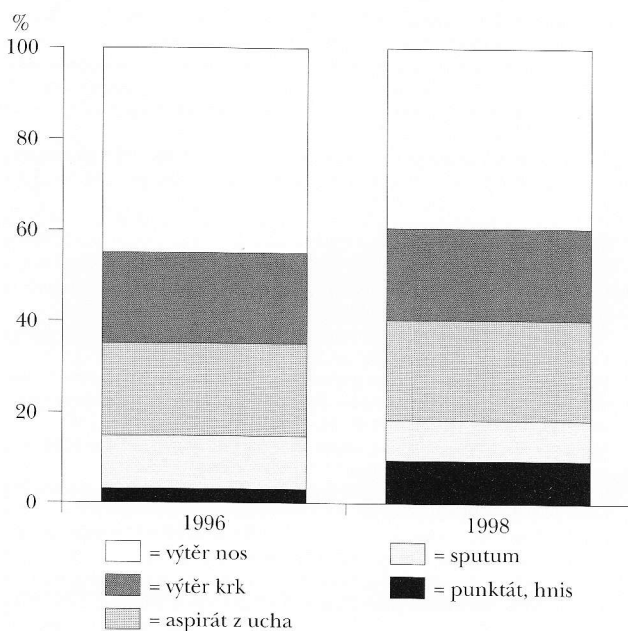
Tabulka 15
Distribuce *H. influenzae* podle druhu vzorku a rezistence k ampicilinu

Vzorek	1996	n = 1569	1998	n = 5076
	% kmenů	% rezistence	% kmenů	% rezistence
sputum	12,9	5,9	15,1	8,1
aspirát z ucha	4,8	10,5	4,3	10,2
punktát z dutin	1,7	4,8	2,0	6,9
výtěr z oka	0,0	ND	0,9	8,5
výtěr z krku	71,4	5,1	61,3	7,1
výtěr z nosu	9,2	15,9	15,0	9,3
pleur. punktát, hnis	0,0	ND	1,3	13,8

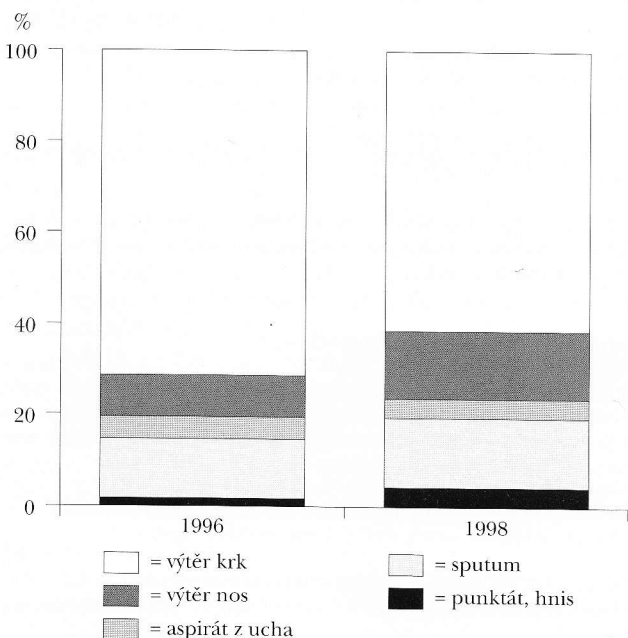
Vysvětlivky: n = celkový počet kmenů vyšetřený v daném období
ND - nestanoveno

spotřebu antibiotik než ty země, v nichž je rezistence nízká [12,13]. Značná část podávaných antibiotik má mnohem širší spektrum, než je potřebné k léčbě infekce. Například ve studii provedené v ČR v roce 1997 bylo zjištěno, že pouze zhruba 30 % pacientů s tonzilofaryngitidou je léčeno penicilinem, ostatním byla podávána antibiotika s nepřiměřeně širokým spektrem (aminopeniciliny s inhibitory β-laktamázy, cefalosporiny, makrolidy, azalidy, chinolony) [14]. Kromě vysoké celkové spotřeby antibiotik bylo za další příčinu vzestupu rezistence a vývoje multirezistentních kmenů označeno opakované podávání antibiotik v dávkách nižších, než

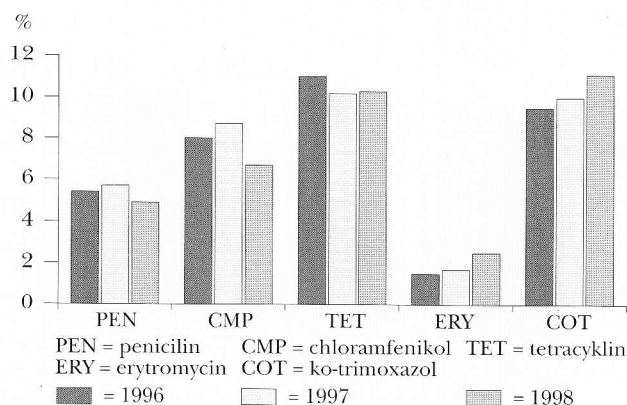
Obr. 1
Distribuce *S. pneumoniae* podle původu izolátů v roce 1996 a 1998 (blíže viz tab. 5)



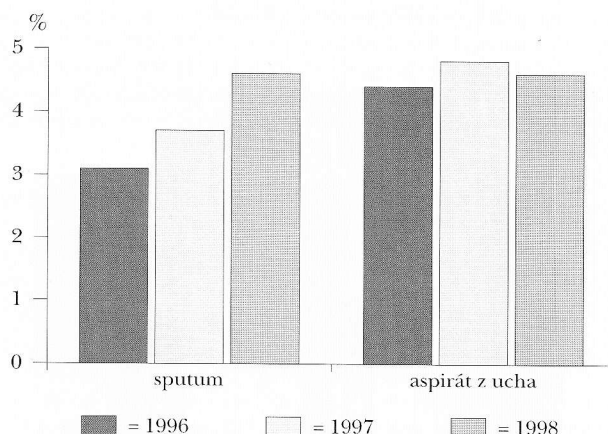
Obr. 2
Distribuce *H. influenzae* podle původu izolátů v roce 1996 a 1998 (blíže viz tab. 15)



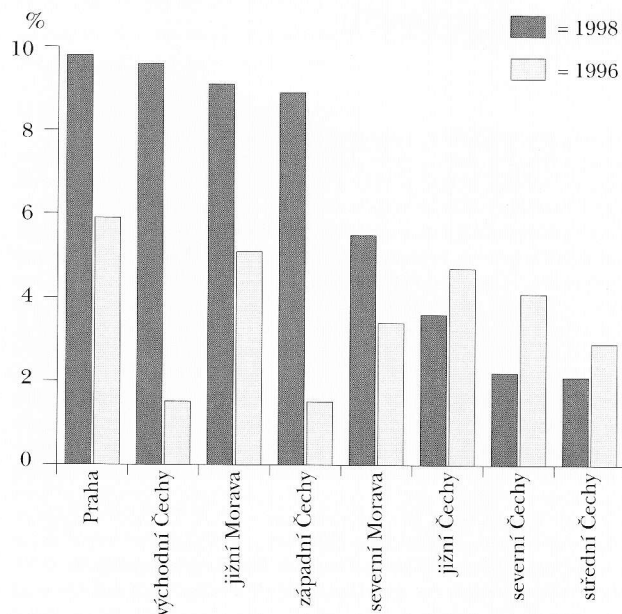
Obr. 3
Trendy rezistence u *S. pneumoniae* v ČR v průběhu let 1996 - 1998 (blíže viz tab. 1)



Obr. 4
Trendy rezistence k penicilinu u izolátů *S. pneumoniae* ze sputa a z aspirátů z ucha v průběhu let 1996 - 1998 (blíže viz tab. 5)

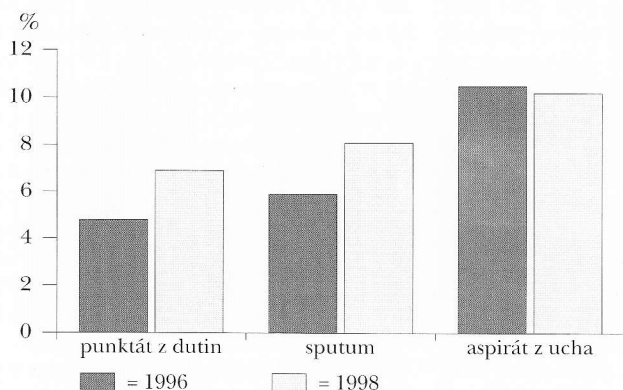


Obr. 5
Rezistence k erytromycinu u *S. pyogenes* v oblastech ČR v roce 1996 a 1998 (blíže viz tab. 7)



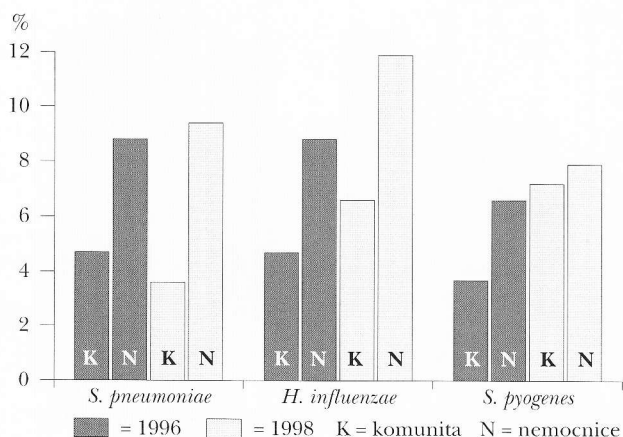
Obr. 6

Rezistence k ampicilinu u izolátů *H. influenzae* z dýchacích cest v letech 1996 a 1998 (blíže viz tab. 15)



Obr. 7

Rezistence izolátů *S. pneumoniae* k penicilinu, *H. influenzae* k ampicilinu a *S. pyogenes* k erytromycinu od pacientů v komunitě a v nemocnici v letech 1996 a 1998 (blíže viz tab. 4, 9 a 14)



jsou doporučeny denní dávky [15]. Celosvětově je většina aplikací antibiotik zbytečných a chybných a každá z nich nepříznivě mění mikrobiální ekologii [16]. Je proto nutné nadále pokračovat v surveillance rezistence a získané informace použít jako podklady k cíleným aplikacím antibiotik.

Literatura

- Mandell LA. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and treatment. Chest 1995;108:355-425.
- Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. Chest 1995;108:435-452.
- Goldstein F, Bryskier A, Appelbaum PC, et al. The etiology of respiratory tract infections and the antibacterial activity of fluorochinolones and other oral antibacterial agents against respiratory tract pathogens. Clin Microbiol Infect 1998;(Suppl 2):S8-S18.
- Bisno AL. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin IR (eds). Principles and practices of infectious diseases. Churchill Livingstone Inc, New York, NY;1995:1786-1798.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1-10.
- Felmingham D, Gruneberg RN, and the Alexander Project Group. A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992-1993; The Alexander Project. J Antimicrob Chemother 1996;(Suppl A):1-57.
- Felmingham D, Washington J - The Alexander Project. Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens - findings of the Alexander Project 1992-1996. J Chemother 1999;11:5-21.
- Urbášková P a spolupracovníci. Rezistence k antibiotikům u *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis* v České republice v roce 1996-1997. Klin mikrobiol inf lék 1998;4:292-298.
- Urbášková P. Rezistence k antibiotikům u kmenů *Streptococcus pneumoniae* ze závažných infekcí, 1996-1998. Klin mikrobiol inf lék 1999;5:49-54.
- Urbášková P. Náhlý vzestup rezistence k makrolidům u *Streptococcus pyogenes* v České republice. Klin mikrobiol inf lék 1999;5:103-104.
- Urbášková P a Pracovní skupina pro monitorování rezistence bakteriálních respiračních patogenů. Vzestup rezistence *Streptococcus pyogenes* k makrolidovým antibiotikům v České republice. Prakt lék 1999;79:636-640.
- Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? J Chemother 1999;11:35-43.
- Huovinen P. Antibiotic usage and the incidence of resistance. Clin Microbiol Infect 1999;5(Suppl 4):S12-SS16.
- Beneš J, Viechová J, Matoušková D, et al. Studie léčby infekcí horních cest dýchacích v terénní praxi. Klin mikrobiol inf lék 1998;4:237-241.
- Reichler MR, Rakovsky J, Sláčíková M, et al. Spread of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among hospitalized children in Slovakia. J Infect Dis 1996;173:374-379.
- Levy SB. Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. Brit Med J 1998;317:612-613.

ZACHYCENO NA INTERNETU

Inhibitory neuraminidázy - chemoterapie chřipky

Chemoprophylaxe a chemoterapie chřipky byla až dosud omezena na amantadin a rimantadin, účinné pouze na viry chřipky A. (V ČR je registrován pouze amantadin, přestože rimantadin se vyznačuje podstatně lepší tolerancí.) Nyní se zavádějí do praxe dva přípravky, jejichž antivirový účinek je založen na inhibici neuraminidázy, pod generickými názvy *zanamivir* a *oseltamivir*. Účinkují proti virům chřipky A i B. *Osetamivir*, aplikovaný orálně v dávce 75 mg dvakrát denně po 5 dnů, byl již schválen FDA pro léčbu nekomplikované chřipky u dospělých do 2 dnů od prvních příznaků. Průběh nemoci je mírnější a je zkrácen v průměru o třetinu. Přípravek byl účinný i při profylaktickém podání, ve sledovaných skupinách snížil nemocnost o 50 % proti placebo. Nežádoucí účinky jsou hlavně gastrointestinální. *Zanamivir* se po orálním podání nevstřebává a aplikuje se intranazálně nebo inhalací. Osvědčil se podle dostupných zpráv v profylaxi i v terapii. U přirozeně vzniklé infekce při podání do 30 hodin od prvních příznaků rovněž zmírnil průběh nemoci zkrátit trvání o cca třetinu proti kontrolám. Byl schválen jako terapeutikum v USA, Kanadě, v Austrálii a v Irsku pro léčebnou aplikaci od 12 let věku, je-li podán do 2 dnů od počátku příznaků. Rezervované stanovisko k tomuto přípravku je ve Velké Británii, přestože i zde byl schválen. Některé zprávy uvádějí slabší efekt u nemocných s rozvinutými těžkými příznaky. *Zanamivir* byl připraven

i v injekční formě a v pokusech byl účinný i při intravenózní aplikaci, tato formulace je zatím ve stadiu zkoušek.

Pramen: Doctor's Guide to the Internet (<http://www.pslgroup.com>), soubory 13588e.htm, 13f1e.htm, 1440be.htm, B195a.htm, 11ae9a.htm, Eurosurveillance Weekly 13. 10. 1999.

Infekce *E. coli* O157 - riziko podávání antibiotik

Názor, že se infekce vyvolaná *E. coli* O157 nemá léčit antibiotiky pro riziko HUS, byl na základě empirické zkušenosti vysloven již dříve. V tomto experimentu, provedeném v Japonsku, byla sledována produkce verotoxinu u kmene, který byl vystaven účinku norfloxacinu. V subinhibičních koncentracích indukval norfloxacin profágy VT1 a VT2 s následným až 1000násobným zvýšením produkce toxinů VT1 a VT2. I když je tedy kmen chemoterapií postižitelný, může být takto v určitých fázích kontaktu mikroba s antibiotikem nebezpečně zvýšena produkce verotoxinu.

Pramen: JMEDCLUB (jmedclub@brownvm.brown.edu) 17. 5. 99 s odvoláním na Matsushiro A, et al. Induction of Prophages of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 with Norfloxacin. J Bacteriol 1999;181: 2257-60.