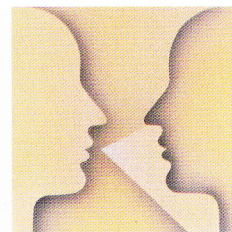


Přehledy-názory-diskuse



Surveillance rezistence k antibiotikům u nejčastějších bakteriálních původců respiračních infekcí v České republice

RNDr. Pavla Urbášková, CSc.

Pracovní skupina pro monitorování rezistence bakteriálních respiračních patogenů*

Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Centrum mikrobiologie a epidemiologie SZÚ, Praha

* P. Adamec (Železniční poliklinika Plzeň), N. Bartoníková (Odd. klinické mikrobiologie, Baťova nemocnice Zlín), M. Bártová (Odd. klinické mikrobiologie, Thomayerova nemocnice Praha), E. Bébřová (Antibiotické středisko, nemocnice Kladno), E. Bendová (Antibiotické středisko, FN KV Praha), T. Bergerová (Antibiotické středisko, FN Plzeň), Z. Bohunová (Antibiotické středisko, nemocnice Liberec), V. Bulíček (Odd. klinické mikrobiologie, nemocnice Most), L. Burýšková (Laboratoř mikrobiologie Brno), D. Burgetová (Antibiotické středisko, FN Brno-Bohunice), M. Dovalová (Antibiotické středisko, nemocnice Opava), A. Grabowiecka (Bakteriologické oddělení, HS Karviná), M. Hatala (Odd. klinické mikrobiologie, IKEM Praha), P. Havránek (Odd. klinické mikrobiologie, nemocnice Tábor), B. Heinigeová (Antibiotické středisko, nemocnice Jindřichův Hradec), B. Horová (Odd. klinické mikrobiologie, FN Bulovka Praha), M. Horníková (Antibiotické středisko, nemocnice České Budějovice), E. Chmelařová (Antibiotické středisko, KHS Ostrava), A. Jedličková (Odd. klinické mikrobiologie, VFN Praha), P. Ježek (Odd. klinické mikrobiologie, nemocnice Píseň), V. Jindrák (Odd. klinické mikrobiologie, Nemocnice na Homolce Praha), M. Kolář (Ústav mikrobiologie, FN Olomouc), M. Kotalíková (Bakteriologické oddělení, HS Cheb), O. Lochmann (Ústav lékařské mikrobiologie, FN Motol Praha), J. Niemczyková (Antibiotické středisko, nemocnice Havířov), J. Plachká (AeskuLab Praha), E. Píšová (Diagnostická laboratoř Praha), J. Pomykal (Odd. klinické mikrobiologie, nemocnice Kolín), L. Poustecká (Odd. klinické mikrobiologie, nemocnice Pardubice), E. Pozlerová (Antibiotické středisko, FN Hradec Králové), D. Průšová (Odd. klinické mikrobiologie, nemocnice Šternberk), V. Tomášková (Laboratoř klinické mikrobiologie Praha), A. Sekáčová (Odd. klinické mikrobiologie, nemocnice Vsetín), H. Skáčaniová (Odd. klinické mikrobiologie, nemocnice Jihlava), A. Steinerová (KlinLab Praha), E. Šimečková (Odd. klinické mikrobiologie, nemocnice Strakonice), M. Štolbová (Odd. klinické mikrobiologie, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem), S. Zábanská (Antibiotické středisko, FN u sv. Anny Brno).

Souhrn

Urbášková P, a Pracovní skupina pro monitorování rezistence bakteriálních respiračních patogenů. Surveillance rezistence k antibiotikům u nejčastějších bakteriálních původců respiračních infekcí v České republice. *Remedia* 2000;10:195-203.

Pravidelná surveillance, prováděná čtyři roky po sobě ve třech měsících zimní respirační sezony (říjen-prosinec) let 1996-1999, poskytla údaje o stavu a trendech rezistence u tří nejvýznamnějších původců infekcí respiračního traktu k některým antibiotikům v České republice. Ve sledovaném období se u kmenů *Streptococcus pneumoniae* izolovaných jako příčina pneumonie dvojnásobně zvýšila frekvence rezistence k penicilinu (ze 3,1 % v roce 1996 na 6,2 % v roce 1999) a podobně dvojnásobně vzrostla rezistence k makrolidům (z 1,5 % na 3,1 %), zatímco v rezistenci k dalším sledovaným antibiotikům (chloramphenicol, tetracyclin, cotrimoxazol) nebyly zaznamenány významné změny. Frekvence rezistence *S. pneumoniae* k penicilinu je trvale téměř dvojnásobně vyšší u kmenů izolovaných od dětí mladších než tři roky, a dvojnásobná a více než dvojnásobná u kmenů izolovaných od hospitalizovaných pacientů, než u kmenů izolovaných od pacientů ostatních věkových kategorií, respektive u kmenů izolovaných od komunitních pacientů.

Streptococcus pyogenes je stále citlivý k léku volby penicilinu, avšak průměrná rezistence k alternativním makrolidovým antibiotikům, reprezentovaným erythromycinem, která činila 3,2 % v roce 1997, vzrostla v roce 1998 dvojnásobně (7,3 %) a v roce 1999 téměř čtyřnásobně (12,5 %). Zatímco v roce 1998 byla rezistence k erythromycinu přesahující 20 % zjištěna ve spádové oblasti pouze jedné pražské laboratoře (23 %), v roce 1999 již byla zaznamenána v sedmi ze 35 laboratoří ČR, přičemž ve třech přesáhla hranici 30 % a v jedné z nich dosáhla téměř 50 %. Skutečnost, že u tohoto bakteriálního druhu přesáhla v roce 1999 rezistence k makrolidům u kmenů izolovaných od komunitních pacientů rezistenci zjištěnou u kmenů izolovaných od hospitalizovaných pacientů, zatímco u všech ostatních bakteriálních druhů a antibiotik je vždy rezistence nemocničních bakterií vyšší než rezistence komunitních bakterií, odráží vzestup spotřeby makrolidů v komunitě. V průběhu čtyř let vzrostla průměrná rezistence *H. influenzae* k ampicillinu (amoxicillinu), způsobená téměř výlučně produkcí β -laktamázy, z 6,6 % (1996) na 10,6 % (1999). Frekvence rezistence je nejvyšší u kmenů izolovaných od dětí mladších než tři roky a je vyšší u kmenů izolovaných od hospitalizovaných než od komunitních pacientů.

Vzhledem k tomu, že rezistence tří hlavních původců bakteriálních respiračních infekcí na antibiotika se liší v závislosti na ložisku infekce, věku pacienta a geografickém původu izolátů, a že u všech tří druhů byl zaznamenán v průběhu čtyř let vzestup rezistence k antibiotikům významný z hlediska léčby infekcí respiračního traktu, je zapotřebí věnovat této problematice zvýšenou pozornost.

Klíčová slova: rezistence - antibiotika - infekce respiračního traktu.

Summary

Urbášková P, and Working group for monitoring of resistance of bacterial respiratory pathogens. Surveillance of the antibiotic resistance of the most common bacterial pathogens causing respiratory tract infections in the Czech Republic. *Remedia* 2000;10:195-203.

The surveillance, carried out on the regular basis during three months of the winter respiratory season in four subsequent years (X-XII/1996-99), offered data about the state and trends of the resistance of the three most important microbial pathogens of respiratory tract infections in the Czech Republic to some antibiotics. During the period of observation, the incidence of the penicillin resistance doubled in *Streptococcus pneumoniae* strains, isolated as a cause of pneumonia (from 3,1% in 1996 to 6,2% in 1999), and the macrolide resistance increased approximately in the same extent (from 1,5% to 3,1%), whereas no significant changes were found concerning the resistance of other followed antibiotics (chloramphenicol, tetracycline, cotrimoxazole). The frequency of the *S. pneumoniae* resistance to penicillin is constantly almost twice higher in the strains isolated from children under 3 years of age, and twice and more higher in the strains isolated from hospitalised patients, in comparison with isolates from patients of other age categories, or with that from community patients.

Streptococcus pneumoniae remains susceptible to antibiotics of the penicillin group, but the average resistance to alternative macrolides represented by erythromycin, making up 3,2% in 1997, increased twice (7,3%) in 1998 and nearly four-fold (up to 12,5%) in 1999. While the resistance to erythromycin higher than 20% was only found in the area of a single Prague hospital (23%) in 1998, such an increase was registered in seven out of 35 laboratories in the Czech Republic in 1999, exceeding 30% in three of them and even approaching 50% in one laboratory. The fact that in this bacterial species the resistance to macrolides in the strains isolated from community patients exceeded that of the strains from hospitalised patients - whereas in all other bacterial pathogens and antibiotics the resistance of the nosocomial bacteria is always higher than that of the community isolated germs - reflects the increase of the macrolide consumption in the community.

During the last four years, the mean resistance of *H. influenzae* to ampicillin (amoxicillin), almost always due to β -lactamase production, increased from 6,6% in 1996 to 10,6% in 1999. The resistance was most frequent in the isolates from children younger than three years and the incidence was higher in the strains from hospitalised patients than in those gained from community patients.

The discussed problem necessitates full attention, as the resistance of the three main bacterial respiratory pathogens to antibiotics differs depending on the site of infection, the age of patients and the geographical origin of isolates, and, during the last four years, an increase of resistance has been noticed concerning antibiotics that are important for the therapy of respiratory tract infections.

Key words: antibiotic resistance - respiratory tract infections.

Infekce respiračního traktu a jejich etiologie

Infekce respiračního traktu (IRT) patří k nejvýznamnějším příčinám morbidity a mortality. V komunitě (mimo nemocnici) představují zhruba polovinu důvodů, pro které pacient vyhledává ošetřujícího lékaře, a přibližně ve čtvrtině případů jsou příčinou pracovní neschopnosti [1].

Komunitní infekce respiračního traktu jsou převážně virového původu. Bakteriální infekce jsou vyvolány omezeným spektrem původců, z nichž nejvýznamnější a nejfrekventovanější je *Streptococcus pneumoniae*, který způsobuje až 60 % pneumonií u dospělých [2]. Spolu s druhem *Haemophilus influenzae* je příčinou více než poloviny případů akutních bronchitid [3,4], sinusitid [4,5] a otitid [4,6] u dospělých i dětí. *Moraxella catarrhalis* může být příčinou až čtvrtiny případů sinusitid a zhruba 10-14 % případů akutních otitid a bronchitid [3]. Přibližně 10 % komunitních pneumonií je způsobeno *Legionella* sp. nebo *Chlamydia pneumoniae*, u pacientů starších než 65 let se v podobné frekvenci uplatňují gramnegativní střešní tyčky [2,3]. Ostatní bak-

teriální původci (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, anaeroby) se jako příčina těchto infekcí uplatňují v méně než 5 % [2,3]. *Streptococcus pyogenes* je hlavní příčinou bakteriální tonzilofaryngitidy, jiné bakterie způsobují toto onemocnění velmi vzácně [4,7].

Infekce respiračního traktu a antibiotika

Cílená léčba jakékoli bakteriální infekce předpokládá průkaz původce a vyšetření jeho citlivosti k antibiotikům, s výjimkou druhů s předvídatelnou citlivostí. Stabilitní citlivost lze předpokládat k penicilinu u druhu *S. pyogenes*, k makrolidovým a tetracyklinovým antibiotikům u většiny kmenů *Chlamydia* sp., *Mycoplasma* sp. a k makrolidům u *Legionella* sp. [2]. Citlivost ostatních bakteriálních původců infekcí respiračního traktu je rozdílná v různých zemích světa, v různých regionech jedné země a dokonce i ve spádových oblastech jednotlivých lékařů.

Ošetřující lékař obvykle nasazuje antibiotikum bez mikrobiologického podkladu při první návštěvě pacienta s infekcí

respiračního traktu. Tento přístup lze akceptovat pouze tehdy, ukazují-li klinické známky s vysokou pravděpodobností na bakteriální příčinu infekce, jejíž léčba antibiotiky musí být zahájena ihned pro nebezpečí z prodlení, přičemž volba pravděpodobně účinného antibiotika s co nejužším spektrem účinku, zaměřeným na pravděpodobného původce, by se měla opírat o údaje o citlivosti nejčastějších původců respiračních infekcí získané z předchozích vyšetření podobných případů v dané lokalitě. Každému nasazení antibiotika by měl proto předcházet odběr vhodného vzorku infekčního materiálu k mikrobiologickému vyšetření. Získaný výsledek je nezbytný k upřesnění klinické diagnózy, souhrnné výsledky poskytují informace o prevalenci původců a místním stavu jejich rezistence k antibiotikům, potřebné při rozhodování o volbě antibiotika pro počáteční léčbu podobných případů, kdy ještě nejsou k dispozici výsledky vyšetření u daného pacienta. Mikrobiologické vyšetření provedené až po selhání počáteční léčby antibiotikem nemusí odhalit původce infekce, jehož schopnost růstu na umělých půdách je

obvykle oslabena, přestože je k podávanému antibiotiku rezistentní.

Vzorky pro mikrobiologické vyšetření infekcí respiračního traktu

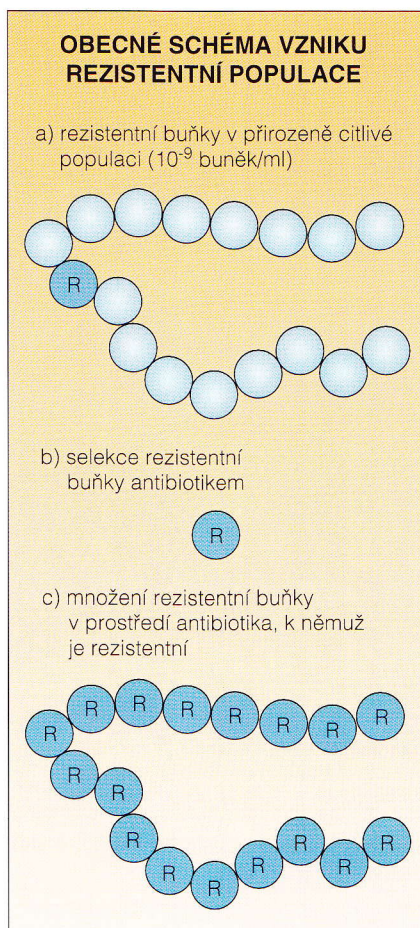
Výsledky mikrobiologického vyšetření poskytují hodnotné informace jen v případě, je-li prokázán skutečný původce infekce. Tento požadavek předpokládá cílený odběr vhodných vzorků infekčního materiálu. Výtěr z krku poskytne vzorek vhodný pouze pro průkaz původce tonzilo-faryngitidy. Při podezření na epiglottitidu je výtěr z krku kontraindikován pro nebezpečí fatální zástavy dechu, a vzorkem volby je odběr krve [8]. Tonzily a nazofarynx jsou běžně osídleny kmeny potenciálních původců infekcí respiračního traktu, a proto podle výsledků kultivace výtěru z krku nebo nosu nelze usuzovat na příčinu otitidy, sinusitidy nebo infekcí dolních cest dýchacích - dokonce ani v případě, že druhy *S. pneumoniae*, *H. influenzae* nebo *M. catarrhalis* jsou v těchto vzorcích přítomny v čisté kultuře [8]. Kmeny *S. pneumoniae* nebo *H. influenzae* izolované od jednoho pacienta současně z výtěrů z krku nebo nosu a ze vzorků klinického materiálu (například z moku, krve, punktátu, sputa apod.) mají obvykle odlišné biologické vlastnosti (sérotyp, biotyp), přičemž kmeny osidlující horní cesty dýchací, zejména nosohltan, jsou více než dvojnásobně rezistentní k antibiotikům než skuteční původci infekcí patřící ke stejnému druhu.

Nejvhodnějším vzorkem k vyšetření etiologie bakteriální pneumonie je krev, odebraná pacientovi do nádoby pro hemokultivaci co nejdříve od začátku příznaků infekce, vždy však před podáním antibiotik. Vzorek sputa je přijatelný, pokud pacient expektoruje pod dohledem lékaře, jinak může být znehodnocen přítomností slin. Bronchoalveolární laváž a pleurální punktát patří mezi vzorky odebírané obvykle až při hospitalizaci, avšak odběr krve pro kultivaci by měl patřit ke standardním postupům při vyšetření příčiny pneumonie v komunitě pro vysokou spolehlivost získaných výsledků. Vzorky vhodné k odhalení příčiny otitidy a sinusitidy jsou aspirát z ucha, respektive punktát z dutiny, protože spontánně vytékající sekrece je obvykle kontaminována rezistentními bakteriemi [8].

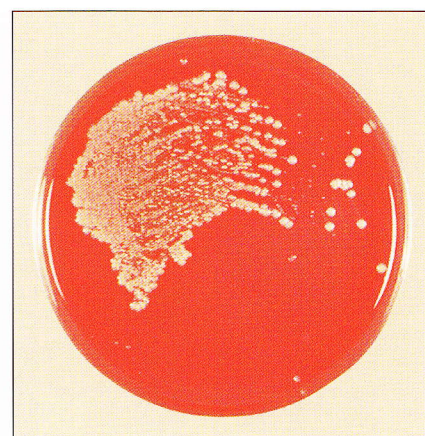
Rezistence bakteriálních původců infekcí respiračního traktu k antibiotikům

Infekce respiračního traktu jsou nejčastější příčinou podávání antibiotik v komunitě [9], přestože jejich převážná část je způsobena viry, na něž antibiotika nepůsobí.

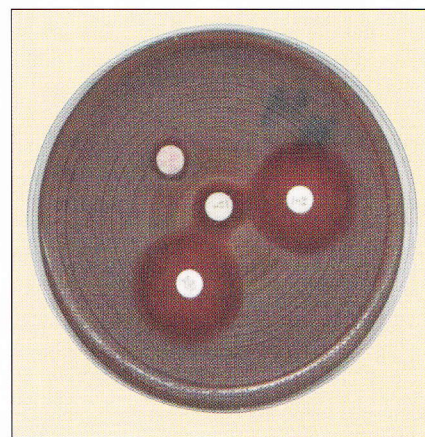
Aplikace antibiotik bez vyšetření příčiny onemocnění vede často k volbě příprav-



Obr. 1



Obr. 2 Příklad kultivace



Obr. 3 Příklad vyšetřování citlivosti

PRŮMĚRNÁ REZISTENCE *Streptococcus pneumoniae* K VYBRANÝM ANTIBIOTIKŮM

říjen-prosinec	počet laboratoří	počet kmenů	rezistence (%)				
			PEN	CMP	TET	ERY	COT
1996	29	1 202	5,4	8,0	11,0	1,5	9,5
1997	14	1 050	5,7	8,7	10,2	1,7	10,0
1998	34	2 932	4,9	6,7	10,3	2,5	11,1
1999	36	2 536	4,6	6,9	12,0	3,1	8,8

Vysvětlivky

PEN phenoxymethylpenicilin
TET tetracyclin
COT trimethoprim/sulfamethoxazol

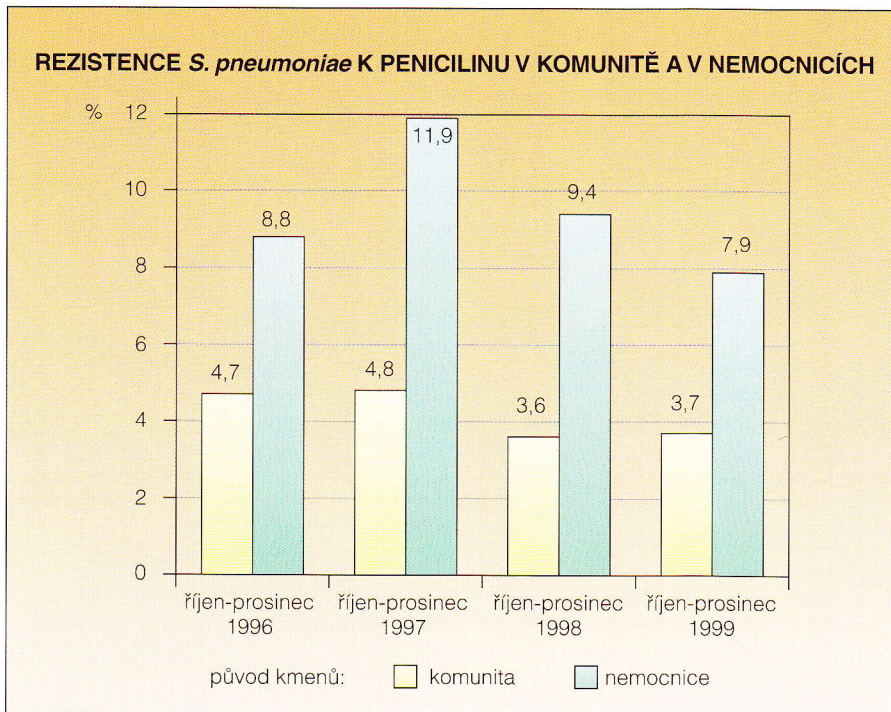
CMP chloramphenicol
ERY erythromycin

Tab. 1

ku se širokým spektrem účinku, který zahrnuje většinu nebo nejlépe všechny bakteriální původce infekcí respiračního traktu, kteří připadají v úvahu. Důsledkem je celosvětově vzrůstající spotřeba antibiotik, která jsou podávána zbytečně u virových nebo u mírných bakteriálních infekcí nevyžadujících léčbu antibiotiky, nebo podávání antibiotik s nepřiměřeně širokým spektrem účinku, jako jsou potencionované aminopeniciliny, cefalosporiny, makrolidy, azalidy, fluorochinolony [10], pro léčbu infekcí s jasně definovanými

léky volby, jako je například penicilin pro léčbu streptokokových infekcí [7]. Masivní spotřeba antibiotik vytváří tlak, v jehož důsledku dochází ke změnám v mikrobiálním prostředí, charakterizovaném vzestupem výskytu mikrobů přirozeně rezistentních, selekcí rezistentní subpopulace a stimulací rezistence u původně citlivých mikrobů [3,9].

Vliv rezistence původců, včetně rezistence v nízkém stupni, na selhání léčby antibiotiky se projevuje nejprve u respiračních infekcí v komunitě, neboť obvykle



Obr. 5

REZISTENCE *Streptococcus pneumoniae* K PENICILINOVÝM ANTIBIOTIKŮM¹ V OSMI OBLASTECH ČR

oblast	říjen-prosinec			
	1996	1997	1998	1999
Praha	8,3	6,5	6,3	4,6
střední Čechy	8,1	NT	9,3	9,2
západní Čechy	8,8	6,7	13,8	4,6
východní Čechy	1,6	6,7	4,4	0,0
severní Čechy	4,0	7,8	2,7	6,5
jižní Čechy	7,0	4,0	3,7	2,1
severní Morava	2,4	6,8	2,5	2,9
jižní Morava	4,9	4,3	0,6	5,9
Vysvětlivky	NT netestováno			

Tab. 2 ¹ Pozn.: V testu in vitro reprezentuje penicilinová antibiotika tzv. class drug.

Tab. 3 ¹ Pozn.: V testu in vitro reprezentuje penicilinová antibiotika tzv. class drug.

REZISTENCE *Streptococcus pneumoniae* K PENICILINOVÝM ANTIBIOTIKŮM¹ PODLE VĚKU PACIENTŮ

věk (roky)	říjen-prosinec			
	1996	1997	1998	1999
≤ 2	9,4	9,9	7,8	6,7
3-5	4,7	5,2	3,3	4,6
6-14	3,2	4,9	3,5	2,8
15-19	1,8	2,8	6,0	2,7
20-64	2,9	4,2	5,1	4,4
≥ 65	4,9	5,8	3,8	3,8

dávkovací režimy pro perorální antibiotika vytvářejí nízký terapeutický index mezi koncentrací antibiotika v místě infekce a jeho minimální inhibiční koncentrací pro daného původce infekce [11].

Nová nebo dražší antibiotika nejsou pro léčbu většiny infekcí vždy lepší než antibiotika stará. V některých zemích, kde byla původní antibiotika volby s úzkým spektrem účinku nahrazena širokospektrými perorálními antibiotiky, velmi brzy prudce vzrostla rezistence. Například v souvislosti s masivním podáváním makrolidů při léčbě respiračních infekcí v komunitě byla zaznamenána následující průměrná rezistence *S. pyogenes* k těmto antibiotikům: 70 % v Japonsku [12], 20 % ve Finsku [13] a 30 % v Itálii [14]. Podobně další vzestup rezistence *H. influenzae* k ampicillinu v USA, která činila 28 % v roce 1992 [15] a 36 % v roce 1995 [16], byl pravděpodobně způsoben masivním podáváním perorálních cefalosporinů jako léků první volby pro léčbu komunitních respiračních infekcí [17]. V USA rovněž vzrostla průměrná rezistence *S. pneumoniae* k penicilinu během 7 let z 5 % [18] na 33 % [19]. Za jednu z pravděpodobných příčin prudkého vzrůstu rezistence *S. pneumoniae* k penicilinu (50 %) ve Francii se považuje postupná náhrada penicilinových antibiotik perorálními cefalosporiny [17]. Mezi země s vysokým výskytem rezistentních pneumokoků patří Slovensko, které uvádí u kmenů izolovaných z invazivních infekcí rezistenci k penicilinu ve 35 % a k cefalosporinům 3. generace ve 28 % [20]. Závažné infekce respiračního traktu způsobené rezistentními kmeny bakterií zvyšují náklady na léčbu, protože vyžadují dražší antibiotika a delší hospitalizaci pacientů.

Rezistence bakteriálních původců infekcí respiračního traktu v ČR

V roce 1996 zahájila Národní referenční laboratoř (NRL) pro antibiotika ve spolupráci s dobrovolně se účastnícími mikrobiologickými laboratořemi ČR sledování rezistence u tří hlavních původců infekcí respiračního traktu s cílem zaznamenat stav a trendy rezistence těchto kmenů bakterií k antibiotikům používaným pro léčbu bakteriálních respiračních infekcí v komunitě.

Uspořádání studie

V období tří měsíců (říjen-prosinec) let 1996, 1997, 1998 a 1999 byly ve zúčastněných laboratořích zaznamenávány do jednotných protokolů výsledky vyšetření citlivosti k vybraným antibiotikům u kmenů *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* a *H. influenzae* (u tohoto druhu kromě roku 1997). Důvodem pro omezení časového intervalu pro sběr údajů na tři měsíce roku je pracnost sběru dat, který laboratoře prováděly dobrovolně bez jakékoli materiální a finanční podpory.

Protokoly obsahovaly také základní údaje o pacientech a vzorcích, z nichž byly kmeny izolovány, včetně místa izolace (komunita nebo nemocnice). Kmeny stejného druhu opakovaně izolované od jednoho pacienta byly vyřazeny. Lokalizace laboratoří umožnila sběr reprezentativních údajů z osmi oblastí ČR (Praha, střední Čechy, západní Čechy, východní Čechy, severní Čechy, jižní Čechy, severní Morava a jižní Morava). Laboratoře zasílaly průběžně do NRL pro antibiotika vyplněné protokoly, vyžádané kmeny pro kontrolu kvality získaných výsledků a všechny kmeny rezistentní k určitým antibiotikům k podrobné analýze. Podrobná metodika způsobu sběru dat, včetně laboratorních metod pro surveillance rezistence původců infekcí respiračního traktu v ČR, byla publikována již dříve [21,22].

Streptococcus pneumoniae

Pro vyšetření citlivosti *S. pneumoniae* byl zvolen tzv. class drug, který v testu in vitro reprezentuje penicilinová antibiotika. Výsledky tohoto vyšetření se u pneumokoků aplikují také na *ampicilin*. *Amoxicillin* má sice u většiny kmenů pneumokoků poněkud vyšší aktivitu, hodnocení účinku tohoto antibiotika však vyžaduje vyšetření minimální inhibiční koncentrace (MIC), která je obvykle o 1-2 stupně nižší než MIC pro penicilin. Dalšími vyšetřovanými antibiotiky byly *chloramphenicol*, *tetracyclin* (výsledek platí rovněž pro *doxycylin*), *erythromycin* (výsledek u pneumokoků platí také pro všechna makrolidová antibiotika) a *cotrimoxazol* (kombinace *trimethoprimu* se sulfonamidem).

Průměrná rezistence *S. pneumoniae* (tab. 1) ukazuje na nízkou rezistenci k penicilinu, zhruba 5-6 %, po celé sledované období čtyř let, a podobně je tomu u *chloramphenicolu* (6-7 %). V průběhu čtyř let byla rezistence k tetracyclinu přibližně stejná (v rozmezí 10-11 %). Dvojnásobný pozvolný vzestup rezistence byl zaznamenán u erythromycinu (z 1,5 % v roce 1996 na 3,1 % v roce 1999). Po celé sledované období nepřesáhla rezistence k penicilinu v žádné z osmi oblastí Čech 10 %, s výjimkou západních Čech v roce 1998 (13,8 %), avšak s výrazným poklesem v následujícím roce (4,6 %) (tab. 2). Výkyvy v rezistenci k penicilinu v jednotlivých oblastech mohou být způsobeny dočasným šířením určitého rezistentního klonu pneumokoků v dané lokalitě, tento předpoklad však vyžaduje potvrzení genetickými metodami. Oblastí s trvalou nejvyšší rezistencí k penicilinu (6,1-9,2 %) se jeví být střední Čechy. Po všechna sledovaná období je rezistence k penicilinu u dětí mladších než tři roky téměř dvakrát vyšší než u ostatních věkových kategorií (tab. 3). Podobně frekvence rezistence k penicilinu u kmenů izolova-

REZISTENCE *Streptococcus pneumoniae* K PENICILINOVÝM ANTIBIOTIKUM¹ V KOMUNITĚ A V NEMOCNICÍCH

původ kmenů	říjen-prosinec			
	1996	1997	1998	1999
komunita	4,7	4,8	3,6	3,7
nemocnice	8,8	11,9	9,4	7,9

Tab. 4 ¹ Pozn.: V testu in vitro reprezentuje penicilinová antibiotika tzv. class drug.

REZISTENCE *Streptococcus pneumoniae* K PENICILINOVÝM ANTIBIOTIKUM¹ PODLE DRUHU VZORKU

původ vzorku	říjen-prosinec			
	1996	1997	1998	1999
invazivní infekce*	5,6	3,8	1,6	4,3
infekce dolních cest dýchacích**	3,1	3,7	4,6	6,2
infekce horních cest dýchacích***	4,4	4,8	4,6	5,1

Vysvětlivky
 * krev, mok, pleurální punktát, punktát z kloubů
 ** sputum, bronchoalveolární laváž
 *** sekret z ucha, punktát z paranasální dutiny, hnis z oka

Tab. 5 ¹ Pozn.: V testu in vitro reprezentuje penicilinová antibiotika tzv. class drug.

PRŮMĚRNÁ REZISTENCE *Streptococcus pyogenes* K VYBRANÝM ANTIBIOTIKUM

říjen-prosinec	počet laboratoří	počet kmenů	rezistence (%)		
			ERY	CLI	TET
1996	19	1 071	3,7	2,5	29,5
1997	13	1 251	3,3	2,0	32,9
1998	34	5 505	7,3	4,5	24,2
1999	35	3 259	12,5	5,4	31,3

Vysvětlivky
 ERY erythromycin CLI clindamycin TET tetracyclin

Tab. 6

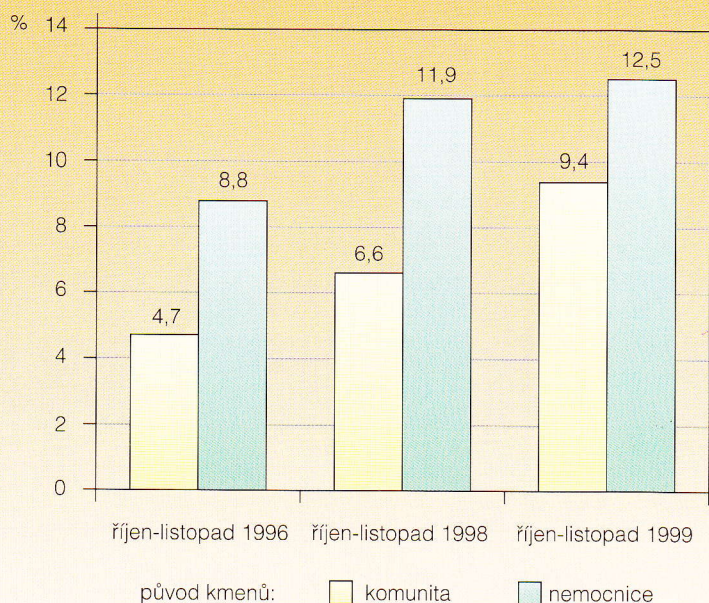
Tab. 7 ² Pozn.: V testu in vitro reprezentuje makrolidová a azalidová antibiotika tzv. class drug.

REZISTENCE *Streptococcus pyogenes* K MAKROLIDOVÝM A AZALIDOVÝM ANTIBIOTIKUM² V OSMI OBLASTECH ČR

oblast	říjen-prosinec			
	1996	1997	1998	1999
Praha	5,9	5,1	9,8	17,2
střední Čechy	2,9	NT	2,1	14,4
západní Čechy	1,5	5,6	8,9	19,5
východní Čechy	1,5	1,1	9,6	7,0
severní Čechy	4,1	4,3	2,2	7,5
jižní Čechy	4,7	2,7	3,6	8,2
severní Morava	3,4	2,7	5,5	11,6
jižní Morava	5,1	4,5	9,1	7,7

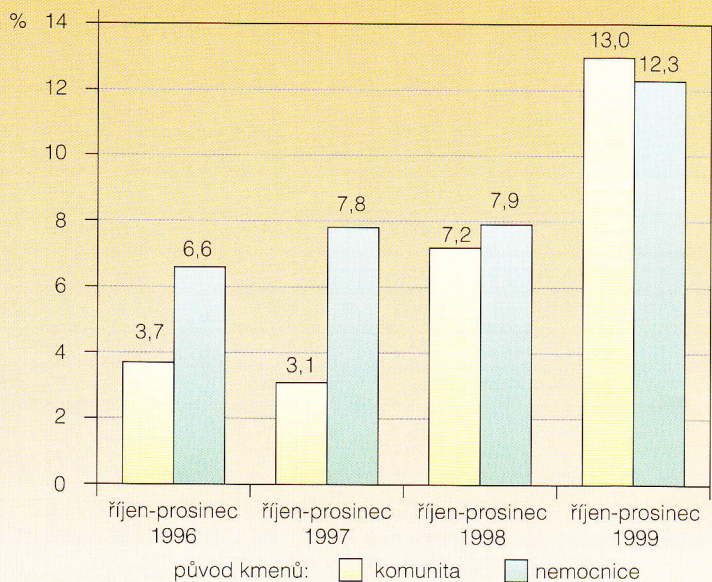
Vysvětlivky
 NT netestováno

REZISTENCE *Haemophilus influenzae* K AMPICILINU V KOMUNITĚ A V NEMOCNICÍCH



Obr. 6

REZISTENCE *Streptococcus pyogenes* K ERYTHROMYCINU V KOMUNITĚ A V NEMOCNICÍCH



Obr. 7

ných od hospitalizovaných pacientů je dvojnásobná i vyšší než u kmenů izolovaných od komunitních pacientů v průběhu všech čtyř let (tab. 4). Tab. 5 uvádí rezistenci k penicilinu u kmenů izolovaných z klinických vzorků. Rezistence k penicilinu u kmenů izolovaných od pacientů s invazivní infekcí více kolísá z důvodu poměrně nízkého celkového počtu kmenů, nejvyšší byla zaznamenána v roce 1996 (5,6 %). Poměrně stabilní prů-

měrná rezistence k penicilinu (v rozmezí 4-5 %) je pozorována u kmenů od pacientů s infekcemi horních cest dýchacích (otitida, sinusitida, konjunktivitida), zatímco u kmenů izolovaných ze sputa pacientů s pneumonií vzrostla dvojnásobně (z 3,1 % v roce 1996 na 6,2 % v roce 1999). Podle výsledků NRL pro antibiotika je však převážná většina kmenů izolovaných od pacientů s infekcí k penicilinu rezistentní pouze v nízkém stupni

(MIC 0,125-1 mg/l), který lze překonat podáním přiměřeně vyšších dávek penicilinu (příp. amoxicilinu). Vysoce rezistentní kmeny pneumokoků s MIC penicilinu ≥ 2 mg/l byly z klinických vzorků izolovány pouze ojediněle.

Nízká rezistence *S. pneumoniae* byla potvrzena v mezinárodních studiích, jichž se účastnila i ČR. Výsledky studie Alexander Project [23] uvádějí u kmenů *S. pneumoniae* izolovaných v ČR v roce 1997 od pacientů z pneumonií rezistenci k penicilinu v 5 % a k erythromycinu ve 2 % jako nejnižší mezi 22 zeměmi pěti světadílů, které se této studii účastní. Také výsledky studie sledující rezistenci kmenů *S. pneumoniae* izolovaných od pacientů s otitis media v pěti zemích východní a střední Evropy, v Izraeli a v USA v letech 1994-1995 ukázaly nejnižší rezistenci k penicilinu v ČR (4 %), zatímco rezistence v Maďarsku byla 15 %, na Slovensku 31 %, v Bulharsku 34 %, v Rumunsku 41 %, v Izraeli 52 % a v USA 21 % [24].

Streptococcus pyogenes

Tento druh je stále citlivý k léku volby penicilinu, u pacientů přecitlivělých k penicilinu jsou alternativními léky volby makrolidy [7], přičemž rezistence k erythromycinu, azithromycinu a ostatním makrolidům je zcela zkřížená, a pokud je způsobena produkcí ribosomální methylázy, je zkřížená i s linkosamidy [13,14]. V roce 1990 bylo pouze 0,3 % kmenů *S. pyogenes* rezistentních k erythromycinu (nepublikované údaje NRL pro antibiotika), a poměrně příznivý stav nízké rezistence, v průměru 3,2 %, trval až do roku 1997 (tab. 6). V roce 1998 byl zaznamenán vzestup průměrné rezistence na téměř dvojnásobek (7,3 %) a v roce 1999 na čtyřnásobek (12,5 %). V roce 1998 dvojnásobně vzrostla rezistence k erythromycinu také v pěti z osmi oblastí ČR, avšak v té době v žádné oblasti nepřesáhla 10 % (tab. 7). V roce 1999 vzrostla rezistence k erythromycinu ve všech oblastech ČR s výjimkou východních Čech (7 %), přičemž ve čtyřech oblastech přesáhla 10 % (rozmezí 11,6-19,5 %). Zatímco v roce 1998 byla rezistence k erythromycinu přesahující 20 % zjištěna ve spádové oblasti pouze jedné pražské laboratoře (23 %), v roce 1999 již byla zaznamenána v sedmi ze 35 laboratoří ČR, přičemž ve třech přesáhla hranici 30 %, v jedné z nich dosáhla dokonce 49 %.

Vzestup rezistence k erythromycinu na dvojnásobek byl zaznamenán bez ohledu na věkovou kategorii pacientů (tab. 8). Rezistence kmenů izolovaných od pacientů v komunitě, která byla v letech 1996 a 1997 dvakrát nižší než u kmenů od hospitalizovaných pacientů, byla v roce 1998 přibližně stejná, a v roce 1999 rezistenci nemocničních kmenů dokonce převýšila (tab. 9). Znepokojivý je rov-

něž výskyt rezistence k erythromycinu u čtvrtiny kmenů izolovaných od pacientů s invazivní infekcí (tab. 10), a další nárůst rezistence může signalizovat - stejně jako v roce 1997 - nález rezistence u pětiny kmenů izolovaných z výtěru z nosu (tab. 10) protože rezistence je obvykle pozorována nejdříve u rezidentních bakterií [9].

Haemophilus influenzae

Průměrnou rezistenci *H. influenzae* ve sledovaném období let 1996, 1998 a 1999 uvádí tab. 11. V průběhu čtyř let vzrostla rezistence k aminopenicilinům (ampicillin, amoxicillin) z 6,6 % (1996) na 10,6 % (1999). Převažuje kmenů je rezistentních k ampicillinu v důsledku produkce β -laktamázy, kmeny s neenzymatickou rezistencí (rezistentní k aminopenicilinům a jejich kombinaci s inhibitory β -laktamázy a cefalosporinům 1. a 2. generace) se vyskytují velmi vzácně. Rezistence k chloramphenicolu je nízká, avšak v roce 1999 je více než dvojnásobná (1,6 %) ve srovnání s rokem 1996 (0,6 %). Dvojnásobný vzestup rezistence k ampicillinu byl zaznamenán ve dvou oblastech (jižní Čechy a severní Morava) (tab. 12) a u kmenů izolovaných od starších pacientů (tab. 13). Frekvence rezistence je nejvyšší u kmenů izolovaných od dětí mladších než tři roky (tab. 13) a je vyšší u kmenů izolovaných od hospitalizovaných než od komunitních pacientů (tab. 14). Podobně jako u pneumokoků a penicilinu, roste počet izolátů *H. influenzae* ze sputa rezistentních k ampicillinu (z 5,9 % v roce 1996 na 9,5 % v roce 1999), zatímco tato rezistence je poměrně stabilní (přibližně 10 %) u kmenů izolovaných od pacientů s infekcí horních cest dýchacích (otitida, sinusitida, konjunktivitida) (tab. 15).

Závěr

Surveillance rezistence tří nejvýznamnějších bakteriálních původců respiračních infekcí, prováděná v letech 1996-1999, poskytla tyto významné údaje o stavu a trendech rezistence v České republice:

- Surveillance rezistence na národní úrovni umožnila shromáždit údaje o trendech rezistence, zejména u kmenů z klinických vzorků, izolovaných laboratořemi ojediněle nebo v nedostatečném počtu (zejména kmeny izolované z invazivních infekcí nebo sputa).
- K získání hodnotných podkladů pro léčbu antibiotiky je nutno odebrat relevantní vzorky klinického materiálu, jako je krev nebo sputum při pneumonii, aspirát z ucha při otitidě, punktát z dutin při sinusitidě, zatímco výtěr z krku je určen výlučně pro potvrzení původce tonzilo-faryngitidy. Naše studie však prokázala, že validní klinické vzorky se odebírají méně než polovinu pacientů s infekcemi respiračního

REZISTENCE *Streptococcus pyogenes* K MAKROLIDOVÝM A AZALIDOVÝM ANTIBIOTIKŮM² PODLE VĚKU PACIENTŮ

věk (roky)	říjen-prosinec			
	1996	1997	1998	1999
≤ 2	0,0	3,8	5,4	13,3
3-5	3,1	2,5	7,0	13,1
6-14	3,2	3,4	7,4	11,4
15-19	2,9	1,7	5,3	12,5
20-64	3,7	3,8	8,0	13,6
≥ 65	5,5	7,7	9,4	21,8

Tab. 8 ² Pozn.: V testu in vitro reprezentuje makrolidová a azalidová antibiotika tzv. class drug.

REZISTENCE *Streptococcus pyogenes* K MAKROLIDOVÝM A AZALIDOVÝM ANTIBIOTIKŮM² V KOMUNITĚ A V NEMOCNICÍCH

původ kmenů	říjen-prosinec			
	1996	1997	1998	1999
komunita	3,7	3,1	7,2	13,0
nemocnice	6,6	7,8	7,9	12,3

Tab. 9 ² Pozn.: V testu in vitro reprezentuje makrolidová a azalidová antibiotika tzv. class drug.

REZISTENCE *Streptococcus pyogenes* K MAKROLIDOVÝM A AZALIDOVÝM ANTIBIOTIKŮM² PODLE DRUHU VZORKU

původ vzorku	říjen-prosinec			
	1996	1997	1998	1999
invazivní infekce*	NT	NT	0,0	25,0
infekce kůže a podkoží**	0,0	7,3	10,0	13,7
infekce dolních cest dýchacích***	14,2	NT	12,8	14,3
infekce horních cest dýchacích****	NT	5,0	5,6	10,4
výtěr krk	3,4	2,9	7,3	12,6
výtěr nos	3,2	8,0	5,2	20,3

Vysvětlivky

- * krev, pleurální punktát, punktát z kloubů
- ** hnis, stěr
- *** sputum, bronchoalveolární laváž
- **** jiné než tonsilofaryngitida: aspirát z ucha, punktát z paranazální dutiny, výtěr z oka
- NT netestováno

Tab. 10 ² Pozn.: V testu in vitro reprezentuje makrolidová a azalidová antibiotika tzv. class drug.

traktu, ostatním se odebírají nevhodné vzorky (výtěry z krku a nosu. Tuto praxi je zapotřebí změnit.

- Poměrně nízká rezistence u *S. pneumoniae* a *H. influenzae* zjištěná v naší studii poskytuje podklady pro vysokou pravděpodobnost klinického účinku amoxicillinu, léku první volby pro komunitní pneumonie, u prokázané pneumokokové infekce také penicilinu.
- Prudký nárůst rezistence k erythromycinu (a tudíž k makrolidům a azithromycinu) u *S. pyogenes*, stejně jako její pozvolný, avšak trvalý nárůst u *S. pneumoniae*, je odrazem zvýšené spotřeby těchto antibiotik v předcházejícím období. Skutečnost, že v roce 1999 byla rezistence k erythromycinu u komunitních izolátů *S. pyogenes* vyšší než u nemocničních izolátů, ukazuje na vysoký selekční tlak antibiotik patřících do podobné skupiny (makrolidy a azalidy) v komunitě.
- Rezistenci lze za problém považovat významu, který ohrožuje veřejné zdra-

PRŮMĚRNÁ REZISTENCE <i>Haemophilus influenzae</i> K VYBRANÝM ANTIBIOTIKŮM							
říjen-prosinec	počet laboratoří	počet kmenů	rezistence (%)				
			AMP	AIN nebo CRX	CMP	TET	COT
1996	28	1 613	6,6	0,3	0,6	NT	NT
1998	33	5 112	8,8	0,7	1,2	9,3	NT
1999	33	2 969	10,6	0,4	1,6	9,7	14,3

Vysvětlivky
 AMP ampicillin (amoxicillin) AIN ampicillin (amoxicillin) + inhibitor β-laktamázy
 CRX cefuroxim COT trimethoprim/sulfamethoxazol
 CMP chloramphenicol TET tetracyclin
 NT netestováno

Tab. 11

REZISTENCE <i>Haemophilus influenzae</i> K AMPICILLINU V OSMI OBLASTECH ČR			
oblast	říjen-prosinec		
	1996	1998	1999
Praha	14,9	9,4	9,6
střední Čechy	8,8	5,5	7,1
západní Čechy	7,7	8,3	5,9
východní Čechy	4,7	10,2	12,5
severní Čechy	5,4	10,3	9,2
jižní Čechy	14,0	5,7	16,5
severní Morava	4,7	5,7	10,3
jižní Morava	4,7	10,5	9,1
	6,6	8,8	10,2

Vysvětlivky
 NT netestováno

Tab. 12

REZISTENCE <i>Haemophilus influenzae</i> K AMPICILLINU PODLE VĚKU PACIENTŮ			
věk (roky)	říjen-prosinec		
	1996	1998	1999
≤ 2	13,9	12,4	13,6
3-5	7,2	8,9	12,0
6-14	4,8	7,1	10,8
15-19	7,8	5,3	4,1
20-64	5,5	6,8	8,1
≥ 65	4,9	5,4	11,2

Tab. 13

ví a má významné ekonomické důsledky. Proto některé země Evropské unie již zavedly přísná omezení na indikace antibiotik, zejména v komunitní praxi [25]. Vzhledem k výsledkům

REZISTENCE <i>Haemophilus influenzae</i> K AMPICILLINU V KOMUNITĚ A V NEMOCNICÍCH			
původ kmenů	říjen-prosinec		
	1996	1998	1999
komunita	4,7	6,6	9,4
nemocnice	8,8	11,9	12,5

Tab. 14

REZISTENCE <i>Haemophilus influenzae</i> K AMPICILLINU PODLE DRUHU VZORKU			
původ vzorku	říjen-prosinec		
	1996	1998	1999
invazivní infekce*	11,1	14,9	8,8
infekce dolních cest dýchacích**	5,9	8,1	9,5
infekce horních cest dýchacích***	10,6	9,6	11,1

Vysvětlivky
 * krev, mok, pleurální punktát, punktát z kloubů
 ** sputum, bronchoalveolární laváž
 *** aspirát z ucha, punktát z paranazální dutiny, hnis z oka

Tab. 15

surveillance rezistence nejvýznamnějších původců bakteriálních respiračních infekcí je zavedení podobných opatření nanejvýš potřebné také v ČR.

Literatura

[1] Sleight JD, Timbury MC. Notes on Medical Bacteriology. London: Churchill Livingstone, 1994.
 [2] Mandell LA. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and treatment. *Chest* 1995;(suppl)108:S35-S42.

[3] Jacoby GA. Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. *Clin Infect Dis* 1994;18: 951-972.
 [4] Carol K, Reimer L. Microbiology and laboratory diagnosis of upper respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1996;23: 442-448.
 [5] Williams JE. Clinical evaluation for sinusitis: making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 1992;117:705-709.
 [6] Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1994;124:355-356.
 [7] Shulman ST. Streptococcal pharyngitis: diagnostic considerations. *Pediatr Infect Dis* 1994;13:567-569.
 [8] Wilson ML. General principles of specimen collection and transport. *Clin Infect Dis* 1996;22:766-767.
 [9] ASM 1995 - American Society for Microbiology. Report of the ASM task force on antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;(Suppl 1):1-23.
 [10] Beneš J, Věchová J, Matoušková D, et al. Studie léčby infekcí horních cest dýchacích v terénní praxi. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1998;4:237-241.
 [11] Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:213-217.
 [12] Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, et al. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. *Am J Dis Child* 1979;133: 1143-1145.
 [13] Seppälä H, Nissinen A, Jarvinen H, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992;326: 292-297.
 [14] Cornaglia G, Ligozzi M, Mazzariol A, et al. Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *Streptococcus pyogenes* in Italy, 1993-1995. *Emerging Dis* 1996;2:339-342.
 [15] Washington JA and the Alexander Project Group. A multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract pathogens in the United States, 1992-1994. The Alexander Project. *Diagn Microb Infect Dis* 1996;25:183-190.
 [16] Jones RN, Jacobs MR, Washington JA, Pfaller MA. A 1994-95 survey of *Haemophilus influenzae* susceptibility to ten orally administered agents. *Diagn Microb Infect Dis* 1997;27:75-83.
 [17] Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(Suppl A):117-132.
 [18] Spika JS, Facklam RR, Plikaytis BD, Oxtoby MJ and the Pneumococcal Surveillance Working Group. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *J Infect Dis* 1991; 163:1273-1278.
 [19] Thornsbery C, Oglivie P, Kahn J, et al. Surveillance of antimicrobial resistance

in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. *Diagn Microb Infect Dis* **1997**;29:249-257.

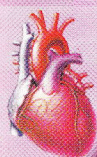
- [20] Hupková H, Trupl J, Bálint O, et al. Rezistencia pneumokokov na antibiotiká v Slovenskej republike v rokoch 1993-1998. *Klin Mikrobiol Inf Lék* **1999**;5:55-59.
- [21] Urbášková P, et al. Rezistence k antibiotikům u *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis* v Čes-

ké republice v letech 1996 a 1997. *Klin Mikrobiol Inf Lék* **1998**;4:292-298.

- [22] Urbášková P a Pracovní skupina pro monitorování rezistence bakteriálních respiračních patogenů. Trendy rezistence izolátů *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pyogenes* z dýchacích cest v České republice v průběhu tří let (1996-1999). *Klin Mikrobiol Inf Lék* **1999**;5:311-318.
- [23] Felmingham D, Grüneberg RN and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of

bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* **2000**;45:191-203.

- [24] Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, Burch D. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* **1998**;42:589-595.
- [25] Opinion of the Economic and Social Committee on the "Resistance to antibiotics as a threat to public health". Official Journal of the European Communities, 28.12. **1998**.



antihypertenzivum • ACE inhibitor

Dapril®

kontrola TK po 24 hodin

*T/P > 50 %
1x denně*

- hypertenze
- chronická srdeční insuficience
- stavy po IM se systolickou dysfunkcí levé komory
- diabetická nefropatie

Podrobněji v příbalové informaci.
Bez doplatků a bez preskripčního omezení.

Výhradní distributor pro ČR:
PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 1, 140 00 Praha 4

Složení:
lisinopril 5 mg, 10 mg
a 20 mg v 1 tableti



PRO.MED.CS
Praha a.s.