

INFORMACE Z NRL A ODBORNÝCH PRACOVIŠŤ CEM

INFORMATION FROM THE NRL AND RESEARCH GROUPS OF THE CEM

Rezistence *Neisseria gonorrhoeae* k antibiotikům u kmenů izolovaných od osob s rizikovým sexuálním chováním

Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae isolates from individuals with high risk sexual behaviour

Hana Zákoucká, Přemysl Procházka, Daniela Vaňousová, Václav Vaniš, Pavel Dryák, Zuzana Zemanová, Blanka Sýkorová, Jan Kubele, Jana Henyšová, Vlastimil Jindrák, Marek Malý, Zuzana Kružicová, Kateřina Jůzlová, Blanka Horová, Jana Hercogová

Souhrn

Ve většině zemí Evropy byly izolovány kmeny gonokoků se sníženou citlivostí či rezistencí ke klíčovým antibiotikům (zejména k cefalosporinům vyšších generací), které mohou vyvolat obtížně léčitelné infekce a mohou se šířit v populaci. U nás dosud nebyla provedena žádná studie, zaměřená na situaci v rezistenci *Neisseria gonorrhoeae* k antibiotikům. Tato práce přináší první údaje ze dvou dermatovenerologických pracovišť, kde bylo vyšetřeno 78 pacientů s mikrobiologicky potvrzenou diagnózou kapavky, od nichž bylo izolováno 78 konsektivních izolátů *Neisseria gonorrhoeae*. Jednalo se převážně o nemocné s rizikovým sexuálním chováním (muži mající sex s muži, prostitutky, pornoherci, promiskuitní osoby). U všech kmenů byla stanovena MIC k 7 klíčovým antibiotikům metodou E-testu (cefixim, ceftriaxon, penicilin, ciprofloxacín, azitromycin, spektinomycin, tetracyklin). Pro interpretaci výsledku vyšetření citlivosti byla použita aktuální kritéria EUCAST. Ve vyšetřované populaci kmenů byly zjištěny následující výsledky: Cefixim (citlivé kmeny 93,6 %, rezistentní kmeny 6,4 %), ceftriaxon (citlivé kmeny 100 %), penicilin (citlivé kmeny 9 %, intermediárně citlivé kmeny 78,2 %, rezistentní kmeny 12,8 % - z toho 7 kmenů produkovalo betalaktamázu a 3 kmeny vykazovaly neenzymatickou rezistenci), ciprofloxacín (citlivé kmeny 64,1 %, rezistentní kmeny 35,9 %), azitromycin (citlivé kmeny 87,2 %, intermediárně citlivé kmeny 11,5 %, rezistentní kmeny 1,3 %), spektinomycin (citlivé kmeny 100 %), tetracyklin (citlivé kmeny 74,4 %, intermediárně citlivé kmeny 18 %, rezistentní kmeny 7,7 %). Klinicky i epidemiologicky závažný je především výskyt rezistence k cefiximu, také pro současnou rezistenci těchto kmenů k dalším klíčovým antibiotikům. Citlivost byla plně zachována pouze u ceftriaxonu a spektinomycinu. Podle zjištěných výsledků je pravděpodobné, že v České republice je situace v rezistenci *Neisseria gonorrhoeae* k antibiotikům podobně nepříznivá, jako v jiných evropských zemích. Tento problém proto vyžaduje systematickou pozornost z hlediska surveillance i preventivních opatření, jakkoliv je jejich implementace obtížná.

In most European countries, gonococcal strains with reduced antimicrobial susceptibility or resistance to key antibiotics (particularly to late generation cephalosporins) have been isolated. They can cause difficult-to-treat infections and spread among the population. In the Czech Republic, no study has yet been conducted to track antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae. This study presents the first data, from two clinics of dermatology and venereology, on 78 patients with microbiologically confirmed diagnosis of gonorrhoea from whom 78 consecutive isolates of Neisseria gonorrhoeae were recovered. Most patients turned out to engage in high risk sexual behaviour (men having sex with men, female sex workers, porn actors, and promiscuous people). All isolates were tested by E-test to determine the minimal inhibitory concentrations (MICs) against seven key antibiotics (cefixime, ceftriaxone, penicillin, ciprofloxacin, azithromycin, spectinomycin, and tetracycline). The results were interpreted using the most recent EUCAST criteria. The susceptibility tests showed the following results: cefixime (93.6% of strains were susceptible and 6.4% of strains were resistant, ceftriaxone (100% of strains were susceptible), penicillin (9% of strains were susceptible, 78.2% of strains were intermediary susceptible, and 12.8% of strains were resistant; seven strains were beta-lactamase producers and three strains showed non-enzymatic resistance), ciprofloxacin (64.1% of strains were susceptible and 35.9% of strains were resistant), azithromycin (87.2% of strains were susceptible, 11.5% of strains were intermediary susceptible, and 1.3% of strains were resistant), spectinomycin (100% of strains were susceptible), and tetracycline (74.4% of strains were susceptible, 18% of strains were intermediary susceptible, and 7.7% of strains were resistant). Clinically and epidemiologically relevant is cefixime resistance which is often coupled with resistance to other key antibiotics. The study isolates were fully susceptible only to ceftriaxone and spectinomycin. From the results it follows that the antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae in the Czech Republic seems to be as alarming as in other European countries. This issue requires close attention in terms of surveillance and preventive measures, no matter how difficult their implementation might be.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2014; 23(6): 208–215.

Klíčová slova: *Neisseria gonorrhoeae*, antibiotická rezistence

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae*, antibiotic resistance

ÚVOD

Rezistenci *Neisseria gonorrhoeae* k antibiotikům se v Evropě věnuje velká pozornost. Ve většině zemí byly izolovány kmeny se sníženou citlivostí či rezistencí ke klíčovým antibiotikům (zejména k cefalosporinům vyšších generací), které mohou vyvolat obtížně léčitelné infekce a mohou se šířit v populaci. Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí hodnotí tuto situaci jako ohrožení zdraví veřejnosti a organizuje proto mezinárodní systém surveillance antibiotické rezistence gonokoků (Euro-GASP: European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme), kterého se zatím Česká republika neúčastní. Spolehlivé údaje o rezistenci gonokoků k antibiotikům u nás dosud chybí. V běžné praxi venerologických ambulancí však byl sporadicky identifikován výskyt kmenů se sníženou citlivostí k fluorochinolonům i cefalosporinům vyšších generací, především od osob s rizikovým sexuálním chováním.

CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo zjištění výskytu rezistence ke klíčovým antibiotikům u kmenů *Neisseria gonorrhoeae* izolovaných od pacientů s rizikovým sexuálním chováním na dvou dermatovenerologických pracovištích České republiky. Dílčími cíli bylo určení četnosti rezistence v procentech podle kritérií EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), stanovení distribuce kmenů podle hodnot MIC (minimální inhibiční koncentrace) za účelem určení subpopulací se sníženou citlivostí ve vztahu k divokému typu, podle hodnoty epidemiologického předělu EUCAST, je-li stanoven (ECOFF – epidemiological cut-off), a posouzení výskytu multirezistentních kmenů.

MATERIÁL A METODY

Klinická a laboratorní pracoviště. Studie se účastnila dvě venerologická pracoviště se spolupracujícími mikrobiologickými laboratořemi: Venerologická ambulance Kartouzská privátního zdravotnického zařízení Medicentrum Beroun s.r.o. s Oddělením klinické mikrobiologie a antibiotické stanice Nemocnice Na Homolce a Klinika dermatovenerologie 2. LF UK Nemocnice Na Bulovce s Oddělením klinické mikrobiologie téže nemocnice.

Pacienti. Do souboru pacientů byly zařazeny všechny osoby s laboratorně prokázanou infekcí *Neisseria gonorrhoeae* z obou klinických pracovišť, které byly vyšetřeny v období od června do prosince 2012. Poměr mužů a žen v souboru byl přibližně 3:1, v převaze se jednalo o osoby ve věkové skupině 20 až 40 let. Nadpoloviční většinu souboru tvořili muži mající sex s muži homosexuálního nebo bisexuálního zaměření. Ojedinele byly zjištěny osoby aktivně se zabývající prostitucí nebo pornografií. Většina pacientů uváděla promiskuitní chování (náhodný pohlavní

styk, méně často placený sex, případně skupinový sex). Deset osob mělo v anamnéze prokázanou syfilis, 7 osob infekci HIV, z toho 5 osob obě infekce současně.

Kmeny *Neisseria gonorrhoeae*. Do souboru byly zařazeny konsektivní izoláty *Neisseria gonorrhoeae*. Vždy byl zařazen pouze jediný, a to první izolát od daného pacienta. Při souběžném nálezu původce ve více vzorcích odebraných současně se zařadil izolát z lokality, která nejvíce odpovídala klinické diagnóze infekce (uretritida, faryngitida, proktitida, cervicitida, apod.).

Primární vzorky a laboratorní průkaz původce. Od osob se suspektní infekcí *Neisseria gonorrhoeae* byly odebírány klinické vzorky z podezřelých anatomických lokalit (výtěr z uretry, výtěr z anorekta, faryngeální výtěr, poševní nebo cervikální výtěr). Vzorky byly transportovány do laboratoře za standardních preanalytických podmínek. Ve všech případech byla provedena kultivace na modifikovaném krevním agaru pro patogenní neisserie v selektivní a neselektivní variantě. Inkubace probíhala 48 hodin při teplotě 36 °C v CO₂ inkubátoru. Kmeny byly do vyšetření citlivosti uchovávány v hlubokomrazícím boxu při -80 °C.

Antibiotika a vyšetření citlivosti. Byla testována sestava 7 antibiotik (penicilin, cefixim, ceftriaxon, ciprofloxacín, azitromycin, spektinomycin a tetracyklin). Stanovovala se MIC metodou E-test (výrobce Bio-Mérieux, pouze ceftriaxon byl z důvodu nedostupnosti nahrazen E-testem od firmy LIOFILCHEM, dodavatel BioVendor). Vzhledem ke skutečnosti, že EUCAST dosud oficiálně neuvádí médium vhodné k vyšetření citlivosti gonokoků metodou E-testu, bylo provedeno předtestování kontrolním kmenem *Neisseria gonorrhoeae* ATCC 49226 (CCM 4500) pro výběr vhodné půdy ze dvou doporučených médií:

- **GC agar s 1% Vitoxem nebo ekvivalentním suplementem** (dle CLSI; dle doporučení ECDC: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1101_SUR_Gonococcal_susceptibility_2009.pdf – annex 1 a 3 a doporučení CDC www.cdc.gov/std/gonorrhea/lab/diskdiff.htm) – v našem provedení **modifikovaný krevní agar pro patogenní neisserie (MKA agar)**.
- **MH-F agar** (Mueller-Hinton agar + 5% horse blood + 20 mg/l β-NAD) dle ústního sdělení pracovníků NRL pro ATB (nepublikované doporučení EUCAST).

MIC kontrolního kmene byla v obou případech v požadovaném rozmezí (limitní hodnoty viz tabulka 1), ale zóny inhibice byly ostřejší a lépe odečitatelné na MKA agaru. K vyšetření byl proto použit **MKA agar** (GC agar DULAB s 1% suplementem – obohacovadlo A). Test citlivosti se prováděl centrálně v laboratoři Oddělení klinické mikrobiologie a antibiotické stanice Nemocnice Na Homolce, a to hromadně ve dvou sériích. Oživení kmenů zamražených v -80 °C se provedlo v pátek daného týdne, přeočkování v pondělí následujícího, aby byla k dispozici čistá 24hodinová kultura na MKA agaru pro testování citlivosti (úterý). Inokulum se připravovalo přímou metodou (zákalový standard 0,5 McFarlanda). Inkubace probíhala při teplotě 36 °C +/- 1 °C (nesmí se překročit 37 °C) v atmosféře 5 % CO₂, po 20 – 24 hodin. V každém běhu byl souběžně testován kontrolní kmen, a to dvakrát (zařazen jako

Tabulka 1: ROZMEZÍ MIC U KONTROLNÍHO KMENE *NEISSERIA GONORRHOEAE* ATCC 49226 (tj. CCM 4500)

Antibiotikum	Rozmezí MIC (mg/l)
cefixim	0,004 – 0,032
cefotaxim	0,016 – 0,063
ciprofloxacín	0,001 – 0,008
penicilin	0,25 – 1
spektinomycin	8 – 32
tetracyklin	0,25 – 14
ceftriaxon (dle sdělení NRL pro antibiotika)	0,004 – 0,015

první a jako poslední). K omezení subjektivní chyby odečítali plotny s E-testy nezávisle na sobě nejméně 4 vyškolení a předem určené pracovníci, kteří výsledky dokumentovali v protokolech k dalšímu statistickému zpracování. U všech kmenů byla stanovena produkce beta-laktamázy nitrocefínovým testem.

Statistické zpracování a hodnocení výsledků, epidemiologické předěly a breakpointy. Výsledky všech odečítajících pracovníků byly porovnány a byl identifikován odečítající s nejvíce odlišným hodnocením. Jeho výsledky byly z dalšího zpracování vyřazeny. Pro zbývající hodnoty (obvykle 3 až 4 pro každé antibiotikum a kmen) byl z primárních údajů vypočítán geometrický průměr a zjištěná hodnota byla zaokrouhlena k nejbližší standardní hodnotě MIC. Takto získaný výsledek byl dále interpretován podle kritérií EUCAST (breakpointů, případně epidemiologických předělů – viz tabulka 2). Pro každé antibiotikum byla sta-

Tabulka 2: EPIDEMIOLOGICKÉ PŘEDĚLY A BREAKPOINTY EUCAST PRO *NEISSERIA GONORRHOEAE*

	ECOFF (mg/l)	Citlivý (mg/l)	Rezistentní (mg/l)
benzylpenicilin	NS	≤ 0,064	> 1
cefixim	NS	≤ 0,125	> 0,125
ceftriaxon	0,032	≤ 0,125	> 0,125
ciprofloxacín	0,016	≤ 0,032	> 0,064
azitromycin	0,25	≤ 0,25	> 0,5
spektinomycin	64	≤ 64	> 64
tetracyklin	NS	≤ 0,5	> 1

Legenda: ECOFF – epidemiological cut-off (epidemiologický předěl), NS – nestanoveno.

Tabulka 3: ČETNOST REZISTENCE *NEISSERIA GONORRHOEAE* K TESTOVANÝM ANTIBIOTIKŮM V PROCENTECH

	PEN	CXM	CTR	CIP	AZI	SPE	TET
citlivý	9,0 (7)	93,6 (73)	100,0 (78)	64,1 (50)	87,2 (68)	100,0 (78)	74,4 (58)
intermediární	78,2 (61)	0	0	0	11,5 (9)	0	18,0 (14)
rezistentní	12,8 (10)	6,4 (5)	0	35,9 (28)	1,3 (1)	0	7,7 (6)

Legenda: PEN – penicilin, CXM – cefixim, CTR – ceftriaxon, CIP – ciprofloxacín, AZI – azitromycin, SPE – spektinomycin, TET – tetracyklin.

Poznámka: Číslo v závorce uvádí absolutní počet kmenů odpovídající dané kategorii.

novena četnost rezistence v procentech, určena distribuce kmenů v hodnocené populaci podle hodnoty MIC, a dále byly identifikovány multirezistentní kmeny (rezistentní ke dvěma a více testovaným antibiotikům).

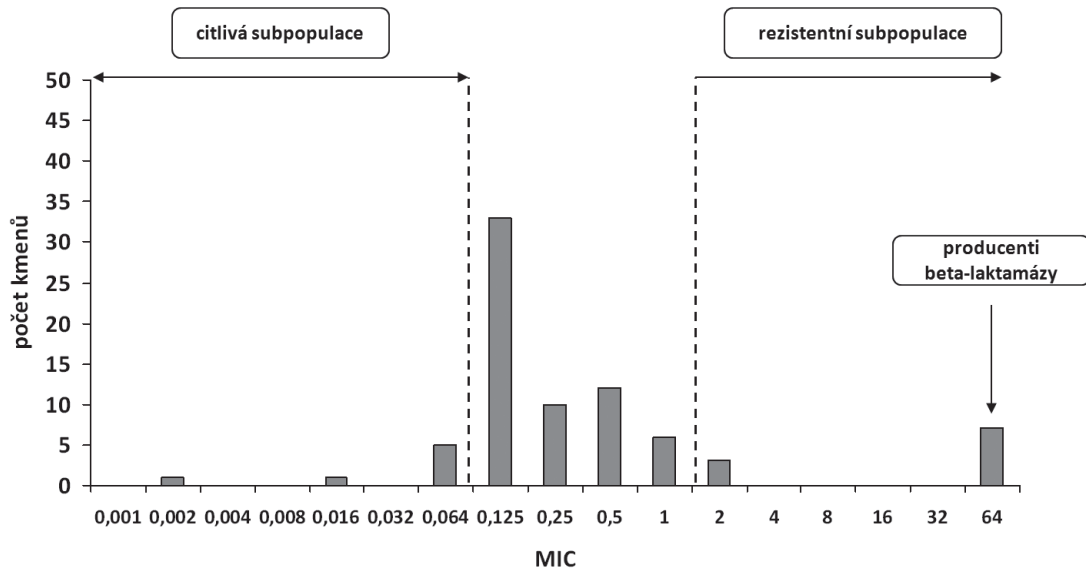
VÝSLEDKY

Četnost rezistence v procentech. Výše uvedeným postupem bylo izolováno 78 kmenů *Neisseria gonorrhoeae*, u nichž byla vyšetřena citlivost k 7 klíčovým antibiotikům. Převážná většina testovaných kmenů měla sníženou citlivost k penicilinu, pouze 9 % kmenů bylo plně citlivých, 78,2 % kmenů mělo citlivost sníženou, a 10 kmenů (12,8 %) bylo rezistentních. Sedm rezistentních kmenů produkovalo beta-laktamázu (MIC 64 mg/l), 3 kmeny měly neenzymatickou rezistenci při hodnotě MIC 2,0 mg/l. K cefiximu bylo rezistentních 6,4 % kmenů (hodnota MIC 0,25 mg/l), žádný kmen nebyl rezistentní k ceftriaxonu. Nejvyšší četnost rezistence byla zjištěna u ciprofloxacínu (35,9 %). Většina kmenů měla zachovanou citlivost k azitromycinu, rezistentní byl pouze jediný (MIC 8,0 mg/l). Devět kmenů ale mělo citlivost sníženou (MIC 0,5 mg/l). K tetracyklinu bylo rezistentních 7,7 % kmenů, 18 % ovšem mělo citlivost sníženou a pouze 74,4 % bylo plně citlivých. Suverénní antimikrobiální účinnost měl pouze spektinomycin (100 % citlivých kmenů). Podrobné údaje uvádí tabulka 3.

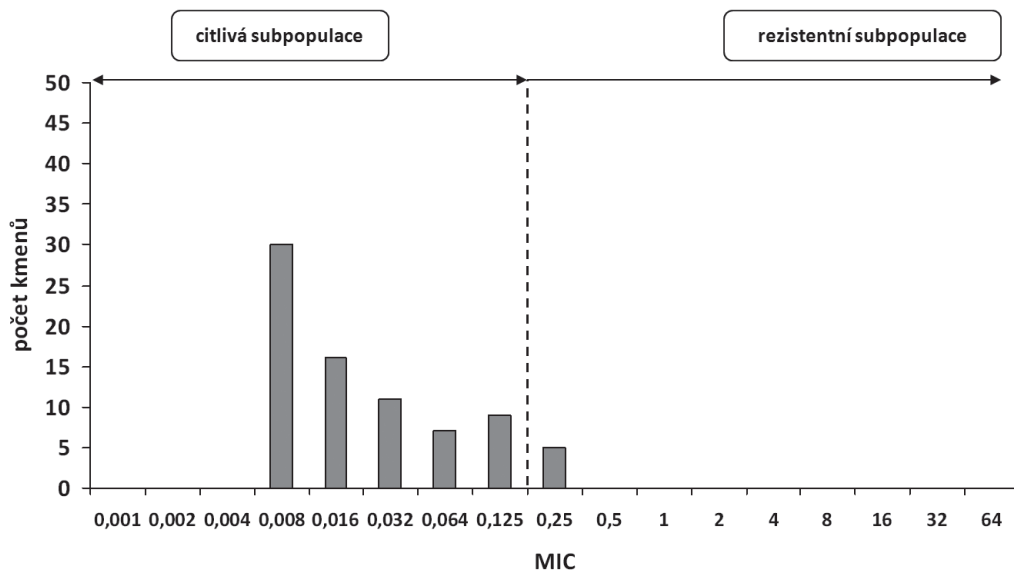
Distribuce kmenů podle hodnot MIC v hodnoceném souboru. Distribuci kmenů podle hodnot MIC uvádějí grafy 1–7. Tabulka 4 uvádí v sumáři počty kmenů pro každou hodnotu MIC příslušného testovaného antibiotika.

- **PENICILIN.** Distribuce MIC penicilinu je jednovrcholová a nediferencuje spolehlivě citlivou subpopulaci od rezistentní, zejména v případě neenzymatické rezistence. EUCAST dosud nestanovuje hodnotu epidemiologického předělu. Podle platných breakpointů je většina kmenů intermediárně citlivých. Skokově se odděluje pouze subpopulace kmenů produkujících beta-laktamázu, které dosahují shodně hodnotu MIC 64 mg/l. (viz graf 1)
- **CEFIXIM.** Distribuce MIC cefiximu má jednovrcholový charakter, bez zřetelného oddělení citlivé a rezistentní subpopulace. Mimo 5 rezistentních kmenů s MIC 0,25 mg/l (rezistence dle kritérií EUCAST) zahrnuje i 9 kmenů s hraniční hodnotou MIC (0,125 mg/l). (viz graf 2)
- **CEFTRIAXON.** V procentním vyjádření jsou všechny testované kmeny k ceftriaxonu citlivé, u 4 kmenů, ale byla zjištěna MIC 0,064 mg/l, což je o jednu koncentraci

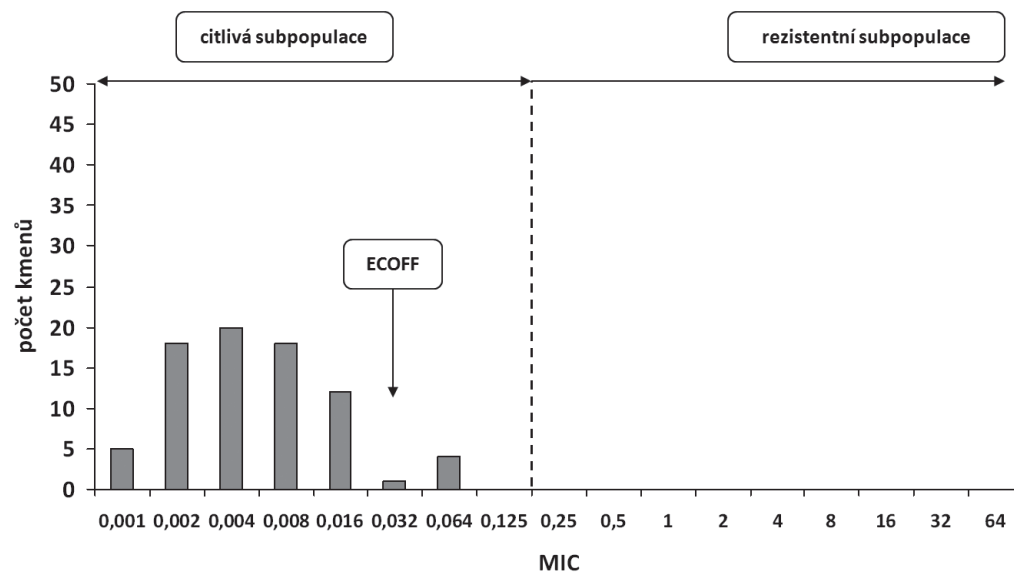
Graf 1: DISTRIBUCE MIC PENICILINU



Graf 2: DISTRIBUCE MIC CEFIXIMU



Graf 3: DISTRIBUCE MIC CEFTRIAXONU



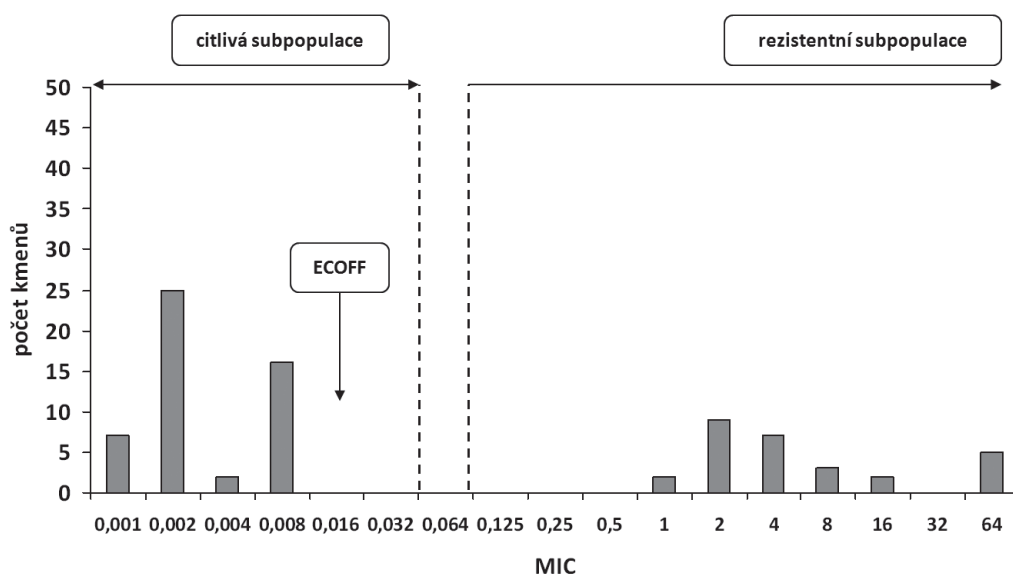
nad epidemiologickým předělem (0,032 mg/l), oddělující normálně citlivou populaci divokého typu od kmenů se sníženou citlivostí. (viz graf 3)

- **CIPROFLOXACIN.** Distribuce MIC ciprofloxacinu je dvouvrcholová a rezistentní subpopulace (rozmezí 1,0 až 64 mg/l) se zřetelně odděluje od citlivé (rozmezí 0,001 až 0,008 mg/l). Epidemiologický předěl (0,016 mg/l) leží mimo obě subpopulace. (viz graf 4)
- **AZITROMYCIN.** Distribuce MIC azitromycinu se pohybuje v rozmezí od 0,016 do 0,5 mg/l. Jednovrcholový histogram tedy zahrnuje i 9 intermediárně citlivých kmenů, jejichž MIC (0,5 mg/l) je o jedno ředění vyšší než

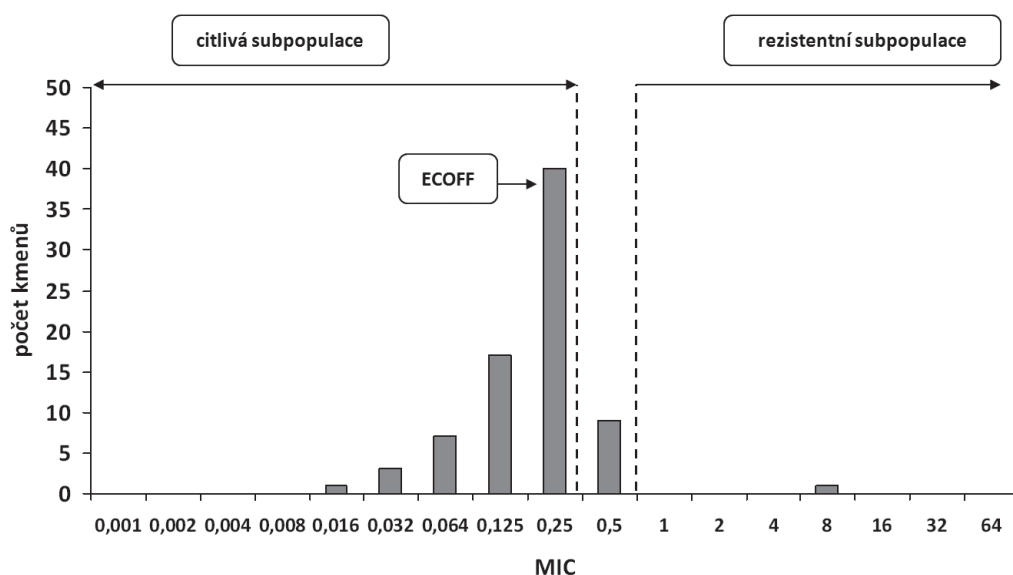
epidemiologický předěl (0,25 mg/l). Jediný rezistentní kmen (MIC 8,0 mg/l) se zřetelně odděluje od většinové subpopulace. (viz graf 5)

- **TETRACYKLIN.** Distribuce MIC tetracyklinu je jednovrcholová a nediferencuje jednoznačně rezistentní subpopulaci. Breakpoint EUCAST pro citlivé kmeny ji dělí přibližně v polovině, většina kmenů s abnormální citlivostí spadá do intermediární kategorie. Epidemiologický předěl pro tetracyklin není stanoven. (viz graf 6)
- **SPEKTINOMYCIN.** MIC spektinomycinu se pohybovala od 0,5 do 8 mg/l, což je hluboko pod hranicí epidemiologického předělu (64 mg/l). (viz graf 7)

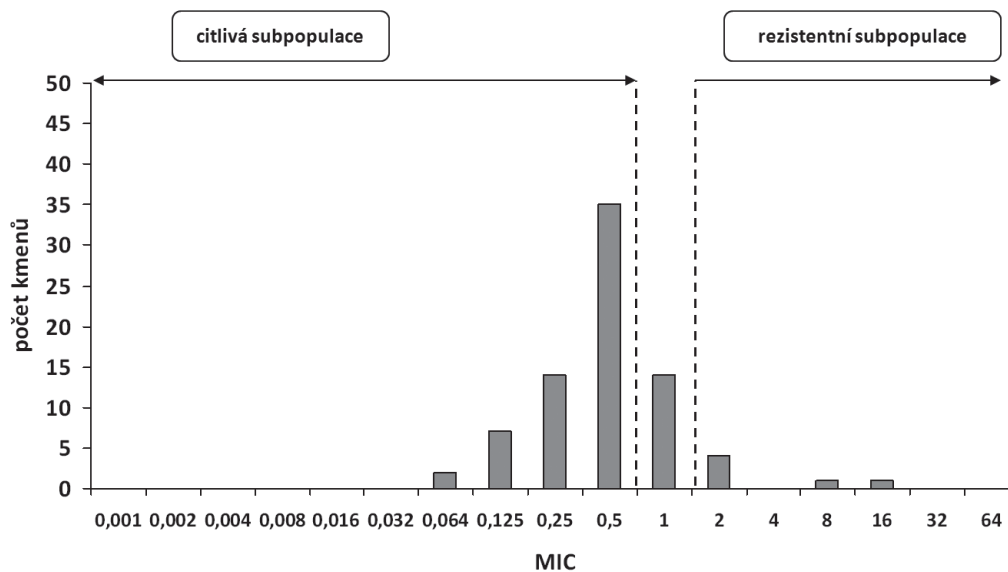
Graf 4: DISTRIBUCE MIC CIPROFLOXACINU



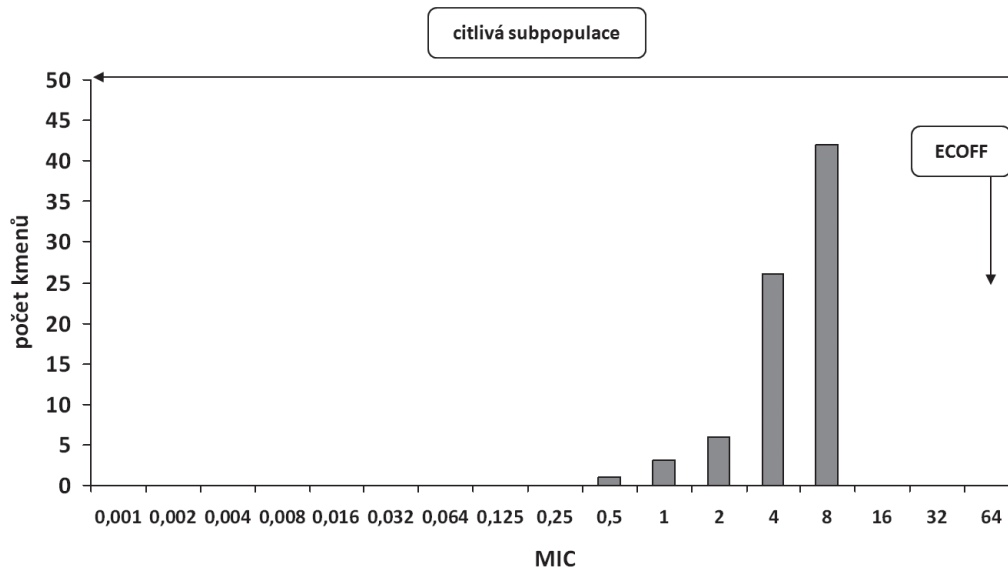
Graf 5: DISTRIBUCE MIC AZITROMYCINU



Graf 6: DISTRIBUCE MIC TETRACYKLINU



Graf 7: DISTRIBUCE MIC SPEKTINOMYCINU



Výskyt multirezistence. V hodnoceném souboru 78 kmenů bylo identifikováno 12 kmenů multirezistentních (rezistence ke 2 a více antibiotikům). Mezi nimi je možné diferencovat dvě podskupiny. První tvoří kmeny rezistentní k penicilinu na podkladě produkce beta-laktamázy, které jsou současně rezistentní k ciprofloxacinu (5 kmenů), méně často k tetracyklinu (2 kmeny) a k azitromycinu (1 kmen). Druhou skupinu tvoří kmeny rezistentní k cefiximu (5 kmenů), z nichž všechny jsou rezistentní k ciprofloxacinu a část k tetracyklinu (3 kmeny). Zbývající kmen má neenzymatickou rezistenci k penicilinu a současně je rezistentní k ciprofloxacinu. Podrobný přehled kmenů uvádí tabulka 5.

DISKUSE A ZÁVĚRY

Výsledky vyšetření citlivosti v hodnoceném souboru kmenů v zásadě korelují s epidemiologickými daty známými z většiny evropských zemí, které se účastní systému surveillance Euro-GASP. Naznačují závažné problémy v re-

zistenci gonokoků ke klíčovým antibiotikům v České republice a upozorňují na potenciál jejího dalšího vzestupu. Citlivost většiny hodnocených kmenů k penicilinu je snížena a toto antibiotikum tradičně užívané pro léčbu kapavky pravděpodobně ztrácí účinnost i terapeutickou pozici. Rezistence k penicilinu na podkladě produkce beta-laktamázy je laboratorně snadno prokazatelná a nezasahuje klíčová beta-laktamová antibiotika (cefalosporiny). Některé kmeny produkující beta-laktamázu však byly současně rezistentní k antibiotikům jiných skupin (ciprofloxacin, azitromycin), což je varující. Diagnostický i klinický problém představuje neenzymatická rezistence k penicilinu, která jen postupně snižuje hodnoty MIC, a kmeny s tímto mechanismem rezistence se obtížně diferencují od normálně citlivé populace. Tyto kmeny mají současně sníženou citlivost ke klíčovým cefalosporinům (cefixim) a mohou být multirezistentní.

Změny v citlivosti *Neisseria gonorrhoeae* k cefalosporinovým antibiotikům (cefixim, potenciálně ceftriaxon), pova-

Tabulka 4: DISTRIBUCE KMENŮ *NEISSERIA GONORRHOEAE* PODLE HODNOT MIC

MIC (mg/l)	PEN	CXM	CTR	CIP	AZI	SPE	TET
0,001	-	-	5	7	-	-	-
0,002	1	-	18	25	-	-	-
0,004	-	-	20	2	-	-	-
0,008	-	30	18	16	-	-	-
0,016	1	16	12	-	1	-	-
0,032	-	11	1	-	3	-	-
0,064	5	7	4	-	7	-	2
0,125	33	9	-	-	17	-	7
0,25	10	5	-	-	40	-	14
0,5	12	-	-	-	9	1	35
1,0	6	-	-	2	-	3	14
2,0	3	-	-	9	-	6	4
4,0	-	-	-	7	-	26	-
8,0	-	-	-	3	1	42	1
16,0	-	-	-	2	-	-	1
32,0	-	-	-	-	-	-	-
64,0	7	-	-	5	-	-	-

Legenda: PEN – penicilin, CXM – cefixim, CTR – ceftriaxon, CIP – ciprofloxacín, AZI – azitromycin, SPE – spektinomycin, TET – tetracyklin.

Poznámka: Číslo uvádí počet kmenů s odpovídající hodnotou MIC pro dané antibiotikum v populaci 78 testovaných kmenů.

Tabulka 5: PŘEHLED MULTIREZISTENTNÍCH KMENŮ *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Kmen	PEN	CXM	CTR	CIP	AZI	SPE	TET
9	R (64)	C (0,008)	C (0,002)	C (0,008)	R (8)	C (8)	C (0,5)
27	R (64)	C (0,008)	C (0,002)	R (1)	C (0,064)	C (4)	R (8)
68	R (64)	C (0,008)	C (0,002)	R (4)	C (0,064)	C (4)	R (16)
67	R (64)	C (0,008)	C (0,004)	R (2)	C (0,25)	C (8)	C (0,25)
81	R (64)	C (0,008)	C (0,004)	R (2)	C (0,125)	C (8)	C (0,5)
85	R (64)	C (0,016)	C (0,004)	R (2)	C (0,125)	C (8)	C (0,5)
31	R (2)	C (0,032)	C (0,016)	R (16)	I (0,5)	C (8)	I (1)
8	I (1)	R (0,25)	C (0,016)	R (2)	C (0,064)	C (4)	C (0,25)
28	I (0,25)	R (0,25)	C (0,016)	R (4)	C (0,125)	C (2)	C (0,125)
84	I (1)	R (0,25)	C (0,064)	R (64)	C (0,25)	C (8)	R (2)
79	R (2)	R (0,25)	C (0,064)	R (64)	C (0,25)	C (8)	R (2)
83	R (2)	R (0,25)	C (0,064)	R (64)	C (0,25)	C (8)	R (2)

Legenda: PEN – penicilin, CXM – cefixim, CTR – ceftriaxon, CIP – ciprofloxacín, AZI – azitromycin, SPE – spektinomycin, TET – tetracyklin, C – citlivý, I – intermediární, R – rezistentní.

Poznámka: Číslo v závorce uvádí hodnotou MIC v mg/l.

žovaným v současnosti za léky volby, je varující. V hodnoceném souboru byly prokázány kmeny rezistentní ke cefiximu i kmeny s MIC ceftriaxonu nad hodnotou epidemiologického předělu (mimo normálně citlivou populaci divokého typu). Tento fenomén rezistence gonokoků se považuje za epidemiologicky nejzávažnější. V hodnoceném souboru byla převážná většina kmenů se sníženou citlivostí k cefalosporinům multirezistentní.

Ciprofloxacín, a s ním nejspíše celá skupina fluorochinolonů, jsou rezistencí zasaženy nejvíce. Tato antibiotika proto nelze používat pro úvodní nebo empirickou léčbu pro vysoké riziko terapeutického selhání. Mohou být použita výhradně na základě vyšetření citlivosti původce. Laboratorní průkaz rezistence by neměl činit obtíže, protože rezistentní subpopulace se od citlivé přesvědčivě diferencuje.

Rezistence k azitromycinu je zatím pravděpodobně na nízké úrovni. Kmeny se sníženou citlivostí k azitromycinu (9 kmenů s MIC 0,5 mg/l) by bylo vhodné podrobit vyšetření standardní agarovou díluční metodou a výsledek zjištěný E-testem spolehlivě ověřit. Případně je k úvaze určení přítomného mechanismu rezistence. Posun v MIC může znamenat budoucí riziko nárůstu rezistence k azitromycinu, který je aktuálně součástí většiny preskripčních doporučení pro léčbu sexuálně přenosných infekcí a jeho používání narůstá. Tetracyklinová antibiotika vykazují nízkou antimikrobiální účinnost a rozhodně nejsou vhodná pro úvodní léčbu. V některých případech by mohla být alternativou u multi-rezistentních kmenů, které mohou mít zachovanou citlivost. Spektinomycin má zatím pravděpodobně suverénní antimikrobiální účinnost a jeho pozice v léčbě akutní kapavky by měla být zvážena. Při dalším vzestupu rezistence k současně užívaným antibiotikům může být významnou léčebnou alternativou.

V analyzovaném souboru bude třeba vyhodnotit další epidemiologické charakteristiky kmenů a populace pacientů, od nichž byly izolovány (vztah k sexuálnímu chování, k výskytu dalších pohlavně přenosných infekcí, apod.). Významné je také zhodnocení molekulárně epidemiologických charakteristik rezistentních kmenů gonokoků i posouzení klinických a epidemiologických důsledků rezistence (riziko selhání léčby, vzestupu těžkých klinických forem gonokokových infekcí, omezení možností eradikace původce antibiotickou léčbou s důsledky pro šíření v populaci).

Pro klinickou praxi je třeba zdůraznit význam kultivačního průkazu *Neisseria gonorrhoeae* z klinicky relevantních vzorků, protože pouze toto vyšetření umožňuje vyšetřit citlivost původce a předejít tak možnému selhání léčby.

V souvislosti se zjištěnými výsledky je nezbytné, aby se Česká republika neodkladně zapojila do evropského systému surveillance antibiotické rezistence *Neisseria gonorrhoeae* Euro-GASP i dalších mezinárodních aktivit zaměřených na účinnou kontrolu gonokokových infekcí.

LITERATURA

1. ECDC Surveillance report: Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2011. Dostupné na: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-surveillance-27-mar-2013.pdf>
2. ECDC Surveillance report: Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2009. Dostupné na: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1101_SUR_Gonococcal_susceptibility_2009.pdf
3. EUCAST clinical breakpoints. Dostupné na: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
4. CDC: Gonorrhea Laboratory Information Disk Diffusion Susceptibility Testing. Dostupné na: www.cdc.gov/std/gonorrhea/lab/diskdiff.htm
5. Versalovic J (ed). Manual of Clinical Microbiology, 10th edition, ASM Press, 2011.
6. ECDC Special report: Response plan to control and manage the threat of multi-drug resistant gonorrhoea in Europe. Dostupné na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/>
7. Workowski KA, Berman S, et al. CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. Mortality and Morbidity Weekly Report 2010; 59(12): 1-110. Dostupné také na WWW <<http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/>>
8. Bignell C, Unemo M, Jensen JS. 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. Dostupné na WWW <https://www.escmid.org/escmid_library/medical_guidelines/>

Zákoucká H.

Národní referenční laboratoř pro syfilis
Státní zdravotní ústav, Praha

Procházka P.

Medicentrum Beroun s.r.o
Venerologická ambulance Kartouzská, Praha

Vaňousová D., Kružicová Z.,

Jůzlová K., Hercogová J.
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK
Nemocnice Na Bulovce, Praha

Vaniš V., Zemanová Z.,

Kubele J., Henyšová J., Jindrák V.
Oddělení klinické mikrobiologie
a antibiotická stanice
Nemocnice Na Homolce, Praha

Dryák P., Sýkorová B., Horová B.

Oddělení klinické mikrobiologie
Nemocnice Na Bulovce, Praha

Malý M.

Státní zdravotní ústav, Praha