

Nebezpečné multirezistentní bakterie „superbugs“ v současné medicíně

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci

V přehledném sdělení je definován termín „superbugs“ a jsou charakterizovány klinicky významné multirezistentní bakterie.

Klíčová slova: bakterie, antibiotika, rezistence, superbugs.

Dangerous multiresistant bacteria "superbugs" in contemporary medicine

In this review article the term „superbugs“ is defined and clinically significant multiresistant bacteria are characterized.

Key words: bacteria, antibiotics, resistance, superbugs.

Zahájení antibiotické éry medicíny, objevem penicilinu a jeho uvedením do praxe, umožnilo léčit bakteriální infekce, které byly do této doby nejvýznamnější příčinou úmrtí. Po penicilinu byly do terapeutické praxe rychle zaváděny další antibakteriální přípravky a v souvislosti s jejich používáním se dokonce uvažovalo o vymizení bakteriálních onemocnění jako zdravotnického problému. Navíc se začal šířit názor, že antibiotikum je lépe podat i v nejasných případech, a pokud nepomůže, tak alespoň neublíží. Tyto nesprávné názory vedly k současné situaci, kdy je medicína konfrontována s výrazným vzestupem odolnosti bakterií k účinku antibiotické léčby. Vývoj antibiotik, resp. jejich zavádění do praxe, v souvislosti s popisy bakterií se získanou rezistencí je přehledně uveden v tabulce 1.

Rezistenci bakteriálních patogenů k antibiotikům lze charakterizovat jako schopnost bakteriální populace přežít účinek definované koncentrace příslušného antibiotika, což ve svém důsledku může znamenat selhání léčby (1). Tato skutečnost je nerozlučně spojena s problematikou infekcí, jejichž význam, především v případě nozokomiálních nálezů, neustále narůstá. Jedním z důvodů je skutečnost, že velká část infekcí může mít endogenní charakter, kdy etiologické agens

Tab. 1. Vývoj antibiotik a získaná bakteriální rezistence (dle <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>)

Antibiotikum a termín zavedení do klinické praxe	Vývoj bakteriální rezistence (fenotyp rezistence)
penicilin, 1943	penicilin-rezistentní stafylokok, 1940
tetracyklin, 1950	tetracyklin-rezistentní shigela, 1959
kolistin, 1952	methicilin-rezistentní stafylokok, 1962
erytromycin, 1953	penicilin-rezistentní pneumokok, 1965
methicilin, 1960	erytromycin-rezistentní streptokok, 1968
gentamicin, 1967	gentamicin-rezistentní enterokok (HLR), 1979
vankomycin, 1972	ceftazidim-rezistentní enterobakterie, 1987
imipenem, ceftazidim, 1985	vankomycin-rezistentní enterokok, 1988
levofloxacin, 1996	levofloxacin-rezistentní pneumokok, 1996
linezolid, 2000	imipenem-rezistentní enterobakterie, 1998
ceftarolin, 2010	linezolid-rezistentní stafylokok, 2001
	vankomycin-rezistentní stafylokok, 2002
	panrezistentní acinetobacter a pseudomonáda, 2004/2005
	panrezistentní enterobakterie, 2009
	ceftarolin-rezistentní stafylokok, 2011
	kolistin-rezistentní enterobakterie, 2016

Legenda: HLR – „high level resistance“

pochází z bakteriální mikroflóry lidského těla. Nedílnou součástí léčby bakteriálních infekcí je aplikace antibiotik, jejichž účinek je však výrazně limitován stoupající odolností bakterií s následným negativním dopadem. V odborné literatuře byla publikována řada sdělení dokumentujících vyšší smrtnost a kratší přežívání pacientů s infekcemi způsobenými multirezistentními bakteriemi v porovnání s infekcemi vyvolanými citlivými kmeny téhož species. Tumbarello a kol. popisují mortalitu pacientů s infekcemi krevního řečiště způsobenými

enterobakteriemi s pozitivní produkcí širokospektrých beta-laktamáz, která v případě neadekvátní antibiotické léčby dosáhla 60 % v porovnání s 19 %, pokud antibiotická léčba byla účinná (2). Kang a kol. dokumentují rozdíl mezi 30denní mortalitou v případě adekvátní iniciální antibioterapie (28 %) a opožděného nasazení účinné léčby (43 %) u infekcí s etiologickou rolí *Pseudomonas aeruginosa* (3). Herkel a kol. uvádějí statisticky významný rozdíl mezi adekvátní a neadekvátní antibiotickou léčbou ventilátorových pneumonií ve vztahu k mortalitě.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., milan.kolar@fnol.cz
Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Cit. zkr: Interní Med. 2019; 21(3): 142–148
Článek přijat redakcí: 23. 2. 2019
Článek přijat k publikaci: 9. 5. 2019

U pacientů s adekvátní léčbou byla mortalita 27 %, zatímco v případě neadekvátní, bakteriální původci byli rezistentní k iniciální antibiotické léčbě, dosáhla hodnoty 45 % (4).

Významnými pojmy souvisejícími s bakteriální rezistencí k antibakteriálním přípravkům jsou multirezistence, extrémní rezistence a panrezistence, které lze definovat následovně (5):

- multirezistence – získaná rezistence (nelze tedy zahrnovat přirozenou rezistenci) k minimálně jednomu antibiotiku ze tří a více antibiotických skupin,
- extenzivní rezistence – získaná rezistence k nejméně jednomu antibiotiku v antibiotických skupinách, přičemž plná účinnost zůstává pouze v jedné nebo dvou skupinách,
- panrezistence – získaná rezistence ke všem antibiotikům ve všech skupinách.

Problematika šíření multirezistentních bakterií byla nejdříve zaznamenána ve zdravotnických institucích. Ke zvyšování četnosti bakteriálních kmenů s nebezpečným rozsahem rezistence k antibiotikům však dochází i mezi původci komunitních infekcí. Například v komunitní oblasti olomouckého regionu se četnost ciprofloxacin-rezistentních kmenů *Escherichia coli*, které způsobily infekci močových cest, zvýšila z 5 % v roce 2000 na téměř 20 % v roce 2006 (6). Vývoj bakteriální rezistence lze dokumentovat na základě evropské databáze EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). Tato databáze zdůrazňuje na příkladu invazivních bakteriálních patogenů izolovaných z krve nebezpečnost fenoménu bakteriální rezistence. Nejdůležitější faktory šíření bakteriální rezistence lze charakterizovat následujícími body:

- Selektivní tlak antibakteriálních přípravků, který však má specifický charakter s částečnou závislostí na typu antibiotika a bakteriálním druhu. Lze tedy definovat antibiotika, resp. jejich příslušné skupiny, s vyšším selektivním tlakem, jako jsou například fluorochinolony nebo cefalosporiny III. generace (6–8).
- Horizontální, klonální šíření geneticky identických kmenů určitého species v definované epidemiologické jednotce. V tomto případě může mít selektivní tlak antibiotik menší význam a mohou se negativně uplatňovat vnější faktory prostředí související například

se zdravotním personálem, resp. přenosem prostřednictvím rukou (9).

- Rekombinační procesy vedoucí k výměně genetického materiálu u bakterií. Tato možnost se stává stále důležitější a nelze vyloučit předpoklad, že po dosažení určitého prahu v úrovni rezistence a četnosti mobilních genetických elementů dochází k jejich dalšímu šíření i za situace menšího nebo dokonce klesajícího selektivního tlaku antibiotik (10, 11).

Z výše uvedených skutečností vyplývá, že šíření rezistence bakterií k účinku antibiotik je vyvoláno celou řadou příčin, které se navzájem kombinují a tím zvyšují nebezpečnost tohoto fenoménu. Multirezistentní bakteriální kmeny s definovanou rezistencí a významným nebezpečím pro klinickou medicínu lze definovat termínem „superbugs“, zahrnujícím:

- enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz,
- bakterie se získanou rezistencí ke kolistinu,
- multirezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*,
- vankomycin-rezistentní enterokoky,
- methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*,
- bakterie se získanou rezistencí k aminoglykosidům.

Enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz

Enterobakterie patří k nejvýznamnějším bakteriálním patogenům a vyvolávají celou řadu infekcí, k jejichž léčbě se velmi často používají beta-laktamová antibiotika. Hlavním mechanismem odolnosti enterobakterií k jejich účinku je produkce širokospektrých beta-laktamáz, které zahrnují velké množství (více než 1 000) jednotlivých typů. Existují dva klasifikační systémy pro třídění beta-laktamáz:

- klasifikace podle homologie aminokyselinové sekvence, která rozděluje tyto enzymy do čtyř skupin A-D (12),
- klasifikace založená na substrátovém a inhibičním profilu (13).

Základní přehled beta-laktamáz je uveden v tabulce 2.

Obecně lze konstatovat, že šíření bakterií s produkcí těchto enzymů (především ESBL a AmpC) je již nezadržitelné, což je způsobeno genetickými rekombinačními procesy, resp. šířením transferabilních elementů (plazmidů, transpozonů). Lékem volby u infekcí s etiologickou rolí ESBL- a AmpC-pozitivních bakterií jsou karbapenemy a tato skutečnost podmiňuje jejich stoupající používání. Negativním dopadem je však zvyšování bakteriální rezistence k této skupině antibiotik, včetně šíření další důležité skupiny beta-laktamáz, kon-

Tab. 2. Přehled bakteriálních beta-laktamáz

Klasifikace dle Bush-Jacoby	Klasifikace dle Amblera	Preferovaný substrát	Nejčastější enzymy
1	C	cefalosporiny	AmpC (ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1)
1e	C	cefalosporiny	GC1, CMY-37
2a	A	peniciliny	PC1
2b	A	peniciliny, cefalosporiny I. generace	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	širokospektré cefalosporiny, monobaktamy	ESBL (TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1)
2br	A	peniciliny	TEM-30, SHV-10
2ber	A	širokospektré cefalosporiny, monobaktamy	TEM-50
2c	A	karbenicilin	PSE-1, CARB-3
2ce	A	karbenicilin cefepim	RTG-4
2d	D	kloxacilin	OXA-1, OXA-10
2de	D	širokospektré cefalosporiny	OXA-11, OXA-15
2df	D	karbapenemy	OXA-23, OXA-48
2e	A	širokospektré cefalosporiny	CepA
2f	A	karbapenemy	KPC (KPC-2, IMI-1, SME-1)
3a	B (B1)	karbapenemy	MBL (IMP-1, VIM-1, IND-1)
3b	B (B2)	karbapenemy	CphA, Sfh-1

krétně karbapenemáz (KPC, MBL, OXA) schopných inaktivovat karbapenemy a tím znehodnotit tuto významnou antibiotickou skupinu. Celosvětové šíření gramnegativních bakterií s rezistencí ke karbapenemům patří bezesporu mezi největší zdravotnické problémy. Příčinou úspěšné diseminace genů kódujících karbapenemázy je jejich asociace s mobilními genetickými elementy a rovněž klonální šíření. Je nutné udělat vše pro omezení diseminace karbapenemáza-pozitivních bakterií z důvodu vyšší smrtnosti pacientů s infekcemi vyvolaných těmito bakteriálními kmeny. Například smrtnost pacientů s hematologickými malignitami v případě bakteriemií způsobených ESBL-pozitivními enterobakteriemi může být o 25 % vyšší, v případě pozitivní produkce karbapenemáz dokonce o 69 % vyšší (14, 15).

Velký problém představuje přítomnost multirezistentních enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz jako součást normální mikroflóry. Arnan et al. popisují u neutropenic- kých pacientů 29% nosičství ESBL-pozitivních kmenů *Escherichia coli* v gastrointestinálním traktu (16). Na základě studie provedené ve Fakultní nemocnici Olomouc byla prokázána 25% prevalence nosičství ESBL- a AmpC-pozitivních enterobakterií v gastrointestinálním traktu pacientů s hemato-onkologickým onemocněním (17). Nebezpečí je nutné spatřovat ve dvou aspektech:

- zdroj genů rezistence pro další bakterie,
- potencionální etiologická agens, jejichž vysoká odolnost vůči antibiotické léčbě může způsobit selhání iniciální antibioterapie nebo profylaxe a tím podmínit vyšší morbiditu i mortalitu.

Zcela zásadní je včasná identifikace těchto bakterií a přijetí nutných epidemiologických opatření. Je nutné zdůraznit, že u infekcí způsobených bakteriemi s produkcí širokospektrých beta-laktamáz je možnost adekvátní antibioterapie limitována, což vede k vyšší mortalitě a morbiditě. WHO vydala seznam bakteriálních patogenů, na které by měl být prioritně zaměřen vývoj nových antibiotik. Na první místo v tomto seznamu byly zařazeny právě karbapenem-rezistentní enterobakterie.

Bakterie se získanou rezistencí ke kolistinu

Polypeptidy, polymyxin B a polymyxin E (kolistinu), patří k velmi účinným antibakteriálním přípravkům, které lze v současné době definovat jako antibiotika poslední volby. Hlavní indi-

kací jsou multirezistentní enterobakterie, kmeny *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*, především karbapenem-rezistentní. V běžné klinické praxi je kolistinu, jehož spotřeba v současné době narůstá. Na základě spektra účinku a farmakologických vlastností je využíván pro léčbu nozokomiálních infekcí vyvolaných multirezistentními gramnegativními bakteriemi a stále častěji se setkáváme se situací, kdy právě kolistinu je poslední vhodnou volbou. Jedná se například o případy pozdních nozokomiálních pneumonií s etiologickou rolí kmenů *Pseudomonas aeruginosa* se zachovanou citlivostí pouze k účinku amikacinu a kolistinu. V případě získané rezistence ke kolistinu dochází ke ztrátě této léčebné možnosti, což může představovat, a reálně již představuje, závažný klinický problém.

Aktivita kolistinu spočívá v účinku na zevní membránu, konkrétně na lipopolysacharid (LPS). Vazbou na lipid A dochází k vytěsnění kationtů Ca²⁺ a Mg²⁺, změně elektrostatických interakcí a tím k destabilizaci zevní membrány. Navíc vazba na lipid A současně neutralizuje aktivitu endotoxinu. Mechanismus rezistence spočívá v modifikaci LPS založeném na přítomnosti fosfátových skupin snižujících negativní náboj LPS, úplné ztrátě LPS a nadprodukcí pouzder- ných polysacharidů, které brání interakci lipidu A s polymyxiny (18). Rezistence ke kolistinu je především podmíněna chromozomálně, a to následujícími mechanismy (18):

- modifikace struktury lipidu A,
- kompletní ztráta LPS v důsledku mutace genů zodpovědných za syntézu lipidu A,

- redukce exprese kofaktorů zahrnutých v syntéze LPS,
- snížení regulace proteinů podílejících se na exportu a/nebo stabilizaci prekurzorů vnější membrány.

Zvláště velké nebezpečí a reálné ohrožení představuje plazmidově kódovaná a transferabilní rezistence ke kolistinu, která je podmíněna geny *mcr*. První popis tohoto typu rezistence (u enterobakterie) je z roku 2016 a počet těchto záchytů se zvyšuje (19, 20). Je vhodné zdůraznit, že tento typ rezistence byl rovněž popsán u kmene *Acinetobacter baumannii*, který byl izolován z importovaných krutih jater zakoupených v tržní síti České republiky (21).

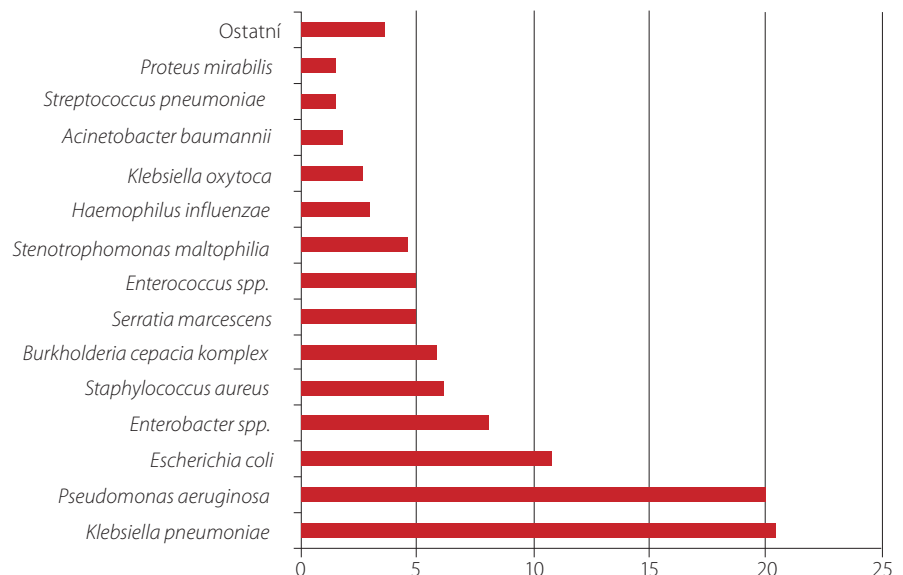
Multirezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*

Kmeny *Pseudomonas aeruginosa* patří k významným bakteriálním patogenům, především u nozokomiálních pneumonií, uroinfekcí, komplikovaných intraabdominálních infekcí a sepsí. Graf 1 uvádí nejčastější bakteriální původce nozokomiálních pneumonií v České republice a tyto údaje potvrzují etiologickou významnost *Pseudomonas aeruginosa* (4).

Rizikové faktory pro vznik infekce s etiologickou rolí *Pseudomonas aeruginosa* lze definovat následujícími body:

- prodloužení délky hospitalizace,
- předcházející antibiotická léčba,
- předcházející infekce,
- aplikace umělých materiálů,

Graf 1. Bakteriální původci nozokomiálních pneumonií v ČR (v procentech)



- aplikace umělé plicní ventilace,
- hemodialýza.

Závažný problém představuje rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k beta-laktamovým antibiotikům, včetně karbapenemů. K hlavním mechanismům rezistence patří v tomto případě (22):

- mutace/ztráta OMP (vnější membránový protein) + hyperprodukce širokospektrých beta-laktamáz,
- produkce karbapenemáz (především MBL).

Z důvodu stoupající rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k antibiotikům jsou do praxe zaváděna nová účinná antibiotika, například ceftolozan/tazobaktam a ceftazidim/avibaktam.

Vankomycin-rezistentní enterokoky

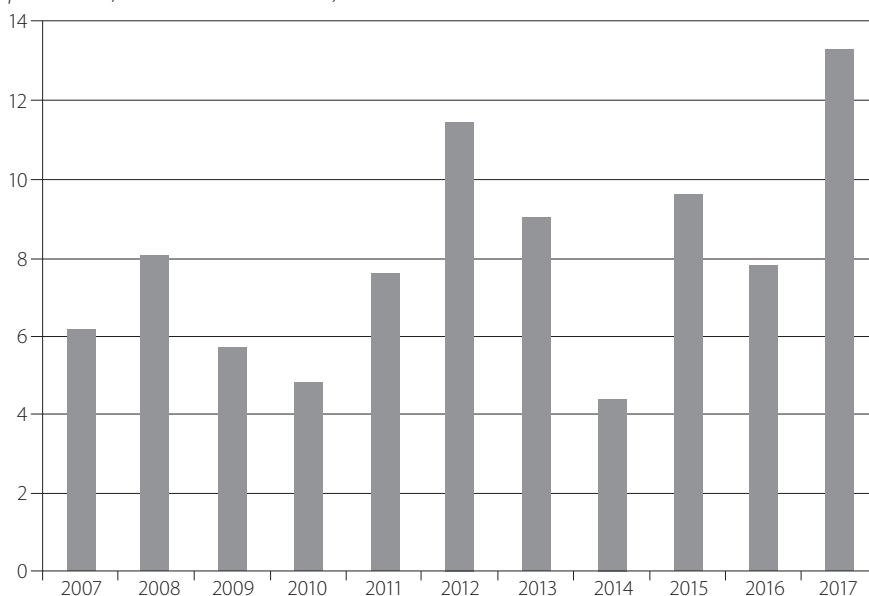
Enterokoky jsou grampozitivní bakterie s výraznou odolností k zevním podmínkám, širokou genetickou adaptabilitou a komenzálním charakterem. Tyto vlastnosti je předurčují nejen k úspěšnému přežívání, ale současně k významné roli u celé řady infekcí. Uplatňují se jako etiologická agens komunitních infekcí, nejčastěji močového traktu, dále infekcí břicha a pánve, vzácněji subakutních endokarditid. Jsou velmi významnými bakteriálními původci nozokomiálních infekcí močového a respiračního traktu, chirurgických ran a krevního řečiště, zejména u pacientů dlouhodobě hospitalizovaných, s těžkým základním onemocněním a po předchozí terapii širokospektrými antibiotiky.

Rod *Enterococcus* obsahuje řadu jednotlivých druhů, klinicky nejvýznamnější jsou však *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*. V případě *Enterococcus faecium* došlo v 80. let minulého století k rozšíření fenotypu s vysokou rezistencí k ampicilinu, podmíněného chromozomálně kódovanou transpeptidázou PBP5 (23). Rezistence k ampicilinu je terapeuticky řešitelná glykopeptidy, které blokují stavbu peptidoglykanu, resp. normální syntézu bakteriální stěny. Bohužel, i v případě glykopeptidů dochází k šíření rezistence a infekce vyvolané vankomycin-rezistentními enterokoky (VRE) představují významný terapeutický problém a ohrožení pro pacienty. Tento typ rezistence je podmíněn změnou terminální struktury D-alanyl-D-alanyl v peptidoglykanu na D-alanyl-D-laktát nebo D-alanyl-D-serin (Tab. 3). Geny kódující tyto změny jsou obvykle nacházeny na mobilních

Tab. 3. Základní charakteristika vankomycin-rezistentních enterokoků

Modifikace cílového místa	Typ genu	Fenotyp	Distribuce
D-alanyl-D-laktát	vanA	inducibilní rezistence k vankomycinu a teikoplaninu	<i>Enterococcus</i> sp.
	vanB	inducibilní rezistence k vankomycinu	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i>
	vanD	konstitutivní rezistence k vankomycinu a teikoplaninu	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i>
	vanM	rezistence k vankomycinu a teikoplaninu	<i>Enterococcus faecium</i>
D-alanyl-D-serin	vanC	inducibilní/konstitutivní rezistence k vankomycinu	<i>Enterococcus gallinarum</i> <i>Enterococcus casseliflavus</i>
	vanE	inducibilní/konstitutivní rezistence k vankomycinu	<i>Enterococcus faecalis</i>
	vanG	inducibilní rezistence k vankomycinu	<i>Enterococcus faecalis</i>
	vanL	inducibilní rezistence k vankomycinu	<i>Enterococcus faecalis</i>
	vanN	konstitutivní rezistence k vankomycinu	<i>Enterococcus faecium</i>

Graf 2. Rezistence invazivních izolátů *Enterococcus faecium* z krve k vankomycinu v České republice (v procentech, dle databáze EARS-Net)



genetických elementech a následkem jejich přenosu dochází k šíření VRE, především fenotypů VanA a VanB (24, 25).

První popis VRE pochází z Anglie a byl publikován v roce 1988 (26). V České republice byly VRE poprvé popsány v roce 1997 u pacientů Hemato-onkologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc (27). Předpokládá se, že VRE v Evropě pocházejí z chovů hospodářských zvířat a jejich rozšíření bylo podmíněno používáním avoparcinu, glykopetidového antibiotika, jehož aplikace byla v roce 1997 v Evropě zakázána (24). Aktuální výskyt VRE v podmínkách České republiky je možné dokumentovat na údajích z EARS-Net. V případě *Enterococcus faecium* se procento invazivních vankomycin-rezistentních kmenů pohybuje v rozmezí 4–13 % (Graf 2).

Methicilin-rezistentní stafylokoky

Mezi důležité bakteriální patogeny patří stafylokoky, především *Staphylococcus aureus*. Po zavedení penicilinu do léčebné praxe se velmi rychle začaly objevovat kmeny s rezistencí k penicilinu. Na začátku 40. let dvacátého století bylo v anglických nemocnicích méně než 1 % kmenů *Staphylococcus aureus* rezistentních k penicilinu. V roce 1946 však bylo rezistentních už 60 % (28). Od 60. let se začaly šířit multirezistentní kmeny tohoto species, včetně rezistence k oxacilinu. Rezistence k methicilinu (resp. k oxacilinu v podmínkách České republiky) je významným limitujícím faktorem v terapii bakteriálních infekcí vyvolaných stafylokoky. V případě infekcí s etiologickou rolí methicilin-rezistentních kme-

nů *Staphylococcus aureus* (MRSA) byly prokázány vyšší morbidita, mortalita a současně i zvýšené ekonomické nároky na antibiotickou léčbu. Rello a kol. popisují 86% smrtelnost u pacientů s ventilátorovou pneumonií s etiologickou rolí MRSA v porovnání s 12% v případě izolátů *Staphylococcus aureus* citlivých na methicilin/oxacilin (29).

Mechanismus rezistence k methicilinu/oxacilinu je podmíněn genem *mecA* kódujícím penicilin-binding protein 2a (PBP2a), který nahradí původní PBP, což způsobí změnu vazebného místa (30). Dále se může uplatnit i PBP2c kódovaný genem *mecC* (31).

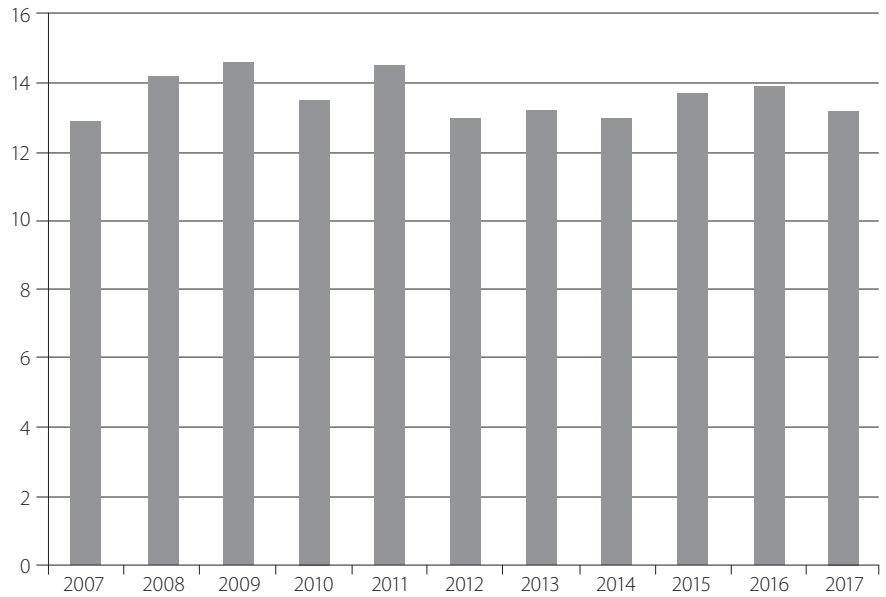
Výskyt MRSA sice kolísá v závislosti na jednotlivých regionech, ale v řadě zdravotnických zařízení bezesporu představuje důležitý problém. Terapie je často obtížná a vyžaduje použití glykopeptidových antibiotik (vankomycinu, teikoplaninu), jejichž zvýšená aplikace však přináší nebezpečí selekce VRE (32). Graf 3 dokumentuje četnost invazivních kmenů MRSA v ČR dle údajů EARS-Net. Ve Fakultní nemocnici Olomouc se frekvence MRSA za období 2014–2018 pohybuje v rozmezí 3–6 % (nepublikované údaje).

Bakterie se získanou rezistencí k aminoglykosidům

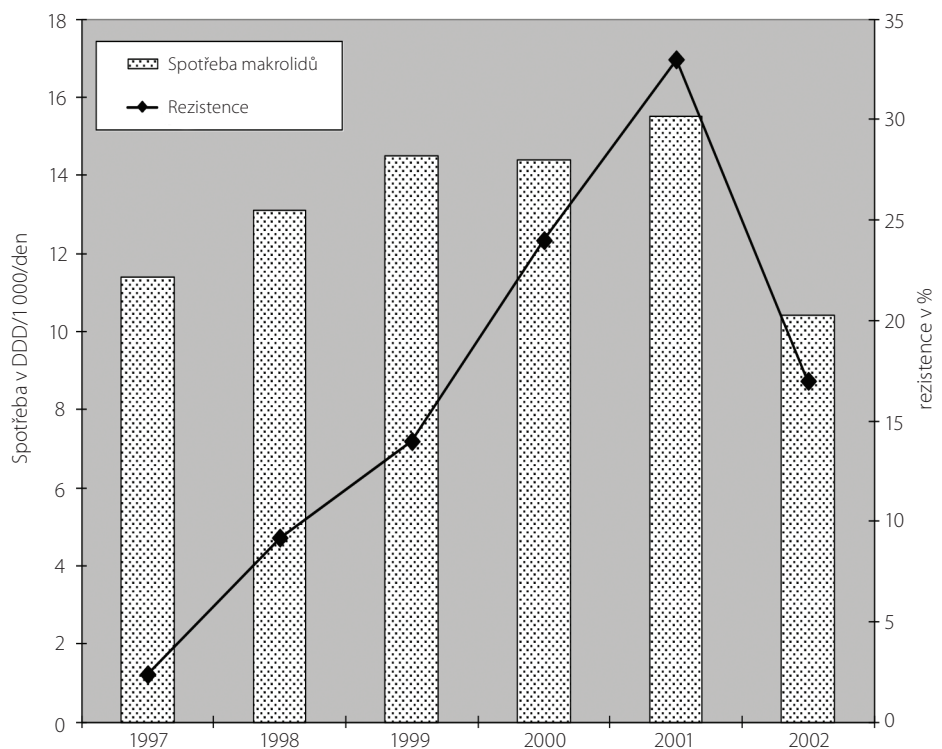
Aminoglykosidy (především gentamicin a amikacin) patří k velmi používaným antibiotikům u hospitalizovaných pacientů. Jejich hlavní indikací jsou gramnegativní bakterie a jsou často aplikovány v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky z důvodu synergické aktivity a rozšíření spektra účinku. Bohužel však dochází k rozvoji bakteriální rezistence k jejich účinku, a to především v případě gentamicinu. Dobrou aktivitu si nadále zachovává amikacin, i když se stále častěji objevují i amikacin-rezistentní enterobakterie a nefermentující gramnegativní tyčinky, především izoláty *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*.

Rezistence bakterií k aminoglykosidům je podmíněna produkcí enzymů modifikujících aminoglykosidy. Tyto enzymy jsou široce rozšířeny u gram pozitivních i gram negativních bakterií a většinou jsou přenášeny plasmidy. Dalšími mechanismy rezistence jsou snížená permeabilita vnější membrány bakteriální stěny, snížený průnik antibiotika metabolicky aktivní cytoplasmatickou membránou a změna ribosomové bílkoviny, kterou se snižuje vazba aminoglykosidu na 30S ribozom (33).

Graf 3. Rezistence invazivních izolátů *Staphylococcus aureus* z krve k methicilinu/oxacilinu v České republice (v procentech, dle databáze EARS-Net)



Graf 4. Vývoj rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu v olomouckém regionu v souvislosti se selekčním tlakem makrolidů



Streptokoky s MLS_B fenotypem rezistence

Zvyšování bakteriální rezistence k antibakteriálním přípravkům je výrazný problém současného zdravotnictví. K tomuto nepříznivému vývoji nedochází pouze u nozokomiálních izolátů v nemocničním prostředí, ale je popisován i v případě bakterií způsobujících komunitní respirační infekce. Nejčastějšími bakteriálními původci infekcí horních a dolních cest dýchacích v komunitním prostředí jsou kmeny *Streptococcus pyogenes*,

Haemophilus influenzae, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae* (34). Nedílnou součástí léčby pacientů s uvedenými infekcemi je aplikace antibiotik. Bohužel, bakterie mají schopnost se přizpůsobovat jejich selekčnímu tlaku a výsledkem je zvyšování jejich odolnosti k antibiotické léčbě. K závažným problémům v komunitním prostředí patří erytromycin-rezistentní streptokoky, především v případě *Streptococcus pyogenes* (35). Tyto bakterie sice nepatří ke klasickým „superbugs“, ale přes

tuto skutečnost mohou v některých případech způsobit závažný terapeutický problém.

Rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu je podmíněna modifikací rRNA, která je příčinou odolnosti nejen k makrolidům, ale současně i k linkosamidům (linkomycinu, klindamycinu) a streptograminu B, tzv. MLS_B fenotyp. Dalším mechanismem rezistence je aktivní transport z bakteriální buňky, tzv. eflux (M fenotyp), který je charakterizován citlivostí k 16členným makrolidům (josamycinu, spiramycinu), klindamycinu a streptograminu B a rezistencí ke 14- a 15členným makrolidům (klaritromycinu, roxitromycinu, azitromycinu) (36, 37). Klinický význam rezistence *Streptococcus pyogenes* k makrolidům je značný, protože právě tyto přípravky jsou alternativními léky u komunitních infekcí dýchacích cest pacientů s alergií na peniciliny a cefalosporiny. Rezistence

k makrolidům je velmi často asociována i s rezistencí k linkosamidům a tím je problém perorální antibiotické léčby streptokokových infekcí ještě výraznější. Graf 4 dokumentuje příčinnou souvislost mezi nárůstem rezistence *Streptococcus pyogenes* a spotřebou makrolidů (38, 39). Je tedy zřejmé, že lékem první volby u streptokokových infekcí horních cest dýchacích zůstává základní penicilin V a makrolidy by měly být vyhrazeny pouze pro pacienty s alergií na peniciliny a cefalosporiny.

Závěr

Závěrem je nutné zdůraznit, že řešení problému zvyšující se frekvence „superbugs“ a dalších bakterií s klinicky významnou rezistencí spočívá v řadě opatření, především:

- dodržování principů „Antibiotic stewardship“, přičemž tento termín lze definovat

jako soubor opatření vedoucích k racionální antibiotické léčbě založené na adekvátním výběru antibakteriálních přípravků, odpovídající délce jejich aplikace a současně vhodným způsobu podání (40),

- včasné identifikaci bakteriálních původců infekcí,
- surveillance bakteriálních patogenů a jejich rezistence k antibiotikům, včetně genetické analýzy,
- prevenci šíření multirezistentních bakterií,
- dodržování hygienicko-epidemiologických opatření,
- edukačních programech na všech potřebných úrovních.

Práce byla podpořena grantem AZV ČR č. NV18-05-00340 a projektem LO1304.

LITERATURA

1. Kolář M. Interpretace bakteriální citlivosti/rezistence k antibiotikům. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2016, 22: 105–109.
2. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51: 1987–1994.
3. Kang CI, Chung DR, Ko KS, et al. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol* 2012, 91: 115–121.
4. Herkel T, Uvizl R, Adamus M, et al. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomed Papers* 2016, 160: 448–455.
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18: 268–281.
6. Urbánek K, Kolář M, Strojil J, et al. Utilization of fluoroquinolones and *Escherichia coli* resistance in urinary tract infection: inpatients and outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2005, 14: 741–745.
7. Urbánek K, Kolář M, Lovečková Y, Strojil J, Šantavá L. Influence of 3rd generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Therap* 2007, 32: 403–408.
8. Kolář M, Urbánek K, Látal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *International J Antimicrob Agents* 2001, 17: 357–363.
9. Kesselová M, Kolář M, Sauer P, et al. Molekulárně-biologická analýza ESBL-pozitivních kmenů *Klebsiella pneumoniae* na novorozeneckém oddělení Fakultní nemocnice Olomouc. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2005, 11: 20–24.
10. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandes-Crehuet J, et al. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill* 2011, 16: pii=19983.
11. Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, et al. Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klin Farmakol Farmacie* 2012, 26: 61–66.
12. Ambler RP. The structure of β-lactamases. *Philos Trans R*

- Soc Lond B Biol Sci 1980, 289: 321–331.
13. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β-Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54: 969–976.
14. Kang CI, Chung DR, Ko KS, et al. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol* 2012, 91: 115–121.
15. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2013, 54: 799–806.
16. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum β-lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011, 30:3 55–360.
17. Kolář M, Htoutou Sedláková M, Pudova P, et al. Incidence of fecal Enterobacteriaceae producing broad-spectrum beta-lactamases in patients with hematological malignancies. *Biomed Papers* 2015, 159: 100–103.
18. Mlynarcik P, Kolar M. Molecular mechanisms of polymyxin resistance and detection of mcr genes. *Biomed Papers* 2019, 163: 28–38.
19. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016, 16: 161–168.
20. Gao R, Hu Y, Li Z, et al. Dissemination and mechanism for the mcr-1 colistin resistance. *PLoS Pathog* 2016, 12: e1005957.
21. Gelbičová T, Baráková A, Florianová M, Karpíšková R. Nález *Acinetobacter baumannii* s rezistencí ke kolistinu s genem mcr-4. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2019, 25: 4–6.
22. Meletis G, Exindari M, Vavatsi N, Sofianou D, Diza E. Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Hippokratia* 2012, 16: 303–307.
23. Sifaoui F, Arthur M, Rice L, et al. Role of penicillin-binding protein 5 in expression of ampicillin resistance and peptidoglycan structure in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 2594–2597.
24. Kolář M. Problematika vankomycin-rezistentních enterokoků. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2018, 24: 50–56.
25. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life

- with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother* 2013, 68: 731–742.
26. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988, 1: 57–58.
27. Kolář M, Vágenerová I, Kohnová I. Záchyt vankomycin-rezistentních enterokoků ve Fakultní nemocnici v Olomouci. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1997, 3: 189–191.
28. Barber M, Rozwadovska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet* 1948, 255: 641–644.
29. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150: 1545–1549.
30. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem* 2015, 84: 577–601.
31. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2014, 22: 42–47.
32. Kolář M, Urbánek K, Vágenerová I, Koukalová D. The influence of antibiotic use on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Pharm Therap* 2006, 31: 67–72.
33. Garneau-Tsodikova S, Labby KJ. Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives. *Medchemcomm* 2015, 7: 11–27.
34. Kolář M.: Respirační infekce a jejich léčba. Maxdorf Jessenius, 2016.
35. Jindrák V, Henyšová J, Vaniš V, Urbáňková P, Litoš P. Rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu jako regionální problém. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1999, 5: 237–243.
36. Seppälä H, Nissinen A, Jarvinen H, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992, 326: 292–297.
37. Seppälä H, Nissinen A, Yu Q, et al. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. *J Antimicrob Chemother* 1993, 32: 885–891.
38. Kolář M, Urbánek K, Čekanová L, Koukalová D. Rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu – závažný problém komunitních bakteriálních infekcí. *Klin Farmakol Farmac* 2001, 15: 13–16.
39. Urbánek K, Kolář M, Čekanová L. Utilisation of macrolides and the development of *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin. *Pharm World Science* 2005, 27: 104–107.
40. Kolář M. Zásady antibiotické léčby. *Rozhl Chir* 2019, 98: 137–144.