



Přehledy-názory-diskuse

Stav citlivosti klinických izolátů stafylokoků, enterokoků a pneumokoků z 16 lokalit České republiky k antibiotikům včetně linezolidu

RNDr. Pavla Urbášková, CSc.,¹ a Pracovní skupina pro monitorování antibiotické rezistence²

¹ Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Centrum mikrobiologie a epidemiologie SZÚ, Praha

² N. Bartoníková (Odd. klinické mikrobiologie, Baťova nemocnice Zlín), E. Běbrová (Antibiotické středisko, Nemocnice Kladno), T. Bergerová (Antibiotické středisko, FN Plzeň), D. Burgetová (Antibiotické středisko, FN Brno-Bohunice), P. Havránek (Odd. klinické mikrobiologie, Nemocnice Tábor), M. Hatala (Antibiotické středisko, IKEM Praha), 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), V. Jindrák (Odd. klinické mikrobiologie, Nemocnice Na Homolce, Praha), M. Kolář (Ústav mikrobiologie, FN Olomouc), O. Nýč (Ústav lékařské mikrobiologie, FN Motol Praha), E. Pozlerová (Antibiotické středisko, FN Hradec Králové), M. Štolbová (Odd. klinické mikrobiologie, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem), S. Záborská (Antibiotické středisko, FN u sv. Anny Brno).

Souhrn

Urbášková P. a Pracovní skupina pro monitorování antibiotické rezistence. **Stav citlivosti klinických izolátů stafylokoků, enterokoků a pneumokoků z 16 lokalit České republiky k antibiotikům včetně linezolidu.** *Remedia* 2002;12:334–338.

Analýzou souboru 1 633 konsekutivních, klinicky validních izolátů gram pozitivních koků z 16 lokalit České republiky byla zjištěna prevalence gram pozitivních infekcí u mužů a s výjimkou pneumokoků ve vyšších věkových skupinách pacientů. Srovnání s výsledky předchozích studií potvrdilo znepokojivě rostoucí trendy antibiotické rezistence k antibiotikům volby a k antibiotikům alternativním. Průměrná rezistence stafylokoků rezistentních k léku volby oxacillinu dosahuje 8,4 % u kmenů *S. aureus* a 65,3 % u koaguláza-negativních stafylokoků. Rezistence k oxacillinu u *S. aureus* predikuje vysokou pravděpodobnost současné multirezistence k fluorochinolonom, makrolidům a aminoglykosidům (96,7 %, 93,3 %, resp. 66,7 %). Rezistence k vancomycinu byla 0,2 % u *E. faecalis* a 8,5 % u *E. faecium*, pro vysoký stupeň rezistence ke gentamicinu (MIC >500 mg/l) nelze přepokládat účinnost léčby volby kombinací aminoglykosidů s ampicilinem u třetiny závažných infekcí způsobených *E. faecalis* a poloviny infekcí způsobených *E. faecium*. K penicilinu bylo rezistentních 6,7 % kmenů pneumokoků, z toho zhruba polovina v nízkém stupni, k cefalosporinům 3. generace byla rezistentní necelá 2 % kmenů. Linezolid v terapeutických koncentracích byl bez výjimky účinný na všechny kmeny souboru gram pozitivních původců invazivních a lokálních infekcí, a to bez ohledu na jejich rezistenci k antibiotikům volby a k antibiotikům alternativním. MIC linezolidu inhibující 90 % kmenů byla 2 mg/l pro *S. aureus*, 1,5 mg/l pro koaguláza-negativní stafylokoky, 2 mg/l pro *E. faecium*, 3 mg/l pro *E. faecalis* a 1,5 mg/l pro *S. pneumoniae*. Linezolid pro perorální nebo parenterální aplikaci se může uplatnit v léčbě terapeuticky svízelných infekcí způsobených multirezistentními gram pozitivními bakteriemi, resp. jako hodnotná alternativa glykopeptidů, je však nutno monitorovat stav citlivosti k tomuto antibiotiku.

Klíčová slova: rezistence – stafylokoky – enterokoky – pneumokoky – peniciliny – makrolidy – aminoglykosidy – fluorochinolony – linezolid.

Summary

Urbášková P. Task Group for Antibiotic Resistance Monitoring. **The situation in the sensitivity to antibiotics including linezolid of clinical isolates of staphylococci, enterococci and pneumococci from 16 localities in the Czech Republic.** *Remedia* 2002;12:334–338.

The analysis of 1633 consecutive, clinically valid isolates of gram-positive cocci from 16 localities in the Czech Republic has shown the prevalence of gram-positive infections in men and in older patients, except for pneumococci. The comparison with previous study results has shown an alarmingly increasing trend in the resistance to antibiotics of choice as well as to alternative antibiotics. The average resistance of staphylococci resistant to oxacilline is 8.4% for *S. aureus* and 65.3% for coagulase-negative staphylococci. The oxacilline resistance of *S. aureus* predicts a high probability of simultaneous multi-resistance to fluoroquinolons, macrolides and amino-glycosides (96.7%, 93.3% and 66.7% respectively). Resistance to vancomycine has been 0.2% in *E. faecalis* and 8.5% in *E. faecium*. Due to the high degree of resistance to gentamicine (MIC >500mg/l) no effective result may be expected in the treatment of one third of infections caused by *E. faecalis* and in as much as 50% of infections caused by *E. faecium* with the use of a combination of amino-glycosides and ampicilline. 6.7% of pneumococci tribes showed resistance to penicilline (of which approximately one half showed a low level of resistnace), and less than 2% of pneumococci tribes showed resistance to cephalosporins of the third generation. Linezolid in therapeutic concentrations showed efficacy in all tribes of gram-positive pathogenes causing invasive and local infections which were used in the study, irrespective of their resistancy to antibiotics of choice as well as to the alternative antibiotics. The MIC of linezolid inhibiting 90% of tribes was 2mg/l for *S. aureus*, 1.5mg/l for the coagulase-negative staphylococci, 2 mg/l for *E. faecium*, 3mg/l for *E. faecalis* and 1.5mg/l for *S. pneumoniae*. Linezolid administered orally or parenterally may be used in the therapy of troublesome infections caused by multi-resistant gram-positive bacteria or as a valuable alternative of glycopeptides. However, it is necessary to monitor the sensitivity for this antibiotic drug.

Key words: resistance – staphylococci – enterococci – pneumococci – penicillines – macrolides – amino-glycosides – fluoroquinolons – linezolid.

Úvod

V posledním desetiletí celosvětově vzrostl počet infekcí způsobených grampozitivními koky, rezistentními k dříve účinným antibiotikům [1]. Multirezistence znesnadňuje výběr antibiotik pro účinnou léčbu infekcí a může být přímou příčinou ohrožení života pacientů. Terapeuticky zvlášť svízelné jsou systémové infekce způsobené stafylokoky rezistentními k oxacillinu, streptokoků nebo pneumokoků rezistentními k β-laktamovým antibiotikům a enterokoků rezistentními ke glykopeptidům. Podobné grampozitivní bakterie, rezistentní k antibiotikům volby a dalším antibiotikům, se s rostoucí frekvencí uplatňují jako příčina celkových invazivních infekcí také v České republice [2].

Linezolid patří k novým antibiotikům, zacíleným na léčbu infekcí způsobených grampozitivními koky včetně multirezistentních kmenů těchto bakterií. Přísluší do skupiny oxazolidinonů, syntetických látek s antibiotickým účinkem proti některým grampozitivním aerobním mikroorganismům, jako jsou stafylokoky, enterokokoky, streptokokoky, pneumokoky, druhy *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Listeria* a *Micrococcus*, některým gramnegativním anaerobním bakteriím a mykobakteriím [3]. Linezolid se váže na ribozomální jednotky 50S a 30S a inhibuje iniciaci syntézy bílkovin přímou interakcí s iniciačním komplexem 70S ribozomální RNA [4]. Unikátní mechanismus účinku umožňuje linezolidu inhibovat nebo zcela inaktivovat bakterie rezistentní k určitým strategicky významným antibiotikům, jejichž společnou vlastností je multirezistence k dalším antibiotikům [5]. Předností tohoto nového antibiotika je možnost jeho aplikace v parenterální i perorální formě s poměrně vysokou biologickou dostupností [5].

Studie *in vitro* provedené vyšetřením desítek tisíc kmenů grampozitivních koků, izolovaných od pacientů v zemích čtyř kontinentů světa, potvrzují velmi dobrou účinnost linezolidu [6–9]. Rezistence k linezolidu byla prozatím vzácně pozorována v souvislosti s jeho prodlouženou aplikací při léčbě torpidních stafylokokových [10] nebo enterokokových infekcí [11], a byl popsán i spontánní výskyt enterokoka rezistentního k linezolidu bez souvislosti s léčbou [12].

Aktivitu antibiotik může negativně ovlivnit lokální epidemiologická situace v antibiotické rezistenci. Proto jsme uskutečnili studii o současné účinnosti linezolidu a dalších antibiotik na klinicky významné kmeny grampozitivních koků, izolované v 16 mikrobiologických laboratořích České republiky s cílem poznat stav citlivosti linezolidu před jeho zavedením do léčby.

Vyšetřované bakterie

Studie, která byla zahájena v březnu a ukončena v červnu 2002, se zúčastnilo 16 mikrobiologických laboratoří z Pracovní skupiny pro monitorování rezistence (PSMR) Národní referenční laboratoře pro antibiotika (NRL-ATB). Laboratoře musely splňovat tyto podmínky: vyšetřovat vzorky od pacientů s rizikem výskytu infekcí multirezistentními grampozitivními koky (pacienti po transfuzi krve nebo transplantaci orgánů, po speciálních a náročných chirurgických výkonech, po úrazech popálením, atd.) a být lokalizovány v různých oblastech ČR. Soubor vyšetřený každou laboratoří zahrnoval 100 kmenů grampozitivních koků ve složení zhruba respektujícím frekvenci výskytu jednotlivých druhů u uvedených infekcí: 45 kmenů *Staphylococcus aureus*, 15 koaguláza-negativních stafylokoků, 30 enterokoků a 10 kmenů *Streptococcus pneumoniae*. Do studie byly zařazeny pouze kmeny bakterií, izolované z klinicky validních vzorků, charakteristických pro přítomnost určitého druhu bakterie (krev, mok, dolní cesty dýchací, aspirát z dutin nebo ucha, moč), které bylo možno s vysokou pravděpodobností označit jako původce pacientovy infekce. Od jednoho pacienta byl zařazen pouze jeden kmen jednoho druhu. Vyhovující izoláty jednotlivých druhů bakterií byly do studie zařazovány konsekutivně do naplněné požadovaného počtu. Data souboru kmenů byla doplněna základními údaji o pacientech, z nichž byly kmeny izolovány.

Vyšetření citlivosti k antibiotikům

U všech kmenů byla vyšetřena minimální inhibiční koncentrace (MIC) linezolidu metodou E test (AB Biodisk, Solna), kterou laboratoře provedly podle pokynů výrobce. Citlivost k dalším antibiotikům byla vyšetřena metodami rutinně užívanými v dané laboratoři. U stafylokoků byla vyšetřena citlivost k oxacillinu, erythromycinu, gentamicinu, ciprofloxacinu, teicoplaninu a vancomycinu, u enterokoků byla vyšetřena citlivost k ampicillinu, vancomycinu, teicoplaninu a k vysoké koncentraci gentamicinu, u pneumokoků k penicilinu, cefotaximu, erythromycinu a ciprofloxacinu. Disková difuzní metoda vyšetření citlivosti u stafylokoků a enterokoků byla provedena na Mueller-Hinton agaru, mikrodifuční metoda v Mueller-Hinton bujónu, obohaceném 4 % NaCl pro vyšetření účinnosti oxacillinu [13]. Vyšetření antibiotické citlivosti pneumokoků bylo provedeno na Mueller-Hinton agaru se 7 % ovčí krve diskovou difuzní metodou s disky erythromycinu a ciprofloxacinu, citlivost k penicilinu a cefotaximu bylo nutno vyšetřit kvantitativní metodou. Proto laboratoře, které rutinně nevyšetřují MIC, zasílaly kmeny pneumokoků do NRL-

ATB k vyšetření kvantitativní citlivosti k penicilinu a cefotaximu. Při vyšetřování byly dodrženy předepsané podmínky týkající se koncentrace inokula bakterií, atmosféry a doby inkubace [13]. Výsledky vyšetření citlivosti k antibiotikům byly hodnoceny podle dohodnutých kritérií [13] s výjimkou linezolidu, který byl hodnocen podle doporučení evropské skupiny expertů EUCAST. Podle tohoto doporučení se za rezistentní považují kmeny, které nejsou inhibovány koncentrací ≤4 mg/l linezolidu [14].

Kontrola kvality vyšetření

Kvalita vyšetření antibiotické citlivosti v laboratořích byla ověřována vyšetřením citlivosti kontrolních kmenů. U stafylokoků byly použity kontrolní kmeny *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, u pneumokoků *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, u enterokoků *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 a *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 [13]. Laboratoře zasílaly do NRL-ATB k retestování kmeny s neobvyklým fenotypem rezistence (enterokoky rezistentní ke glykopeptidům, pneumokoky rezistentní k oxacillinu, a všechny kmeny s MIC linezolidu >4 mg/l). Pro atypickou rezistenci k antibiotikům bylo kvantitativními metodami v NRL-ATB retestováno celkem 86 kmenů (6 enterokoků, 40 stafylokoků a 40 pneumokoků), z toho dva (*S. aureus* a *E. faecalis*) s podezřením na rezistenci k linezolidu, které však byly k tomuto antibiotiku citlivé (MIC 4 mg/l). Výsledky retestování byly zaznamenány do protokolů a zpracovány společně s údaji laboratoří.

Charakteristika vyšetřovaného souboru bakterií

V rámci studie bylo vyšetřeno celkem 1633 izolátů grampozitivních koků, z toho 961 stafylokoků (713 *Staphylococcus aureus* a 248 koaguláza-negativních stafylokoků), 494 enterokoků (433 *E. faecalis*, 59 *E. faecium* a 2 *E. gallinarum*) a 178 kmenů *S. pneumoniae*.

Tab. 1 udává celkový počet izolátů grampozitivních koků podle druhu a frekvenci jejich výskytu podle pohlaví pacientů. Zhruba 60 % kmenů stafylokoků a pneumokoků a dvě třetiny kmenů *E. faecium* byly izolovány od mužů, kmeny druhu *E. faecalis* byly izolovány přibližně ve stejné frekvenci od obou pohlaví.

V **tab. 2** jsou uvedeny počty kmenů vyšetřovaných druhů podle toho, jak byly izolovány od pacientů z různých věkových skupin. V nejmladší věkové skupině dětí ve věku 4 let a mladších byly stafylokoky a enterokoky izolovány v přibližně stejné a nízké frekvenci (v rozmezí 6,5–8,5 %), od osob starších než 40 let však bylo izolováno více než

70 % těchto kmenů. Zcela odlišný byl výskyt kmenů *S. pneumoniae*, který činil zhruba 30 % u dětí z nejmladší věkové skupiny a u osob starších než 40 let.

Účinnost linezolidu a dalších vyšetřovaných antibiotik

Staphylococcus aureus. Celkem bylo izolováno 713 kmenů *S. aureus*, nejčastěji z hnisu (59,9 %) a ze sputa (21,7 %). Z krve bylo izolováno 14,4 % kmenů a 3,9 % činily izoláty z moče. Prevalence rezistence k oxacillinu (která reprezentuje rezistenci ke všem β -laktamovým antibiotikům včetně cefalosporinů) byla 8,4 %, ke glykopeptidům vancomycinu a teicoplaninu byly všechny kmeny citlivé. Rezistence ke gentamicinu byla zjištěna u 7,7 %, k ciprofloxacinu u 16,1 % a k erythromycinu u 26,8 % kmenů. Tab. 3 uvádí antibiotickou účinnost linezolidu a dalších antibiotik na kmeny *S. aureus* rozdělené podle citlivosti k oxacillinu. Téměř všechny kmeny *S. aureus* rezistentní k oxacillinu byly současně rezistentní také k erythromycinu a ciprofloxacinu, více než dvě třetiny těchto kmenů byly rezistentní také ke gentamicinu, zatímco rezistence k těmto antibiotikům u kmenů citlivých k oxacillinu byla poměrně nízká s výjimkou erythromycinu (18,2 %). Všechny kmeny *S. aureus* byly inhibovány koncentrací ≤ 4 mg/l linezolidu, a byly tudíž citlivé k tomuto antibiotiku. Bez ohledu na rezistenci nebo citlivost kmenů *S. aureus* k oxacillinu byly hodnoty MIC linezolidu potřebné k inhibici 50 % a 90 % kmenů shodně 1 mg/l, resp. 2 mg/l.

Koaguláza-negativní stafylokoky. V souboru zahrnujícím 248 stafylokoků neprodukcujících koagulázu (KNS) bylo 98 % izolátů z krve pacientů. Převaha KNS byla rezistentní k oxacillinu (65,3 %), k vancomycinu nebyl rezistentní žádný kmen, tři kmeny (1,2 %) byly rezistentní k teicoplaninu. Rezistence ke gentamicinu byla zjištěna u 41,5 %, k ciprofloxacinu u 51,6 % a k erythromycinu u 67,3 % kmenů. Účinnost antibiotik včetně linezolidu na KNS rozdělené podle citlivosti nebo rezistence k oxacillinu je zachycena v tab. 4, a podobně jako u *S. aureus* jsou výrazné rozdíly ve frekvenci rezistence v těchto dvou skupinách kmenů. Všechny tři kmeny KNS rezistentní k teicoplaninu byly rezistentní také k oxacillinu. K linezolidu byly citlivé všechny kmeny KNS (MIC < 4 mg/l) a hodnoty MIC potřebné k inhibici 50 % kmenů byly u kmenů citlivých k oxacillinu 1 mg/l, u rezistentních k oxacillinu 0,75 mg/l a u obou těchto skupin kmenů byly hodnoty MIC inhibující 90 % kmenů shodně 1,5 mg/l.

Enterokoky. V souboru 494 enterokoků byl *Enterococcus faecalis* zastoupen v 87,7 %, *E. faecium* v 11,9 % a dva kmeny (0,4 %) byly identifikovány jako

Tab. 1 FREKVENCE VÝSKYTU KMENŮ GRAMPOZITIVNÍCH KOKŮ CELKEM A PODLE POHLAVÍ PACIENTŮ

druh	počet kmenů		
	celkem (absolutní čísla)	muži (%)	ženy (%)
<i>S. aureus</i>	713	58,6	41,4
koaguláza-negativní stafylokoky	248	60,9	39,1
<i>E. faecalis</i>	433	49,2	50,8
<i>E. faecium</i>	59	66,1	33,9
<i>S. pneumoniae</i>	178	61,2	38,8

Tab. 2 FREKVENCE VÝSKYTU KMENŮ GRAMPOZITIVNÍCH KOKŮ PODLE VĚKOVÝCH SKUPIN PACIENTŮ

druh	počet kmenů (%)				
	≤ 4 roky	5–14 let	15–40 let	41–65 let	> 65 let
<i>S. aureus</i> (n = 713)	6,5	4,1	16,4	38,8	34,2
koaguláza-negativní stafylokoky (n = 248)	8,1	0,8	17,7	40,7	32,7
<i>E. faecalis</i> (n = 433)	7,2	1,2	17,3	37,0	37,4
<i>E. faecium</i> (n = 59)	8,5	0,0	15,3	37,3	39,0
<i>S. pneumoniae</i> (n = 178)	32,6	16,9	16,3	21,3	12,9

Vysvětlivky
n počet vyšetřovaných kmenů

Tab. 3 ANTIBIOTICKÁ ÚČINNOST LINEZOLIDU A DALŠÍCH ANTIBIOTIK U 713 KMENŮ *S. AUREUS* ROZDĚLENÝCH PODLE CITLIVOSTI K OXACILLINU

antibiotikum	rezistence (%)	
	oxacillin-citlivé kmeny (n = 653) linezolid MIC ₅₀ : 1 mg/l linezolid MIC ₉₀ : 2 mg/l	oxacillin-rezistentní kmeny (n = 60) linezolid MIC ₅₀ : 1 mg/l linezolid MIC ₉₀ : 2 mg/l
linezolid	0,0	0,0
vancomycin	0,0	0,0
teicoplanin	0,0	0,0
gentamicin	2,3	66,7
ciprofloxacin	8,7	96,7
erythromycin	18,2	93,3

Vysvětlivky
MIC₅₀ koncentrace inhibující 50 % kmenů
MIC₉₀ koncentrace inhibující 90 % kmenů

E. gallinarum. Převaha kmenů *E. faecalis* (55,4 %) pocházela z moči a 32,6 % kmenů byly izoláty z hnisu, zatímco kmeny *E. faecium* byly převážně izolovány z hnisu (52,5 %) a z moče pocházela necelá třetina izolátů (27,1 %). Krev byla zdrojem pro 10,9 % kmenů *E. faecalis*, 16,9 % kmenů *E. faecium* a oba kmeny *E. gallinarum*. V tab. 5 je uvedena účinnost antibiotik včetně linezolidu u druhů *E. faecalis* a *E. faecium*, oba kmeny *E. gallinarum*, které nejsou v tabulce pro nízký počet uvedeny, byly ke všem vyšetřovaným antibiotikům citlivé. Kmeny druhu *E. faecium* byly podle očekávání k vyšetřovaným antibiotikům rezistentní ve vyšší frekvenci než kmeny

E. faecalis. Rezistence ke glykopeptidům u jediného kmene *E. faecalis* vykazovala fenotyp vanA (současná rezistence k vancomycinu a teicoplaninu), a stejný fenotyp měly tři z pěti kmenů *E. faecium*, zatímco zbývající dva kmeny rezistentní k vancomycinu měly fenotyp vanB (jevily se jako citlivé k teicoplaninu). Rezistence ke gentamicinu ve vysokém stupni byla pozorována u téměř třetiny kmenů *E. faecalis* (29,8 %) a více než poloviny kmenů *E. faecium* (52,5 %). Pro nízký celkový počet kmenů enterokoků rezistentních k vancomycinu (6 z 494 kmenů) nebylo možno posoudit odděleně MIC linezolidu u kmenů enterokoků rozdělených

Tab. 4 ANTIBIOTICKÁ ÚČINNOST LINEZOLIDU A DALŠÍCH ANTIBIOTIK U 248 KMENŮ KOAGULÁZA-NEGATIVNÍCH STAFYLOKOKŮ (KNS) ROZDĚLENÝCH PODLE CITLIVOSTI K OXACILLINU

antibiotikum	rezistence (%)	
	oxacillin-citlivé kmeny (n = 86) linezolid MIC ₅₀ : 1 mg/l linezolid MIC ₉₀ : 1,5 mg/l	oxacillin-rezistentní kmeny (n = 162) linezolid MIC ₅₀ : 0,75 mg/l linezolid MIC ₉₀ : 1,5 mg/l
linezolid	0,0	0,0
vancomycin	0,0	0,0
teicoplanin	0,0	1,9
gentamicin	7,0	59,9
ciprofloxacin	17,4	69,8
erythromycin	36,0	84,0

Vysvětlivky:
n počet vyšetřovaných kmenů
MIC₅₀ koncentrace inhibující 50 % kmenů
MIC₉₀ koncentrace inhibující 90 % kmenů

Tab. 5 ANTIBIOTICKÁ ÚČINNOST LINEZOLIDU A DALŠÍCH ANTIBIOTIK U 433 KMENŮ *E. FAECALIS* A 59 KMENŮ *E. FAECIUM*

antibiotikum	rezistence (%)	
	<i>E. faecalis</i> (n = 433) linezolid MIC ₅₀ : 1,5 mg/l linezolid MIC ₉₀ : 3 mg/l	<i>E. faecium</i> (n = 59) linezolid MIC ₅₀ : 1,5 mg/l linezolid MIC ₉₀ : 2 mg/l
linezolid	0,0	0,0
ampicillin	1,4	83,1
vancomycin	0,2	8,5
teicoplanin	0,2	5,1
gentamicin-HLR*	29,8	52,5

Vysvětlivky:
n počet vyšetřovaných kmenů
MIC₅₀ koncentrace inhibující 50 % kmenů
MIC₉₀ koncentrace inhibující 90 % kmenů
* high-level resistance rezistence ke koncentraci >500 mg/l gentamicinu

podle citlivosti nebo rezistence k vancomycinu. Všechny enterokoky byly citlivé k linezolidu (MIC <4 mg/l), MIC inhibující 50 % kmenů byla shodně u obou druhů 1,5 mg/l a MIC inhibující 90 % kmenů byla 3 mg/l u *E. faecalis* a 2 mg/l u *E. faecium*.

Streptococcus pneumoniae. Polovina ze 178 kmenů pneumokoků pocházela z aspirátů z uší a punktátů z nosních dutin, 36,5 % kmenů byly izoláty ze vzorků z dolních cest dýchacích. Izoláty z krve a moku činily 3,4 %, resp. 1,7 %, zbývající kmeny (8,4 %) byly izolovány z hnisu. V tab. 6 je uvedena účinnost antibiotik včetně linezolidu u *S. pneumoniae*. K penicilinu bylo rezistentních 12 kmenů (6,7 %), z toho polovina byla intermediárně (MIC 0,125–1 mg/l) a polovina vysoce rezistentní (MIC ≤2 mg/l). Jeden z těchto kmenů rezistentních k penicilinu pocházel z krve (celkem 6 izolátů), čtyři ze sputa (celkem 65 izolátů) a sedm z aspirátů (celkem 89 izolátů). Ze šesti kmenů intermediárně rezistentních k penicilinu byl jeden kmen intermediárně rezistentní

také k cefotaximu (MIC 1 mg/l) a ze šesti kmenů rezistentních k penicilinu byl jeden kmen intermediárně (1 mg/l) a jeden vysoce rezistentní k cefotaximu (MIC ≥2 mg/l), celkem bylo tedy rezistentních k cefotaximu 1,7 % kmenů. K erythromycinu bylo rezistentních 6,2 % a k ciprofloxacinu 11,2 % pneumokoků. Jeden kmen z aspirátu z ucha chlapce ve věku 3 let byl rezistentní ke všem vyšetřovaným antibiotikům (penicilinu, cefotaximu, erythromycinu a ciprofloxacinu). Pro nízký celkový počet kmenů pneumokoků rezistentních k penicilinu (12 ze 178 kmenů) nebylo možno posoudit odděleně MIC linezolidu u kmenů rozdělených podle citlivosti nebo rezistence k penicilinu. Všechny pneumokoky byly citlivé k linezolidu (MIC <4 mg/l), MIC inhibující 50 % kmenů byla 0,5 mg/l, MIC inhibující 90 % kmenů byla 1,5 mg/l.

Diskuse

Způsob výběru kmenů, kontrola kvality a retestování problematických nálezů

v NRL-ATB umožnily získat reprezentativní soubor klinicky validních izolátů gram pozitivních koků. Analýzou výsledků byly získány údaje o prevalenci infekcí způsobených gram pozitivními koky v České republice vzhledem k pohlaví a věku pacientů, prevalenci antibiotické rezistence jednotlivých původců infekcí a stavu jejich kvantitativní citlivosti k linezolidu před zařazením tohoto antibiotika do terapeutické praxe.

Výsledky této studie potvrzují prevalenci gram pozitivních infekcí u mužů a ve vyšších věkových skupinách pacientů ve vysoké shodě s výsledky nedávno zveřejněných studií, zaměřených na gram pozitivní původce invazivních infekcí v Evropě [15] a v České republice [2]. Skutečnost, že náš soubor kmenů zahrnoval všechny konsekutivní izoláty, nejen izoláty invazivní, je příčinou dvou odlišností v prevalenci druhů podle pohlaví a věku. První z nich jsou infekce způsobené druhem *E. faecalis*, u nichž byla v naší studii zjištěna stejná frekvence výskytu bez ohledu na pohlaví. Vysvětlením může být vysoký podíl (56%) izolátů *E. faecalis* z moči. Druhým je prevalence infekcí způsobených *S. pneumoniae* u nejnižší věkové kategorie pacientů, kde je nejčastější výskyt akutních otitid a sinusitid, jak je zřejmé i z převahy vzorků aspirátů z uší a dutin.

Rezistence gram pozitivních bakterií k antibiotikům volby a k antibiotikům alternativním má v České republice znepokojivě rostoucí trendy u původců respiračních [16,17] i celkových infekcí [2,18]. I v této studii byl potvrzen vysoký výskyt multirezistence u stafylokoků rezistentních k léku volby oxacillinu, která dosahuje 8,4 % u kmenů *S. aureus* a 65,3 % u koaguláza-negativních stafylokoků. Kmeny *S. aureus* a koaguláza-negativních stafylokoků rezistentní k oxacillinu jsou ve vysoké frekvenci rezistentní k dalším antibiotikům, jako jsou fluorochinolony (96,7 %, resp. 68,9 %), makrolidy (93,3 %, resp. 87,0 %) a aminoglykosidy (66,7 %, resp. 59,9 %), reprezentované v této studii ciprofloxacinem, erythromycinem, resp. gentamicinem. Z předchozích údajů získaných vyšetřením rezistence u izolátů *S. aureus* z invazivních infekcí vyplývá, že v České republice je převaha kmenů rezistentních k oxacillinu obvykle rezistentní také k rifampicinu [2], který v této studii nebyl testován. Lze tedy konstatovat, že rezistence k oxacillinu u kmene stafylokoků predikuje vysokou pravděpodobnost současné multirezistence. Poněkud nižší frekvenci rezistence k ciprofloxacinu, erythromycinu a gentamicinu u oxacillin-rezistentních koaguláza-negativních stafylokoků ve srovnání s oxacillin-rezistentními kmeny *S. aureus*, zaznamenanou v naší studii, lze vysvětlit heterogenitou souboru stafylokoků neprodukcujících koagulázu, který nebyl biochemic-

ky diferencován do druhů. Je známo, že např. *S. haemolyticus* je multirezistentní ve vysoké frekvenci včetně rezistence k teicoplaninu, zatímco jiné druhy koaguláza-negativních stafylokoků mohou být monorezistentní pouze k oxacillinu.

Rezistence v naší studii k vancomycinu byla 0,2 % u *E. faecalis* a 8,5 % u *E. faecium*. Studie prezentující výsledky vyšetření citlivosti u více než 5 000 kmenů enterokoků nediferencovaných do druhu uvádí rezistenci k vancomycinu u 1,3 % izolátů z Austrálie-Západního Pacifiku, u 3,2 % izolátů z Evropy, u 1,6 % izolátů z Latinské Ameriky a u 12,4 % izolátů ze Severní Ameriky [8,9]. Ve Velké Británii [6] byla zjištěna u *E. faecium* vysoká frekvence rezistence k vancomycinu (24,1 %), zatímco rezistence *E. faecalis* byla mnohem nižší (0,5 %) podobně jako v naší studii. Vysoký stupeň rezistence ke gentamicinu (MIC >500 mg/l) byl v naší studii zaznamenán ve vyšší frekvenci (29,8 % u *E. faecalis* a 52,5 % u *E. faecium*) než ve srovnatelných studiích provedených v jiných zemích, kde byla v rozmezí 24,2–38,9 % [6,8,9]. Tato rezistence ve vysokém stupni vylučuje podání aminoglykosidu v kombinaci s ampicilinem, která se doporučuje jako léčba volby závažných enterokokových infekcí [19].

V České republice bylo v roce 2000 k penicilinu rezistentních v průměru 3,5 % invazivních izolátů *S. pneumoniae* [2] a 7,1 % v roce 2001 (nepublikované údaje NRL pro antibiotika), v této studii bylo rezistentních 6,7 % kmenů. Průměrný výskyt pneumokoků rezistentních k penicilinu v 15 zemích Evropy byl 10 % v období 1998–1999 a 12 % v roce 2000 s velkými rozdíly, v rozmezí od 0 % v Nizozemí až do 33 % ve Španělsku [15]. Rezistence k cefotaximu byla u nás v roce 2000 [2] i v této studii nižší než 2 %. Přestože pneumokoky se obecně považují za necitlivé k ciprofloxacinu, výskyt kmenů s MIC ≤2 mg/l ciprofloxacinu slouží jako marker možného sníženého účinku nových fluorochinolonů. Výskyt takových kmenů byl u nás v roce 2000 <2 % [2], v této studii jsme zaznamenali vzestup na 11,2 %.

Linezolid v terapeutických koncentracích byl bez výjimky účinný na všechny kmeny našeho souboru gram pozitivních původců invazivních a lokálních infekcí, a to bez ohledu na jejich rezistenci k antibiotikům volby a k antibiotikům alternativním. Z výsledků zahraničních studií vyplývá, že MIC linezolidu u nejvýznamnějších gram pozitivních koků zahrnuje poměrně úzké rozmezí koncentrací v unimodální distribuci, přičemž MIC linezolidu inhibující 90 % kmenů vyšetřovaného souboru je 1 mg/l pro streptokoky, 1–4 mg/l pro stafylokoky a 0,5–4 mg/l pro enterokoky [6,8,9]. Podobné výsledky jsme zjistili v našem souboru, kde MIC linezolidu

Tab. 6 ANTIBIOTICKÁ ÚČINNOST LINEZOLIDU A DALŠÍCH ANTIBIOTIK U 178 KMENŮ *S. PNEUMONIAE*

antibiotikum	rezistence (%)
linezolid	
MIC50: 0,5 mg/l	0,0
MIC90: 1,5 mg/l	0,0
penicilin	6,7*
cefotaxim	1,7**
erythromycin	6,2
ciprofloxacín	11,2
Vysvětlivky	
MIC ₅₀ koncentrace inhibující 50 % kmenů	
MIC ₉₀ koncentrace inhibující 90 % kmenů	
* 3,4 % kmenů intermediárně rezistentních (MIC 0,125–1 mg/l), 3,4 % kmenů rezistentních (MIC ≥ 2 mg/l)	
** 1,1 % kmenů intermediárně rezistentních (1 mg/l), 0,6 % kmenů rezistentních (MIC ≥ 2 mg/l)	

inhibující 90 % kmenů byla 2 mg/l pro *S. aureus*, 1,5 mg/l pro koaguláza-negativní stafylokoky, 2 mg/l pro *E. faecium*, 3 mg/l pro *E. faecalis* a 1,5 mg/l pro *S. pneumoniae*. Linezolid lze tudíž pokládat za slibné nové antibiotikum pro perorální nebo parenterální aplikaci, které se může uplatnit v léčbě terapeuticky svízelných infekcí způsobených multirezistentními gram pozitivními bakteriemi, respektive jako hodnotná alternativa glykopeptidů. Nicméně stejně jako u jiných antibiotik může být účinnost linezolidu ohrožena spontánním výskytem rezistentních kmenů bakterií [12] nebo vznikem rezistence k linezolidu bodovou mutací u původců stafylokokových a enterokokových infekcí a jejich selekcí při dlouhodobém podávání tohoto antibiotika [10,11]. Proto je zapotřebí monitorovat stav citlivosti k linezolidu zejména u multirezistentních původců gram pozitivních infekcí a u kmenů izolovaných od pacientů léčených linezolidem.

Literatura

[1] WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization, 2000.

[2] Urbášková P, Jakubův V, Žemličková H, a účastníci CZ - EARSS. EARSS v České republice: výsledky surveillance antibiotické rezistence invazivních izolátů *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* a *E. faecium*. Zprávy CEM 2001;10(8):310–15.

[3] Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, et al. In vitro activities of U-1000562 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob Agents Chemother 1996;40: 839–45.

[4] Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effect of linezolid and eperezolid on translation reactions. Antimicrob Agents Chemother 1997;41(10):2132–6.

[5] Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones: a review. Drug 2000;59:7–16.

[6] Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP, et al. Susceptibility of Gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. J Antimicrob Chemother 2000;46:931–940.

[7] Gemmell CG on a behalf of participating investigators in France, Germany, Holland, Spain, Italy, Sweden and UK. Susceptibility of a variety clinical isolates to linezolid: a European inter-country comparison. J Antimicrob Chemother 2001;48:47–52.

[8] Mutnick AH, Biedenbach DJ, Turnidge JD, Jones RN. Spectrum and potency of a new oxazolidinone, linezolid: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998–2000. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43:65–73.

[9] Ballow CH, Jones RN, Biedenbach DJ, the North America ZAPS Research Group. A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;43:75–83.

[10] Tsioupras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. Lancet 2001;358: 207–8.

[11] Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, et al. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. Lancet 2001;357:1179.

[12] Jones RN, Della-Latta P, Lee, LV, Biedenbach DJ. Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;42:137–9.

[13] European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing. EUCAST definitive document E. Def. 4.1: linezolid breakpoints. Clin Microbiol Infect 2001;7:284.

[14] Buchholz J, Bronzwaer SLAM, Schrijnemakers P, Monen J, and the EARSS participants. EARSS activities and results: update. Eurosurveillance 2001;6:2–5.

[15] Urbášková P. Rezistence bakterií k antibiotikům. Vybrané metody. Praha: Trios, 1998.

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

[17] Urbášková P, Motlová J. Výskyt kmenů *Streptococcus pneumoniae* rezistentních k penicilinu a k dalším antibiotikům v České republice, 1996–1998. Klin Mikrobiol Inf Lék 1999;5:65–71.

[18] Urbášková P, Motlová J, a spolupracovníci. Rezistence k ampicilinu, vancomycinu a k vysokým koncentracím aminoglykosidů u kmenů *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium* izolovaných z krve. Klin Mikrobiol Inf Lék 1997;3:278–28

[19] Hoza J, Jindrák V, Marešová V, Nyč O, Sechser T, Suchořpár J, Švihovec J, Urbášková P. Konsensus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika. Praktický lékař 2002;82:247–306.