

Vývoj antibiotické mikrobiální rezistence – prevalence bakteriálních kmenů v moči

Antimicrobial resistance development – prevalence and antibiotic resistance patterns of bacterial strains in urine.

Vít Paldus¹, Vladimír Šámal^{1,2}, Daniela Fáčková³, Jan Mečl¹

¹Urologické oddělení Krajské nemocnice Liberec, a. s., Liberec

²Urologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

³Oddělení klinické mikrobiologie Krajské nemocnice Liberec, a. s., Liberec

Došlo: 30. 11. 2021

Přijato: 14. 1. 2022

Kontaktní adresa:

MUDr. Vít Paldus

Urologické oddělení,

Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Husova 10, 460 63 Liberec

e-mail: vit.paldus@nemlib.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

Práce vznikla s finanční podporou Vědecké rady Krajské nemocnice Liberec, a. s.

SOUHRN

Paldus V, Šámal V, Fáčková D, Mečl J. Vývoj antibiotické mikrobiální rezistence – prevalence bakteriálních kmenů v moči.

Cíl: Rozvoj antibiotické mikrobiální rezistence (AMR) se stal globálním problémem, nicméně lokální epidemiologická situace se doposud významně liší napříč kontinenty, státy, ale i zdravotnickými zařízeními. Lokální vyhodnocení vývoje antibiotické rezistence je jeden z nezbytných nástrojů v boji s ší-

řením další rezistence. Cílem naší práce je zhodnotit výskyt rezistentních močových kmenů, analyzovat vývoj rezistence a porovnat AMR na jednotkách intenzivní péče (JIP) a standardním oddělení urologie.

Materiál a metody: Analyzovali jsme AMR močových kmenů v našem zdravotnickém zařízení v letech 2013–2020. Hodnotili jsme citlivost bakteriálních kmenů na různá antibiotika a porovnávali AMR na jednotkách intenzivní péče a standardním oddělení urologie. Vyhodnotili jsme trend růstu počtu enzymaticky podmíněných rezistentních kmenů v čase, konkrétně kmeny produkující širokospektrou beta-laktamázu (ESBL), bakterie produkující beta-laktamázu Ampicilin C (AmpC), kmeny produkující karbapenemázu (CPE), vankomycin rezistentní enterokoky (VRE) a kmeny meticilin rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Výsledky: Celkem bylo vyhodnoceno 35 831 pozitivních kultivačních nálezů. Zaznamenali jsme celkem 4 114 rezistentních kmenů (11,5 %). Nejčastěji jsme detekovali ESBL kmeny (7,8 %), kdy od roku 2013 do roku 2015 se rezistence téměř zdvojnásobila (5,6 % resp. 10,3 %). Přijatá preventivní opatření vedla k poklesu růstu rezistence, nicméně šance výskytu rezistence zůstává i v dalších letech v porovnání s rokem 2013 vyšší (maxOR: 1,93, 95 % CI; 1,64–2,27). Nárůstem VRE kmenů v posledních třech letech a CPE kmenů v posledním roce (0,3 %)

může být ohrožena účinnost jedné z posledních skupin antibiotik. Antimikrobiální rezistence, konkrétně na beta-laktamová antibiotika, byla na JIP signifikantně vyšší ve srovnání se standardními odděleními ($p < 0,00$).

Závěr: Hodnocená data prezentují vývoj AMR. Minimálně každý 10. pacient léčený pro infekci močových cest (IMC) v našem zdravotnickém zařízení trpí rezistentní infekcí. Výskyt nových typů antimikrobiální rezistence, které dříve nebyly v našem zdravotnickém zařízení pozorovány, je vážnou hrozbou.

KLÍČOVÁ SLOVA

Antibiotická mikrobiální rezistence, ESBL, AmpC, CPE, VRE, MRSA.

SUMMARY

Paldus V, Šámal V, Fáčková D, Mečl J. Antimicrobial resistance development – prevalence and antibiotic resistance patterns of bacterial strains in urine.

Objective: Antimicrobial resistance (AMR) has become a global concern. However there are significant differences with regard to local epidemiological factors across continents, countries and even medical facilities. Local assessment of antimicrobial resistance development is one of the essential tools in the fight against the AMR spread. The aim of our work is to evaluate the occurrence of resistant urinary strains, analyze the development of resistance and compare AMR in intensive care units (ICU) with standard department of urology.

Materials and methods: We analysed bacterial antibiotic resistance patterns of urinary tract strains in our medical facility between the years 2013–2020. We assessed the susceptibility of bacterial strains to the different antibiotics and compared the resistance patterns in ICU-s with our department of urology. We assessed the increase in number of resistant strains acting via enzymatic modification of antibiotics during this period. Namely the Extended Spectrum Beta-lactamase strains (ESBL), Beta-lactamase AmpC strains, carbapenemase producing Enterobacteriaceae (CPE), Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Results: Overall 35 831 positive bacterial cultures were assessed. We detected 4114 resistant strains altogether (11.5 %). Among them ESBL strains were the most frequent (7.8 %), with the resistance nearly doubled between 2013 and 2015 (5.6 % and 10.3 %, respectively). The adopted preventive measures have led to reduction of sustained growth of resistance, however the odds for the occurrence of resistance remain higher in the following years in comparison with 2013 (maxOR: 1.93, 95 % CI; 1.64-2.27). The increase in VRE strains during the last 3 years and in CPE strains in the last year (0.3 %) may jeopardize the efficacy of one of the last groups of antibiotics. Antimicrobial resistance namely to beta-lactam antibiotics was significantly higher in ICU-s compared to standard wards ($p < 0.00$).

Conclusion: Our data demonstrate the development of AMR. At least one out of ten patients treated for urinary tract infection (UTI) in our medical facility suffers from UTI caused by resistant strains. Occurrence of new types of antimicrobial resistance previously not observed in our medical facility is a serious threat.

KEY WORDS

Antimicrobial resistance, ESBL, AmpC, CPE, VRE, MRSA.

.....

ÚVOD

Účinná terapie infekcí včetně infekcí močových cest se stává stále obtížnější. Problém antibiotické rezistence může dle některých predikcí vést až ke globální krizi s potenciálem zlikvidovat zdraví celosvětové populace. Některé předpovědi dokonce uvádějí, že do roku 2050 se infekce může stát hlavní příčinou úmrtí ve světě. Problémem nebude jen léčba vlastní infekce, ale například schopnost podstoupit dnes zcela běžný operační výkon, který může být v budoucnu bez účinné antibiotické profylaxe pro řadu pacientů fatální. Již v dnešní době by ve světě zaznamenány zcela rezistentní bak-

terie odolné vůči všem známým antibiotikům (1). Dle WHO (World Health Organization) antibiotická rezistence způsobuje každoročně více než 500 000 úmrtí ve světě, včetně více než 200 000 úmrtí kojenců. Dle zprávy CDC (Centers for Disease Control and Prevention) se v USA každoročně vyskytne více než 2,8 milionu infekcí rezistentních na antibiotika a následkem toho zemře více než 35 000 lidí.

Historicky úspěšná léčba gramnegativních infekcí močových cest založena na terapii aminopeniciliny se stala neúčinnou v důsledku bakteriální produkce beta-laktamázy označované zkratkou ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase). Možnou terapií ESBL kmenů se stalo podání aminoglykosidů – často neúčinného gentamicinu či efektivního toxičtějšího amikacinu nebo užití karbapenemů – meronemu, imipenemu a méně účinného ertapenemu. Přes vývoj nových antibiotik se problém mikrobiální rezistence nepodařilo odstranit a naopak důsledkem selekčního tlaku antibiotik se ve stále větší míře objevují bakterie štěpící nejen běžná beta-laktamová antibiotika, ale i cefalosporiny vyšších generací a dokonce i karbapenemy (2). Jak sledujeme nárůst výskytu ESBL rezistentních kmenů v posledních deseti letech, můžeme za další roky sledovat stejný nekontrolovatelný výskyt kmenů produkujících karbapenemázy s rezistencí na záložní meronem či imipenem. Nejčastěji se vyskytují karbapenemázy třídy A (celkem šest různých skupin), například KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) (3) a dále roku 2009 nově detekovaný typ NDM-1 (New Dehli metallo-beta-lactamase) (4), který se nejspíše rozšířil z oblasti Dillí v Indii. Na konci roku 2012 vědci objevili varianty NDM-1 rezistence ve 42 druzích bakterií v celkem 55 zemích.

V případě rezistence bakterií na karbapenemy máme dále terapeuticky jen omezené možnosti, lze uplatnit tigecyklin a zejména kolistin (5), často označovaný jako antibiotikum poslední volby, na který bohužel důsledkem jeho užití v krmivech pro zvířata vznikla rezistence také. Objevení MCR-1 (mobilized colistine resistance) genu vedlo čínskou vládu v roce 2017 k zákazu podávání kolistinu do zvířecích krmiv. Gen, původně lokalizovaný na Čínu, byl od roku 2016 zaznamenán ve 30 zemích na

5 kontinentech. Vznikem plasmidem zprostředkované rezistence MCR-1 byla dotčena účinnost poslední skupiny antibiotik (6).

Odpovědnost za selektivní výhodu, jakou je rezistence na antibiotika, má extrachromozomální molekula DNA-Plasmid (R-faktor), objevena japonskými vědci již v roce 1959. Teprve o několik let později byla opět v Japonsku detekována bakterie s rezistencí na dvojkombinaci antibiotik. V ten okamžik nikdo netušil, o jak zásadní problém se jedná. Následné zjištění, že rezistence se neposouvá jen vertikálně napříč generací, ale i horizontálně mezi různými druhy bakterií v rámci jedné generace, bylo šokující (7).

CÍLE STUDIE

Primární: vyhodnotit prevalenci rezistentních kmenů v jednotlivých letech a posoudit trendy vývoje rezistence v čase.

Sekundární: vyhodnotit rezistenci k testovaným antibiotikům a porovnat ji na jednotkách intenzivní péče a standardním oddělení urologie.

MATERIÁL A METODY

Retrospektivně jsme z databáze zhodnotili 115 058 močových izolátů odebraných v letech 2013–2020. Z těchto izolátů bylo získáno 35 831 bakteriálních kmenů, které jsme analyzovali. V hodnocení nebyly duplikované nálezy a rezistentní kmen se v daném roce neopakoval. Analýzou jednotlivých bakteriálních kmenů v jednotlivých letech jsme zhodnotili vývoj AMR v čase.

Pro vyhodnocení jsme definovali konkrétní rezistence:

- kmeny širokospektré beta-laktamázy (Extended Spectrum Beta-lactamase – ESBL)
- bakterie produkující beta-laktamázu Ampicilin C (Beta-lactamase AmpC)
- kmeny produkující karbapenemázy (Carbapenemase producing Enterobacteriaceae – CPE)
- vankomycin rezistentní enterokoky (Vancomycin-resistant Enterococci – VRE)

- meticilin rezistentní *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA)

K analýze jsme použili elektronickou databázi Oddělení klinické mikrobiologie. Hodnotili jsme všechny pozitivní močové kulturační nálezy kmenů *Escherichia coli*, *Klebsiella* (*pneumonie*, *oxytoca*, *varii-cola*, *ornitholytica*, *planticola*, *ozaenae*, *rhinoscleromatis*, *terrige*, *species*), kmeny *Enterobacter* (*cloacae*, *kobei*, *asburiae*, *hormaechei*, *ludwigii*, *bugandensis*, *dissolvens*, *sakazakii*, *species*), kmeny *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, kmeny *Citrobacter* (*species*, *brakii*, *farmeri*, *freundii*, *gilleni*, *koseri*, *rodentium*, *sedlakii*, *youngae*), kmeny *Providentia* (*stuartii*, *rettgeri*) a kmeny *Acinetobacter* (*species*, *baumanii*, *calcoaceticus*, *haemolyticus*, *johnsonii*, *junii*, *lwoffii*).

Bakteriální kmeny byly testovány antibiotiky: ampicilin, amoxicilin-klavulanát, cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim, cefepim, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, nitrofurantoin, suflomethoxazol-trimetoprim, meronem, kolistin, oxacilin, vankomycin, linezolid, piperacilin-tazobaktam a tigecyklin.

Ve druhé části naší práce jsme určili reálnou rezistenci konkrétních antibiotik napříč celou populací bakteriálních močových kmenů v průběhu osmi let. Následně jsme porovnali, zda se rezistence jednotlivých antibiotik či skupin antibiotik signifikantně liší na standardním oddělení a jednotkách intenzivní péče. Nakonec jsme porovnali i vývoj rezistence jednotlivých antibiotik v čase na jednotkách intenzivní péče, urologie a ostatních standardních odděleních.

STATISTIKA

Výsledky uvádíme jako počet, %. Pro posouzení statisticky signifikantního rozdílu ve výskytu rezistence jednotlivých antibiotik mezi standardním oddělením a JIP jsme použili Pearsonův- χ^2 kvadrát test, hladinu významnosti jsme stanovili na 5 %. Dále jsme zhodnotili vývoj šance výskytu rezistence v čase (OR).

ETICKÉ ASPEKTY

Jedná se o retrospektivní zhodnocení sekundárních dat, souhlas EK není vyžadován.

VÝSLEDKY

Analýza dat prokázala 31,1 % pozitivních močových nálezů. Nejčastěji byly zastoupeny kmeny bakterie *E. coli* (48,7 %), *Klebsiella sp.* (14,8 %), *Enterococcus faecalis* (14,3 %), zastoupení ostatních kmenů prezentuje tabulka 1.

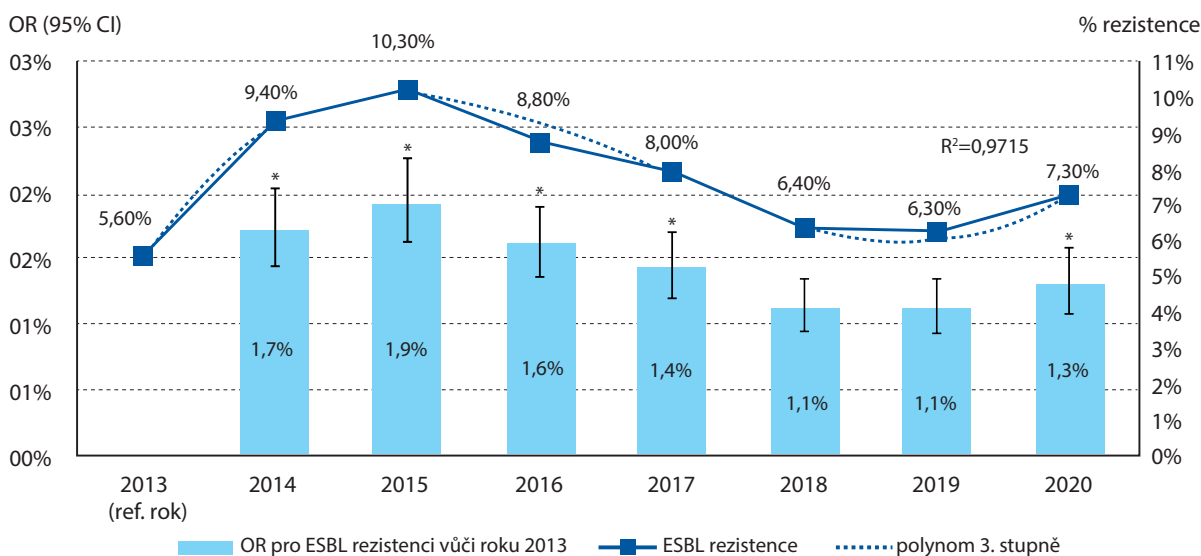
V hodnoceném souboru jsme zaznamenali 4 114 rezistentních kmenů, celkem 11,5 % IMC tak bylo způsobeno jednou z definovaných rezistencí (ESBL, AmpC, CPE, VRE, MRSA). Dle našich zjištění, některé bakteriální druhy obsahují více než 30 % rezistentních kmenů, nejvíce *Morganella morganii* (51,6 %). Velmi rizikovou bakterií je *Klebsiella sp.*, jejíž výskyt je hned na druhém místě za *E. coli* a zároveň produkuje až 34,4 % rezistentních kmenů, a to jak ESBL, tak AmpC či CPE. Zastoupení jednotlivých typů rezistencí u ostatních bakterií dále prezentuje tabulka 1.

Nejčastějším typem rezistence našeho zdravotnického zařízení byla ESBL, tuto rezistenci mělo 7,8 % močových kmenů. Prudký a největší nárůst ESBL rezistence jsme zaznamenali v letech 2014–2015, během dvou let od roku 2013 se výskyt ESBL kmenů téměř zdvojnásobil (graf 1). Následná reakce a protiepidemická opatření zdravotnického zařízení vedly v dalších letech k poklesu rezistence, přesto šance výskytu ESBL rezistence v porovnání s rokem 2013 zůstává v dalších letech vyšší (maxOR: 1,93, 95 % CI; 1,64–2,27) (graf 1). Nejčastější bakterií produkující širokospektrou beta-laktamázu je *Klebsiella sp.* se zastoupením ESBL kmenů až ve 42,5 % v roce 2015, šance na rozvoj rezistence u této bakterie v porovnání s rokem 2013 roste také (maxOR: 2,99, 95 % CI; 2,33–3,84).

Kompletní hodnocení vývoje jednotlivých rezistencí v čase prezentuje tabulka 2. Kmeny CPE se do roku 2013 v našem zařízení nevyskytovaly, nyní pozorujeme jejich trvalý růst, a to

Tab. 1. Výskyt bakteriálních kmenů v moči a zastoupení jednotlivých rezistencí**Tab. 1.** Occurrence of bacterial strains in urine and representation of individual resistances

2013–2020							
Bakteriální kmeny	N (%)	ESBL	Ampc	CPE	VRE	MRSA	N rezistentních (%)
<i>E. coli</i>	17 435 (48,7)	811	265				1 076 (6,2)
<i>Klebsiella sp.</i>	5 301 (14,8)	1611	208	2			1 821 (34,4)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 563 (7,2)	120	47	2			169 (6,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 793 (5)			10			10 (0,6)
<i>Enterobacter</i>	923 (2,6)	97	267	1			365 (39,5)
<i>Morganella morganii</i>	486 (1,4)	13	238				251 (51,6)
<i>Citrobacter sp.</i>	286 (0,8)	10	65	1			76 (26,6)
<i>Serratia marcescens</i>	232 (0,6)	17	65				82 (35,3)
<i>Proteus vulgaris</i>	176 (0,5)	16	7				23 (13,1)
<i>Acinetobacter sp.</i>	140 (0,4)						
<i>Providentia sp.</i>	309 (0,9)	111	48				159 (51,5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 141 (14,3)						
<i>Enterococcus faecium</i>	662 (1,8)				49		49 (51,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	384 (1,1)					33	33 (8,6)
Celkem	35 831	2 806	1 210	16	49	33	4 114 (11,5)

**Graf 1.** Vývoj ESBL rezistence včetně OR (poměr šancí ESBL rezistence vůči roku 2013)**Graph 1.** Development of ESBL resistance, including OR (ratio of chances of ESBL resistance – comparison with 2013)

zejména v posledních letech. Stejný trend jsme zaznamenali i v případě VRE.

Souhrnnou rezistenci testovaných antibiotik za celých osm let napříč celou populací močových kmenů podrobně uvádí tabulka 3. Nulovou rezistenci zatím vykazuje pouze jediné antibiotikum – linezolid, testovaný spolu s tigecyklinem a vankomycinem u gram-pozitivních bakterií. Nejvyšší

rezistenci z gram-pozitivních bakterií vykazuje *E. faecium* (rezistence na tigecyklin 1,2 % a vankomycin dokonce 7,4 %). U gram-negativních bakterií je velmi znepokojivá rezistence na kolistin, a to konkrétně u *P. aeruginosa* a *Acinetobacter sp.* (4,4 %), u kterých jsme současně zaznamenali i vysokou rezistenci na meronem, 14,2 %, resp. 14,4 % (*Acinetobacter sp.* na JIP dokonce 23,7 %).

Tab. 2. Vývoj rezistence v čase

Tab. 2. Development of resistance in time

	Vývoj rezistence								
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Rezistentní kmeny	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N total (%)
ESBL	227 (5,6)	450 (9,4)	480 (10,3)	435 (8,8)	384 (8,0)	296 (6,4)	295 (6,3)	239 (7,3)	2 806 (7,8)
AmpC	180 (4,5)	199 (4,1)	160 (3,4)	199 (4,0)	179 (3,7)	134 (2,9)	100 (2,1)	59 (1,8)	1 210 (3,4)
CPE	0	1 (0,0)	1 (0,0)	0	0	1 (0,0)	4 (0,1)	9 (0,3)	16 (0,0)
VRE	2 (0,0)	0	2 (0,0)	2 (0,0)	2 (0,0)	16 (0,3)	15 (0,3)	10 (0,3)	49 (0,1)
MRSA	6 (0,1)	3 (0,1)	9 (0,2)	7 (0,1)	2 (0,0)	2 (0,0)	4 (0,1)	0	33 (0,1)
Celkem počet kmenů	4 025	4 825	4 648	4 928	4 823	4 650	4 654	3 278	

Tab. 3. ATB rezistence napříč celou populací močových kmenů za 8 let

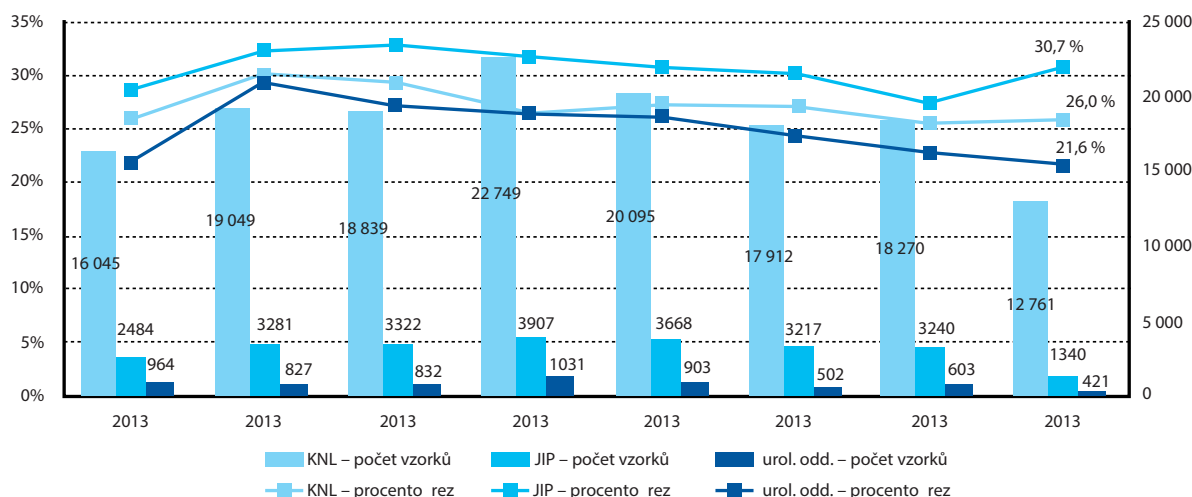
Tab. 3. ATB resistance across the entire urinary strain population in 8 years

ATB	ATB rezistence (2013–2020)			
	zdr. zařízení N (%)	urologie N (%)	JIP N (%)	p-value
Aminopenicilin	53,3 %	52,7 %	56,4 %	0,01
Amoxicilin-klavulanát	21,3%	21,1 %	30,1 %	0,00
Ciprofloxacin	20,4 %	23,3 %	23,3 %	0,94
Nitrofurantoin	6,2 %	13,2 %	6,6 %	0,00
Sulfomethoxazol-trimetoprim	34,1 %	34,1 %	33,6 %	0,77
Oxacilin	8,6 %	13,8 %	12,9 %	0,91
Piperacilin-tazobactam	16,2 %	12,0 %	21,1 %	0,00
Cefuroxim	22,5 %	25,1 %	30,1 %	0,00
Cefotaxim	16,9 %	13,6 %	20,2 %	0,00
Ceftazidim	13,4 %	8,2 %	12,9 %	0,22
Cefepim	16,3 %	9,5 %	16,1 %	0,00
Gentamicin	15,4 %	13,8 %	16,1 %	0,05
Amikacin	1,5 %	5,8 %	2,9 %	0,00
Meronem	1,4 %	1,3 %	1,6 %	0,39
Vankomycin	0,8 %	0,0 %	1,7 %	
Colistin	4,4 %	0,0 %	4,5 %	
Linezolid	0,0 %	0,0 %	0,0 %	
Tigecyklin	0,0 %	0,0 %	0,5 %	

Zaznamenali jsme statisticky signifikantně vyšší podíl antibiotické rezistence na jednotkách intenzivní péče oproti standardnímu oddělení urologie, konkrétně u beta-laktamových antibiotik. Největší rozdíl v rezistenci jsme prokázali u piperacilin-tazobactamu (12,0 % vs. 21,1 %, $p < 0,00$), jak prezentuje tabulka 3. Naopak statisticky významně nižší rezistenci na JIP vykazují

oproti urologii pouze dvě antibiotika – amikacin a v ambulantní urologické péči často užívaný nitrofurantoin.

Vývoj souhrnné rezistence beta-laktamových antibiotik v čase prezentuje graf 2 (aminopenicilin, amoxicilin-klavulanát, cefalosporiny, piperacilin-tazobaktam). Na JIP je rezistence trvale vyšší oproti urologii a zbytku zdravotnického zařízení a od roku



Graf 2. Rezistence beta-laktamových antibiotik – vývoj a srovnání

Graph 2. Resistance of beta-lactam antibiotics – development and comparison

2019 opět výrazněji roste. V roce 2015 dosáhla souhrnná rezistence beta-laktamových antibiotik na JIP 32,8 %, největší rozdíl oproti urologii jsme pak zaznamenali v roce 2020 (30,7 % vs. 21,6 %). Zvýšená léčba ESBL kmenů karbapenemy zejména na JIP vede sekundárně k prudkému nárůstu meronemové rezistence, kdy od roku 2013 se tato rezistence zvýšila 7× z původních 0,4 % na 2,8 %. Antibiotická léčba rezistentních kmenů tak vytváří prostor pro rozvoj dalších druhů rezistence. Pozorujeme růst AMR dalších antibiotik, kdy rezistence vankomycinu na JIP vzrostla z původních 1,1 % v roce 2013 na 5,3 % v roce 2020, rezistence na kolistin byla roku 2018 na JIP dokonce 25,0 %.

DISKUZE

Pandemie covidu-19 ukázala, jak zranitelná je celosvětová populace obecně vůči infekcím. Rozvoj AMR je oproti rychlému vývoji virové pandemie postupný, nenápadný a ve svých důsledcích nepředvídatelný s rizikem, že již nebudeme mít řešení. Vývoj očkovací vakcíny na virová onemocnění je technologicky jinou záležitostí a dá se zvládnout do jednoho roku, vývoj nové molekuly antibiotika může trvat i několik let. Navíc vývoj nových antibiotik není pro většinu velkých farmaceutických společností ekonomicky výhodný.

Aktuálně novějšími antibiotiky pro léčbu ESBL kmenů jsou ceftolozan-tazobaktam (ceftolozan

působí na pseudomonády a tazobaktam inhibuje beta-laktamázu) nebo ceftazidim-avibactam, kdy avibactam je nový inhibitor beta-laktamázy a působí na některé karbapenemázy, nepůsobí však na enterokoky (8). Recentně byl v dubnu 2020 schválen v Evropě pro léčbu multirezistentních gramnegativních IMC nový preparát cefiderocol. Jinou možností léčby ESBL kmenů je podání antibiotika temocilin, které ale není v České republice a většinu EU registrované. Z běžně užívaných antibiotik lze zaznamenat citlivost vůči ESBL kmenům u nitrofurantoinu či fosfomycinu. Z novějších preparátů je fosfomycin hodnocen v našem zařízení až poslední tři roky a pivmecillin až od roku 2021 a nejsou tedy součástí našeho hodnocení.

Ani nová antibiotika bohužel nemusí být dostatečným řešením problému mikrobiální rezistence, kdy již náš primární pohled na celou problematiku AMR byl špatný. Přes naše znalosti jsme ho řešili jen na úrovni zdravotnictví a nespojili jsme tento problém s dalšími aspekty, jako užití antibiotik v zemědělství, změny klimatu, vzestup cestování s celkovými dopady globalizace. Dle odhadů až 80 % spotřebovaných antibiotik v USA bylo obsaženo ve zvířecím krmivu a nebylo použito primárně k léčbě. Rezistentní bakterie tak opouští střeva zvířat a kontaminují okolní prostředí, NDM-1 rezistence byla prokázána v 5 % vzorků pitné vody okolo Dillí v Indii. Registrovaný problém bakteriální rezistence v nemocnicích je tak jen špičkou ledovce a problém je daleko rozsáhlejší, než se jeví.

Obecně infekce vyvolané kmeny MDR (Multi-Drug Resistent) jsou spojeny s vyšší mortalitou (9). Zatímco v rozvojových a chudých státech se na rezistenci podílí špatná hygiena a horší kvalita zdravotní péče, ve vyspělých státech mezi hlavní rizikové faktory vzniku MDR infekce patří věk, imunosuprese, anamnéza bakteriální kolonizace, recentní pobyt v epidemiologicky rizikové oblasti, recentní infekce spojená se zdravotnickým zařízením či opakované podání širokospektrých antibiotik (10, 11, 12). Zejména vystavení působení fluorochinolonů a cefalosporinů III. generace u starších pacientů déle než 7 dní významně zvyšuje riziko ESBL IMC (13). Jiné práce uvádějí, že mužské pohlaví zvyšuje pravděpodobnost infekce ESBL o 50 %, zavedení katétru o 30 % a každých 10 let věku přidá 10 % (14). Rovněž IMC spojená s derivací horních cest močových je zatížena vyšší incidencí rezistentních bakterií ve srovnání s komunitní IMC (15, 16, 17, 18). Obecně nedoporučovaná léčba asymptomatické bakteriurie vede k selekci rezistentních kmenů (19). Dle mezinárodní studie GPIU (Global Prevalence of Infections in Urology) se až 9 % pacientů hospitalizovaných na urologii nakazilo nozokomiální infekcí, často způsobenou MDR kmeny (20). V našem hodnocení jsme pro dané kmeny nepoužili označení MDR, protože ne zcela všechny námi hodnocené enzymaticky podmíněné rezistence splňují aktuálně přijatou definici MDR z roku 2011 (rezistence minimálně na jedno antibiotikum ze tří a více antimikrobiálních kategorií).

Řada epidemiologických studií prokázala zvyšující se incidenci MDR IMC (21, 22, 23). Obecně míru rezistence na antibiotika monitoruje v Evropě organizace ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Naše výsledky se vztahují k močovým nálezům, naproti tomu souhrnná zpráva ECDC prezentující výsledky AMR v letech 2015–2019 druh izolátu nerozlišuje. Zaznamenala velké rozdíly ve výskytu AMR v celé EU, kdy v několika zemích byla rezistence na karbapenemy nad 10 % (Řecko dokonce 58,3 %, Rumunsko 32,3 %, Itálie 28,5 %, Bulharsko 27 %, Kypr 13,3 %, Chovatsko 12 %, Portugalsko 10,9 %). Celkově podíl *Klebsielly pneumoniae* rezistentní na karbapenemy v EU vzrostl od roku 2015 z 6,8 % na 7,9 % v roce 2019 (výskyt

CPE rezistentní *E. coli* v EU stoupl z 0,1 % od roku 2018 dokonce 3×). Jednou z oblastí se zvláštním zájmem ECDC bylo zvýšení izolátů *E. faecium* rezistentních na vankomycin, kdy v EU od roku 2015 stoupl tento podíl z 10,5 % na 18,3 % v roce 2019. I naše výsledky izolátů v moči tento trend potvrdily. Výskyt CPE *Klebsielly pneumoniae* v České republice (ČR) zatím není ve srovnání s celou EU tak špatný, přesto trvale roste, v roce 2015 činil 0,3 %, ale roku 2019 již dvojnásobek 0,6 %. Naopak VRE (*E. faecium*) v ČR přesáhl evropský průměr a dosáhl 19,8 %. Lichotivý pro ČR není ani 18,7 % výskyt MDR *P. aeruginosa* rezistentní na tři a více antibiotik ze skupiny piperacilin + tazobactam, chlorochinolony, aminoglykosidy a karbapenemy (24). Pro *Klebsielly* může být problém v EU nejen rostoucí karbapenemová rezistence, ale i její rezistence na kolistin (dle dat ECDC z roku 2017 byla rezistence na kolistin až 8,5 %) (25).

Jiná data přicházejí ze Spojených států. Dle odhadů CDC bylo roku 2017 hospitalizováno asi 197 400 pacientů pro ESBL produkující enterobakterie (zemřelo asi 9 100 pacientů), MDR *P. aeruginosa* byla zaznamenána asi ve 32 600 případech (zemřelo odhadem 2 700 pacientů), u zhruba 54 500 pacientů se objevil vankomycin rezistentní enterokok (zemřelo odhadem 5 400 pacientů), MRSA byla prokázána v 323 700 případech (úmrtí asi 10 600 pacientů), *Acinetobakter sp.* rezistentní na karbapenemy vedl k hospitalizaci asi 8 500 a úmrtí 700 pacientů, 13 100 lidí se nakazilo karbapenem rezistentní enterobakterií a následně zemřelo asi 1 100 pacientů (26).

Dle doporučení EAU (European Association of Urology) racionální empirická terapie zahrnuje znalost lokální antibiotické rezistence (27). Publikací hodnotících rezistenci uropatogenů není v České republice mnoho (28). Byla prokázána dobrá citlivost na fosfomycin včetně ESBL kmenů (95,8 % *E. coli* a 85,3 % kmenů *Klebsielly*) (29). Dané práce však hodnotí rezistenci jen v daném časovém okamžiku na rozdíl od naší práce, která se pokusila postihnout vývoj rezistencí v čase s možnou predikcí dalšího vývoje. Jinak se výskyt rezistentní *E. coli* či *Klebsielly* v našem souboru významně neliší od publikovaných dat (20, 28, 29). Menší podíl ESBL

izolátů *Klebsielly* (13,3 %) uvádí pouze britská studie (14). Limitací naší studie je retrospektivní sběr dat.

Snaha eliminovat další vzestup bakteriální rezistence je v současnosti do značné míry omezena na vlastní zdravotnická zařízení s nástroji, které mají k dispozici – dostatečná hygiena, racionální antibiotická terapie dle znalosti lokální epidemiologické situace s eliminací nadbytečné terapie. Boj s rezistencí je možný. Výskyt MRSA po zavedení celoplošného programu klesl ve Velké Británii o 80 % (30). Bohužel však platí, že v populaci jednou ustálená rezistence těžko vymizí (31).

ZÁVĚR

Hodnocená data v našem souboru prezentují trend vývoje mikrobiální rezistence v našem

zdravotnickém zařízení. Z celkového počtu 35 801 močových nálezů jsme zaznamenali 11,5 % rezistentních kmenů. Minimálně každý 10. pacient léčený pro IMC trpí rezistentní infekcí. V populaci bakteriálních kmenů se nejčastěji vyskytuje ESBL rezistence. Hrozbou a současně výzvou v boji s rezistencí je výskyt CPE kmenů, které se do roku 2013 v našem zdravotnickém zařízení nevyskytovaly, a nárůst VRE v posledních letech. Signifikantně vyšší rezistenci některých antibiotik jsme zaznamenali na jednotkách intenzivní péče. Rezistence tak primárně vzniká, šíří se a roste zejména na JIP.

Lokální hodnocení epidemiologické situace a sdílení dat je zásadní pro boj s rostoucí rezistencí a důležitým nástrojem pro určení optimální empirické terapie. Globální přístup v boji s AMR je nezbytný.

LITERATURA

1. Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (2): 235–249.
2. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65 Suppl 3: iii25–33.
3. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 470–482.
4. Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 5046–5054.
5. Chan-Tompkins NH. Multidrug-resistant gram-negative infections. Bringing back the old. *Crit Care Nurs Q*. 2011; 34(2): 87-100.
6. LIU Yi-Yun, Wang Y, Walsh T, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016; 16(2): 161–168.
7. Watanabe T, Fukasawa T. Episome-mediated transfer of drug resistance in enterobacteriaceae II. *J Bacteriol*. 1961; 81(5): 679–683.
8. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 234–241.
9. Rottier WC, Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(6): 1311–1320.
10. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14: 933–951.

11. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 256–260.
12. **Walker E, Lyman A, Gupta K, et al.** Clinical management of an increasing threat: outpatient urinary tract infections due to multidrug-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 960–965.
13. **Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, et al.** Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum beta-lactamases-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(12): 2982–2987.
14. **Toner L, Papa N, Aliyu SH, et al.** Extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital urinary tract infections: incidence and antibiotic susceptibility profile over 9 years. *World J Urol.* 2016; 34(7): 1031–1037.
15. **Ozgun BC, Ekici M, Yuceturk CN, Bayrak O.** Bacterial colonization of double J stents and bacteriuria frequency. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013; 29(12): 658–661.
16. **Kehinde EO, Rotimi VO, AlHunayan A, et al.** Bacteriology of urinary tract infection associated with indwelling J ureteral stents. *J Endourol.* 2004; 18(9): 891–896.
17. **Lojanapiwat B.** Colonization of internal ureteral stent and bacteriuria. *World J Urol.* 2006; 24(6): 681–683.
18. **Laralsla A, Medina Polo J, Alonsolsa M, et al.** Urinary Infections in Patients with Catheters in the Upper Urinary Tract: Microbiological Study. *Urol Int.* 2017; 98(4): 442–448.
19. **Cai T, Mazzoli S, Lanzafame P, et al.** Asymptomatic Bacteriuria in Clinical Urological Practice: Preoperative Control of Bacteriuria and Management of Recurrent UTI. *Pathogens.* 2016; 5(1): 4.
20. **Magyar A, Köves B, Nagy K, et al.** Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens between 2004 and 2015 in a tertiary care hospital in Hungary. *J Med Microbiol.* 2017; 66(6): 788–797.
21. **Gohel K, Jojera A, Soni S, et al.** Bacteriological Profile and Drug Resistance Patterns of Blood Culture Isolates in a Tertiary Care Nephrourology Teaching Institute. *BioMed Res Int.* 2014; 2014: 1–5.
22. **van der Donk CFM, Beisser PS, Hoogkamp Korstanje JAA, et al.** A 12 year (1998–2009) antibiotic resistance surveillance of *Klebsiella pneumoniae* collected from intensive care and urology patients in 14 Dutch hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(4): 855–858.
23. **Stapleton PJ, Lundon DJ, McWade R, et al.** Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates and comparison with antibiotic consumption data over 10 years, 2005–2014. *Ir J Med Sci.* 2017; 186(3): 733–741.
24. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
25. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report for 2019 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>, 18. 11. 2020.
26. **Centers for Disease Control and Prevention.** National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP). 2019 AR Threats Report [Internet]. 2019. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/drugresistance/Biggest-Threats.html>, 23. 11. 2021.
27. **Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère R, et al.** Panel EAU Working Group on Urological Infections. EAU Guidelines on Urological infections. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. 978-94-92671-13-4. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands.
28. **Hrbáček J, Čermák P, Hanáček V, et al.** Prevalence uropatogenů v moči a spektrum jejich rezistence – analýza dat z jednoho pracoviště. *Ces Urol.* 2019; 23(4): 316–324.

29. Fajfr M, Louda M, Paterová P, et al. The susceptibility to fosfomycin of Gramnegative bacteria isolates from urinary tract infection in the Czech Republic: data from a unicentric study. BMC Urol. 2017; 26; 17(1): 33.
30. Heidler S, Asboth F, Mert C, Madersbacher S. Methicillinresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in an Austrian urological department: 10 years experience covering 95161 patients. World J Urol. 2013; 31(3): 559–563.
31. Stapleton PJ, Lundon DJ, McWade R, et al. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates and comparison with antibiotic consumption data over 10 years, 2005–2014. Ir J Med Sci. 2017; 186(3): 733–741.