

VÝVOJ BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE A NOVÁ ANTIMIKROBNÍ LÉČIVA

doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie FN a LF UP, Olomouc

Aplikace antibiotik je nedílnou součástí terapie bakteriálních infekcí, které lze zjednodušeně chápat jako „nefyziologicky probíhající interakci mezi bakterií a člověkem“. K důležitým schopnostem bakterií patří zvyšování jejich odolnosti k antimikrobním přípravkům a z tohoto důvodu k velmi závažným nežádoucím projevům antibiotik patří vznik a šíření bakteriální rezistence, kterou lze spojovat se zvýšenou morbiditou a mortalitou infekcí vyvolaných multirezistentními bakteriemi. Tento problém je nutné řešit na všech patřičných úrovních, především zvýšeným úsilím při vývoji nových antibiotik a současně důraznou prevencí vzniku a šíření multirezistentních bakterií v lidské populaci. Předložená práce uvádí směry vývoje nových antibiotik a vybrané konkrétní přípravky.

Klíčová slova: bakteriální rezistence, nová antibiotika.

THE DEVELOPMENT OF BACTERIAL RESISTANCE AND NEW ANTIMICROBIAL AGENTS

Application of antibiotics is an important part of antibacterial therapy that can be simply understood as „nonphysiological interaction between bacteria and humans“. The increase of resistance against antimicrobial agents belongs to essential properties of bacteria. Because of this reason very important side effects are development and spreading of bacterial resistance that can be associated with increased morbidity and mortality of infections caused by multiresistant bacteria. This problem has to be solved on all appropriate levels, mainly by increased effort in development of new antibiotics and in the same time by thorough prevention of development and spreading of multiresistant bacteria in human population. The presented paper discusses directions of future development of new antibiotics and selected agents.

Key words: bacterial resistance, new antibiotics.

Interní Med. 2007; 5: 213–216

Téměř před 80 lety, v roce 1928, Alexander Fleming popsal antibakteriální účinek plísně rodu *Penicillium* na kmen *Staphylococcus aureus*, a tím zahájil jednu z nejdůležitějších etap ve vývoji medicíny, antibiotickou éru. Zahájení aplikace penicilinu v lékařské praxi v roce 1942 a následný vývoj dalších antibiotik přinesl naději, že bakteriální onemocnění přestanou být problémem. Bohužel se toto očekávání nenaplnilo a naopak před 15 lety dr. Herold Neu ve svém článku v *Science* upozornil na alarmující nárůst odolnosti bakterií k účinku antimikrobní léčby (20). V současné době, na začátku 21. století, jsme svědky neobvykle nebezpečné situace, a to dramatického nárůstu infekčních onemocnění vyvolaných bakteriemi s novými a rozsáhlými fenotypy rezistence (tabulka 1) a bakteriemi s produkcí nebezpečných toxinů (např. komunitní methicilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus* s produkcí Panton-

Valentino toxinu). Bohužel je nutné konstatovat, že v podmínkách České republiky se vyskytují, s výjimkou kmenů *Staphylococcus aureus* se sníženou citlivostí a rezistencí k vankomycinu, všechny níže uvedené typy bakteriální rezistence.

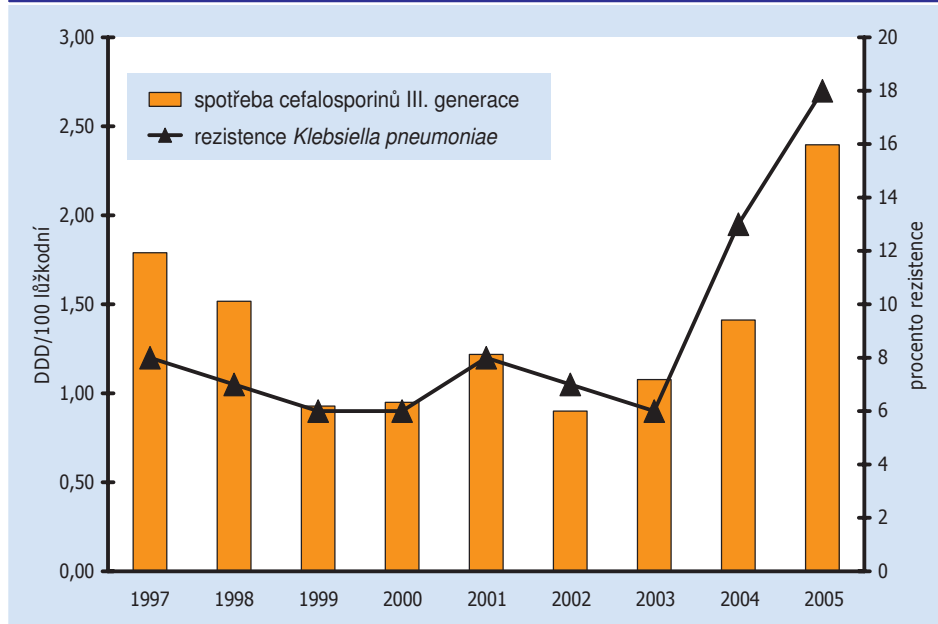
Vývoj bakteriální rezistence, resp. adaptace bakterií na přítomnost antibiotika, není překvapující. Je nutné si uvědomit, že bakterie jsou obyvateli planety Země více jak 3,8 miliardy let a za tuto dobu se jistě naučily přizpůsobovat se vnějším vlivům (21). Sám Alexander Fleming ve svém známém prohlášení pro *New York Times* v roce 1945 upozornil na možnost vývoje rezistence k penicilinu a přenosu penicilin-rezistentních kmenů mezi lidmi (17). Již 4 roky po zahájení aplikace penicilinu bylo 14% kmenů *Staphylococcus aureus* v amerických nemocnicích rezistentních a o rok později tato četnost narostla na 38% (22).

Hlavní příčinou vývoje bakteriální rezistence je selekční tlak antibiotik (3, 14, 18). Nadměrná spotřeba antimikrobních léčiv má negativní vliv nejen na vývoj rezistence bakterií ke konkrétním přípravkům, ale současně vede k selekci dalších bakteriálních druhů odolných vůči používaným antibiotikům. Jako příklad lze uvést vankomycin-rezistentní enterokoky (VRE). Analýza aplikace antimikrobních přípravků na Hemato-onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc ve vztahu k výskytu VRE prokázala, že jejich četnost v nemocničním prostředí je rovněž důsledkem selekčního tlaku vankomycinu, teikoplaninu a dalších širokospektrých antimikrobních přípravků, například cefalosporinů III. generace. Výskyt VRE je tedy možné, vedle důrazných hygienicko-epidemiologických opatření, omezit racionální antibioterapií. Výrazná redukce používání glykopeptidů, cefalosporinů III. generace a jejich náhrada penicilinovými antibiotiky kombinovanými s inhibitory β -laktamáz měla pozitivní vliv na zastavení stoupající četnosti VRE a vedla k poklesu jejich výskytu (15, 16). Dalším příkladem zvyšování četnosti nebezpečných multirezistentních bakterií je stoupající frekvence methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus*. Urbášková et al. ve své studii popisující četnost invazivních izolátů MRSA z krve v České republice uvádějí znepokojivé údaje o nárůstu jejich počtu z 3,8% v roce 2000 na 12,8% v roce 2005 (27). Graf 1 dokumentuje praktický příklad zvyšování rezistence *Klebsiella pneumoniae*

Tabulka 1. Bakterie s nebezpečnými fenotypy rezistence

	grampozitivní bakterie	gramnegativní bakterie
fenotyp rezistence	methicilin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>	s produkcí širokospektrých β -laktamáz plasmidově i chromozomálně kódovaných
	methicilin-rezistentní koaguláza-negativní stafylokoky	meropenem- a imipenem-rezistentní kmeny
	<i>Staphylococcus aureus</i> se sníženou citlivostí k vankomycinu	s rezistencí na fluorochinolony
	<i>Staphylococcus aureus</i> s rezistencí k vankomycinu	s rezistencí na aminoglykosidy
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> rezistentní na penicilin	
	<i>Streptococcus pyogenes</i> s rezistencí k makrolidům, linkosamidům a streptograminům	
	vankomycin-rezistentní enterokoky	
	enterokoky s vysokou rezistencí k aminoglykosidům	

Graf 1. Zvyšování rezistence *Klebsiella pneumoniae* k cefalosporinům III. generace v souvislosti s jejich spotřebou ve Fakultní nemocnici Olomouc



k cefalosporinům III. generace v souvislosti s jejich spotřebou ve Fakultní nemocnici Olomouc. Z údajů je zřejmé, že stoupající selekční tlak, především cefotaximu a ceftazidimu, má za následek vyšší četnost kmenů *Klebsiella pneumoniae* s produkcí širokospektrých β -laktámáz, a tedy odolných k léčbě uvedenými antibiotiky.

Vývoj bakteriální rezistence byl do nedávné doby soustředěn spíše do zdravotnických institucí s negativním dopadem především u nozokomiálních nákaz. Tyto infekce, které lze definovat jako nákazy exogenního i endogenního původu vznikající v příčinné souvislosti s pobytem osob ve zdravotnickém zařízení, jsou důležitou příčinou narůstající morbidity, prodloužení doby hospitalizace, zvýšení nákladů spojených s léčbou a mortality (7, 8). V současnosti však dochází k šíření bakteriálních kmenů s nebezpečným rozsahem rezistence k antibiotikům i mezi původci komunitních infekcí. Závažným problémem v komunitní oblasti je například výskyt erytromycin-rezistentních kmenů *Streptococcus pyogenes*, jejichž četnost v České republice dosáhla v roce 2001 znepokojivé hodnoty 17 %, přičemž ještě v roce 1997 se tato rezistence pohybovala kolem 3 % (25, 26). Za hlavní důvod vzniku a šíření této rezistence lze považovat selekční tlak makrolidů, které jsou v řadě případů zbytečně aplikovány. Urbánek et al. ve své práci dokumentují zvyšování rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu vlivem selekčního tlaku makrolidů a poukazují na skutečnost snížení této rezistence při redukci spotřeby makrolidových antibiotik (23). Dalším příkladem problémových bakterií v komunitní oblasti jsou kmeny *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis* rezistentní k ofloxacinu a ciprofloxacinu, jejichž stoupající četnost

pravděpodobně souvisí s rostoucí spotřebou fluorochinolonů (13, 24).

Dopad zvyšujícího se výskytu multirezistentních bakteriálních kmenů na současnou medicínu lze spatřovat v mnoha oblastech. Mezi nejdůležitější patří:

1. negativní úloha těchto bakterií u nozokomiálních infekcí, velmi často jsou právě multirezistentní bakterie jejich etiologickým agens
2. selhání antibiotické léčby a s tím související vyšší mortalita
3. zvyšující se finanční náklady na antibiotickou léčbu, která je vyvolána nutností používat účinnější a často i dražší přípravky.

Je vhodné se podrobněji zamyslet nad vyšší mortalitou na bakteriální infekce vyvolané multirezistentními bakteriemi. V odborné literatuře je k dispozici řada studií dokladujících uvedenou skutečnost. Například Giamarellos-Bourboulis et al. ve své práci uvádějí, že infekce způsobené multirezistentními bakteriemi mají vyšší mortalitu a kratší přežívání v porovnání s infekcemi vyvolanými citlivými bakteriemi. V případě infekcí způsobených citlivými kmeny *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* dokumentují nulovou mortalitu, u infekcí způsobených multirezistentními kmeny uvedených species popisují 22% mortalitu (6). Rovněž v případě rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus sp.* byla zaznamenána vyšší mortalita infekcí jimi způsobených, v porovnání s citlivými kmeny (19, 28). Metaanalýza 31 prací dokladuje, že pacienti s infekcí krevního řečiště a prokázaným výskytem methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* v krvi vykazují kratší dobu přežívání v porov-

nání s infekcemi způsobenými methicilin-citlivými kmeny (5). Chastre et al. ve své práci dokumentují, že mortalita ventilátorové pneumonie s etiologickou rolí oxacilin-citlivého kmene *Staphylococcus aureus* je 10–15 %, ale v případě oxacilin-rezistentního kmene je až 80 % (9). Je ovšem nutné vzít v úvahu, že na vyšší mortalitě se mohou podílet i jiné faktory, např. závažnost základního či komplikujícího onemocnění a stav imunitního systému.

Z uvedených údajů je zřejmé, že s bakteriální rezistencí je asociována neadekvátní antibioterapie. Další možnou příčinou selhání léčby je pozdní podání vhodného antibiotika, což představuje jeden z velmi důležitých a současně problematických faktorů současného terapeutického přístupu k pacientovi. V případě závažných bakteriálních infekcí s možností rozvoje sepse je nutné podat antimikrobní přípravek co nejdříve, optimálně do jedné hodiny. Z této skutečnosti vyplývá, že během tak krátké doby není možné přesně určit etiologické agens a jeho citlivost k antibiotikům. Na druhé straně však nasazení adekvátní antibiotické léčby může v případě pacientů se závažnými bakteriálními infekcemi, především na jednotkách intenzivní péče, rozhodnout o jejich přežití. Přes skutečnost, že konkrétní bakteriální původce není znám, je možné na základě výsledků bakteriální surveillance v jejím plném rozsahu zvolit optimální antibiotický režim. V praxi tento předpoklad znamená, že pro konkrétní oddělení zdravotnického zařízení a definovanou skupinu infekcí jsou monitorovány nejčastější bakteriální původci a jejich citlivost či rezistence k antimikrobním přípravkům. Tyto údaje, spolu s klinickým stavem pacienta, jsou nutným východiskem pro předpokladem iniciální antibiotické léčby.

Problém vývoje bakteriální rezistence je aktuální i ve veterinární medicíně. Podobně jako v humánní oblasti je důležitou příčinou aplikace antibiotik. Aarestrup udává, že více jak polovina celkové světové spotřeby antimikrobních přípravků se používá v chovech hospodářských zvířat, kde jsou používány nejen k terapii a prevenci bakteriálních infekcí, ale i jako růstové stimulanty (1). Přes skutečnost, že u zvířat jsou často užívána jiná antibiotika než v humánní populaci, existuje mezi nimi velmi úzký vztah z důvodu možnosti vzniku zkřížené rezistence. Jako příklad lze použít vankomycin a růstový stimulant avoparcin, jehož aplikace u zvířat v minulosti vedla pravděpodobně ke vzniku a šíření vankomycin-rezistentních enterokoků. Někteří autoři uvádějí, že v chovech zvířat, kde byl avoparcin používán, byla pozorována vyšší četnost uvedených kmenů a po zákazu používání avoparcinu jejich četnost poklesla nejen u zvířat, ale i mezi lidmi v související epidemiologické jednotce (2, 10).

Výskyt bakteriálních izolátů s významnou rezistencí k antimikrobním přípravkům byl v animální

Tabulka 3. Vývoj nových antimikrobních léčiv

Typ vývoje	Nová antibiotická skupina	Výchozí antibiotická skupina	Přípravek	Zjednodušená charakteristika spektra účinku (se zřetelem na multirezistentní bakterie)
Modifikace základní molekuly již známých antibiotik	ketolidy	makrolidy	telithromycin	grampozitivní a některé gramnegativní bakterie (především původci komunitních infekcí respiračního traktu), včetně penicilin-rezistentních kmenů <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	glycylycykliny	tetracykliny	tigecyklin	grampozitivní i gramnegativní bakterie, včetně MRSA, VRE, ESBL-pozitivních enterobakterií
	cefalosporiny s účinkem na MRSA	cefalosporiny	ceftobiprol-medocartil	gramnegativní i grampozitivní bakterie, včetně MRSA
	nové generace fluorochinolonů	chinolony	gemifloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin	gramnegativní i grampozitivní bakterie, včetně penicilin-rezistentních kmenů <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	des F(6) chinolony	chinolony	garenoxacin	gramnegativní i grampozitivní bakterie (účinek je v porovnání s fluorochinolony silnější)
	2. generace glykopeptidů (lipoglykopeptidy)	glykopeptidy	oritavancin telavancin dalbavancin	rezistentní grampozitivní bakterie, včetně MRSA
	lipoglykopeptid		ramoplanin	rezistentní grampozitivní bakterie, včetně MRSA a VRE
Kombinované přípravky	streptograminy		quinupristin/dalfopristin	grampozitivní bakterie, včetně MRSA a vankomycin-rezistentních kmenů <i>Enterococcus faecium</i>
Nové originální molekuly	oxazolidinony		linezolid	grampozitivní bakterie, včetně VRE a MRSA
	lipopeptidy		daptomycin	grampozitivní bakterie, včetně VRE a MRSA

Legenda: MRSA – methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, VRE – vankomycin-rezistentní enterokoky, ESBL – širokospektré β -laktamázy AmpA

Tabulka 2. Zavedení nových antibiotik do praxe

Časové období	Nové antibiotické skupiny
30. léta	sulfonamidy
40. léta	peniciliny, aminoglykosidy
50. léta	glykopeptidy, tetracykliny, makrolidy, chloramfenikol
60. léta	linkosamidy, chinolony, streptograminy
70. léta	trimethoprim
80. léta	—
90. léta	—
první desetiletí 21. století	oxazolidinony, lipopeptidy

oblasti České republiky již opakovaně prokázán. Jako příklad lze uvést zdokumentovanou přítomnost vankomycin-rezistentních enterokoků a fluorochinolon-rezistentních kmenů *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis* ve slepičích chovech, dále pak záchyt methicilin-rezistentního kmene *Staphylococcus aureus* v chovu prasat (4, 11, 12).

Současný stav lze tedy charakterizovat jako „križi antibiotické účinnosti“ způsobené celosvětovým růstem bakteriální rezistence v humánní i animální populaci, stoupající četností multi- a panrezistentních kmenů, snižováním klinické účinnosti antimikrobních léčiv a souvisejícím selháváním léčby. Na druhé straně, bohužel, vývoj nových antimikrobních léčiv poněkud zaostává a klesá počet nových přípravků zaváděných do praxe, což dokladuje tabulka 2. Příčin omezení vývoje nových antibiotik je několik, k nejdůležitějším patří podcenění dalšího výzkumu v období, kdy byla k dispozici celá řada účinných antimikrobních léčiv, limitovaný počet cílových míst v bakteriální buňce, finanční a časová náročnost výzkumu a v neposlední řadě možný, v některých případech i velmi rychlý rozvoj odolnosti bakterií.

Možnosti řešení problému bakteriální rezistence a souvisejícího selhávání účinnosti antibiotik lze spatřovat v několika směrech:

1. snížení spotřeby antibiotik
2. zvýšení kvality používání antimikrobních přípravků, především zpřesněním jejich indikací, podáváním správných dávek, dodržováním aplikačních intervalů a celkové doby léčby
3. vývoj nových antimikrobních léčiv a jejich uplatnění v klinické praxi.

Směry vývoje nových antimikrobních léčiv lze charakterizovat modifikací základní molekuly již

známých antibiotik, kombinováním různých přípravků a zaváděním originálních antibiotik s novou chemickou strukturou. Tabulka 3 specifikuje jednotlivé směry a uvádí konkrétní antibiotické skupiny a přípravky.

Dílič výsledky byly získány za podpory výzkumného záměru MSM6198959223

doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie FNO a LF UP
Hněvotínská 3, Olomouc
e-mail: kolar@fnol.cz

Literatura

1. Aarestrup FM. Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals. *Int. J Antimicrob Agents* 1999; 12: 279–285.
2. Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med* 1997; 31: 95–112.
3. Ballou CH, Schentag JJ. Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance. Report of the national nosocomial resistance surveillance group. *Diag Microbiol Dis* 1992; 15: 37–42.
4. Bardoň J, Kolář M, Vágnerová I, Koukalová D, Čekanová L. Záchyt methicilin-rezistentního kmene *Staphylococcus aureus* u selat. *Veterinářství* 2006; 56: 622–629.
5. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53–59.
6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Papadimitriou E, Galanakis N, et al. Multidrug resistance to antimicrobials as a predominant factor influencing patient survival. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 476–481.
7. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 159–167.
8. Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB, et al. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. *Am J Med* 1981; 70: 51–58.
9. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: 867–903.
10. Klare I, Badstubner D, Konstabel C, et al. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from faecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb Drug Resist* 1999; 5: 45–52.
11. Kolář M, Bardoň J, Sauer P, et al. Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* in poultry of middle Moravia, Czech Republic. *Acta Vet Brno* 2005; 74: 249–253.
12. Kolář M, Bardoň J, Vágnerová I, et al. Occurrence of vancomycin-resistant enterococci in hens in the central region of Moravia. *Vet Med* 2000; 45: 93–97.
13. Kolář M, Urbánek K, Čekanová L. Podklady pro racionální antibiotickou léčbu komunitních bakteriálních infekcí. *Klin Farm Farmac* 2003; 17: 22–24.
14. Kolář M, Urbánek K, Látl T. Antibiotic selection pressure and development of bacterial resistance. *Intern J Antimicrob Agents* 2001; 17: 357–363.

15. Kolář M, Urbánek K, Vágnerová I, Koukalová D. The influence of antibiotic use on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Pharm Therap* 2006; 31: 67–72.
16. Kolář M, Vágnerová I, Látal T. Vliv selekčního tlaku antimikrobních preparátů na výskyt vancomycin-rezistentních enterokoků u pacientů s hematologickým onemocněním. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2001; 7: 230–234.
17. Levy SB. The antibiotic paradox: How the misuse of antibiotics destroys their curative powers. 2nd ed. Cambridge, MA, Perseus Publishing, 2002.
18. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Inf Dis* 1997; 24: 19–45.
19. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of british patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1453–1460.
20. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992; 257: 1064–1073.
21. Saier MH Jr. Bacterial diversity and the evolution of differentiation. *ASM News* 2000; 66: 337–343.
22. Shnayerson M, Plotkin MJ. The killers within. Boston, MA, Little, Brown and Co. 2002.
23. 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.
24. 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.
25. Urbášková P, et al. Předběžné výsledky surveillance rezistence tří nejčastějších bakteriálních původců respiračních infekcí k antibiotikům v České republice v roce 2000. *Zprávy CEM* 2001; 10: 117–118.
26. Urbášková P, Jakubů V, et al. Rezistence k makrolidům u druhu *Streptococcus pyogenes* v České republice v období 1996–2003. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2004; 53: 196–202.
27. Urbášková P, Macková B, Jakubů V, et al. Surveillance antibiotické rezistence invazivních izolátů *Staphylococcus aureus* v rámci EARSS. *Zprávy CEM* 2006; 15: 200–203.
28. Vergis EN, Shankar N, Chow JW, et al. Association between the presence of enterococcal virulence factors gelatinase, hemolysin, and enterococcal surface protein and mortality among patients with bacteremia due to *Enterococcus faecalis*. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 570–575.