

Rezistence k makrolidům u druhu *Streptococcus pyogenes* v České republice v období let 1996–2003

Urbášková P., Jakubů V. a Pracovní skupina pro monitorování antibiotické rezistence (PSMR)*

Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav Praha

* MUDr. P. Adamec, Plzeň; N. Bartoníková, Zlín; MUDr. M. Bártová, FTN Praha; MUDr. E. Běbrová, Kladno; MUDr. E. Bendová, FNKV Praha; MUDr. T. Bergerová, FN Plzeň; MUDr. Z. Bohunová, Liberec; MUDr. D. Burgetová, FN Brno-Bohunice; MUDr. D. Dovalová, Opava; MUDr. P. Havránek, Tábor; MUDr. B. Heinigeová, Jindřichův Hradec; MUDr. B. Horová, FN Bulovka, Praha; MUDr. M. Horníková, České Budějovice; MUDr. A. Grabowiecka, Karviná; RNDr. Eva Chmelařová, ZÚ Ostrava; MUDr. A. Jedličková, VFN Praha; MUDr. Petr Ježek, Příbram; MUDr. V. Jindrak, NNH Praha; Doc. MUDr. M. Kolář, FN Olomouc; RNDr. J. Kotalíková, Cheb; MUDr. P. Linhart, Havlíčkův Brod; MUDr. J. Miklová, Uherské Hradiště; MUDr. M. Mlynaříková, Most; RNDr. H. Nedvědová, Klatovy; MUDr. O. Nýč, FN Motol, Praha; RNDr. J. Niemczyková, Havířov; MUDr. A. Pišová, Praha; RNDr. J. Pomykal, Kolín; MUDr. E. Poustecká, Pardubice; MUDr. E. Pozlerová, FN Hradec Králové; MUDr. D. Průšová, Sternberk; MUDr. A. Sekáčová, Vsetín; MUDr. J. Scharfen, Trutnov; MUDr. H. Skáčaniová, Jihlava; MUDr. A. Steinerová, UVN Praha; PharmDr. E. Šimečková, Strakonice; MUDr. E. Štolbová, Ústí nad Labem; MUDr. V. Tomášková, Praha; MUDr. S. Zábranská, FN U sv. Anny v Brně.

Souhrn

Sledování prevalence rezistence k erytromycinu u 22 169 kmenů *S. pyogenes* v České republice v letech 1996–2003 na pozadí hrubých dat o celorepublikové spotřebě makrolidových antibiotik potvrdilo, že exponenciální vzestup rezistence pozorovaný v letech 1998–2001 kopíroval s určitým zpožděním vzestup spotřeby makrolidových antibiotik, zaznamenaný v období let 1992–1995. Nejvyšší frekvence výskytu rezistence k erytromycinu byla zjištěna v roce 2001 (16,5 %), v roce 2002 byl zaznamenán její pokles na 14,5 % a v roce 2003 na 9,1 %. Pokles rezistence následoval po předchozí stagnaci spotřeby makrolidů a jejím snížení o 17 % v roce 2002. Trendy vzestupu a poklesu makrolidové rezistence na úrovni regionů a v různých věkových kategoriích pacientů kopírovaly trendy v ČR s určitými kvantitativními rozdíly, které nebylo možno analyzovat pro absenci podrobných údajů o spotřebě antibiotik. Byla prokázána 99,5 % shoda výsledků fenotypové metody s výsledky průkazu genů pro konstitutivní, inducibilní a efluxovou rezistenci k antibiotikům ze skupiny makrolidů, linkosamidů a streptograminů (MLS_B). V roce 2001, kdy rezistence k erytromycinu v ČR kulminovala, byla většina těchto kmenů (91,2 %) rezistentních ke všem antibiotikům ze skupiny MLS_B a eflux makrolidů (zachování účinnosti linkosamidů a 16členných makrolidů) byl příčinou rezistence jen u 8,8 % kmenů. V roce 2003 klesl počet kmenů rezistentních k erytromycinu a 26,9 % z nich bylo rezistentních v důsledku efluxu makrolidů. Kmeny s konstitutivní nebo indukovanou rezistencí k MLS_B jsou téměř výlučně rezistentní také k tetracyklinu, bacitracinu nebo k oběma těmto antibiotikům citlivých. Rezistence *S. pyogenes* k bacitracinu vylučuje nadále používat disk s tímto antibiotikem k předběžné identifikaci.

Klíčová slova: *S. pyogenes* – makrolidová antibiotika – rezistence.

Summary

Urbášková P., Jakubů V. and Working Group on Antibiotic Resistance Monitoring: Resistance to macrolides in the species *Streptococcus pyogenes* in the Czech Republic in 1996–2003

The study of the prevalence of erythromycin resistance in 22 169 *S. pyogenes* strains in the Czech Republic in 1996–2003 on the background of rough data on the nationwide consumption of macrolide antibiotics confirmed that the exponential growth of resistance observed in 1998–2001 copied with a delay the rise in macrolide antibiotic consumption recorded in 1992–1995. The highest frequency of erythromycin resistance was found in 2001 (16.5 %) with a subsequent decrease to 14.5 % in 2002 and to 9.1 % in 2003. The drop in resistance followed the stagnation in macrolide consumption and its decrease by 17 % in 2002. Upward and downward trends in macrolide resistance in different

regions and age groups copied the nationwide trends with some quantitative differences that could not be analyzed in view of the lack of detailed data on antibiotic consumption. A 99.5 % concordance was found between the results of the phenotypic method and those of detection of genes coding for constitutive, inducible and efflux resistance to macrolide-lincosamide-streptogramin_B (MLS_B) antibiotics. In 2001 when the highest erythromycin resistance was recorded in the Czech Republic, most of the tested strains (91.2 %) showed resistance to all MLS_B antibiotics, with macrolide efflux (susceptibility to lincosamides and 16-membered macrolides was conserved) being implicated in resistance of 8.8 % of the strains only. In 2003, the number of erythromycin resistant strains decreased and the resistance mechanism was ascribed to macrolide efflux in 26.8 % of them. Almost all of the strains with constitutive or induced MLS_B resistance are also resistant to either tetracycline or bacitracin or both. In the light of *S. pyogenes* resistance to bacitracin, the bacitracin disk is not usable in preliminary identification any more.

Key words: *S. pyogenes* – macrolide antibiotics – resistance.

Streptococcus pyogenes (streptokok skupiny A), hlavní původce bakteriální tonzilofaryngitidy, může být také příčinou infekcí ran a závažných invazivních infekcí s vysokou letalitou. Kmeny *S. pyogenes* jsou stále citlivé k penicilinu (8), který je lékem volby těchto infekcí (3, 6). U pacientů přecitlivělých k penicilinu jsou alternativními léky makrolidy (16), případně linkosamidy (3, 16), které spolu se streptograminem_B patří do skupiny antibiotik označené jako MLS_B (dále jen MLS_B). MLS_B zahrnuje antibiotika s podobným mechanismem (tudíž také spektrem) účinku na bakterie.

Rezistence streptokoků k MLS_B je nejčastěji řízena geny *erm*, případně *mef*. Geny *erm* determinují produkci ribozomální metylázy, která inhibuje všechny 14-, 15- a 16členné makrolidy, azalidy a streptogramin_B. Geny *mef* řídí eflux 14- a 15členných makrolidů a azalidů, nikoli však linkosamidů a streptograminu (9).

V České republice (ČR) se kmeny *S. pyogenes* rezistentní k erytromycinu, pokládánému za „class drug“ pro MLS_B, vyskytovaly počátkem devadesátých let minulého století zcela výjimečně, postupem času byl však pozorován jejich zvýšený výskyt. V roce 1996 byla proto zahájena pravidelná surveillance rezistence k erytromycinu u *S. pyogenes*. V roce 1996 a 1997 byla zjištěna rezistence k erytromycinu u 3,7 %, resp. 3,3 % kmenů, v roce 1998 byl zaznamenán dvojnásobný (7,3 %) a v roce 1999 trojnásobný (12,5 %) vzestup průměrné rezistence s velkými lokálními rozdíly ve spádových oblastech jednotlivých laboratoří (18). Podobný trend byl pozorován již koncem 70. let v Japonsku (10), v Evropě počátkem 90. let ve Finsku (13), v Itálii (4) a posléze také v dalších zemích, vždy po předchozím zvýšení spotřeby makrolidových antibiotik (5, 12). Vzhledem k tomu, že v lokalitách se srovnatelnou spotřebou antibiotik mohou být rozdíly ve frekvenci výskytu rezistentních kmenů určitého druhu způsobeny odlišnou epidemiologickou situací, kvalitou používání antibiotik, přítomností protilátek proti invazivním sérotypům v populaci obyvatel a mnoha dalšími faktory (1), je nutno získat po-

drobná objektivní data, shromážděná a analyzovaná standardním způsobem.

Cílem této práce bylo u kmenů *S. pyogenes* izolovaných v ČR v období let 1996–2003

1. posoudit stav a dlouhodobé trendy rezistence ve vztahu se spotřebou makrolidů,
2. zjistit dynamiku výskytu fenotypů makrolidové rezistence,
3. vyšetřit vztah mezi genotypem makrolidové rezistence a rezistencí k některým dalším antibiotikům.

Materiál a metody

Zúčastněné laboratoře. Řešení projektu vyžadovalo spolupráci se členy Pracovní skupiny pro monitorování rezistence (PSMR), kteří se od roku 1996 účastní surveillance antibiotické rezistence bakterií ve spolupráci s Národní referenční laboratoří pro antibiotika (NRL/ATB SZU). Tyto laboratoře shromažďovaly v průběhu tří měsíců části podzimní respirační sezony (říjen–prosinec) po dobu osmi let (1996–2003) základní demografické údaje o pacientech s infekcí způsobenou *S. pyogenes* a o citlivosti těchto izolátů k antibiotikům vyšetřením jednotným postupem stanoveným NRL/ATB. Údaje byly do databáze zaznamenávány konsekutivně, opakované izoláty od stejných pacientů byly vyloučeny. V NRL/ATB byly údaje elektronicky shromažďovány a vyhodnoceny.

Bakterie. Laboratoře zasílaly izoláty *S. pyogenes* rezistentní k makrolidům do NRL/ATB, kde byly reidentifikovány. Kolonie, které na krevním agaru jevíly morfologii charakteristickou pro beta-hemolytické streptokoky, byly identifikovány pomocí soupravy Slidex Strepto A (Biomérieux). Ověřené kmeny byly uchovávány při -70 °C v tryptosovém-sojovém bujónu s 10% glycerolem a 40 % koňského séra. Před použitím byly vyočkovány na agar s 5 % ovčí krve a po inkubaci (v 5 % CO₂ přes noc při 36 °C) ještě jednou stejným způsobem přeočkovány.

Vyšetření citlivosti k antibiotikům. U 2232 kmenů zaslaných do NRL/ATB v období 1999–2003 byla mikrometodou stanovena minimální inhibiční koncentrace (MIC) antibiotik podle postupu doporučeného pro vyšetření citlivosti pneumokoků (19). Rozmezí vyšetřovaných koncentrací erytromycinu, klindamycinu a tetracyklinu, v ředění dvojnásobnou geometrickou radou, bylo 0,25–32 mg/l. Kvalita každé série vyšetření byla kontrolována kmenem *S. pneumoniae* CNCTC 4501 z České národní sbírky typových kultur (kopie *S. pneumoniae* ATCC 49219). Citlivost k bacitracinu byla vyšetřena diskovou difúzní metodou (obsah disku 0,05 µg). K hodnocení výsledků vyšetření MIC antibiotik a jejich interpretaci byla použita kritéria NCCLS 2004 pro

Tab. 1. Genotypy rezistence k antibiotikům skupiny MLS_B a odpovídající fenotypy a jejich interpretace u streptokoků (9)

Table 1. MLS_B resistance genotypes, phenotypes and interpretation

Genotyp	Fenotyp	Interpretace
<i>ermA</i>	iMLS	Rezistence k 14-, 15- a 16členným makrolidům, azalidům, linkosamidům a streptograminům
<i>ermB</i>	cMLS	
<i>mecA</i>	M	Rezistence ke 14- a 15členným makrolidům

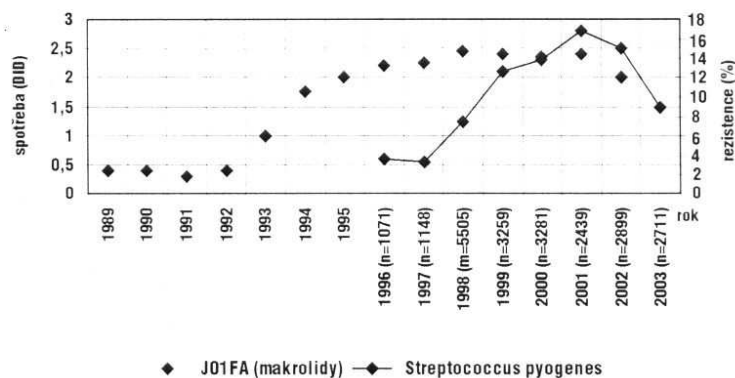
streptokoky jiné než *S. pneumoniae*. Podle těchto kritérií jsou za citlivé považovány kmeny inhibované MIC erytromycinu a klindamycinu $\leq 0,25$ mg/l a tetracyklinu 2 mg/l (11). Za rezistentní k bacitracinu byly považovány kmeny nevytvářející žádnou inhibiční zónu kolem disku.

Fenotyp a genotyp makrolidové rezistence. Fenotypu rezistence k MLS_B byl vyšetřen doporučenou metodou (double disc method) (14) v naší vlastní modifikaci zahrnující také disk se 16členným makrolidem (7).

Podle charakteru a deformace vytvářených inhibičních zón byly rozlišeny kmeny s konstitutivní (cMLS_B), indukční (iMLS_B) a efluxem (M) způsobenou rezistencí k MLS_B. Touto metodou bylo vyšetřeno všech 2232 kmenů. Ze souboru 915 kmenů rezistentních k erytromycinu z období let 2001–2002 bylo vybráno 198 izolátů reprezentujících geograficky odlišné oblasti ČR, tj. zhruba 20 % kmenů izolovaných v tomto období. U těchto kmenů byla amplifikační metodou se specifickými primery vyšetřena příčina makrolidové rezistence. Přítomnost genu *ermA* a *ermB* odpovědných za rezistenci v důsledku metylace 23S rRNA nebo genu *mecA* řídícího aktivní transport antibiotika ven z buňky byla prokazována metodou PCR (15). Genotypy rezistence k MLS_B, jim odpovídající fenotypy a jejich interpretace u streptokoků jsou v tabulce 1.

Výsledky

1. Makrolidová rezistence *S. pyogenes* a spotřeba antibiotik v ČR



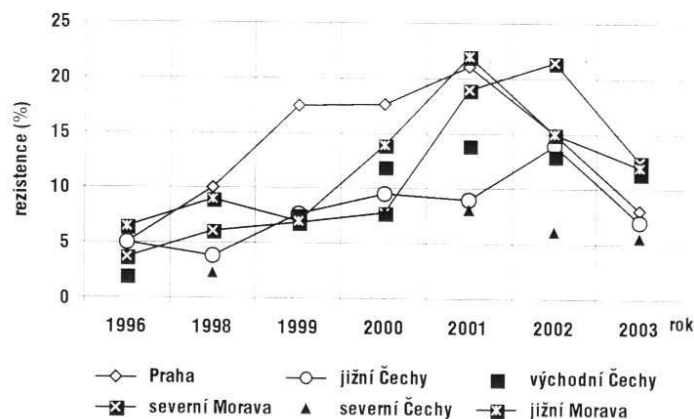
Graf 1. Spotřeba makrolidových antibiotik v letech 1989–2002 (5) a rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu v ČR v letech 1996–2003. Čísla v závorkách udávají počet vyšetřených kmenů

Fig. 1. Consumption of macrolide antibiotics in 1989–2002 and *S. pyogenes* resistance to erythromycin in the Czech Republic in 1996–2003. The figures in brackets indicate the numbers of tested strains

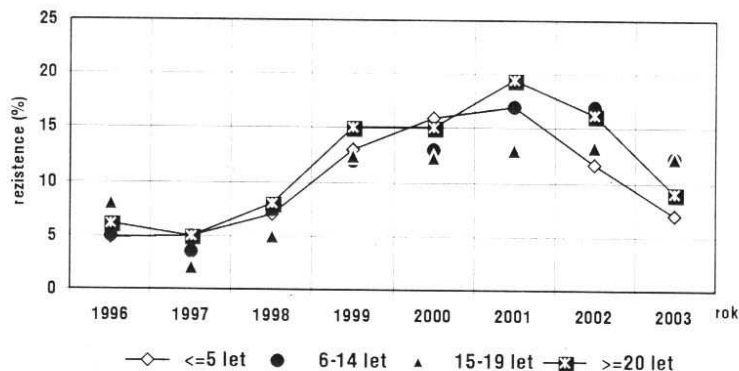
Prevalence průměrné makrolidové rezistence u 22 169 kmenů *S. pyogenes* izolovaných v období osmi let (1996–2003) je v grafu 1. Graf udává také spotřebu makrolidových antibiotik v období let 1989–2002, která po dlouhodobé stagnaci oscilující kolem 0,3 DID (definovaná denní dávka na 1000 obyvatel/den) po roce 1993 několikanásobně vzrostla s maximem 2,45 DID v roce 1998. Spotřeba v letech 1999–2001 opět stagnovala a v roce 2002 dokonce poklesla o 17 % proti předchozímu období (graf 1) (5). Od roku 1998, čili za pět let po prudkém vzestupu spotřeby makrolidů, byl zaznamenán také rychlý vzestup rezistence *S. pyogenes* k makrolidům, ze 3,6 % v roce 1996 na 16,5 % v roce 2001. Poté začala rezistence klesat až na 9,1 % v roce 2003.

Graf 2 ilustruje dynamiku vývoje makrolidové rezistence *S. pyogenes* v jednotlivých regionech ČR, ustavených ad hoc na geografickém principu (regiony střední a západní Čechy nejsou zahrnuty pro nepravidelnou spolupráci laboratorní v jednotlivých letech studie). Průběh křivky makrolidové rezistence kopíruje ve všech sledovaných regionech průměrnou rezistenci v ČR, zaznamenanou v grafu 1, avšak s výraznými rozdíly mezi regiony. Například v období let 1999–2001 je rozdíl v počtu rezistentních kmenů zhruba 10 % mezi oblastí Prahy a oblastmi severních a jižních Čech. Nejvyšší frekvence výskytu rezistence byla zaznamenána v roce 2001 s výjimkou regionu severní Moravy a jižních Čech, kde počet rezistentních kmenů kulminoval o rok později.

Trendy rezistence bez ohledu na věkovou kategorii (viz graf 3) rovněž kopírují průběh křivky průměrné rezistence v ČR (graf 1). Ve všech věkových kategoriích počet rezistentních kmenů kulminoval v roce 2001 (ve věkové kategorii 15–19 let byla rezistence v roce 2002 jen o 0,5 % vyšší než



Graf 2. Trendy rezistence k erytromycinu u *S. pyogenes* v letech 1996–2003 v regionech ČR
 Fig. 2. Trends in *S. pyogenes* resistance to erythromycin in the Czech Republic in 1996–2003 by regions



Graf 3. Graf 2. Trendy rezistence k erytromycinu u *S. pyogenes* v letech 1996–2003 podle věkové kategorie pacientů
 Fig. 3. Trends in *S. pyogenes* resistance to erythromycin in the Czech Republic in 1996–2003 by patient age groups

Tab. 2. Shoda fenotypu a genotypu MLS_B rezistence v souboru 198 kmenů *S. pyogenes* s MIC erytromycinu $>0,25$ mg/l

Table 2. Concordance of MLS_B resistance phenotypes and genotypes among 198 *S. pyogenes* strains with erythromycin MIC $>0,25$ mg/l

Fenotyp rezistence	Genotyp rezistence			Shoda
	<i>ermB</i>	<i>ermA</i>	<i>mefA</i>	
eMLS	105	-	-	99,1 %
IMLS	-	57	-	100,0 %
M	-	-	35	100,0 %
Celkem	106	57	35	99,5 %

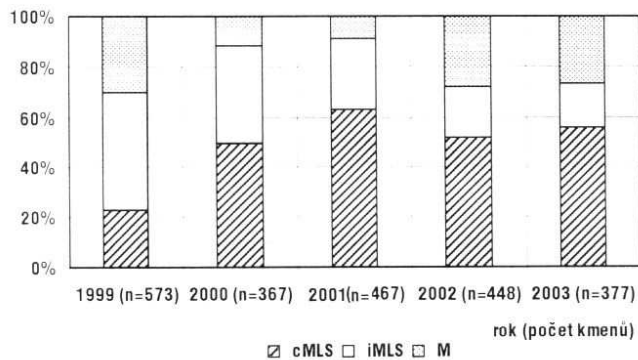
v roce 2001). U nejmladších dětí ve věku pěti a méně let a pacientů ve věku 20 let a starších bylo maximum výskytu rezistentních kmenů pozorováno v roce 2001 (16,4 %, resp. 19,5 %), v následujících dvou letech se jejich počet prudce snížil, v roce 2002 na 11,5 %, resp. 16,7 % a v roce 2003 na 6,9 %,

respektive 9,4 % (čili v obou věkových kategoriích o 10 % v průběhu dvou let).

2. Korelace genotypu a fenotypu MLS_B rezistence

Srovnání genotypu a fenotypu makrolidové rezistence bylo provedeno u 198 kmenů s MIC erytromycinu vyšší než je limitní hranice pro citlivé kmeny (0,25 mg/l), rovnoměrně vybraných z jednotlivých regionů ČR.

Celková shoda výsledků fenotypové metody s průkazem genů pro konstitutivní, indukibilní a efluxem způsobenou rezistencí MLS_B byla 99,5 % (viz tabulka 2). Geny *ermB* a *ermA* byly zjištěny u 106, respektive 57 kmenů, u zbývajících 35 kmenů byl přítomen gen *mefA*. Ze 106 kmenů s genem *erm* jevílo 105 kmenů fenotyp konstitutivní rezistence, jeden kmen se jevil jako citlivý ke klindamycinu. Z 57 kmenů s genem *ermA* vytvářelo 56 kmenů fenotyp indukované rezistence, jeden kmen vytvářel deformovanou inhibiční zónu ke spiramy-



Graf 4. Frekvence výskytu kmenů s konstitutivní (cMLS_B), indukovanou (iMLS_B) a efluxovou (M) rezistencí k antibiotikům skupiny MLS_B v souboru 2232 kmenů *S. pyogenes* rezistentních k erytromycinu

Fig. 4. Distribution of constitutive (cMLS_B), induced (iMLS_B) and efflux (M) MLS_B resistance among 2232 erythromycin-resistant *S. pyogenes* strains

cinu avšak nikoli ke klindamycinu. Tato disociace vedla k doporučení zařazovat disk se spiramycinem do rutinního vyšetřování MLS_B rezistence (11). Všechny 35 kmenů s genem *mefA* mělo odpovídající fenotyp (citlivost k linkosamidům a spiramycinu).

3. Fenotypy makrolidové rezistence v období 1999–2003

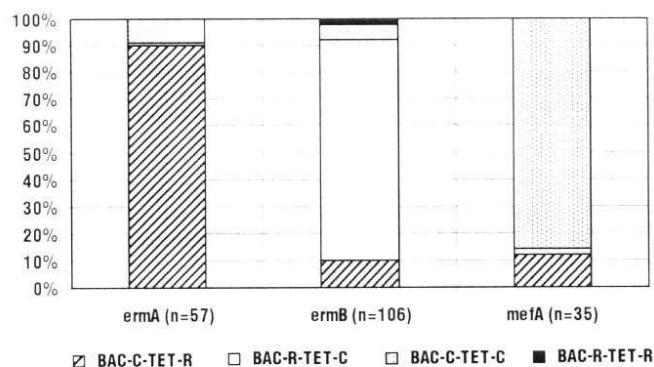
Vysoká shoda mezi genotypem a fenotypem umožnila retrospektivní analýzu výskytu typů MLS_B rezistence v ČR na souborech kmenů rezistentních k erytromycinu, vyšetřených v naší laboratoři od roku 1999 (viz graf 4). Bylo zjištěno, že konstitutivní nebo indukovaná rezistence způsobená produkcí metylázy, která shodně inaktivuje všechny MLS_B, vzrostla během tří let o zhruba 20 %, ze 70 % v roce 1999 na 91,2 % v roce 2001, v roce 2002 klesla na 73,1 % a na této úrovni setrvala i v roce 2003. Znamená to, že v roce 2001 bylo pouze necelých 10 % a v současné době je zhruba čtvrtina kmenů rezistentních k erytromycinu *in vitro* citlivých k linkosamidům a spiramycinu.

4. Genotypy MLS_B rezistence a rezistence k bacitracinu a tetracyklinu

Graf 5 ukazuje, že více než 90 % kmenů s genem *ermA* (induktivně rezistentních) bylo citlivých k bacitracinu a rezistentních k tetracyklinu. Kmeny s genem *mefA* (konstitutivně rezistentní) byly převážně rezistentní k bacitracinu a citlivé k tetracyklinu a kmeny s genem *mefA* způsobujícím eflux makrolidů byly převážně citlivé k bacitracinu i k tetracyklinu. Společná rezistence k bacitracinu i k tetracyklinu byla zjištěna v nízké frekvenci a pouze u kmenů s geny *ermA* a *ermB* (graf 5).

Diskuse

Zjištění, že křivka vzestupu a poklesu průměrné makrolidové rezistence v ČR, s určitým posunem na časové ose, kopíruje křivku celkové spotřeby makrolidových antibiotik, potvrzuje dřívější údaje o vztahu rezistence a spotřeby makrolidů z jiných zemí (4, 10, 13). Makrolidová rezistence streptokoků tudíž přímo souvisí s množstvím spotřebovávaných makrolidů a také s jejich kvalitativními parametry, neboť výrazně akcelerovala v zemích, kde byly staré makrolidy s rychlou exkrecí z makroor-



Graf 5. Prevalence rezistence k bacitracinu a k tetracyklinu podle genotypu rezistence k antibiotikům skupiny MLS_B v souboru 198 kmenů *S. pyogenes* rezistentních k erytromycinu

Vysvětlivky: BAC – bacitracin; TET – tetracyklin; C – citlivý; R – rezistentní; n – počet kmenů

Fig. 5. Prevalence rates of resistance to bacitracin and tetracycline by MLS_B resistance genotypes among 198 erythromycin-resistant *S. pyogenes* strains

Note: BAC – bacitracin; TET – tetracycline; C – susceptible; R – resistant; n – number of strains

ganismu nahrazeny jejich novějšími deriváty s dlouhodobým účinkem (2). Tato situace nastala pravděpodobně počátkem první poloviny devadesátých let minulého století i v ČR. V naší zemi však nelze provést podrobnou analýzu vztahů mezi spotřebou a rezistencí, neboť informace o spotřebě jednotlivých generických forem makrolidů (a některých dalších antibiotik) nejsou k dispozici.

Mezi jednotlivými regiony ČR byly zjištěny výrazné časové rozdíly v zahájení vzestupu a poklesu počtu rezistentních kmenů, v akceleraci a frekvenci výskytu rezistence, a podobně tomu bylo v jednotlivých věkových kategoriích pacientů. Skutečnost, že dodnes nejsou vytvořeny podmínky pro sběr údajů o spotřebě antibiotik v jednotlivých lokalitách, ve věkových skupinách pacientů a podle jejich onemocnění (diagnóz), zcela znemožňuje podrobnější rozpoznání příčin změn v trendech rezistence a získání podkladů pro časnou a kvalifikovanou intervenci vedoucí k snížení rezistence.

Kmeny rezistentní k makrolidům mají některé odlišné vlastnosti podle příčiny této rezistence.

V této práci bylo poukázáno na vztah mezi přítomností určitého genu rezistence k MLS_B a rezistencí k dalším antibiotikům. Naše předběžné výsledky molekulární analýzy však svědčí také o šíření klonů *S. pyogenes* rezistentních k makrolidům, které mají další specifické vlastnosti, jako například příslušnost k určitému T typu (přípravuje se k zveřejnění).

Z praktického hlediska je zvláště závažné zjištění, že v rozporu s předchozím doporučením (17) již nadále nelze k rozlišení beta-hemolytických streptokoků používat disk s nízkým obsahem bacitracinu, neboť k tomuto antibiotiku jsou rezistentní téměř 2/3 kmenů rezistentní k erytromycinu.

Průkaz genů rezistence, který se obecně považuje za zlatý standard, je časově náročný a ekonomicky nákladný. Skutečnost, že jsme potvrdili vysokou shodu průkazu genotypu pomocí PCR a fenotypu pomocí rutinní diskové difuzní metody v předepsaném uspořádání (11, 14) umožňuje mikrobiologickým laboratorům, za dodržení předepsaných podmínek, rutinně rozpoznávat pravděpodobnou příčinu rezistence k erytromycinu u streptokoků.

Údaje o prevalenci a trendech antibiotické rezistence v ČR, včetně vzestupu makrolidové rezistence u *S. pyogenes*, byly jedním z důležitých argumentů pro ustavení Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP v roce 1999 a Komise pro Národní program antibiotické politiky na MZ ČR v roce 2003. Hlavním cílem těchto pracovních skupin, sdružujících experty z mnoha lékařských oborů a řízení zdravotnictví, je zkvalitnit používání antibiotik a snížit antibiotickou rezistenci bakterií, která patří k významným nežádoucím účinkům antibiotik. Aktivita byla v první fázi zaměřena na praktické lékaře formou nezávislých kurzů a před-

nášek, poskytování objektivních informací o epidemiologickém riziku antibiotické rezistence a možnostech její limitace volbou a způsobem léčby infekcí ve všech oblastech ČR (3, 6, 16).

Pravděpodobně v důsledku pozitivních změn v preskripčních zvyklostech části lékařů je u *S. pyogenes*, po kulminaci rezistence k makrolidům v roce 2001, pozorován od roku 2002 její poměrně prudký pokles.

Závěr

Rezistence S. pyogenes k erytromycinu

a) exponenciálně rostla až do roku 2001, kdy dosáhla 16,5 %, v roce 2002 byl zaznamenán první mírný pokles na 14,9 % a v roce 2003 další snížení na 9,1 %,

b) úzce koreluje s trendy vzestupu, stagnace a snížení spotřeby makrolidových antibiotik s časovým posunem v rozmezí 3–5 let,

c) je způsobena zhruba v 80 % produkcí ribozomální metylázy, u zbývajících počtu kmenů efluxem 14- a 15členných makrolidů,

d) genotypové a fenotypové metody průkazu makrolidové rezistence spolu vysoce korelují,

e) s genotypem makrolidové rezistence koreluje specifická rezistence k dalším antibiotikům (tetracyklinu a bacitracinu),

f) bacitracin k odlišení kmenů *S. pyogenes* od streptokoků z jiných skupin již v ČR nelze používat, neboť 2/3 kmenů rezistentních k erytromycinu jsou současně rezistentní k bacitracinu,

g) shoda výsledků metod genotypových a fenotypových umožňuje rutinní laboratorní vyšetřit fenotyp makrolidové rezistence a poskytnout bezpečné podklady pro použití této skupiny antibiotik.

Tato práce byla částečně podpořena grantem NI/6799-3 IGA MZd ČR (Analýza příčin vzniku a šíření rezistence k antibiotikům u Streptococcus pyogenes v České republice).

Literatura

1. Baquero, F., Baquero-Artigao, G., Cantón, R., Garcia-Rey, C. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob. Chemother., 2002, 50 (Suppl S2), s. 27–37.
2. Baquero, F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? J. Chemother., 1999, 11 (Suppl 1), s. 35–43.
3. Běbrová, E., Jindrák, V., Kolář, M., Marešová, V., Urbášková, P. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu respiračních infekcí v primární péči. Prakt. Lek., 2003, 83, s. 502–515.

4. Cornaglia, G., Ligozzi, M., Mazzariol, A. et al. Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *Streptococcus pyogenes* in Italy, 1993–1995. *Emerging Dis.*, 1996, 2, s. 339–342.
5. Dvořák, P., Urbášková, P., Štika, L., Macková, B., Bíba, V. Používání antibiotik v ambulantní péči v České republice. *Prakt. Lék.*, 2004; (v tisku).
6. Hoza, J., Jindrák, V., Marešová, V., Nýč, O. et al. Konsensus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika. *Prakt. Lék.*, 2002, 82, s. 247–306.
7. http://www.szu.cz/cem/metody/stpy/metoda_stpy.htm
8. Jelínková, J., Urbášková, P., Motlová, J., Jelínek, J. Sensitivity of *Streptococcus pyogenes* to penicillin over a period of forty years. *J. Chemother.* 1993, 5(Suppl 1), s. 297–298.
9. Leclercq, R., Courvalin, P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991, 35, s. 1267–1272.
10. Maruyama, S., Yoshioka, H., Fujita, K. et al. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, s. 1143–1145.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fourteenth informational supplement. NCCLS document M100-S14. USA: 2004. 61 s.
12. Opinion of the Economic and Social Committee on the „Resistance to antibiotics as a threat to public health”. *Official Journal of the European Communities*, 28. 12. 1998.
13. Seppälä, H., Nissinen, A., Jarvinen, H. et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, s. 292–297.
14. Seppälä, H., Nissinen, A., Yu, Q., Huovinen, P. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 32, s. 885–891.
15. Sutcliffe, J., Grebe, T., Tait-Kamradt, A., Wondrack, L. Detection of erythromycin-resistant determinants by PCR. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, 40, s. 2562–2566.
16. Urbášková, P., Marešová, V., Jindrák, V., Nýč, O. et al. Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika. *Prakt. Lék.*, 2003, 83, 563–571.
17. Urbášková, P., Motlová, J., Beneš, O., Jelínková, J. Odlišení streptokoků serologické skupiny A od skupiny C a G pomocí disků s různým obsahem bacitracinu. *Epidemiol. mikrobiol. imunol.*, 1993, 42, s. 76–77.
18. Urbášková, P. Pracovní skupina pro monitorování rezistence bakteriálních respiračních patogenů v ČR. Vzestup rezistence *Streptococcus pyogenes* k makrolidovým antibiotikům v České republice. *Prakt. Lék.*, 1999, 79, s. 636–640.
19. Urbášková, P. Rezistence bakterií k antibiotikům. *Vybrané metody*. ISBN 80-238-3106-2. Praha: TRIOS, 1998. 53 s.

RNDr. P. Urbášková
Státní zdravotní ústav – NRL pro antibiotiku
Šrobárova 48
100 42 Praha 10