

# Vzestup rezistence *Streptococcus pyogenes* k makrolidovým antibiotikům v České republice

URBÁŠKOVÁ P.

Pracovní skupina pro monitorování rezistence bakteriálních respiračních patogenů v ČR\*

Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Centrum mikrobiologie a epidemiologie, vedoucí doc. MUDr. B. Kříž, CSc.,  
Státní zdravotní ústav, Praha

\*N. Bartoníková (OKM Zlín), M. Bártová (OKM Thomayerova nemocnice Praha), E. Bendová (FN KV Praha), T. Bergerová (FN Plzeň), Z. Bohunová (AS Liberec), D. Burgetová (FN Brno-Bohunice), V. Bulíček (OKM Most), L. Buryšková (Laboratoř mikrobiologie Brno), M. Dovalová (AS Opava), A. Grabowicka (HS Karviná), M. Hatala (IKEM Praha), P. Havránek (OKM Tábor), B. Horová (FN Bulovka Praha), M. Horníková (AS České Budějovice), E. Chmelařová (KHS Ostrava), A. Jedličková (VFN Praha), P. Ježek (OKM Příbram), V. Jindrák (Nemocnice Na Homolce Praha), M. Kolář (FN Olomouc), M. Kotalíková (HS Cheb), O. Lochmann (FN Motol Praha), J. Niemczykova (AS Havířov), J. Plachká (AeskuLab Praha), E. Píšová (HS Praha), J. Pomykal (OKM Kolín), L. Poustecká (OKM Pardubice), E. Pozlerová (AD FN Hradec Králové), V. Tomášková (Laboratoř klinické mikrobiologie Praha), A. Sekáčová (OLM Vsetín), H. Skáčaniová (OKM Jihlava), A. Steinerová (KlinLab Praha), E. Šimečková (OKM Strakonice), J. Stehlík (AS Masarykova nemocnice Ústí nad Labem), B. Šturma (OKM Chomutov), S. Zábranská (FN U Sv. Anny Brno).

## SOUHRN

Surveillance rezistence *S. pyogenes* ve třech časově omezených obdobích (říjen-prosinec 1996, říjen-prosinec 1997 a říjen 1998 - leden 1999) prokázala dvojnásobný vzestup průměrné rezistence k erytromycinu (a k ostatním makrolidům) v České republice z 3,7 % v roce 1996 na 7,3 % v posledním období. Ve všech třech sledovaných obdobích je nejvyšší a vzrůstající průměrná rezistence v oblasti Prahy (5,6 %, 5,1 %, 9,8 %) a jižní Moravy (5,1 %, 4,5 %, 9,1 %), nejvyšší vzestup rezistence z 1,5 % v prvním období na 9,1 % v posledním období je pozorován v oblasti východních Čech. V posledním období byly ve spádových oblastech 34 mikrobiologických laboratořích zaznamenány velké lokální rozdíly ve frekvenci rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu od 0 % do 23,3 %, pět z 11 pražských laboratořích zjistilo rezistenci v rozmezí 14,5 - 23,3 %. V sledovaném období let 1997 a 1998-1999 byla pozorována vyšší rezistence k erytromycinu u kmenů izolovaných ze vzorků hnisu při celulitidě (7,3 % a 10 %) než u kmenů izolovaných z krku při tonzilitidě (2,7 % a 7,3 %).

Předložené výsledky dokládají nezbytnost aktivní surveillance rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu a omezení preskripce makrolidů pouze na případy, ve kterých mají plně zdůvodněné oprávnění.

Klíčová slova: *Streptococcus pyogenes* - makrolidová antibiotika - rezistence.

## SUMMARY

Urbášková P. and Working group for monitoring resistance of bacterial respiratory pathogens in the Czech Republic: Increased Resistance of *Streptococcus Pyogenes* to Macrolide Antibiotics in the Czech Republic

Surveillance of the resistance of *S. pyogenes* in three defined periods (October-December 1996, October-December 1997 and October 1998 - January 1999) revealed a double increase of the mean resistance to erythromycin (and other macrolides) in the Czech Republic from 3.7% in 1996 to 7.3% during the recent period. In all three investigated periods the highest and increasing mean resistance is in the Prague area (5.6%, 5.1%, 9.8%) and in southern Moravia (5.1%, 4.5%, 9.1%). The greatest increase of resistance from 1.5% during the first period to 9.1% during the last period was observed in the area of eastern Bohemia. Recently in catchment areas of 34 microbiological laboratories major local differences were observed in the resistance rate of *S. pyogenes* to erythromycin from 0% to 23.3%. Five of 11 Prague laboratories found a resistance within the range of 14.5% to 23.3%. During the investigation period in 1997 and 1998-1999 a higher resistance to erythromycin was observed in strains, isolated from pus samples from cellulitis (7.3% and 10%) than in strains isolated from the throat during tonsillitis (2.7% and 7.3%).

The submitted results provide evidence that active surveillance of *S. pyogenes* resistance to erythromycin is essential and that prescription of macrolides should be restricted to cases where their use is fully justified.

Key words: *Streptococcus pyogenes* - macrolide antibiotics - resistance.

O.

Prakt. Lék., 79, 1999, No. 11, p. 636-640.

*S. pyogenes* (streptokok ze skupiny A) je hlavní příčinou bakteriální tonzilofaryngitidy (22). Incidence tohoto onemocnění dlouhodobě zůstává prakticky na stejné úrovni, v poslední době se však zvyšuje počet závažných a komplikovaných infekcí způsobených *S. pyogenes*, jako je nekrotizující fasciitida, sepse nebo streptokokový toxický syndrom (11). V preantibiotickém období byla úmrtnost na závažné streptokokové infekce vysoká. Na konci minulého století umírala až třetina dětí se spalou a snížení mortality přineslo zavedení sulfonamidů, ke kterým však většina kmenů *S. pyogenes* velmi rychle vyvinula rezistenci (11). Zásadní obrat přinesl penicilin, který je doposud lékem volby pro léčbu a prevenci infekcí způsobených *S. pyogenes* pro svou vysokou účinnost, nulovou rezistenci, nízký výskyt nežádoucích účinků a nízké náklady (4, 5). Ve studii provedené v České republice (ČR) v roce 1997 však bylo zjištěno, že pouze třetina pacientů s tonzilofaryngitidou je léčena penicilinem, ostatním jsou podávána mnohem dražší antibiotika s nepřiměřeně širokým spektrem účinku (aminopeniciliny s inhibitory  $\beta$ -laktamázy, cefalosporiny, makrolidy, azalidy) nebo chinolonová antibiotika, zcela nevhodná pro léčbu streptokokových infekcí (3).

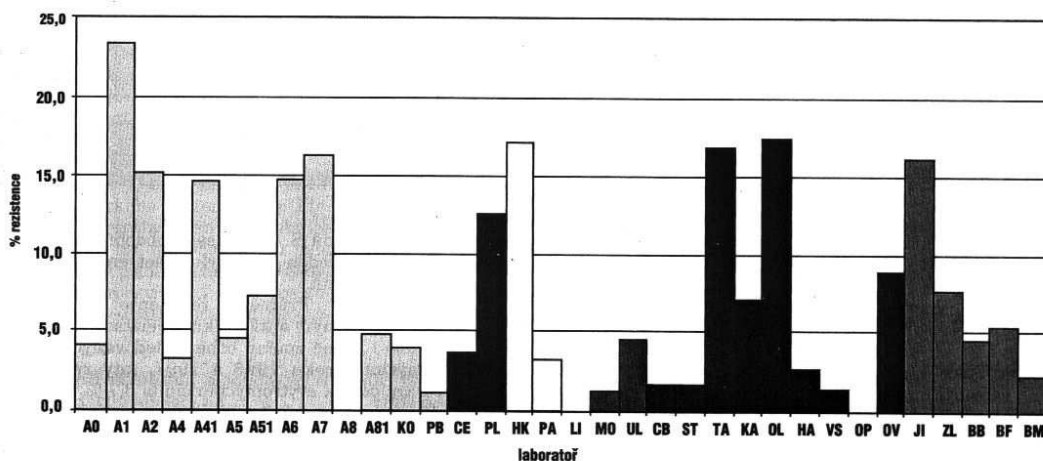
V současné době neexistuje účinná vakcína ani jiná metoda omezující vznik a šíření infekcí způsobených *S. pyogenes* s výjimkou podání penicilinu nebo makrolidů u pacientů přecitlivělých k penicilinu (4). Proto je v ČR věnována dlouhodobá pozornost stavu citlivosti *S. pyogenes* k těmto antibiotikům. Bylo zjištěno, že v průběhu 40 let se kvantitativní citlivost k penicilinu nezměnila a všechny vyšetřované kmeny byly inhibovány koncentrací  $\leq 0,032$  mg/l (9). V souboru 300 kmenů *S. pyogenes* izolovaných v rozmezí let 1985-1988 byl pouze jeden kmen (0,3%) rezistentní k erytromycinu (nepublikované údaje Národní referenční laboratoře - NRL - pro antibiotika). V roce 1996 zahájila NRL pro antibiotika ve spolupráci s mikrobiologickými laboratořemi lokalizovanými v osmi oblastech České republiky pravidelné sledování rezistence *S. pyogenes*. Průměrná rezistence k erytromycinu v České republice v období říjen-prosinec let 1996 a 1997 nepřesáhla 3,7 % (27), avšak v průběhu roku 1998 zaznamenaly některé mikrobiologické laboratoře nápadné zvýšení počtu rezistentních kmenů. Tato práce předkládá výsledky sledování trendů rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu v osmi geograficky odlišných oblastech ČR a srovnává rezistenci zjištěnou ve spádových oblastech mikrobiologických laboratořích.

TAB. 1. Průměrná rezistence *S. pyogenes* k vybraným antibiotikům v České republice ve třech sledovaných obdobích

Období	Počet laboratoří	Počet kmenů	Rezistence (%)		
			Erytromycin	Klindamycin	Tetracyklin
říjen-prosinec 1996	19	1071	3,7	2,5	29,5
říjen-prosinec 1997	13	1251	3,3	2,0	32,9
říjen 1998 - leden 1999	34	5505	7,3	4,5	24,2

TAB. 2. Rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu v oblastech České republiky

Oblast	říjen-prosinec 1996			říjen-prosinec 1997			říjen 1998 - leden 1999		
	Počet laboratoří	Počet kmenů	Rezistence (%)	Počet laboratoří	Počet kmenů	Rezistence (%)	Počet laboratoří	Počet kmenů	Rezistence (%)
Praha	4	333	5,9	3	311	5,1	11	1	9,8
střední Čechy	1	34	2,9	-	-	-	2	188	2,1
západní Čechy	2	134	1,5	1	20	5,6	2	146	8,9
východní Čechy	1	134	1,5	1	185	1,1	2	365	9,6
severní Čechy	3	73	4,1	2	233	4,3	3	223	2,2
jižní Čechy	2	129	4,7	1	149	2,7	3	666	3,6
severní Morava	3	203	3,4	2	221	2,7	6	1447	5,5
jižní Morava	3	31	5,1	3	132	4,5	5	528	9,1
celkem	19	1071	3,7	13	1251	3,3	34	5505	7,3



Legenda ke grafu 1.

Oblast ČR	laboratoř
Praha	A0-A8
střední Čechy	KO, PB
západní Čechy	CE, PL
východní Čechy	HK, PA

Oblast ČR	laboratoř
severní Čechy	KO, UL
jižní Čechy	CB, ST, TA
severní Morava	KA, OL, HA, VS, OP, OV
jižní Morava	JI, ZL, BB, BF, BM

GRAF 1. Rezistence k erytromycinu u *S. pyogenes* ve spádových oblastech 34 laboratoří z osmi oblastí ČR v období říjen 1998 - leden 1999

### Soubor vyšetřených a metodika

Laboratoře a uspořádání studie.  
V období tří měsíců (říjen-prosinec)

roku 1996, 1997 a 1998 a v lednu 1999 zaznamenávaly zúčastněné mikrobiologické laboratoře do jednotných protokolů poskytnutých NRL výsledky vyšetření citlivosti *S. pyogenes* k vyžadovaným antibiotikům, včetně základních

údajů o pacientech, od nichž byly kmeny izolovány. Lokalizace laboratoří umožnila sběr geograficky reprezentativních údajů z 8 oblastí České republiky (Praha, střední, západní, severní a jižní Čechy, severní a jižní Morava).

TAB. 3. Rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu podle věku pacientů

Věk (roky)	říjen-prosinec 1996		říjen-prosinec 1997		říjen 1998 - leden 1999	
	Počet kmenů	Rezistence (%)	Počet kmenů	Rezistence (%)	Počet kmenů	Rezistence (%)
< = 2	29	0,0	26	3,8	112	5,4
3-5	163	3,1	199	2,5	669	7,0
6-14	529	3,2	642	3,4	2724	7,4
15-19	170	2,9	120	1,7	585	5,3
20-64	162	3,7	238	3,8	1316	8,0
> = 65	18	5,5	26	7,7	96	9,4

TAB. 4. Rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu v komunitě a v nemocnicích

Původ	říjen-prosinec 1996		říjen-prosinec 1997		říjen 1998 - leden 1999	
	Počet kmenů	Rezistence (%)	Počet kmenů	Rezistence (%)	Počet kmenů	Rezistence (%)
komunita	1041	3,7	1160	3,1	4895	7,2
nemocnice	30	6,6	91	7,8	609	7,9

TAB. 5. Rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu podle druhu některých vzorků

Vzorek	říjen-prosinec 1996		říjen-prosinec 1997		říjen 1998 - leden 1999	
	Počet kmenů	Rezistence (%)	Počet kmenů	Rezistence (%)	Počet kmenů	Rezistence (%)
hnis*	14	0,0	41	7,3	80	10,0
krev	N	N	N	N	10	0,0
sputum	N	N	N	N	34	12,8
aspirát z ucha	N	N	20	5,0	180	5,6
výtěr z krku	1019	3,4	1137	2,9	4895	7,3
výtěr z nosu	31	3,2	50	8,0	96	5,2

Legenda k tabulce 5.

N: nezhodnoceno pro nedostatečný počet kmenů (&lt; 10)

\* celulitida

Laboratoře zaslaly průběžně do NRL vyplněné protokoly a vyžádané kmeny k dalšímu vyšetření.

**Bakterie.** Vzorky infekčního materiálu pacientů byly očkované na krevní agar s 5% ovčí krví a jejich kultivace a identifikace *S. pyogenes* byla prováděna podle rutinního postupu dané laboratoře. Příslušné údaje byly zaznamenávány u všech kmenů *S. pyogenes*, izolovaných v dané laboratoři z různých vzorků klinického materiálu následovně po sobě (konsekutivně). Od jednoho pacienta byl do studie zařazen pouze jeden izolát *S. pyogenes*.

**Vyšetření citlivosti k antibiotikům.** Zúčastněné laboratoře vyšetřovaly citlivost k antibiotikům difúzní diskovou metodou s disky o obsahu 15 µg erytromycinu a 30 µg tetracyklinu a do protokolů zaznamenávaly průměry inhibičních zón vytvořené kolem disků s antibiotiky vyšetřovanými kmeny a kontrolním kmenem *S. pneumoniae* ATCC 49619. Kmeny, které vytvářely kolem disku s erytromycinem inhibiční zónu < 21 mm, byly zaslány do NRL. V NRL byla na Mueller Hinton agaru

Oxoid s 5% ovčí krví vyšetřena citlivost k penicilinu, erytromycinu, klindamycinu a tetracyklinu diskovou difúzní metodou a agarovou diluční metodou (26). Disková difúzní metoda byla uspořádána tak, že disky s obsahem 15 µg erytromycinu a 2 µg klindamycinu byly umístěny ve vzdálenosti 2 cm od středu disku pro vyšetření fenotypu rezistence (18).

**Kvalita údajů poskytnutých laboratořemi.** Vysoká spolehlivost údajů je ověřena externím hodnocením kvality (EHK). Podle výsledků EHK správně identifikuje a vyšetřuje citlivost k antibiotikům u *S. pyogenes* 99 % ze 105 mikrobiologických laboratoří ČR (16).

**Zpracování dat.** V NRL pro antibiotika byly údaje z protokolů zaznamenány do databázového souboru a vyhodnoceny programem EpiInfo6.

### Výsledky

Ve sledovaném období tří měsíců (říjen až prosinec) roku 1996 a 1997 bylo vyšetřeno 1071, respektive 1251 kme-

nů *S. pyogenes*, v období říjen 1988 - leden 1999 bylo vyšetřeno 5505 kmenů.

Průměrná rezistence k vyšetřovaným antibiotikům neukazuje významné změny během sledovaných období roku 1996 a 1997, kdy rezistence k erytromycinu činila 3,7 %, respektive 3,3 %, ke klindamycinu 2,5 %, respektive 2,0 % a k tetracyklinu 29,5 %, respektive 32,9 %. V období říjen 1998 - leden 1999 však vzrostla průměrná rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu na 7,3 % a ke klindamycinu na 4,5 %, čili více než dvojnásobně ve srovnání se stejným obdobím v roce 1996 a 1997 (tabulka 1).

Ještě výraznější vzestup rezistence k erytromycinu byl zaznamenán v některých oblastech České republiky (tabulka 2). Ve sledovaném období roku 1996 a 1997 byla zaznamenána rezistence převyšující 5 % pouze v oblasti Prahy (5,9 % v roce 1996 a 5,1 % v roce 1997). V roce 1998 přesáhla rezistence k erytromycinu 5 % již v pěti z osmi oblastí ČR, z toho ve třech případech přesáhla 9 % (9,8 % v oblasti Prahy,



9,6 % ve východních Čechách a 9,1 % na jižní Moravě). Nejvýraznější vzestup rezistence byl zaznamenán v oblasti východních Čech z  $\leq 1,5$  % před rokem 1998 na 9,6 % v období říjen 1998 - leden 1999. V oblasti středních, severních a jižních Čech se sice rezistence v průběhu tří sledovaných let udržuje pod 5 %, avšak v rezistenci zjištěné ve spádových oblastech některých laboratoří v období říjen 1998 - leden 1999 byly zjištěny značné rozdíly. Pouze ve třech laboratořích nebyl izolován žádný rezistentní kmen, v 16 laboratořích byla rezistence nižší než 5 %, v pěti v rozmezí 5,3 - 8,5 %, v osmi v rozmezí 12,4 - 17,3 % a v jedné 23,3 % (graf 1).

Rezistence k erytromycinu mezi různými věkovými kategoriemi navzájem byla ve všech třech sledovaných obdobích poměrně vyrovnaná s výjimkou starších osob ve věku  $> 65$  let, u kterých byla vždy nejvyšší. V období říjen 1998 - leden 1999 již byla rezistence ve všech věkových skupinách dvojnásobně a více než dvojnásobně vyšší než v roce 1996 a 1997 (tabulka 3).

Zatímco rezistence kmenů izolovaných od hospitalizovaných pacientů byla v roce 1996 a 1997 téměř dvojnásobně, respektive více než dvojnásobně vyšší než rezistence kmenů od pacientů nehospitalizovaných (komunitních), v posledním sledovaném období 1998-1999 byla přibližně stejná, 7,2 % a 7,9 % (tabulka 4).

Rezistence k erytromycinu podle vzorků klinického materiálu, ze kterých byly kmeny izolovány, je v tabulce 5. U kmenů izolovaných z krku byla v 1996 a 1997 přibližně na stejné úrovni (3,2 %, respektive 2,7 %), v posledním období vzrostla více než dvojnásobně (7,3 %). Již v roce 1997 bylo rezistentních 7,3 % kmenů izolovaných z hnisu při celulitidě a jejich počet vzrostl v dalším období na 10 %.

### Diskuse

Spolehlivý klinický účinek penicilinu byl potvrzen u více než 90 % pacientů s infekcemi způsobenými *S. pyogenes* a do konce 70. let bylo také jen velmi vzácně pozorováno přetrvávání *S. pyogenes* v horních cestách dýchacích po léčbě penicilinem (10). Od té doby selhává bakteriologická eradikace *S. pyogenes* u čtvrtiny až třetiny pacientů léčených penicilinem pro streptokokovou tonzilofaryngitidu (10, 11). Neschopnost penicilinu eradikovat *S. pyogenes* není způsobena rezistencí, neboť všechny kmeny izolované z klinických případů i kmeny perzistu-

jící po léčbě penicilinem jsou velmi dobře citlivé k penicilinu (4), jak jsme prokázali i v naší předchozí studii (9). Jako možné příčiny perzistence *S. pyogenes* u části pacientů po léčbě penicilinem se uvádí produkce bakteriocinů nebo beta-laktamáz bakteriemi osidlujícími horní cesty dýchací, nebo schopnost některých subpopulací streptokoků tolerovat penicilin (11). Klinické důsledky bakteriologické perzistence po léčbě penicilinem nebyly doposud pozorovány a předpoklad o klinické rezistenci *S. pyogenes* k penicilinu (23) se pokládá za nedostatečné a chybně dokumentovaný (11). Proto je penicilin stále pokládán za lék volby pro streptokokovou tonzilofaryngitidu, většinu dalších infekcí způsobených tímto druhem a pro primární i sekundární profylaxi streptokokových infekcí (4, 5).

U pacientů přecitlivělých k penicilinu jsou alternativním lékem makrolidy, případně linkosamidy (5, 15). Rezistence k erytromycinu a k ostatním makrolidům je zkřížená (13). Až do počátku 90. let nepřesáhla frekvence rezistence *S. pyogenes* k makrolidům ve většině zemí světa 5 % (11) s výjimkou Japonska, kde již koncem 70. let byla pozorována rezistence u 70 % kmenů (14). Významný vzestup rezistence k makrolidům byl zaznamenán v 90. letech v Evropě, nejdříve ve Finsku, kde na konci roku 1990 bylo rezistentních k erytromycinu 20 % kmenů izolovaných z krku, 24 % z krve, a 31 % z hnisu (17). Náhlý vzestup frekvence rezistence k makrolidům, která v průměru dosáhla 25,9 %, byl pozorován v roce 1995 v Itálii, přičemž rezistence ve třech oblastech Itálie přesáhla 40 % (7). Ve Španělsku byla v průběhu roku 1996-1997 zaznamenána rezistence k makrolidům v průměru u 27 % kmenů s odlišným sezonním výskytem 13,2 % v létě, 31,7 % v zimě a 31,3 % na jaře (2). Podobný sezonní výskyt zvýšené rezistence s maximem v zimních měsících byl potvrzen v průběhu šestiletého sledování také v severní Itálii (6). Výsledky studie o stavu a trendech rezistence *S. pyogenes* v ČR byly získány v časově omezeném úseku tří měsíců respirační sezony roku 1996, 1997 a 1998 a v lednu 1999. Nepostihují tudíž průběžný stav rezistence, který se může u *S. pyogenes* v průběhu roku měnit, přičemž nejvyšší rezistence se vyskytuje v zimních měsících a nejnižší v létě (2, 6, 17). Přesto výsledky této studie, získané za kontrolovaných podmínek ve stejném časovém období tří po sobě následujících let, dokumentují zřetelný vzestup průměrné rezistence *S. pyogenes* v ČR k erytromycinu, z 3,7 % na

7,3 %, s trvale vyšším výskytem v oblasti Prahy a s výraznými lokálními rozdíly v rozmezí 0 - 23,3 % v posledním sledovaném období. Pozorování, že kmeny *S. pyogenes*, izolované z hnisu při celulitidě, jsou rezistentnější k erytromycinu než kmeny izolované z jiných vzorků klinického materiálu (17), bylo zaznamenáno i v naší studii.

Výsledky, získané v průběhu let 1990-1996 v severní Itálii, ukázaly zvláštní charakter vzestupu makrolidové rezistence *S. pyogenes*. Do roku 1993 byla v této oblasti rezistence k erytromycinu nižší než 10 % (v rozmezí 8,2-8,8 %) avšak v následujících dvou letech se vždy zdvojnásobila na 16,2 % v roce 1994 a na 30,7 % v roce 1996 (6). Zvyšování rezistence mělo charakteristický stupňovitý průběh, kdy po prudkém zvýšení počtu rezistentních kmenů následovalo období s relativně stálým počtem rezistentních kmenů, následované dalším prudkým zvýšením rezistence. Také naše pozorování ukázalo, že ve sledovaném období let 1996-1997 byla rezistence k erytromycinu přibližně na stejné úrovni 3,7 %, respektive 3,3 % a za rok dvojnásobně vzrostla na 7,3 %.

V minulosti byly téměř všechny kmeny *S. pyogenes* rezistentní k makrolidům rezistentní také k linkosamidům a k streptograminům B v důsledku změny ribozomů, cílového místa účinku těchto antibiotik, způsobené posttranslační metylací rRNA (13). Náhlý vzestup rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu na rozhraní 80.-90. let ve Finsku (17) však byl způsoben kmeny s dříve neobvyklou rezistencí, označenou jako M fenotyp. Kmeny s M fenotypem jsou rezistentní pouze k makrolidům se 14 a 15členným laktonovým kruhem, zatímco makrolidy se 16členným kruhem, linkosamidy a streptogramin B zůstávají účinné (18). Rozdílná rezistence streptokoků a pneumokoků k antibiotikům se stejným místem účinku je způsobena efluxem určitých antibiotik z jejich buňky (24). Z 4179 kmenů *S. pyogenes*, izolovaných v roce 1994 ve 20 finských laboratořích, bylo 17 % rezistentních k erytromycinu, z nich 82 %jevilo fenotyp M, tvořený téměř výlučně s jediným klonem sérotypu T4M4, rozšířeným na území Finska (12).

Skutečnost, že kmeny *S. pyogenes* s fenotypem M pozvolna získávají převahu, byla potvrzena také v Itálii (7), ve Švédsku (8) a v Řecku (25). Podobné kmeny se vyskytují také v České republice, kde v roce 1996 ze všech kmenů rezistentních k erytromycinu bylo 32,4 % citlivých ke klindamycinu

a v průběhu tří let jejich počet nepatrně vzrostl na 38,4 %. Prudké zvýšení rezistence pravděpodobně úzce souvisí se zavedením a následujícím širokým užíváním novějších makrolidů, které jsou v současné době pro své široké spektrum oblíbenou a často nezdůvodněnou první volbou pro léčbu respiračních infekcí v komunitě, případně k eradikaci *Helicobacter pylori* (1, 19, 21). Postupný stupňovitý průběh zvyšování rezistence může být vysvětlen trvalým selektivním tlakem makrolidů a následným rozšířením určitého rezistentního klonu *S. pyogenes* (6, 12).

Snížení spotřeby všech makrolidů ve Finsku téměř na polovinu v průběhu jednoho roku překvapivě omezilo rezistenci. V roce 1988 byla v této zemi zaznamenána jejich nejvyšší spotřeba, téměř tři definované denní dávky na 1000 obyvatel ( $\Delta/1000$ ) a po další tři roky se udržovala na přibližně stejné úrovni (2,4  $\Delta/1000$  v roce 1991). V roce 1991 byla zahájena celonárodní kampaň vyzývající ke snížení indikací makrolidů, která byla respektována lékaři, širokou veřejností i farmaceutickými firmami (19, 20). Spotřeba makrolidů klesla v roce 1992 na 1,38  $\Delta/1000$ . V průběhu dalších let v této zemi pozvolně klesala průměrná rezistence *S. pyogenes* k erytromycinu, z 16,5 % v roce 1992 na 8,6 % v roce 1996, v jedné lokalitě dokonce ze 42,1 % v roce 1990 na 6,2 % v roce 1996 (20). Celkový vzestup rezistence, který jsme zaznamenali v naší studii, je zřejmě způsoben exponenciálním nárůstem spotřeby makrolidů v ČR, která podle údajů SÚKL činila 0,27  $\Delta/1000$  v roce 1991 a vzrostla na 2,14  $\Delta/1000$  v roce 1996, přičemž lokální odlišnosti v preskripční antibiotik jsou pravděpodobně příčinou velkých lokálních rozdílů v rezistenci k erytromycinu, které jsme zaznamenali v rozmezí 0-23,3 %.

Získané výsledky potvrzují význam důsledného sledování rezistence k antibiotikům, neboť včasné zaznamenání vzestupu rezistence v určité lokalitě umožní kvalifikovanou analýzu příčin a zavedení včasných opatření k prevenci šíření rezistence, například změnu chybných preskripčních návyků. Je rovněž nezbytné pokračovat ve sledování rezistence na národní úrovni, neboť pouze tímto způsobem lze shromáždit údaje potřebné k porovnání rozdílů v rezistenci mezi jednotlivými lokalitami uvnitř i za hranicemi země, analyzovat trendy rezistence a podrobně vyšetřit a typizovat kmeny s neobvyklou rezistencí.

## Literatura

1. Baquero, F.: Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 36 (Suppl. A), 1996, s. 117-132. – 2. Baquero, F., Garcia-Rodriguez, J. A., De Lomas, J. G. et al.: Antimicrobial resistance of 914 beta-haemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43, 1999, s. 178-180. – 3. Beneš, J., Viechová, J., Matoušková, D., et al.: Studie léčby infekcí horních cest dýchacích v terénní praxi. *Klin. mikrobiol. inf. Lék.*, 4, 1998, s. 237-241. – 4. Bisno, A. L.: Streptococcus pyogenes. In: Mandell G. L., Bennet J. E., Dolin I. R. (ed.). Principles and practices of infectious diseases. Churchill Livingstone, Inc., New York, N.Y., 1995, s. 1786-1798. – 5. Bisno, A. L., Gerber, M. A., Gwaltney, J. M., et al.: Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Clin. infect. Dis.*, 25, 1997, s. 574-583. – 6. Borzani, M., De Luca, M., Varotto, F.: A survey of susceptibility to erythromycin amongst Streptococcus pyogenes in Italy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 40, 1997, s. 457-458. – 7. 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.*, 2, 1996, s. 339-342. – 8. Jasir, A., Schalen, C.: Survey of macrolide resistance phenotypes in Swedish clinical isolates of Streptococcus pyogenes. *J. Antimicrob. Chemother.*, 41, 1998, s. 135-137. – 9. Jelínková, J., Urbášková, P., Motlová, J., Jelínek, J.: Sensitivity of Streptococcus pyogenes to penicillin over a period of fourth years. *J. Chemother.*, 5 (Suppl. 1), 1993, s. 297-298. – 10. Kaplan, E. L.: Benzathine penicillin G for treatment of group A streptococcal pharyngitis: a reappraisal in 1985. *Pediat. infect. Dis.*, 4, 1985, s. 592-596. – 11. Kaplan, E. L.: Recent evaluation of antimicrobial resistance in beta-haemolytic streptococci. *Clin. infect. Dis.*, 24 (Suppl. 1), 1997, s. S89-S92. – 12. Kataja, J., Huovinen, P., Muotiala, A., et al.: Clonal spread of group A streptococcus with the new type of erythromycin resistance. *J. infect. Dis.*, 177, 1998, s. 786-789. – 13. Leclercq, R., Courvalin, P.: Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, 1991, s. 1267-1272. – 14. Maruyama, S., Yoshioaka, H., Fujita, K., et al.: Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. *Amer. J. Dis. Child.*, 133, 1979, s. 1143-1145. – 15. Medical Letter: The choice of antibacterial drugs. *Med. Lett. Drugs Ther.*, 38, 1996, s. 25. – 16. Petrás, P.: EHK-97. Bakteriologická diagnostika. Zprávy Centra epidemiol. mikrobiol., 6, 1997, s. 32-36. – 17. Seppälä, H., Nissinen, A., Jarvinen, H., et al.: Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N. Engl. J. Med.*, 326, 1992, s. 292-297. – 18. Seppälä, H., Nissinen, A., Yu, Q., Huovinen, P.: Three different phenotypes of erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes in Finland. *J. Antimicrob. Chemother.*, 32, 1993, s. 885-891. – 19. Seppälä, H., Klaukka, T., Lehtonen, R., et al.: Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. *Clin. infect. Dis.*, 21, 1995, s. 1378-1385. – 20. Seppälä, H., Klaukka, T., Vuopio-Varkila, J., et al.: The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N. Engl. J. Med.*, 337, 1997, s. 441-446. – 21. Schito, G. C., Pesce, A., Marchese, A.: The role of macrolides in Streptococcus pyogenes pharyngitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 39, 1997, s. 562-565. – 22. Shulman, S. T.: Streptococcal pharyngitis: diagnostic considerations. *Pediat. infect. Dis. J.*, 13, 1994, s. 567-569. – 23. Still, J. G., Hubbard, W. C., Poole, J. M., et al.: Comparison of clarithromycin and penicillin VK suspensions in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and the review of currently available alternative antibiotic treatment. *Pediat. infect. Dis. J.*, 12 (Suppl. 3), 1993, s. S134-S141. – 24. Sutcliffe, J., Tait-Kamradt, A., Wondrack, L.: Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40, 1996, s. 1817-1824. – 25. Tzelepi, E., Kouppari, G., Mavroidi, A., et al.: Erythromycin resistance amongst group A  $\beta$ -haemolytic streptococci isolated in pediatric hospital in Athens, Greece. *J. Antimicrob. Chemother.*, 43, 1999, s. 745-746. – 26. Urbášková, P.: Rezistence bakterií k antibiotikům. Vybrané metody, Trios, 1998. – 27. Urbášková, P., a spolupracovníci: Rezistence k antibiotikům u Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae a Moraxella catarrhalis v České republice v roce 1996 a 1997. *Klin. mikrobiol. inf. Lék.*, 4, 1998, s. 292-298.

I. 9. 1999

RNDr. Pavla Urbášková, CSc.  
Šrobárova 48  
100 42 Praha 10