

# Výskyt a antibiotická rezistence enterobakterií izolovaných z klinického materiálu od pacientů s akutní leukemií

## Occurrence and Antibiotic Resistance of Enterobacteriaceae in Acute Leukemia Patients

Zatloukalová S.<sup>1</sup>, Holý O.<sup>1</sup>, Petrželová J.<sup>2</sup>, Mlynářčík P.<sup>2</sup>, Vlčková J.<sup>1</sup>, Röderová M.<sup>2</sup>, Horáková D.<sup>1</sup>, Kollárová H.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav preventivního lékařství, LF UP v Olomouci

<sup>2</sup>Ústav mikrobiologie, LF UP v Olomouci

### Souhrn

**Východiska:** Akutní leukemie (AL) je heterogenní skupina maligních onemocnění hematopoézy, rozděluje se na dva základní typy, a to akutní myeloidní leukemie (AML) a akutní lymfoidní leukemie (ALL). Pacienti s těmito onemocněními patří mezi těžce imunosuprimované a je u nich velké riziko vzniku závažných infekcí. Cílem studie bylo sledování výskytu enterobakterií – původců těchto infekcí – u pacientů s AL hospitalizovaných na Hemato-onkologické klinice Fakultní nemocnice v Olomouci a zjištění jejich antibiotické rezistence. **Materiál a metodika:** Do studie bylo zapojeno 49 pacientů s AL, z toho 37 s AML (16 žen a 21 mužů) a 12 s ALL (6 žen a 6 mužů); průměrný věk pacientů byl 50,5 roku. V průběhu 12 měsíců (od září 2015 do srpna 2016) by od těchto pacientů získávány vzorky klinického materiálu, které byly podrobeny základnímu mikrobiologickému vyšetření. Bakteriální kmeny byly identifikovány pomocí MALDI-TOF MS. Citlivost na antibiotika byla stanovena pomocí mikrodiluční metody. **Výsledky:** Celkově bylo od pacientů s AL získáno 292 vzorků, které byly dále podrobeny selekci na základě několika kritérií, aby bylo zamezeno zahrnutí identických kmenů získaných od téhož pacienta. Výsledkem byl výběr 146 klinických vzorků z 9 typů klinických materiálů (47× výtěr z krku, 40× stolice, 33× moč, 11× hemokultura, 5× výtěr z dutiny ústní, 4× perianální stěr, 3× stěr z rány, 2× sputum, 1× punktát). Nejvíce prevalentní enterobakterií byla *Escherichia coli* (42×), dále zástupci *Klebsiella* spp. (46×), a to *Klebsiella pneumoniae* (34×) a *Klebsiella oxytoca* (12×), a *Enterobacter cloacae* (19×). Mnohé izoláty vykazovaly rezistenci na testovaná antibiotika. **Závěr:** Pacienti s hematoonkologickými onemocněními jsou kolonizováni rezistentními enterobakteriemi, což pro ně představuje potenciální nebezpečí vzniku závažných infekcí. Obecně je výskyt těchto rezistentních zástupců z čeledi *Enterobacteriaceae* v dnešní době závažným problémem se zvyšujícím se výskytem. Tato fakta a vysoká imunosuprese jsou faktory, které hematoonkologické pacienty řadí do zvláště ohrožené skupiny, v níž je aktivní surveillance naprosto klíčová.

### Klíčová slova

leukemie – enterobakterie – bakteriální léková rezistence – infekce spojené se zdravotní péčí

Studie byla podpořena „Research Support Foundation Vaduz – Comprehensive Study at the Issue of Oncological Diseases“ a IGA\_LF\_UP\_2016\_022.

This study was supported by „Research Support Foundation Vaduz – Comprehensive Study at the Issue of Oncological Diseases“ a IGA\_LF\_UP\_2016\_022.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



RNDr. Ondřej Holý, Ph.D.

Ústav preventivního lékařství  
LF UP v Olomouci  
Hněvotínská 3  
775 15 Olomouc  
e-mail: holy.ondrej@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 11. 2017

Přijato/Accepted: 28. 5. 2018

doi: 10.14735/amko2018282

## Summary

**Background:** Acute leukemia (AL) is a heterogeneous group of malignant hematopoietic diseases and is divided into two basic types: acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL). Patients with these diseases are highly immunosuppressed and therefore at a high risk of serious infections. This study aimed to perform active surveillance of enterobacteria, which cause these infections, and to determine their antibiotic resistance in patients with AL who were hospitalized at the Hemato-Oncology Center of University Hospital Olomouc. **Materials and methods:** This study involved 49 patients with AL, of whom 37 had AML (16 women and 21 men) and 12 had ALL (6 women and 6 men). The mean age of the patients was 50.5 years. Samples of clinical material were obtained over 12 months (September 2015 to August 2016) and subjected to standard microbiological examinations. Bacterial strains were identified by MALDI-TOF MS, and their antibiotic susceptibility was established by microdilution method. **Results:** A total of 292 samples were obtained from patients with AL. Some of these samples were excluded from analysis to prevent the inclusion of identical strains from the same patient. Consequently, 146 clinical samples obtained from the following nine types of clinical materials were analyzed – throat swabs (n = 47), stools (n = 40), urine (n = 33), hemocultures (n = 11), buccal swabs (n = 5), perianal swabs (n = 4), wound swabs (n = 3), sputum (n = 2), and puncture fluid (n = 1). The most prevalent enterobacteria was *Escherichia coli* (n = 42), followed by *Klebsiella* spp. (n = 46), specifically *Klebsiella pneumoniae* (n = 34) and *Klebsiella oxytoca* (n = 12), and *Enterobacter cloacae* (n = 19). The most of enterobacteria were highly resistant to many tested antibiotics. **Conclusions:** Antibiotic-resistant enterobacteria colonize patients with hemato-oncological diseases and can cause serious infections. These antibiotic-resistant microorganisms are a serious and frequent problem. These findings together with the high level of immunosuppression mean that patients with hemato-oncological diseases are at a high risk of developing serious infections and consequently active surveillance is crucial.

## Keywords

leukemia – Enterobacteriaceae – antibacterial drug resistance – cross infections

## Východiska

Akutní leukemie (AL) je heterogenní skupina maligních hematologických onemocnění vyznačujících se různorodým klinickým a laboratorním nálezem. Hlavní charakteristikou tohoto onemocnění je přítomnost blastů v kostní dřeni – dle příslušnosti těchto nezralých buněk k myeloidní či lymfoidní linii se AL dělí na akutní myeloidní (AML) a akutní lymfoblastickou leukemii (ALL) [1,2].

V roce 2015 bylo v ČR celkem 8 547 pacientů s leukemickým onemocněním (zahrnuje diagnózy C91–C95, prevalence je 81/100 tisíc obyvatel), incidence byla 1 353 pacientů [3]. ALL tvoří pouze 20 % všech AL a jedná se o nejčastější nádorové onemocnění u dětí – objevuje se především mezi 2. a 5. rokem života a následně u dospělých starších 50 let [4,5]. Oproti tomu AML je nejčastější AL vůbec a její výskyt roste s věkem [2,6]. Prognóza je pro AML i ALL značně různorodá – odvíjí se od diagnózy, věku pacienta, přidružených onemocnění a dalších faktorů [5–7]; mezi mírami přežití mužů a žen nejsou výrazné rozdíly [8,9]. Za poslední dvě dekády zaznamenáváme zvyšování incidence i prevalence leukemických onemocnění, zároveň ale pozorujeme příznivý vývoj v přežívání pacientů i v mortalitě na leukemická onemocnění v Evropě – toho bylo dosaženo především díky pokro-

kům v moderní léčbě hematologických malignit [9,10].

Daní za vysokou účinnost této léčby je ale vysoký výskyt opakujících se akutních infekčních komplikací. Infekce u pacientů vznikají na podkladě vysoké imunoprese dané dlouhodobou neutropenií a komplexní léčbou vyžadující časté hospitalizace (systémová chemoterapie, radioterapie, transplantace krvetvorných buněk). Často mají proměnlivý a velmi chudý klinický obraz vyznačující se pouze zvýšenou teplotou – tento stav je pak označován jako febrilní neutropenie nebo také horečka neznámého původu. Mají různorodou etiologii a navzdory všem stupňům jejich prevalence se tento problém zatím nedaří eliminovat [2,5,11–15].

Jedněmi z nejčastějších původců infekcí získaných právě na hematoonkologických klinikách jsou enterobakterie – to dokumentuje např. Kolář et al ve studii, která zahrnovala dvanáct českých a slovenských hematologických center, v nichž celých 60 % všech izolátů u pacientů s bakteriemií představovaly enterobakterie spolu s *Pseudomonas aeruginosa* [16]. Hematoonkologická oddělení jsou navíc typická svým výrazným selekčním tlakem na veškeré mikroorganismy vedoucím ke vzniku rezistence. Tyto rezistentní enterobakterie jsou celosvětově rozšířené a čím dál tím častěji se vyskytují ve zdravotnických za-

řízeních, kde vyvolávají outbreaky onemocnění mezi pacienty [17].

Cílem studie bylo sledovat u pacientů s ALM a ALL výskyt enterobakterií, které právě u těchto imunoprimovaných jedinců mohou být příčinou vzniku závažných infekcí, jejich četnost a antibiotické rezistence.

## Materiál a metody

### Sběr vzorků

V rámci projektu Comprehensive study at the issue of oncological diseases, který probíhal na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci, byly pacientům s AML a ALL hospitalizovaným na Hemato-onkologické klinice (HOK) Fakultní nemocnice Olomouc odebírány vzorky klinického materiálu. Sběr vzorků začal v září v roce 2015 a byl ukončen v srpnu roku 2016. Všichni pacienti před zahájením odběrů vzorků podepsali informovaný souhlas. Odběr vzorků probíhal v pravidelných intervalech v závislosti na tom, jak se jednotliví pacienti dostavovali na HOK. V rámci pravidelného screeningu jim byly prováděny výtěry z krku a odebírány vzorky moči a stolice (formou rektálního výtěru), další klinický materiál byl odebírán v případě zhoršení zdravotního stavu v důsledku onemocnění. Vzorky byly následně zpracovány klasickými mikrobiologickými metodami, a to podle typu odebraného materiálu.

### Kultivace

Při kultivaci bylo využito standardních mikrobiologických metod. Klinický materiál byl vyočkován na pevné kultivační půdy, kultivace probíhala při zvýšené tenzi CO<sub>2</sub> při teplotě 35 ± 1 °C po dobu 18–24 hod. Hemokultury byly vloženy do hemokultivačního systému BACTEC a kultivace probíhala po dobu 5 dnů při teplotě 35 ± 1 °C. Vzorky krve s pozitivním nálezem byly vyočkovány na pevné půdy a opět kultivovány při teplotě 35 ± 1 °C po dobu 18–24 hod.

### Identifikace pomocí MALDI-TOF

Při nálezu signifikantního patogenu byla provedena identifikace kmene metodou MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight) pomocí přístroje IVD MALDI biotyper. Příprava vzorků, samotná identifikace a analýza dat probíhala dle Sauer et al [18].

### Stanovení citlivosti enterobakterií k vybraným antibiotikům pomocí mikrodiluční metody

Stanovení kvantitativní citlivosti na antibiotika bylo provedeno mikrodiluční metodou pro stanovení minimální inhibiční koncentrace (minimum inhibitory concentration – MIC). Bylo použito 18 antibiotik řaděných v mikrotitrační destičce dvojnásobnou geometrickou řadou – ampicilin, ampicilin/sulbaktam, cefuroxim, gentamycin, kotrimoxazol, kolistin, ofloxacin, aztreonam, piperacilin, piperacilin/tazobaktam, cefotaxim, ceftazidim, cefepim, meropenem, ciprofloxacin, tigecyklin, tobramycin a amikacin. Po naočkování byly destičky kultivovány 18–24 hod při teplotě 35 ± 1 °C, výsledky byly vyhodnoceny podle testovacích kritérií EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2016.

### Výsledky

#### Vyšetřovaný soubor

Rozdělení vyšetřovaného souboru dle věku, pohlaví a diagnózy ukazuje tab. 1 – jednalo se o celkem 49 pacientů, z toho 12 pacientů mělo diagnózu ALL (24,5 %; z toho 6 žen a 6 mužů), a 37 pacientů mělo diagnózu AML (75,5 %; z toho 16 žen a 21 mužů). Procentuální zastoupení AML

Tab. 1. Distribuce pacientů v souboru dle věku, diagnózy a pohlaví.

	ALL		AML	
	ženy AML	ženy ALL	muži AML	muži ALL
< 29 let	1	0	1	1
30–39 let	1	1	1	1
40–49 let	5	0	5	1
50–59 let	6	3	4	0
60–69 let	2	1	7	2
> 70 let	1	1	3	1

ALL – akutní lymfoidní leukemie, AML – akutní myeloidní leukemie

a ALL ve studovaném souboru kopíruje současný trend ve výskytu AL [1].

Průměrný věk pacientů byl 50,5 roku. Počet pacientů s AML se zvyšoval spolu s věkem, jak je pro toto onemocnění typické. Charakteristické zvýšení výskytu ALL ve dvou vlnách (v nízkém věku a ve věku nad 50 let) pozorováno nebylo, což je možné přisoudit nízkému počtu pacientů s ALL ve studii.

#### Výběr vzorků

Celkem bylo od 49 pacientů získáno 292 vzorků (průměrně 6 vzorků od 1 pacienta – nejvíce 22, nejméně 1). Nejčastěji to byly výtěry z krku (104x), stolice (90x), moč (53x), hemokultura (16x) a výtěr z dutiny ústní (12x), minoritně byly zastoupeny další klinické materiály – perianální stěr 7x, stěr z rány 5x, sputum 3x, punktát 1x a výtěr z nosu 1x.

Po vykonání všech analýz byly vzorky dále podrobeny selekci na základě několika kritérií, aby bylo zamezeno zahrnutí identických kmenů získaných od téhož pacienta. V potaz byly brány klinický materiál, popř. místo, z něž byl vzorek odebrán, časový faktor a celkové výsledky fenotypové citlivosti na antibiotika. Výsledkem selekce byl výběr 146 vzorků z 9 typů klinických materiálů (47x výtěr z krku, 40x stolice, 33x moč, 11x hemokultura, 5x výtěr z dutiny ústní, 4x perianální stěr, 3x stěr z rány, 2x sputum, 1x punktát).

#### Bakteriální nález

Nejvíce prevalujícími enterobakteriemi byly *Escherichia coli* (41x), *Klebsiella pneumoniae* (34x), *Enterobacter cloacae*

(19x) a *Klebsiella oxytoca* (12x), dále pak bylo identifikováno dalších 15 druhů enterobakterií (tab. 2).

*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* a *Klebsiella oxytoca* byly nejčastějšími nálezy u pacientů s AML i u pacientů s ALL. Také distribuce těchto původců dle pohlaví (bez ohledu na diagnózu) byla, co se pořadí týče, totožná. *Escherichia coli* byla dominující enterobakterií ve stěrech z dutiny ústní, hemokulturách, močích a punktátech; ve výtěrech z krku, stěrech z perianálu a ve stolici převládala *Klebsiella pneumoniae*.

#### Rezistence na antibiotika

Přehled rezistence na antibiotika udává tab. 3. U všech čtyř hlavních původců jsou pozorovány zvýšené míry rezistence na mnohá z testovaných antibiotik. Více než polovina izolátů *Escherichia coli* byla rezistentní na peniciliny (~ 57,3 %) a na aztreonam (55,6 %); zhruba třetina pak na cefalosporiny (~ 34,7 %), fluorochinolony (~ 40,3 %) a kotrimoxazol (31,7 %); také byly nalezeny dva izoláty rezistentní na karbapenemové antibiotikum meropenem. U izolátů *Klebsiella pneumoniae* byly pozorovány nejvyšší míry rezistence vůči penicilinům (~ 72,6 %), cefalosporinům (~ 65,4 %), fluorochinolonom (~ 55,9 %) a kotrimoxazolu (82,4 %) s aztreonamem (70 %); zhruba třetina izolátů byla odolná vůči aminoglykosidům (~ 37,8 %). Více než polovina izolátů *Enterobacter cloacae* byla rezistentní vůči penicilinům (~ 68,3 %) a cefalosporinům (~ 63,8 %), nižší míry rezistence byly vůči aminoglykosidům (~ 35,0 %)

Tab. 2. Enterobakterie izolované od pacientů s akutními leukemiemi.

Nález	zkratka	Celkem		AML × ALL	
		n (%)	AML – n (%)	ALL – n (%)	
<i>Escherichia coli</i>	ESCO	42 (28,8)	30 (28,7)	11 (28,9)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KLPN	34 (23,3)	23 (21,3)	11 (28,9)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	ENCL	19 (13,0)	14 (13,0)	5 (13,2)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	KLOX	12 (8,3)	9 (8,3)	3 (7,9)	
<i>Enterobacter asburiae</i>	ENAS	7 (4,8)	6 (5,6)	1 (2,6)	
<i>Escherichia hermanii</i>	ESHE	6 (4,1)	4 (3,7)	2 (5,3)	
<i>Morganella morganii</i>	MOMO	5 (3,4)	4 (3,7)	1 (2,6)	
<i>Citrobacter freundii</i>	CIFR	4 (2,7)	4 (3,7)	0 (0,0)	
<i>Hafnia alvei</i>	HAAL	3 (2,1)	1 (0,9)	2 (5,3)	
<i>Serratia marcescens</i>	SEMA	3 (2,1)	3 (2,8)	0 (0,0)	
<i>Enterobacter ludwigii</i>	ENLU	2 (1,4)	2 (1,9)	0 (0,0)	
<i>Proteus mirabilis</i>	PRMI	2 (1,4)	1 (0,9)	1 (2,6)	
<i>Citrobacter koseri</i>	CIKO	1 (0,7)	1 (0,9)	0 (0,0)	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ENAE	1 (0,7)	1 (0,9)	0 (0,0)	
<i>Pantoea agglomerans</i>	PAAG	1 (0,7)	1 (0,9)	0 (0,0)	
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	RAOR	1 (0,7)	1 (0,9)	0 (0,0)	
<i>Raoultella planticola</i>	RAPL	1 (0,7)	1 (0,9)	0 (0,0)	
<i>Salmonella enterica</i>	SALM ENT	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (2,6)	
<i>Serratia liquefaciens</i>	SELI	1 (0,7)	1 (0,9)	0 (0,0)	
total		146 (100)	108 (100)	38 (100)	

AML – akutní myeloidní leukemie, ALL – akutní lymfoidní leukemie

a aztreonamu (47,4 %) s kotrimoxazolem (40,0 %). Izoláty *Klebsiella oxytoca* vykazovaly nejvyšší míru rezistence vůči penicilinům (~ 60,4 %) a cefalosporinům (~ 50 %), dále pak vůči kotrimoxazolu (58,3 %) a aztreonamu (50,0 %); zhruba třetina byla rezistentní vůči fluorochinolonom (~ 37,5 %) a čtvrtina vůči aminoglykosidům (~ 25,0 %). Nebyly nalezeny žádné izoláty *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* a *Klebsiella oxytoca* rezistentní na meropenem.

### Diskuze

Cílem studie bylo sledovat u pacientů s AML a ALL výskyt enterobakterií, které právě u těchto imunosuprimovaných jedinců mohou být příčinou vzniku závažných infekcí, jejich prevalenci a antibiotické rezistence.

Studie potvrdila vysoký stupeň kolonizace pacientů s AL rezistentními zástupci čeledi *Enterobacteriaceae*. Nejčastějšími izoláty byly *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* a *Klebsiella oxytoca* – všechny tyto mikroorganismy jsou v současné literatuře popisovány jako problém se vzrůstajícím trendem a kvůli svým rezistencím i s vysokou závažností a limitovanými možnostmi řešení. Bakteriální rezistence mikroorganismů je globálním problémem a reálnou hrozbou pro

Tab. 3. Výsledky testování MIC.

	ESCO; n = 41		KLPN; n = 34		ENCL; n = 20		KLOX; n = 12	
	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)
cefalosporiny (CRX, CTX, CTZ, CPM)	34,7	65,3	65,4	34,6	63,8	36,2	50,0	50,0
aminoglykosidy (TOB, AMI, GEN)	11,4	88,6	37,8	62,2	35,0	65,0	25,0	75,0
peniciliny (AMP, AMS, PIP, PPT)	57,3	42,7	72,6	27,4	68,3	31,7	60,4	39,6
fluorochinolony (CIP, OFL)	40,3	59,7	55,9	44,1	15,0	85,0	37,5	62,5
monobaktamy (AZT)	55,6	44,4	70,0	30,0	47,4	52,6	50,0	50,0
glycylcykliny (TIG)	14,6	85,4	14,7	85,3	5,0	95,0	8,3	91,7
pyrimidiny (COT)	31,7	68,3	82,4	17,6	40,0	60,0	58,3	41,7
polypeptidy (COL)	4,9	95,1	2,9	97,1	5,0	95,0	8,3	91,7
karbapenemy (MER)	5,0	95,0	0,0	100	0,0	100	0,0	100

MIC – minimální inhibiční koncentrace, ESCO – *Escherichia coli*, KLPN – *Klebsiella pneumoniae*, ENCL – *Enterobacter cloacae*, KLOX – *Klebsiella oxytoca*, S – senzitivní, R – rezistentní, CRX – cefuroxim, CTX – cefotaxim, CTZ – ceftazidim, CPM – cefepim, TOB – tobramycin, AMI – amikacin, GEN – gentamycin, AMP – ampicilin, AMS – ampicilin/sulbaktam, PIP – piperacilin, PPT – piperacilin/tazobaktam, CIP – ciprofloxacin, OFL – ofloxacin, AZT – aztreonam, TIG – tigecyklin, COT – kotrimoxazol, COL – kolistin, MER – meropenem

medicínu i celé lidské společnosti. Existují různé mechanismy vzniku odolnosti vůči antibiotikům – mikroorganismy produkují enzymy inaktivující antibiotika, mění permeabilitu své bakteriální stěny a cytoplazmatické membrány, modifikují cílová místa antibiotik nebo využívají tzv. bakteriálního efluxu, kterým zvýšeně vylučují antibiotika z buňky. Tyto mechanismy se vyvíjejí především na základě selekčního tlaku, který se významně uplatňuje právě na hematologických klinikách, odkud je pak hlášen vysoký výskyt mikroorganismů odolných vůči mnohým antibiotikům i onemocnění jimi způsobených [18–22].

Kolonizace pacientů s AL rezistentními mikroorganismy je tedy významným rizikovým faktorem pro vznik následných infekcí spojených se zdravotní péčí. *Escherichia coli* je enterobakterie nejčastěji izolovaná od neutropenických pacientů a způsobuje nejrůznější typy infekcí, např. infekce krevního řečiště, urogenitálního traktu nebo ran, sepse, pneumonie aj. [23–27]. Rod *Klebsiella* spp. je původcem cca 8 % všech infekcí získaných během hospitalizace v USA a v Evropě, zástupci klebsiel také patří mezi hlavní patogeny spojené se zdravotní péčí u imunosuprimovaných jedinců [28,29]. *Klebsiella pneumoniae* způsobuje infekce močového traktu, pneumonie, intraabdominální infekce, bakteriémie, infekce ran apod. u dospělých i dětských pacientů [30–32]; oproti tomu *Klebsiella oxytoca* je častým původcem bakteriémie u novorozenců [33]. *Enterobacter cloacae* je oportunní patogen s ubikviterním výskytem, způsobuje např. bakteriémie, infekce dolních cest dýchacích, močového traktu, kůže a měkkých tkání či endokarditidy. Je možný přenos krevními deriváty a různými druhy zdravotnických pomůcek a přístrojů, např. stetoskopy, endoskopy nebo zařízeními pro měření intraarteriálního krevního tlaku [34]. Asociace mezi kolonizací a následnou infekcí není výsadní pouze pro enterobakterie – byla prokázána i u řady dalších původců, např. u enterokoků rezistentních k vankomycinu (VRE), *Pseudomonas aeruginosa* nebo *Stenotrophomonas maltophilia* [35].

Právě infekce jsou nejdůležitější preventabilní příčiny úmrtí hematookolo-

gických pacientů. Jejich riziko a závažnost se odvíjejí od stupně a délky trvání neutropenie [11,36]. Udává se, že riziko úmrtí na infekční komplikace leukemie nebo její léčby je 1–2 % u pacienta před dosažením remise a 2 % u pacienta v remisi [5]. Infekce jsou také primárními příčinami úmrtí u pacientů po transplantaci krvetvorných buněk, a to u 8 % pacientů po autologní transplantaci a u 17–20 % pacientů po alogenní transplantaci [37]. V posledních letech převažují mezi hematookologickými pacienty infekce způsobené multirezistentními gramnegativními původci [21,38], z nichž dominantními (65–80 %) jsou právě zástupci čeledi *Enterobacteriaceae* [19]. Infekty jsou jak endogenní (způsobené střevní i mimostřevní mikroflórou), tak exogenní. Kolonizace představuje riziko nejen pro daného pacienta, ale také pro další hospitalizované v rámci stejného centra, kteří osídlení těmito mikroorganismy nejsou – k přenosu může dojít v případě zanedbání hygieny nebo neúčinné prevence. Dalším významným zdrojem těchto mikroorganismů může být zdravotnický personál, přenos se může uskutečnit během poskytování jakékoli zdravotní péče [14,39].

Nezávažnějšími infekty jsou pro pacienty na hematookologiích infekce krevního řečiště, které postihují 11–38 % z nich a jejichž letalita je až 40 %. Dlouhodobě je jejich nejčastějším původcem *Escherichia coli* – způsobí až třetinu infekcí krevního řečiště, často je rezistentní na několik druhů antibiotik a obvykle je nutná léčba karbapenemy [38,40]. V této studii byla *Escherichia coli* nejvíce prevalentní enterobakterií v hemokulturách (45 %), jeden z izolátů byl navíc rezistentní k meropenemu a dalším 12 z testovaných antibiotik, citlivý byl pouze ke kotrimoxazolu, kolistinu, ciprofloxacinu a aminoglykosidům amikacinu a tobramycinu. Právě léčbu infekcí krevního řečiště aminoglykosidy (především amikacinem) doporučuje ke zvážení studie Ma et al jako možnost, jak omezit šířící se rezistenci vůči karbapenemům, širokospektrým a značně odolným rezervním antibiotikům, která se užívají jako poslední možnost léčby závažných a život ohrožujících infekcí [40].

Vznik rezistence je spojen nejen s terapeutickým, ale také s profylaktickým uží-

váním antibiotik, což je pro pacienty s AL typické. Běžnou praxí je užívání fluorochinolonů, ačkoliv proti těmto antibiotikům je v dnešní době rezistentních 35–85 % izolátů *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* od neutropenických pacientů [21]. Podobné výsledky byly pozorovány i v tomto případě, kdy bylo rezistentních 40 % izolátů *Escherichia coli* a 56 % izolátů *Klebsiella pneumoniae*. Je dokumentováno, že třetina pacientů s touto profylaxí má střeva kolonizována mikroorganismy rezistentními vůči fluorochinolonům (nejen z čeledi *Enterobacteriaceae*), což opět představuje riziko vzniku infektu. Na druhou stranu zastavení profylaktického užívání fluorochinolonů pro zabránění zvyšující se rezistence enterobakterií je zatíženo zvýšenou mortalitou hematookologických pacientů v důsledku sepse [21,41].

V rámci této problematiky je na místě zavedení a management efektivních preventivních opatření proti přenosu rezistentních mikroorganismů, a to nejen u čeledi *Enterobacteriaceae*. Studie ukázaly, že nejefektivnější z těchto opatření je důsledná hygiena rukou vodou, mýdlem a dezinfekčními prostředky na alkoholové bázi. Je nutná dezinfekce povrchů, podlah a objektů podle nastavených klinických doporučených postupů. Další možností je umístění pacientů po transplantaci na izolační pokoje s přetlakem vyznačující se vysokým stupněm čistoty a monitoringem prostředí. V těchto místnostech je výskyt patogenních i podmíněně patogenních mikroorganismů minimální a pacient zde setrvává v době, kdy je u něj kvůli prodloužené neutropenii nejvyšší riziko vzniku infekce [11,35–37,42–44].

Je zapotřebí dobře zvážovat profylaktické i terapeutické podání antibiotik, které musí být racionální a individuální, co se týče druhu léčiva, jeho dávkování i délky užívání. Před samotným podáním je nutné provedení relevantní mikrobiologické diagnostiky, která lékaře nasměruje k výběru vhodného antibiotika. Kromě toho je zapotřebí zvážovat celkový stav pacienta – posoudit hloubku neutropenie, protinádorovou léčbu a její specifický dopad na infekci, předchozí infekční komplikace, již užitou antibakteriální profylaxi, základní stav one-

mocnění, komorbidit a další faktory. Konzultace a spolupráce s mikrobiologem je v případě rezistentních bakterií nezbytná [45].

Dále je nutná aktivní surveillance nastavená pro detekci kolonizace asymptomatických pacientů rezistentními kmeny – např. Ariza-Heredia et al uvádí, že zavedením kontrolních rektálních výtěrů v týdenních intervalech bylo významně omezeno klonální šíření vancomycin-rezistentních enterokoků [42]. Surveillance také přispívá k dobré znalosti lokální epidemiologické situace, umožňuje pozorovat její trendy a přizpůsobovat tomu preventivní i léčebná opatření užívaná v rámci daného pracoviště. Mezi další kroky patří zavedení dekolonizačních procesů u pacientů a popř. i u personálu [21] a zásady bariérové ošetrovatelské péče zahrnující užívání ochranných oděvů a pomůcek, jednorázových materiálů nebo individualizaci pomůcek [46]. Samozřejmě musí být dodržováni preventivní opatření nejen personálem, ale také pacienty samotnými a všemi osobami, které dané oddělení navštíví.

## Závěr

Studie prokázala výskyt rezistentních enterokoků mezi pacienty s AL na Hemato-onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc. Nejvyšší prevalence byla pozorována u *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* a *Klebsiella oxytoca* – všechny tyto enterobakterie jsou diskutovány v odborné literatuře jako velice častí původci infekcí u všech hematoonkologických pacientů. U všech také byly pozorovány vysoké míry rezistence na mnohá z testovaných antibiotik.

Tato problematika je aktuální a významný problém moderní medicíny. Skutečnosti vycházející z této i mnohých dalších podobných studií probíhající ve světě jen podtrhují důležitost aktivní surveillance a zavedení komplexních preventivních opatření, které zabrání dalšímu přenosu těchto původců a sníží riziko infekce i předčasného úmrtí pacienta. Rezistence mikroorganismů jako taková je pak globálním problémem vyžadujícím řešení, aby lidstvo zabránilo tomu, že tak cenná léčiva, jako

jsou antibiotika, přestanou být zcela účinná. Je ale nutné si uvědomit, že rezistence mikroorganismů je velkou daní, kterou moderní medicína platí za svou stále se zvyšující úroveň a prodloužení délky života mnohých pacientů.

## Literatura

- Bulíková A. Akutní leukemie. In: Penka M, Tesařová E (eds). Hematologie a transfúzní lékařství I. Hematologie. Praha: Grada 2011; 291–314.
- Šálek C. Diagnostika a léčba akutních leukemií. Intern Med 2012; 14(10): 366–372.
- Novotvary 2015. Úřad zdravotnických informací a statistiky České republiky. [online]. Dostupné na: www: http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2015.
- Folber F, Hrabovský Š, Doubek M. Akutní lymfoblastická leukemie dospělých. Onkologie 2015; 9(3): 125–127.
- Starý J. Akutní leukémie u dětí. Onkologie 2010; 4(2): 120–124.
- Karas M. Akutní myeloidní leukémie u nemocných nad 60 let, možnosti její léčby a potenciální role alogenní transplantace krvetvorných buněk. Onkologie 2011; 5(2): 91–95.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2008; 371(9617): 1030–1043. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60457-2.
- Lo-Coco F, Fouad TM, Ramadan SM. Acute leukaemia in women. Womens Health 2010; 6(2): 239–249. doi: 10.2217/whe.10.4.
- Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M et al. Trends in mortality from leukaemia in Europe: An update to 2009 and projection to 2012. Int J Cancer 2013; 132(2): 427–436. doi: 10.1002/ijc.27624.
- Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. Ann Oncol 2016; 27(4): 725–731.
- Bodey GP. Managing Infections in the Immunocompromised Patient. Clin Infect Dis 2005; 40 (Suppl 4): S239. doi: 10.1086/427328.
- Cetkovský P. Horečka neznámého původu u granulocytopenických nemocných (tzv. febrilní neutropenie). Klin Farmakol Farm 2007; 21(2): 67–73.
- Cohen J. Infection in the immunocompromised host. In: Warrel DA, Cox TM, Firth JD (eds). Oxford Textbook of Medicine [monograph on the internet]. Oxford: Oxford University Press; 2012. Available from: http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/978019204854.001.1/med-978019204854-chapter-070204.
- Cooper JD, Kethireddy S, Kumar A. Infections in the Immunosuppressed and Immunocompromised Patient. ICU Management 2015; 15(3).
- Matoušková I, Holý O. Bakteriální kontaminace vnitřního vzduchu transplantační jednotky. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2013; 62(4): 153–159.
- Kolář M, Htoutou-Sedláková M, Hanulík V. Multirezistentní gramnegativní bakterie i hematoonkologicky nemocných. Postgrad Med 2012; 14(5): 6–10.
- Holý O, Matoušková I, Raida L. Výskyt gramnegativních bakterií v prostředí transplantační jednotky Hemato-onkologické kliniky Olomouc. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2012; 61(4): 103–109.
- Sauer S, Friewald A, Maier T et al. Classification and identification of bacteria by mass spectrometry and computational analysis. PLoS One 2008; 3(7): e2843. doi: 10.1371/journal.pone.0002843.
- Abdollahi A, Hakimi F, Doomanlou M et al. Microbial and antibiotic susceptibility profile among clinical samples of patients with acute leukemia. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2016; 10(2): 61–69.

- Hrabák J, Chudáčková E, Walková R. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry for detection of antibiotic resistance mechanisms: from research to routine diagnosis. Clin Microbiol Rev 2013; 26 (1): 103–114. doi: 10.1128/CMR.00058-12.
- Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. Lancet Oncol 2014; 15(13): e606–e619. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70344-4.
- Kolář M, Urbánek K, Hanulík V et al. Vliv antibiotické léčby na vývoj bakteriální rezistence. Klin Farmakol Farm 2011; 24(4): 181–183.
- Peleg AY, Hooper DC. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-negative Bacteria. N Engl J Med 2010; 362(19): 1804–1813. doi: 10.1056/NEJMr0904124.
- Khan HA, Ahmad A, Mehboob R. Nosocomial infections and their control strategies. Asian Pac J Trop Biomed 2015; 5(7): 509–514. doi: 10.1016/j.apjtb.2015.05.001.
- Madappa T. Escherichia coli (E coli) infections. [online]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/217485-overview.
- Taj M, Farzana T, Shah T et al. Clinical and microbiological profile of pathogens in febrile neutropenia in hematological malignancies: a single center prospective analysis. J Oncol 2015; 2015: 596504. doi: 10.1155/2015/596504.
- Chen CY, Tsay W, Tang JL et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. Epidemiol Infect 2010; 138(7): 1044–1051. doi: 10.1017/S0950268809991208.
- Hansen DS, Hazel MA, Abiola T et al. Recommended test panel for differentiation of klebsiella species on the basis of a trilateral interlaboratory evaluation of 18 biochemical tests. J Clin Microbiol 2004; 42(8): 3665–3669. doi: 10.1128/JCM.42.8.3665-3669.2004.
- Chou HC, Lee CZ, Li-chun MA et al. Isolation of a chromosomal region of klebsiella pneumoniae associated with allantoin metabolism and liver infection. Infect Immun 2004; 72(7): 3783–3792. doi: 10.1128/IAI.72.7.3783-3792.2004.
- Hádčič S, Čustović A, Smajlović J et al. Distribution of nosocomial infections caused by Klebsiella pneumoniae ESBL strain. J Environ Occup Sci 2012; 1(3): 141–146. doi: 10.5455/jeos.20121205084327.
- Podschnur R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998; 11(4): 589–603.
- Marra AR, Wey SB, Castelo A et al. Nosocomial bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae: impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. BMC Inf Dis 2006; 6: 24. doi: 10.1186/1471-2334-6-24.
- Qutreshi S. Klebsiella Infections. [online]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/219907-overview.
- Fraser S. Enterobacter Infections. [online]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/216845-overview.
- Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. Virulence 2016; 7(3): 280–297. doi: 10.1080/21505594.2016.1156821.
- Ram R, Farbman L, Leibovici L et al. Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients. Int J Antimicrob Agents 2012; 40(2): 123–126. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.05.001.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective

- recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(10): 1143–1238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
38. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(4): 337–343. doi: 10.1016/j.cmi.2014.11.022.
39. Matoušková I, Holý O. Monitoring of the environment at the transplant unit – hemato-oncology clinic. *Int J Environ Res Publ Health* 2014; 11(9): 9480–9490. doi: 10.3390/ijerph110909480.
40. Ma J, Ning LI, Liu YY et al. Antimicrobial resistance patterns, clinical features, and risk factors for septic shock and death of nosocomial *E. coli* bacteremia in adult patients with hematological disease: a monocenter retrospective study in China. *Medicine* 2017; 96(21): e6959. doi: 10.1097/MD.00000000000006959.
41. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24(6): 545–553. doi: 10.1097/QCO.0b013e32834cf054.
42. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Infection control practices in patients with hematological malignancies and multidrug resistant organisms: special considerations and challenges. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14 (Suppl): S104–S110. doi: 10.1016/j.clml.2014.06.021.
43. Holý O, Matoušková I. The importance of cleanrooms for the treatment of haemato-oncological patients. *Wspolczesna Onkol* 2012; 16(3): 266–272. doi: 10.5114/wo.2012.29298.
44. Matoušková I, Raida L, Holý O. Výskyt gramnegativních nefermentujících bakterií v prostředí transplantační jednotky Hemato-onkologické kliniky FN Olomouc. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2012; 61(4): 110–115.
45. Doubek M, Mayer J (eds). Postupy diagnostiky a léčby leukemií a jejich infekčních komplikací u dospělých pacientů: doporučení České leukemické skupiny – pro život (CELL) [monografie na internetu]. Česká leukemická skupina – pro život; 2013. Dostupné na: [http://www.hematology.cz/doporuceni/klinika-files/guidelines\\_cell\\_2013.pdf](http://www.hematology.cz/doporuceni/klinika-files/guidelines_cell_2013.pdf).
46. Kapounová G. Ošetřovatelství v intenzivní péči. Praha: Grada Publishing 2007.