

Problematika MRSA v dermatologii z pohledu mikrobiologa

MUDr. Yvona Lovečková, Ph.D.

Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

Problematika methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA) je již několik let v popředí zájmu odborníků různých medicínských specializací včetně dermatologie. Rozšíření těchto kmenů stafylokoků je nežádoucí zejména z důvodu obtížné a mnohdy i nákladné terapie. Cílem je tedy důsledná prevence šíření MRSA prostřednictvím cílené terapie již vzniklých infekcí, vyhledávání zdrojů a znalosti efektivních hygienických opatření.

Klíčová slova: methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, prevence, terapie.

MRSA in dermatology from the perspective of a microbiologist

The issue of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains has, for several years, been at the forefront of experts in various medical specialities, including dermatology. Spread of these staphylococcal strains is undesirable, particularly because of challenging and, not infrequently, costly treatment. Thus, the goal is consistent prevention of MRSA spread by means of targeted therapy of existing infections, a search for sources, and knowledge of effective hygiene measures.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, prevention, treatment.

Dermatol. praxi 2013; 7(3): 132–133

Staphylococcus aureus patří mezi známé původce infekcí u zvířat i člověka. Až u třetiny osob však může být i součástí přechodné mikroflóry a kolonizovat nejčastěji sliznici dutiny nosní i ústní nebo kožní povrch bez jakékoli klinické symptomatologie (1). Stačí však i malá porucha přirozené odolnosti a projeví se jako patogen. Proniká do tkání a může vyvolat poměrně široké spektrum onemocnění. Z hlediska dermatologie jsou nejběžnějšími stafylokokovými infekcemi hnisavá postižení kůže a jejích adnex – pyodermie. Nejčastěji se vyskytujícími pyodermiemi jsou impetigo, folikulitis a furunkl. Impetigo je typickým onemocněním malých dětí, jde o povrchově uložené puchýře naplněné hnisem. Pokud se infekce šíří hlouběji do dermis, vzniká tzv. ecthyma (oba tyto stavy může způsobit i *Streptococcus pyogenes*). V případě folikulitis se jedná o hnisavou afekci vlasového míšku. Rozšířením do sousední škáry pak vzniká furunkl, event. karbunkl při splynutí sousedících furunklů. Dalším možným projevem stafylokokové etiologie je např. hidradenitis suppurativa. Nepříjemným faktem je, že v mnoha případech mají stafylokokové pyodermie sklon k chronicitě a recidívám. *S. aureus* dále často způsobuje hnisání ran, ať už nahodilých povrchových, dále popálenin nebo operačních. Infikovaná rána bývá pro stafylokoky vstupní branou do organismu – může vzniknout lymphadenitis, event. i průnik do krevního oběhu (bakteriemie, sepse). Následně se hematogenním rozsevem dostávají bakterie do vnitřních orgánů a dutin s možným vznikem abscesů nebo empyémů. *S. aureus* může dále vyvolávat endokarditidu, osteomyelitidu,

artritidu a infekty dýchacích cest (sinusitis, pneumonie). Některé klinické stavy jsou způsobeny vlivem stafylokokových toxinů (1, 2).

Problémem se stávají stále častěji infekce vyvolané rezistentními kmeny bakterií. Mezi tyto problematické kmeny se řadí i methicilin-rezistentní *S. aureus* (MRSA), které se staly odolnými vůči širokému spektru používaných antibiotik. Přitom původně byl objeven penicilin právě podle svého účinku na zlatého stafylokok – nyní je však přes 90% kmenů *S. aureus* k penicilinu rezistentních. Naštěstí většina komunitních stafylokoků je zatím u nás stále ještě citlivá na polosyntetické peniciliny odolné vůči penicilináze (oxacilin, cloxacilin, v zahraničí používaný methicilin). Postupně se však objevují kmeny rezistentní i na tato antibiotika (MRSA). Podstatou uvedené rezistence je získání genu *mecA*, který kóduje změnu penicilin-vázacího proteinu bakteriální stěny PBP2a. PBP jsou transpeptidázy, které se účastní na výstavbě bakteriální buněčné stěny a jsou inhibovány nejen peniciliny, ale i ostatními beta-laktamovými antibiotiky. Výsledkem působení penicilinů je rozpad mikrobů v důsledku narušení syntézy buněčné stěny. Modifikovaný PBP2a si zachovává svoji enzymatickou schopnost, ale neváže peniciliny, které se tak stávají neúčinnými. V tomto případě však jde o rezistenci nejen vůči penicilinovým antibiotikům, ale všem beta-laktamům včetně jejich kombinací s inhibitory beta-laktamázy. Primárně neúčinné jsou tedy i cefalosporiny, karbapenemy a monobaktamy. Nepříjemné je, že MRSA kmeny jsou velmi často rezistentní i na řadu jiných antibiotik – především makrolidy, aminoglykosidy, tetracykliny, chloram-

fenikol, fluorochinolony a rifampicin. V zásadě lze rozlišit dvě skupiny MRSA kmenů – nemocniční, u kterých je prokázána rezistence vůči většímu počtu antimikrobních přípravků, a komunitní, kde je zachována citlivost ve větší míře.

Bohužel v r. 2002 se objevil MRSA současně rezistentní i k vankomycinu (VRSA = vancomycin-resistant *S. aureus*, resp. přesněji GRSA = glycopeptide-resistant *S. aureus*). Jejich kompletní rezistence ke glykopeptidům souvisí s přítomností genu *vanA* (1).

Na konci minulého století dosáhlo rozšíření kmenů methicilin-rezistentních stafylokoků velkých rozměrů. Jejich šíření se stalo hrozbou zejména ve zdravotnických zařízeních, v současné době patří k nejvýznamnějším nozokomiálním patogenům. Díky společenské izolaci naše země poměrně dlouho odolávala jejich šíření. Poté, co se objevily i u nás, již byla známá řada možných preventivních epidemiologických opatření. Velkou roli sehrávala a stále hraje uvážlivá antibiotická politika. Naštěstí uvedené skutečnosti jsou zřejmě důvodem, proč v České republice zatím nedosahuje rozšíření MRSA takových rozměrů jako v západních zemích (3).

Je známým faktem, že stafylokoky se velmi snadno šíří z jednoho hostitele na druhého. Většinou se tak děje přímým kontaktem se sekrety infikovaných kožních lézí, nosním sekretem nebo kontaminovanými rukama. Stafylokoky jsou také mimořádně odolné vůči zevním vlivům, což jejich šíření významně usnadňuje. Jejich nezanedbatelnou vlastností je rovněž schopnost tvorby biofilmu umožňujícího jejich dlouhodobé přežívání ve zdravotnických zařízeních. Zde pak dochází ke kumula-

ci rizikových faktorů, které usnadňují jejich přežívání a šíření včetně multirezistence. Za rizikové faktory je možné považovat prodlouženou délku pobytu pacienta ve zdravotnickém zařízení, závažnost onemocnění a s tím související intenzitu péče a zejména jeho předchozí kolonizaci MRSA. Samotnému šíření MRSA napomáhá samozřejmě i podávání antibiotik. Často jsou po ukončení antibiotické terapie stafylokoky jedněmi z mála mikrobu, které v infikované lokalitě zůstanou. Zajímavostí je, že v naší zemi byl zaznamenán podíl MRSA mezi invazivními izoláty *S. aureus* v letech 2005–2009 mezi 12–14% (3). Konkrétně např. výskyt MRSA ve FN Olomouc činil 3,8% v r. 2011 a 3,7% ze všech izolátů *S. aureus* (nejen invazivních) v r. 2012. Tento údaj není zatím nijak alarmující, nicméně s těmito patogeny je nutné počítat.

V oblasti dermatologie může být MRSA původcem prakticky celého spektra infekčních stavů zmíněných v úvodu. Terapeuticky zasáhnout je vhodné tam, kde je celková antibioterapie indikována a výběr preparátu se pak řídí výsledky citlivosti. Samozřejmě je nutné vzít v potaz i farmakokinetiku antimikrobních přípravků a individualitu pacienta (event. alergii, renální nebo hepatální dysfunkci, věk). Obecně v terapii MRSA infekcí řešených dermatologem přichází v úvahu clindamycin (např. Dalacin C), doxycyklin (např. Doxybene, Deoxymykoin), trimethoprim/sulfamethoxazol (např. Biseptol, Sumetrolim), gentamicin a fluorochinolony. Pro těžší infekce jsou pak samozřejmě rezervovány glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin), event. linezolid (Zyvoxid) nebo tigecyklin (Tygacil) (4–6). Vzhledem k tomu, že i MRSA kmeny mohou být producenty celé řady toxinů stejně jako methicilin-citlivé stafylokoky, má svoje opodstatnění i podání bakteriostatických antibiotik (viz výše – linezolidu, tigecyklinu, doxycyklinu, clindamycinu) (7). Tyto preparáty totiž mají některé výhody oproti baktericidním přípravkům: lépe pronikají do tkání a vykazují účinek i na sliznicích. S ohledem na častou polymikrobiální etiologii se mnohdy nelze vyhnout kombinaci antimikrobních přípravků ve snaze postihnout celé spektrum zachycených patogenů a potencovat účinek léčby. Předpokladem úspěšné terapie je samozřejmě dostatečné dávkování a doba podávání. Výhodnou se jeví i kombinace s lokálně aplikovanými antimikrobními přípravky, které jsou používány v dike dermatologů. Jako velmi vhodná se jeví konzultace s lokálním antibiotickým střediskem.

Vzhledem k omezeným terapeutickým možnostem má velký význam prevence šíření a zejména profylaxe stafylokokových nákaz. Naprosto zásadní je tedy bezesporu snaha zabránit šíření rizikových kmenů a vzniku nových

MRSA infekcí. Každé zdravotnické zařízení již má tyto postupy ošetřeny cestou vnitřních norem.

Vzhledem ke značné odolnosti stafylokoků má stěžejní význam důsledné dodržování hygieny rukou ve zdravotnických zařízeních a dekontaminace prostředí. Je známo, že např. v zaschlém biologickém materiálu přežívají stafylokoky po dobu několika týdnů. Dobře odolávají i vyšším teplotám (např. při teplotě 60–70°C jsou inaktivovány až po 1 hodině) a běžným dezinfekčním prostředkům v běžných koncentracích (8).

Izolace pacienta je nutná při každém zjištění pozitivního nálezu MRSA. Provádí se obvykle v rámci vlastního oddělení, na kterém je pacient hospitalizován tak, aby mu mohla být řádně poskytována kvalitní diagnostika a léčba onemocnění, které bylo důvodem jeho přijetí do zdravotnického zařízení (9).

Nejasné výsledky zatím dávají snahy o snížení nosičství stafylokoků na sliznicích zejména dýchacích cest. Vhodné pro ověření jejich kolonizace je proto provedení výtěru s nosu a krku. Z epidemiologického hlediska méně závažné je osídlení perineální oblasti. Většina dekolonizačních pokusů dosud spočívala v lokální aplikaci mupirocinu (Bactroban) na nosní sliznici, někdy v kombinaci s vhodným celkovým antibiotikem (10). Úspěšnost však většinou nedosáhla ani 50%, přičemž valná část osob byla do měsíce znovu kolonizována (11). V současné době se uvedené snahy zaměřují spíše na nosičství u zdravotnického personálu, u něhož jsou prováděny periodicky (mupirocin 3x denně po dobu 5 dní) ve snaze omezit, resp. snížit koncentraci patogenů (9). Pokud se jedná o kolonizaci kožního povrchu (chronických ran, defektů, kožních lézí), pak je vhodné použití dezinfekčních prostředků, ať již jodových (např. Braunol, Betadine) nebo jiných (např. Octenisept, Septonex). Nosičství MRSA u zdravých osob (především zdravotnického personálu) však nemusí být příčinou jejich šíření. Zvýšené riziko přenosu ale nastává při akutním respiračním infektu. Nosičství MRSA může přetrvávat týdny, měsíce i roky, může být i intermitentní, tedy mikrobiologicky obtížné prokazatelné.

Výskyt MRSA ve zdravotnickém zařízení může mít charakter sporadický, představující ojedinělé případy bez vzájemné souvislosti. MRSA bývá v tomto případě zavlečen do nemocnice z jiného zdravotnického zařízení nebo z komunity. Epidemický výskyt MRSA (outbreak) je významně vyšší, než je obvyklé v daném zařízení nebo jeho části. Mezi jednotlivými případy přitom existuje vzájemná souvislost, v optimálním případě ověřená příbuzností jednotlivých

kmenů (fenotypovou až genotypovou shodou epidemického klonu). Endemický výskyt je charakterizován trvalou přítomností MRSA v nemocnici nebo na některém oddělení. Zpravidla bývá následkem nezládnutelného outbreaku nebo opakovaného zavlékání z jiných zařízení či komunity.

Závěrem lze konstatovat, že problematika multirezistentních bakteriálních patogenů včetně MRSA je nadále velmi aktuální. Přitom je vhodné zdůraznit nutnost racionálního používání antimikrobních přípravků i v dermatovenerologii, stejně jako v ostatních medicínských oborech, s cílem efektivního terapeutického zásahu a minimalizací nežádoucích účinků jak pro pacienta, tak i v širším měřítku pro oddálení vzniku a šíření bakteriální rezistence. Jako naprosto nezbytná se jeví také edukace zejména zdravotnického personálu. V souvislosti s obtížnou terapií infekcí způsobených multirezistentními mikroby se do popředí dostávají opatření profylaktického rázu. Edukace a dodržování hygienických zásad je podmínkou k udržení (případně zlepšení) stávající epidemické situace a oddálení doby, kdy již možná nebude čím léčit z důvodu nezládnutelného dalšího šíření multirezistence mezi bakteriálními patogeny.

Literatura

1. Votava M. Lékařská mikrobiologie speciální. Neptun, 2003.
2. Štokr J. Dermatovenerologie. Galén, 2008.
3. Pazderková J, Krejčí J, Dlouhý P. Padesát let s MRSA. Pokus o zhodnocení postupů používaných k omezení výskytu infekcí vyvolaných kmeny *Staphylococcus aureus* rezistentními k methicilinu (MRSA). *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2012; 18(5): 132–141.
4. Gilbert DN, et al. The Sanford Guide to antimicrobial therapy, Sanford Guide, 2010.
5. Jedličková A. Antimikrobiální terapie v každodenní praxi. Maxdorf, 2009.
6. Kolář M. Antibiotická léčba v praxi. Solen, 2000.
7. Wagenlehner FME, Linde HJ, Bambl E, et al. Prospective surveillance and decolonisation of Panton-Valentine leucocidin-positive MRSA among residents and staff of three German nursing homes. 16th ECCMID, Nice, 2006: abstr. O315.
8. Dietze B, Rath A, Wendt C, Martiny H. Survival of MRSA on sterile goods packing. *J Hosp Infect*, 2001; 49(4): 255–261.
9. Beneš J, Unzeitigová M. Příspěvek k doporučeným postupům pro péči o MRSA- pozitivní pacienty. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2006; 12(4): 169–172.
10. Beneš J. Infekční lékařství. Galén, 2009.
11. Dupeyron C, Campillo B, Bordes M, Faubert E, Richardet JP, Mangeney N. A clinical trial of mupirocin in the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a digestive disease unit. *J Hosp Infect*, 2002; 52(4): 281–287.

Článek přijat redakcí: 26. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 6. 6. 2013

MUDr. Yvona Lovečková, Ph.D.

Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

yvona.loveckova@fnol.cz