

Úklidové a toaletní přípravky jako riziko pro vznik antibiotikoresistence

(Antibacterial cleaning and hygiene products as an emerging risk factor for antibiotic resistance in the community)

Aiello Alison E, Larsen Elaine

The Lancet Infectious Diseases, Vol 3, 2003, č. 8, s. 501-506

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Antibiotikoresistence, nalézaná mimo zdravotnická zařízení, je stále závažnější zdravotnický problém. Jsou hlášeny nákazy vyvolané resistantními mikroby u lidí, kteří nebyli vystaveni tradičním rizikovým faktorům. Navíc byly identifikovány osoby bez obvyklých rizikových faktorů, které byly nosiči resistantních mikrobů. Studie zaměřené na tento problém naznačují, že musí existovat ještě jiná, dosud neznámá rizika. V této práci se zabýváme antibiotikoresistencí a známými rizikovými faktory v poměrech domácností, posuzujeme možnou úlohu úklidových prostředků s antibakteriálními účinky a toaletních přípravků obsahujících triclosan při vzniku resistance. V závěru doporučujeme další sledování významu domácích čistících prostředků a toaletních přípravků s triclosanem.

Vznik antibiotikoresistentních bakterií (ARB) se přičítá několika faktorům, např. nadužívání antibiotik (atb), zvyšování počtu dětí docházejících do dětských zařízení, používání antibiotik v potravinářském průmyslu a stále narůstající velikostí imunokompromitované populace. Antibiotikoresistence může vyústit v selhání léčby atb, může změnit přirozenou ekologii mikrobů a způsobit těžší průběh infekcí vyvolaných ARB. Není již omezena jen na mikroby v nemocničním prostředí. Stále častěji je zjištěna u osob bez vztahu ke zdravotnictví, u bezdomovců a u osob bez známého rizika získání ARB.

V posledních letech přibývá domácích úklidových prostředků a toaletních přípravků, které obsahují látky s antibakteriálním účinkem, jako je třeba triclosan (2,4,4'-trichloro-2'-hydroxyphenyl ether). Triclosan usmrcuje bakterie podobnými mechanismy jaké mají systémová antibiotika. Když bakterie exponujeme in vitro triclosanu vznikají u nich procesy, které mohou navodit resistenci vůči atb, užívaným k léčbě lidí. Toto zjištění vyvolalo otázky, zda časté používání antibakteriálních prostředků nevede v domácím prostředí k růstu počtu ARB a ke vzniku zkřížené resistance vůči jednomu či více atb.

Zdravotní závažnost resistance mikrobů vůči antibiotikům

Spočívá v tom, že nákaza resistantním mikrobem může oddálit účinnou terapii o několik hodin i dnů do doby, než je zjištěna resistance infekčního agens. Nákaza resistantním mikrobem vede k selhání terapie což zvyšuje riziko dalšího šíření tohoto agens, které je schopno množit se a přežívat v hostiteli delší dobu.

U populace žijící mimo zdravotnická zařízení je antibiotikoresistence stále větším rizikem. Příklady, kdy infekce ARB vedly k vyšší nemocnosti a úmrtnosti v běžné populaci, představují epidemie vyvolané shigelami, salmonelami, MRSA meticilin-resistantními kmeny *Staphylococcus aureus*, nebo pneumokoky. Výskyt ARB je obvyklejší ve zdravotnických zařízeních, proto praktický lékař zřídka u jiných pacientů uvažuje o infekci vyvolávané agens resistantními na běžná atb.

Známé rizikové faktory vzniku antibiotikoresistence v běžné populaci

K prvotním příčinám kolonizace a následné infekce ARB osob v běžné populaci patří interhumánní přenos agens a selektivní tlak vyvolaný užíváním antibiotik. Vyšší riziko mají osoby pobývající v zařízeních pro děti, v přelidněných objektech, užívající antibiotika nebo konzumující potraviny vyráběné s přísadkou antibiotik.

Interhumánní přenos

Častý bývá ve větším kolektivu osob, žijících v poměrně malých prostorách, například v zařízeních pro děti. Nálezy atb-resistentních kmenů *Streptococcus pneumoniae* v takovém prostředí jsou hlášeny z celého světa. Léčení kolektivizovaných dětí s banálními opakujícími se infekty širokospektrými antibiotiky napomáhá vzniku a šíření ARB mezi dětmi. Děti pak mohou zavlékat resistantní mikroby do domácností a nakazit jiné vnímavé členy rodiny. Typická je také přítomnost ARB ve vojenských kolektivech.

Ve studiích bylo prokázáno, že podávání atb jedné osobě v domácnosti může vést k přenosu a kolonizaci ARB jiných členů rodiny. Známý je případ jedné ošetřovatelky, kolonizované MRSA, která kontaminovala svou domácnost a nakazila dva rodinné příslušníky. Dalšímu šíření MRSA zabránil až úklid a desinfekce bytu. Prokázáno bylo také zavléčení vankomycin-resistentního kmene *Enterococcus faecium* (VRE) do domácností zdravotníků, s následným postižením členů rodiny. Identita kmenů VRE od zdravotníka a od nemocných v rodině byla potvrzena pulsní elektroforézou.

Při sledování osob s akné, léčených antibiotiky, bylo zjištěno, že v jejich rodinách je významně více nosičů ARB (rodiče, sourozenci, partneři), než v kontrolních rodinách, kde nikdo nebral atb

Přímá expozice antibiotikům

Terapie antibiotiky je rizikovým faktorem vzniku nosičství ARB. Ve studii u městské chudiny byly osoby uvádějící v posledním roce léčbu atb významně častěji kolonizovány MRSA. Ve studii u mladistvých pacientek jedné nemocnice se ukázalo, že aktuální léčba jakýmkoli atb a/nebo co-trimoxazolem, byla významně častěji spojena s přítomností resistantních koliformních mikrobu v moči. V jedné švédské studii signifikantně korelovala častá léčba atb v geograficky vymezených oblastech s frekvencí záhytu penicilin-resistentních pneumokoků u tam žijících dětí, mladších sedmi let. Obdobný výsledek měla i studie na Islandu.

Příjem antibiotik v potravinách živočišného původu

V USA dostává většina hospodářských zvířat antibiotika v krmivech, ve vodě, nebo parenterálně. Antibiotika užívaná k veterinárním účelům jsou často stejná, nebo podobná atb pro lidi. Např. současně došlo ke zvýšení frekvence nálezu *Campylobacter jejuni*, resistantního vůči fluorochinolinům, u lidí a v mase drůbeže. Helms se spolupracovníky referoval o desetinasobném zvýšení úmrtnosti osob, které byly kolonizovány zoonotickým kmenem fluorochinolin-resistentní *Salmonella typhimurium*. V době před přidáváním fluorochinolinů do krmiv pro zvířata, byl nález mikrobu s tímto typem resistance u lidí vzácný. Zpráva, kterou vypracovali členové FAAIR (Fakta o užívání antibiotik u zvířat a jeho dopadu na resistenci), uvádí, že přísada antibiotik do krmiv pro zvířata může mít významný vliv na vývoj resistance vůči antibiotikům. Doporučují, aby atb pro zvířata byla pouze na předpis veterináře a aby u užitkových zvířat byla výhradně podávána v souvislosti s jejich léčbou. Navrhují, aby programy surveillance byly doplněny o sledování podávání atb v zemědělství.

Infekce a nosičství ARB bez objasněné souvislosti se známými rizikovými faktory

Obavy vyvolává nedávné zjištění přítomnosti meticilin-resistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA) u lidí z prostředí, kde chybí známá rizika pro vznik této resistance. Některé kmeny zachycené v běžné populaci vykazují zvláštní citlivost na antimikrobní látky, která se liší od citlivosti kmenů ze zdravotnických zařízení. Např. kmeny MRSA izolované v populaci byly citlivé na různá non- β -laktamová antibiotika. U kmenů *S aureus* z domácího prostředí byly zjištěny dosud neznámé klonální odlišnosti. Zdá se, že se tyto kmeny vyvíjely nezávisle na nemocničních kmenech a mohly nově vzniknout mimo nemocniční prostředí. Je možné, že používání čistících a toaletních přípravků s antibakteriální složkou je dalším faktorem vzniku nosičství a šíření atb resistance mikrobů v životním prostředí.

Potenciální riziko představované čistícími a toaletními přípravky s antibakteriálním účinkem: vedou ke změnám vnímavosti mikroflóry ?

Ke zjištění velikosti rizika antibakteriálních čistících a toaletních přípravků je nezbytné nejprve stanovit prvotní prevalenci antibiotikoresistence v domácích podmínkách. Bylo referováno o výsledcích jedné malé studie antibiotikoresistence u mikroflóry zachycené v kuchyních a koupelnách 25 domácností. Z 55 izolátů *S aureus* žádný nepatřil k MRSA, z 58 izolátů enterokoků byly 4 (6,9 %) resistantní na vankomycin. Většina (94 %) izolovaných kmenů *Escherichia coli* byla citlivá na všech deset testovaných antibiotik. Stejně i další G-negativní mikrobi byli vnímaví na většinu testovaných atb. V této studii však nesledovali způsoby, nebo dobu používání antibakteriálních čistících a toaletních přípravků v domácnostech. Protože patogenní mikrobi mohou v prostředí domácnosti přežívat a jsou schopni vyvolávat zkříženou resistenci, je nutné podrobně prozkoumat stupeň, původ a cesty přenosu jejich antibiotikoresistence v domácnostech.

Molekulární mechanismy čistících a toaletních přípravků s antibakteriální složkou

Tyto přípravky také mohou podporovat vznik resistance mikrobů. Antibiotika působí na specifická místa buněčné stěny bakterie. Až donedávna se předpokládalo, že většina antibakteriálních látek, přidávaných do čistících a toaletních přípravků, působí při degradaci a inhibici růstu bakterií na řadu receptorů na jejich povrchu. Např. alkoholové přípravky jsou nespecifické a užívají se již desítky let bez obav ze vzniku resistance na ně. Ač antibakteriální účinek Triclosanu souvisí s některými nespecifickými mechanismy, nověji se zjistilo, že Triclosan inhibuje bakterie působením na specifický receptor, kterým je Fab 1 enzym u *E coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *S aureus* či jeho homology, nebo na *InhA* gen v *Mycobacterium smegmatis* a *Mycobacterium tuberculosis*. Nelze tedy nadále tvrdit, že Triclosan odpovídá výše uvedené teorii o působení na několik receptorů mikroba. Vazbou na specifický receptor bakterie inhibuje Triclosan biosyntézu mikrobiálních mastných kyselin podobně jako některá antibiotika, takže může navodit zkříženou resistenci na ně. Navíc Triclosan je u *E coli* a *P aeruginosa* substrátem mechanismu vypuzujícího z jejich buňky různé látky. Tento výzkum přinesl důležité poznatky, neboť poprvé vzniklo podezření, že Triclosan se může podílet na vzniku zkřížené resistance vůči klinicky důležitým antibiotikům.

Triclosan byl nejdříve patentován jako herbicid. Ukázalo se, že má také antimikrobní účinek proti řadě bakterií a určité antivirové i antifungální vlastnosti. V USA byl od šedesátých let minulého století užíván v toaletních přípravcích osobní hygieny jako je mýdlo a deodoranty. Ve zdravotnictví byl prvně užit roku 1972 na chirurgických pracovištích k desinfekci rukou. Triclosan byl využit v různých drogistických výrobcích, dále jako detergent v přípravcích na mytí nádobí a v tekutých mýdlech na ruce, také jím byly preparovány kuchyňské krájecí prkýnka, hračky a řeznické špalky. Nedávné šetření ve 23 amerických obchodních společnostech ukázalo, že 76 % ze 395 značek tekutých mýdel a 29 % ze 733 toaletních mýdel (45 % ze všech mýdel pro domácnost) obsahuje antibakteriální

látky. Většina tekutých mýdel obsahuje Triclosan, kdežto toaletní mýdla převážně obsahují Triclocarban. Triclosan byl jednou z nejčastěji prokazovaných farmaceutických kontaminantů ve vzorcích vod, odebraných ze 139 řek v USA a byl také nalezen v mateřském mléce.

Souvislost mezi resistencí na čisticí a toaletní přípravky s antibakteriálním účinkem a resistencí na antibiotika

Laboratorně bylo prokázáno, že bakterie s nízkou citlivostí na triclosan mohou mít také zkříženou resistenci na antibiotika. Expozice citlivých kmenů *P aeruginosa* triclosanu vedla k selekci multiresistentních kmenů, včetně resistance vůči klinicky významným antibiotikům. Je možné, že nižší citlivost na triclosan může být přenosná, neboť stejný receptor mají také různé druhy mikrobů, včetně *S aureus* a *E coli*. Korelace resistance bakterií na triclosan a na antibiotika byla studována hlavně v nemocničním prostředí. Výsledky však nejsou jednoznačné.

Pozornost je věnována vlivu zubních past na mikroflóru úst a její citlivost na antibiotika. Walker a spol. porovnal v kontrolované studii pastu obsahující 0,3 % triclosanu se zubní pastou bez této složky. Po šest měsíců sledovali 144 účastníků studie. Nejistili významné změny citlivosti na atb ústní mikroflory na počátku a na konci studie. Existuje několik studií, které zjišťovaly MIC (minimální inhibiční koncentraci) triclosanu ústní mikroflóry u osob užívajících zubní pastu s triclosanem.

Moken a spol. ukázal, že isoláty *E coli* resistantní vůči úklidovým a toaletním preparátům s piniovým olejem jsou také resistantní vůči různým antibiotikům jako jsou tetracykliny, ampicilin a choramfenikol. Nedávno bylo zjištěno, že mutanty *S aureus* resistantní vůči působení čisticích přípravků s piniovým olejem, mají také nižší citlivost na oxacillin a vancomycin. V nemocnici v New Yorku našli G- bakterie v dávkovačích tekutého mýdla s chlorhexidinem resistantní jak na chlorhexidin, tak na dalších 15 různých antibiotik. V jedné studii našli nepřímou korelaci mezi frekvencí používání chlorhexidinu a resistencí na atb u *S aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* a *Candida albicans*.

Isoláty MRSA s nižší citlivostí na benzalkoniumchlorid (kationaktivní tensid) bývají také resistantní na betalaktamová antibiotika. Zdá se, že používání benzalkoniumchloridu může přispívat k častějšímu výskytu MRSA v prostředí. V různých studiích byla nalezena zkřížená resistance na kvarterní amoniové báze a chlorhexidin, bylo prokázáno, že *P aeruginosa* adaptovaná na benzalkoniumchlorid je resistantní na chloramfenikol a tobramycin, atd.

Doporučení

Ač v posledních letech roste používání přípravků, mýdel a toaletních mycích výrobků, s antibakteriálními přísadami, žádná federální agentura USA, jako je např. EPA- Environmental Protection Agency, CDC- Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí, nebo FDA- Food and Drug Administration, nevydala směrnice či doporučení pro obsah těchto přísad v nich. Americká lékařská společnost (AMA) nedávno uveřejnila stanovisko k užívání antibakteriálních látek v prostředí domácností, které podporuje požadavek FDA na regulaci těchto antibakteriálních látek, u nichž výzkum zjistil možnost podílu na vzniku resistance. AMA také se přimlouvá za vyloučení z čisticích a úklidových přípravků těch antibakteriálních složek, u nichž byl prokázán mechanismus vedoucí ke vzniku resistance na antibiotika.

Široká aplikace antibiotik je asi hlavní příčinou narůstající antibiotikoresistance mikrobů. Není to však zřejmě jediná příčina. Je třeba sledovat další faktory, včetně používání úklidových a toaletních přípravků s antibakteriálními složkami v domácnostech. Do definitivního objasnění této problematiky má veřejnost několik možností: (1) nadále užívat úklidové a toaletní výrobky s antibakteriálními složkami; (2) užívat jen výrobky, u nichž nebyl zjištěn mechanismus pro možný přenos resistance; (3) užívat je jen v indikovaných

případech, např. je-li v rodině nemocná, nebo imunokompromitovaná osoba, nebo k předcházení kožních infekcí; (4) nebude výrobky s antibakteriální složkou vůbec používat. Tato poslední možnost se však zdá nepřiměřená situaci, neboť je známá těsná souvislost mezi lepší hygienou a zdravím v rozvojových zemích i dost důkazů o tom, že hygienická opatření snižují v těchto zemích výskyt nákaz.

Nicméně úkoly výzkumu a výrobců jsou jasné. Vznik antibiotikoresistence u osob bez obvyklých rizikových faktorů znamená, že je třeba hledat další rizikové faktory. Protože ve většině amerických domácnosti se již po několik desetiletí užívají čisticí a toaletní přípravky s antibakteriální složkou, je to dostatečný důvod k prošetření, zda právě tyto nejsou další rizikový faktor. Důležitý pokrok bude naučit obyvatele odlišovat přípravky, které mohou přispívat ke vzniku antibiotikoresistence, od velkého počtu čisticích a toaletních přípravků, které jsou v tomto ohledu bezpečné. Informovaný konsument se sám rozhodne o výběru přípravků pro svou domácnost.

88 citací, kopie v archivu oddělení epidemiologie KHS Ostrava

Poznámka překladatele

Článek mne zaujal neobvyklým pohledem na problematiku vzniku resistance mikrobů na antibiotika a desinfekční látky. Autoři mají pravdu v tom, že dosud byly resistencí pověstné jen nemocniční kmeny mikrobů, jejichž význam je nesporný. Ale domácnosti, dětské či vojenské kolektivy, veterinární, zemědělská a potravinářská pracoviště, kde lidé nebo zvířata jsou exponováni antibiotikům a různým látkám s antimikrobní aktivitou, představují mnohem početnější populační skupiny, u nichž riziko vzniku nosičství nebo infekce ARB není právě malé.

Shodou okolností byly ve zhruba stejném čase publikovány dvě zprávy týkající se hygieny rukou. Podle jedné mytí rukou pouze vodou a mýdlem může snížit riziko přenosu průjmových onemocnění o 42-47 % a zachránit miliony životů ([Curtis V., Cairncross S.: Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community: a systematic review. LANCET Infect.Dis, Vol.3, May 2003, s.275-281](#)).

Druhá obsahuje stručný výtah z nových Směrnic pro hygienu rukou ve zdravotnických zařízeních, které byly připraveny odborníky z Center pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC), Poradní komise pro kontrolu infekčních nemocí ve zdravotnických zařízeních (HICPAC), Společnosti amerických epidemiologů (SHEA), Asociace odborníků pro kontrolu a epidemiologii infekcí (APIC) a Americké společnosti pro infekční nemoci (IDSA). Směrnice vychází z faktu, že dodržování zásad hygieny rukou je v řadě zdravotnických zařízeních velice zanedbáváno. Dosud platné Směrnice byly nereálné zejména pro časovou náročnost jejich dodržování. Nové Směrnice pro hygienu rukou přihlíží k pravděpodobnosti jejich kontaminace při péči o pacienty, k její závažnosti a riziku pro pacienty. ([Pittet D, Boyce J M: Revolutionising hand hygiene in health-care settings: guidelines revisited. LANCET Infect. Dis., Vol. 3, May 2003, s. 269-270](#)).

Nová doporučení jsou shrnuta v následující tabulce:

Doporučené způsoby hygieny rukou při péči o pacienta

- A** Jsou-li ruce viditelně ušpiněny nebo kontaminovány materiálem bílkovinné povahy (1A) umyj si ruce vodou a mýdlem s obsahem antimikrobní složky, nebo bez ní.
- B** Nejsou-li ruce viditelně znečištěny použij k rutinní dekontaminaci rukou ve všech ostatních situacích, neuvedených pod 1A, preparáty na bázi alkoholů.

Dekontaminuj si ruce

- před přímým stykem s pacientem (1B)
- před navlečením sterilních rukavic při zavádění centrálního katétru do žíly (1B)
- před zavedením močového katétru, katétrů do periferních žil nebo před zavedením jiných invazivních pomůcek, kdy není třeba chirurgického výkonu (1B)
- po styku s neporušenou kůží pacienta (např. měření pulsu, krevního tlaku nebo po pohybu s pacientem (1B)
- po kontaktu s tělními tekutinami nebo exkrety, se sliznicemi, porušenou kůží nebo s použitými obvazy pokud nejsou ruce viditelně znečištěny (1A)
- přechází-li se při ošetření pacienta z kontaminovaného místa těla na místo čisté (11)
- po kontaktu s předměty (včetně ošetrovatelských pomůcek) z bezprostředního okolí pacienta (11)
- po svlečení rukavic (1B)

- C** Myj si ruce antibakteriálním, či normálním mýdlem a vodou po expozici materiálu, který může, nebo prokazatelně obsahuje *Bacillus anthracis* (1C). Toto mechanické mytí a oplachování rukou je v těchto případech doporučováno proto, že žádné antiseptikum vhodné k dekontaminaci rukou, nemá dostatečný účinek na spóry.
-

Legenda:

- 1A = respektování tohoto pokynu je naléhavě doporučeno a podpořeno výsledky experimentálních, klinických a epidemiologických studií
- 1B = zavedení těchto pokynů je doporučeno a podpořeno výsledky některých experimentálních, klinických, nebo epidemiologických studií a přesně odpovídá teorii
- 1C = tento postup vyžaduje nařízení státních, nebo federálních úřadů, nebo standardní Provozní řád
- 11 = navrhuje se zavedení takového postupu na základě sugestivních výsledků klinických nebo epidemiologických studií, nebo z teoretických důvodů

ooOoo

Naše jubilatka, MUDr. Ladislava Michálková, slaví neuvěřitelné abrahámoviny, které by ji nikdo nehádal. Jako vedoucí oddělení NND na KHS v Ostravě důstojně pokračuje v díle zahájeném jejím bývalým šéfem a školitelem, MUDr. Witoldem Gavlasem. Pod jejím vedením dosahuje oddělení i v dnešních složitých podmínkách a po řadě změn velmi dobrých výsledků. Ad multos annos !

