

Ónæmi fyrir kínlólónum hjá Gram neikvæðum stöfum á Íslandi og tengsl við sýklalyfjanotkun

Ágrip

Kristín Jónsdóttir

sérfræðingur í lífeindafræði á sviði sýklafræði

Karl G. Kristinsson

sérfræðingur í sýklafræði sýklafræðideild Landspítala

Tilgangur: Flúórókínólón eru bakteríudrepani lyf og mikið notuð við meðhöndlun alvarlegra þvagfæra- og öndunarfærasýkinga. Kannanir sýna að ónæmi gegn flúórókínólónum eykst stöðugt bæði í Evrópu og Bandaríkjunum. Tilgangur rannsóknarinnar var að skoða ónæmi fyrir flúórókínólónum hjá algengustu Gram neikvæðu stöfunum ásamt tengslum þess við notkun flúórókínólóna síðastliðin átta ár.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin náði til allra stofna *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp. og *Pseudomonas aeruginosa* sem greindust sem líklegir sýkingarvaldar í innsendum sýnum á sýklafræðideild Landspítalans á tímabilinu 1.11.2006 til 31.1.2007. Næmispróf voru framkvæmd með skífuprófum og var næmi fyrir cípírófloxacíni prófað hjá öllum stofnunum. Gögn um tíðni ónæmis

síðastliðin ár voru fengin úr skýrslum sýklafræðideildar, en að jafnaði var aðeins prófað fyrir cípírófloxacín næmi hjá innliggjandi sjúklingum og þeim sem höfðu ónæmi fyrir tveimur eða fleiri lyfjaflokkum. Upplýsingar um sýklalyfjanotkun fengust frá sóttvarnalækni.

Niðurstöður: Af þeim 1861 stofni sem voru prófaðir á tímabilinu reyndust 104 vera flúórókínólón-ónæmir stofnar. Þar af voru 91 *E. coli* (87%), 8 *Klebsiella* sp. (8%) og 5 *P. aeruginosa* (5%). Enginn flúórókínólón-ónæmur *Proteus* sp. greindist. Marktæk jákvæð fylgni var á milli flúórókínólón-notkunar og tíðni ónæmra *E. coli* og *Enterobacteriaceae* stofna. Tíðni ónæmra *E. coli* stofna var 6% en marktækur munur var á tíðninni eftir aldurshópum ($p > 0,001$). Einnig var marktækur munur á tíðni *E. coli* milli kynja en hún var 6%

ENGLISH SUMMARY

Jónsdóttir K, Kristinsson KG

Quinolone resistance in Gram negative rods in Iceland and association with antibiotic use

Lykilorð: flúórókínólón, sýkla-lyfjanotkun, sýklalyfjaónæmi.

Objective: Fluoroquinolones are bacteriocidal drugs that are widely used to treat severe urinary and respiratory tract infections. Studies show that resistance to fluoroquinolones is continuously increasing both in Europe and the United States. The purpose of this study was to measure the frequency of fluoroquinolone resistance in the most prevalent Gram negative rods and look at the correlation with fluoroquinolone use over the last 8 years.

Materials and methods: All strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp. and *Pseudomonas aeruginosa* identified from clinical specimens at the Department of Clinical Microbiology at the Landspítali University Hospital (LUH) during the time period 1.11.2006 to 31.1.2007. Antibiotic susceptibility testing was performed by disc diffusion tests and all strains were tested for ciprofloxacin susceptibility. Antibiotic resistance data for the last years were collected from the reports of the Department of Clinical Microbiology, but ciprofloxacin susceptibility was usually only tested for specimens from hospitalised patients and when there was resistance to two or more antimicrobial agents. Data on antibiotic use/sales was obtained from the State Epidemiologist at the Directorate of Health.

Results: Of the 1861 strains tested, 104 fluoroquinolone

resistant strains were identified during the study period, including 91 *E. coli* (87%), 8 *Klebsiella* sp. (8%) and 5 *P. aeruginosa* (5%). No fluoroquinolone resistant *Proteus* sp. was identified. There was a significant positive correlation between fluoroquinolone use and the frequency of resistant strains of *E. coli* and *Enterobacteriaceae*. The frequency of resistant *E. coli* strains was 6% and it differed significantly between age groups ($p > 0,001$) and sex, 6% for females and 11% for males ($p = 0,015$). The ratio of fluoroquinolone resistant *E. coli* was highest in the LUH and homes for the elderly.

Conclusion: The frequency of fluoroquinolone resistance is increasing fast in Iceland but is still one of the lowest compared to the other European countries. The frequency is highest in the oldest age groups where the use of the quinolones is the greatest and there was a significant correlation between the quinolone use and the frequency of resistance in *E. coli* and *Enterobacteriaceae*. The results highlight the importance of prudent fluoroquinolone use and the need to monitor fluoroquinolone use and resistance.

Key words: fluoroquinolones, antibiotic use, antibiotic resistance.

Correspondence: Karl G. Kristinsson, karl@landspitali.is

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Karl G. Kristinsson,
sýklafræðideild
Landspítala
v/Barónsstíg,
101 Reykjavík,
Ísland.
Sími 5435660.

karl@landspitali.is

Tafla I. Fjöldi stofna (%) sem greindust af hverri bakteríutegund eftir aldurshópum, kyni og uppruna sýna.

Aldurshópar - kyn - sýni	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Proteus</i> sp.	<i>P. aeruginosa</i>
Alls stofnar	1509	252	126	118
Endurræktanir	94	26	11	13
Stofnar í rannsókn	1415	226	115	105
0-19 ára	189 (13)	9 (4)	4 (4)	16 (15)
20-59 ára	524 (37)	62 (27)	22 (19)	27 (26)
60 ára og eldri	702 (50)	155 (69)	89 (77)	62 (59)
Konur	1204 (85)	164 (73)	67 (58)	54 (51)
Karlar	211 (15)	62 (27)	48 (42)	51 (49)
Þvag	1322 (93)	171 (76)	100 (87)	42 (40)
Blóð	32 (2)	7 (3)	2 (2)	3 (3)
Efri öndunarfæri	1 (<1)	2 (<1)	1 (1)	3 (3)
Neðri öndunarfæri	14 (1)	24 (11)	5 (4)	17 (16)
Eyru/augu	2 (<1)	3 (1)	2 (2)	22 (21)
Sár/ígerðir	17 (1)	17 (8)	3 (3)	16 (15)
Kviðarhol	7 (<1)	0	1 (1)	1 (1)
Kynfæri	20 (1)	2 (<1)	1 (1)	1 (1)

Tafla II. Fjöldi flúórókínólón-ónæmra stofna af hverri bakteríutegund eftir aldurshóp og kyni (% ónæmra stofna).

Aldurshópar - kyn	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Proteus</i> sp.	<i>P. aeruginosa</i>
Alls	91	8	0	5
0-19 ára	5 (3)	0 (0)	0	0
20-59 ára	25 (5)	5 (8)	0	1 (4)
60 ára og eldri	61 (9)	3 (2)	0	4 (6)
Konur	68 (6)	6 (4)	0	2 (4)
Karlar	23 (11)	2 (3)	0	3 (6)

Tafla III. Hlutfall flúórókínólón-ónæmra stofna eftir tegund heilbrigðisstofnunar.

Tegund stofnunar	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Proteus</i> sp.	<i>P. aeruginosa</i>
Landspítali legudeildir	11%	2%	0%	1%
Landspítali bráðamóttökudeildir	6%	9%	0%	7%
Elliheimili	8%	6%	0%	0%
Læknastofur	5%	11%	0%	0%
Heilsugæslustöðvar	5%	0%	0%	0%
Heild	6%	4%	0%	5%

hjá konum en 11% hjá körlum ($p=0,015$). Hlutfall flúórókínólón ónæmra *E. coli* stofna var hæst á Landspítala og elliheimilum.

Ályktanir: Tíðni flúórókínólón-ónæmis er að aukast á Íslandi en er þó enn með því lægsta sem gerist í Evrópu. Tíðnin er hæst í eldri aldurshópum þar sem flúórókínólón-notkun er mest og marktæk fylgni er á milli notkunar og tíðni ónæmis hjá *E. coli* og *Enterobacteriaceae*. Niðurstöðurnar sýna mikilvægi þess að flúórókínólónin séu rétt notuð og að fylgst sé með notkun þeirra og ónæmi fyrir þeim. Draga þarf úr notkun flúórókínólóna til að hægja á útbreiðslu ónæmis.

Inngangur

Flúórókínólón eru bakteríudrepandi lyf sem hindra virkni DNA gyrasa og topoisomerasa IV ensíma sem í bakteríum stýra breytingum á byggingu DNA við eftirmyndun og umritun þess.

Með tilkomu flúórókínólóna, á níunda áratugnum, komu fram breiðvirk sýklalyf sem verkuðu bæði á Gram jákvæðar og Gram neikvæðar bakteríur sem og á innanfrumusýkla eins og *Legionella pneumophila* og *Mycoplasma pneumoniae*. Lyfin eru mikið notuð við meðhöndlun alvarlegra þvagfærasýkinga af völdum *Escherichia coli* og má einnig nota við meðhöndlun annarra sýkinga af völdum *Enterobacteriaceae* (1, 2). Cíprófloxacín er áhrifaríkt við meðhöndlun alvarlegra spítalasýkinga meðal annars af völdum *Pseudomonas aeruginosa* (3, 4).

Nýrri flúórókínólón, þar á meðal levófloxacín, gatífloxacín og moxifloxacín, hafa bætt virkni gegn Gram jákvæðum bakteríum, svo sem *Streptococcus pneumoniae*, þar á meðal penisillín-ónæmum stofnum og hefur notkun flúórókínólóna víða aukist vegna meðhöndlunar öndunarfærasýkinga (5-7).

Í ATC flokkunarskrá WHO eru nú 19 flúórókínólón en aðeins tvö þeirra eru á skrá hér á landi, cíprófloxacín og ófloxacín.

Stöðugri og umtalsverðri aukningu á tíðni flúórókínólónónæmis hefur verið lýst í Evrópu á síðustu fimm árum og svipaða sögu er að segja frá Bandaríkjunum (8-10). The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) heldur skrá yfir tíðni ónæmra stofna í ífarandi sýkingum (11). Í skýrslum EARSS má sjá að árið 2005 eru enn nokkur lönd sem hefur tekist að halda tíðni flúórókínólón ónæmra *E. coli* stofna við og undir 5% eins og Danmörk (5%), Eistland (5%), Ísland (3%) og Noregur (5%). Á sama tíma hefur fjöldi þeirra landa þar sem tíðnin er yfir 25% tvöfaldast á milli árána 2004 og 2005 en þau eru sex talsins: Búlgaría (29%), Kýpur (29%), Spánn (28%), Ítalía (28%), Malta (30%) og Portúgal (29%). Af 28 löndum sem senda inn tölur sýndu 25 lönd greinilega aukningu og í 19 löndum var sú tilhneiging marktæk. Hraði þessarar ónæmismyndunar er sá mesti sem sést hefur frá því skráning hófst hjá EARSS (11).

Þar sem cíprófloxacínnaemi hefur venjulega eingöngu verið kannað á völdum *Enterobacteriaceae* stofnum, það er frá sjúklingum á sjúkrahúsum og þegar stofnarnir hafa verið ónæmir fyrir fleiri en tveimur sýklalyfjaklokkum, hefur skort á að gögn um raunverulega tíðni ónæmis gegn flúórókínólónum lægju fyrir. Því var ákveðið að skoða næmi fyrir cíprófloxacíni hjá algengustu tegundum *Enterobacteriaceae* og *P. aeruginosa* sem greind-

ust á þriggja mánaða tímabili. Annað markmið með rannsókninni var að kanna tengsl ónæmis og notkunar flúórókínólóna.

Efniviður og aðferðir

Stofnar

Rannsóknin náði til allra stofna af ættkvíslunum *Klebsiella* og *Proteus* og tegundanna *E. coli* og *P. aeruginosa* sem greindust sem líklegir sýkingarvaldar í innsendum sýnum á sýklafræðideild Landspítala á tímabilinu 1.11.2006 til 31.1.2007.

Gagnasöfnun

Gögnum um ofangreinda stofna var safnað úr gagnagrunnskerfi sýklafræðideildar, GLIMS (MIPS, Gent, Belgíu), og var tölfræðihluta kerfisins beitt til þess. Teknar voru saman upplýsingar um fjölda og næmismynstur stofna, sendanda, tegund sýnis, kyn og aldur sjúklunga. Ekki var unnið með persónugreinanlegar upplýsingar. Endurteknar ræktanir hjá sama einstaklingi, innan eins mánaðar, með stofnum með sambærilegt næmi voru útilokaðar af tölvuforritinu og þeir taldir sem einn stofn.

Upplýsingar um tíðni ónæmis á árunum 1999 til 2006 voru fengnar úr skýrslum sýklafræðideildar Landspítala (12). Gögn um sölutölur og ávísanir flúórókínólónlyfja voru fengnar úr lyfjagagnagrunni sóttvarnalæknis.

Næmispróf

Næmispróf fyrir öllum umræddum sýklalyfjum voru gerð með skífuprófi skv. aðferð Kirby og Bauers og framkvæmd og túlkuð samkvæmt skilgreiningum og stöðlum Clinical Laboratory Standard Institute (13). Þeir staðlar héldust óbreyttir fyrir ciprofloxacin á rannsóknatímabilinu. Ónæmi fyrir ciprofloxacin var álitin vísbending um ónæmi fyrir öllum flúórókínólónum.

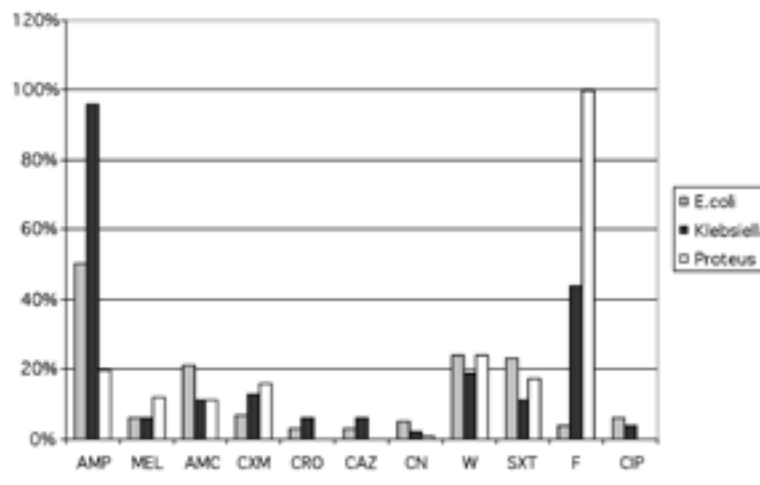
Tölfræðileg úrvinnsla

Unnið var með gögnin í Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) og tíðnitölur reiknaðar út í því forriti. Pearsons fylgnistuðull milli tíðni ónæmis og notkunar flúórókínólóna var reiknaður út í SPSS (SPSS Inc., Chicago, USA) ásamt könnun á marktækni munar á tíðni milli aldurshópa og kynja með kí-kvaðrat prófi.

Niðurstöður

Könnun á tíðni ónæmis

Á rannsóknartímabilinu greindust eftirfarandi stofnar: 1509 *E. coli*, 252 *Klebsiella* sp., 126 *Proteus* sp. og 118 *P. aeruginosa*. Eftir útilokun endurtek-



Mynd 1. Hlutfall stofna ónæmra fyrir sýklalyfjum.

(AMP=ampicillín, MEL=mecillínám, AMC=amoxicillín/klavúlanasýra, CXM=cefúroxím, CAZ=ceftazidím, CN=gentamicín, W=trímétóprím, SXT=trímétóprím/súlfametoxazol, F=nitrófurantoin, CIP=ciprofloxacin)

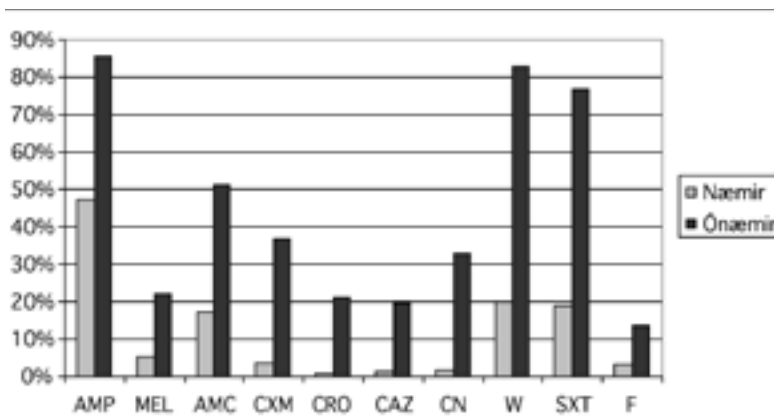
inna ræktana sátu eftir 1415 *E. coli*, 226 *Klebsiella* sp, 115 *Proteus* sp og 105 *P. aeruginosa* stofnar. Algengasta sýnið var þvagsýni en nánari skiptingu sýnaflokka má finna í töflu I. Miðgildi aldurs sjúklunga með ofangreinda stofna var 62 ár og 80% þeirra voru konur. Meðalaldur kvenna var 53,5 ár en karla 58,3 ár.

Alls greindust 104 flúórókínólón-ónæmir stofnar. Þar af voru 91 *E. coli* (87%), átta *Klebsiella* sp. (8%) og fimm *P. aeruginosa* (5%). Enginn flúórókínólón-ónæmur *Proteus* sp. greindist. Skiptingu ónæmra stofna eftir aldri og kyni má sjá í töflu II.

Tíðni ónæmra *E. coli* stofna var 3% í yngsta aldurshópnum, 5% í þeim næsta og 9% í þeim elsta. Munur á tíðni í aldurshópnum er tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$). Einnig er marktækur munur er á tíðni ónæmra *E. coli* stofna milli kynja, 6% hjá konum en 11% hjá körlum ($p = 0,015$). Stofnar af öðrum tegundum en *E. coli* voru of fáir til að tölfræðileg úrvinnsla yrði marktæk.

Hlutfall flúórókínólón-ónæmra stofna eftir tegund heilbrigðisstofnunar sem sendir sýnið er sýnt í töflu III. Fyrir *E. coli* er hlutfall ónæmra stofna hæst á legudeildum Landspítala og elliheimilum. Læknastofur og móttökudeildir (brádamóttökur) Landspítala hafa hæsta hlutfall ónæmra *Klebsiella* sp. og ónæmur *P. aeruginosa* er einnig algengastur á móttökudeildum Landspítala.

Næmi *E. coli*, *Klebsiella* sp. og *Proteus* sp. fyrir öðrum sýklalyfjum má sjá á mynd 1 og sundurlíðun á tíðni ónæmis meðal flúórókínólón-ónæmra og næmra *E. coli* stofna má sjá á mynd 2. Í öllum tilfellum er ónæmi algengara meðal flúórókínólón-ónæmra stofna. Einn *Klebsiella* sp. stofn og 10 *E. coli* stofnar greindust einungis með næmi fyrir



Mynd 2. Samanburður á hlutfalli ónæmis fyrir öðrum sýklalyfjum hjá flúórókínólón-næmum og -ónæmum E. coli.

(AMP=ampicillín, MEL=mecillín, AMC=amoxicillín/klavulansýra, CXM=cefúroxím, CAZ=ceftazídím, CN=gentamicín, W=trimetóprím, SXT=trimetóprím/súlfametoxazol, F=nítrófurantoin, CIP=cíprófloxacín)

þremur eða færri af þeim sýklalyfjum sem næmi var prófað fyrir. Af fjölonæmum stofnum (ónæmir fyrir >3 sýklalyfjaflokkum) voru 88 *E. coli*, 27 *Klebsiella* sp., 12 *Proteus* sp. og einn *P. aeruginosa*.

Notkun flúórókínólóna og tengsl við tíðni ónæmis

Í töflu IV og á myndum 3 og 4 má sjá gögn um notkun flúórókínólóna (ófloxacin, lómefloxacin, fleroxacin og cíprófloxacín) á Íslandi árin 1998 til 2006 ásamt tíðni ónæmis meðal *E. coli*, *P. aeruginosa* og *Enterobacteriaceae* (annarra en *E. coli*, ekki voru til sundurliðuð gögn eftir tegundum). Marktekjávæð fylgni er á milli flúórókínólón-notkunar og tíðni ónæmra *E. coli* og *Enterobacteriaceae* stofna. Þegar skoðaðar eru ávísanir á flúórókínólón eftir aldri kemur í ljós að notkunin er hvað mest hjá 50 ára og eldri sjá mynd 5.

Umræður

Notkun flúórókínólóna hefur aukist um 63% á aðeins átta árum. Því miður virðist þessi aukning hafa haft afar slæm áhrif á sýklalyfjanæmi mikilvægra sýkingarvalda. Frá 1999 hefur tíðni ónæmra *E. coli*

stofna, sem næmi var kannað hjá, farið úr 1% í 9%. Fyrir um 10 árum síðan var flúórókínólón ónæmi nánast óþekkt hjá *E. coli* á Íslandi. Tíðni ónæmra *P. aeruginosa* hefur frá 1998 farið úr 2% upp í 9%. Þótt hlutfall ónæmra stofna meðal allra *E. coli* stofna hafi verið 6% er tíðnin 50% hærri þegar litið er á stærsta sjúklingahópinn, það er 60 ára og eldri eða, 9% ($p < 0,001$). Kemur það vel heim og saman við þá staðreynd að í þeim aldurshópi er notkun flúórókínólóna hvað mest en mun minni í yngri aldurhópum. Þessum niðurstöðum ber vel saman við rannsóknir sem hafa sýnt fram á sterk tengsl flúórókínólón-notkunar og tíðni ónæmis þar sem fer saman mikil notkun og há tíðni ónæmis (14, 15). Tíðni ónæmis er marktækt hærri hjá körlum en konum. Það kann að vera vegna þess að sýni frá sjúklingum með þvafgærasýkingar eru uppi-staðan í efnivið rannsóknarinnar, en þær eru mun algengari hjá konum. Þeir karlar sem greinast með sýkingar eru almennt eldri og ef til vill veikari eða með undirliggjandi sjúkdóma sem auka líkur á því að sýkjast af ónæmum stofnum. Tíðni ónæmra *E. coli* stofna er hæst á Landspítala og á elliheimilum, en þar er þrýstingur frá sýklalyfjum líklega einna mestur ásamt því að þar eru veikustu einstaklingarnir.

Ætlunin var að kanna flúórókínólón-ónæmi innan *Enterobacteriaceae* ættkvíslarinnar, einkum hjá *E. coli*. Æskilegt hefði verið að hafa úrtakið stærra og að það næði yfir lengra tímabil. Með því hefði verið hægt að fá áreiðanlegri niðurstöður hjá öðrum tegundum innan ættkvíslarinnar. Þar sem við teljum rannsóknina hafa gefið áreiðanlegar upplýsingar um *E. coli* var ákveðið að leggja ekki í meiri kostnað og vinnu til að fá áreiðanlegri upplýsingar um aðrar tegundir. Hjá *Klebsiella* sp. var tíðni ónæmis 4% á heildina en stofnarnir eru fáir og niðurstöðurnar því ekki áreiðanlegar. Enginn flúórókínólón-ónæmur *Proteus* stofn fannst á rannsóknartímanum. Ónæmir *Proteus* stofnar hafa þó vissulega fundist hér en á tímabilinu maí 2006

Tafla IV. Notkun flúórókínólóna og tíðni flúórókínólón-ónæmra stofna á árunum 1998 til 2006. Tölur í sviga tákna fjölda næmisprófa.

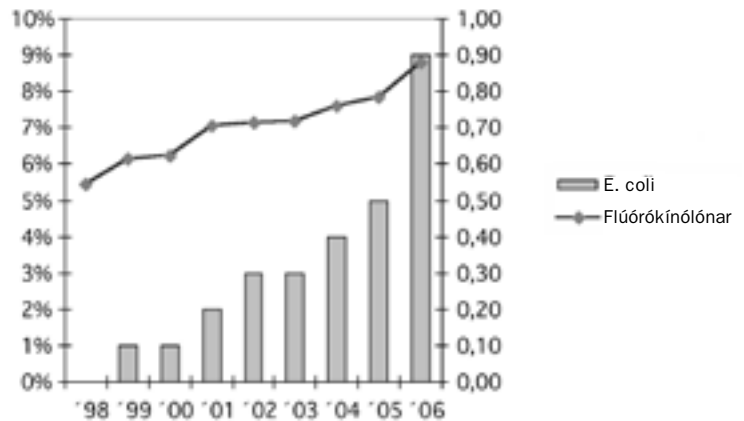
Ár	Notkun DDD* /1000 íbúa/dag	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
1998	0,54	Gögn ekki til	4% (155)	Gögn ekki til
1999	0,61	1% (1460)	2% (205)	1% (599)
2000	0,62	1% (1502)	9% (200)	3% (878)
2001	0,71	2% (1439)	13% (235)	3% (702)
2002	0,71	3% (2305)	9% (344)	4% (975)
2003	0,72	3% (2397)	9% (361)	4% (1089)
2004	0,76	4% (2342)	13% (412)	4% (1110)
2005	0,79	5% (2355)	10% (379)	5% (1041)
2006	0,88	9% (2312)	9% (240)	4% (897)
	Fylgnistuðull	0,961 ($p < 0,001$)	0,605 ($p = 0,084$)	0,720 ($p = 0,044$)

*DDD = daily dosis, ráðlagður dagskammtur.

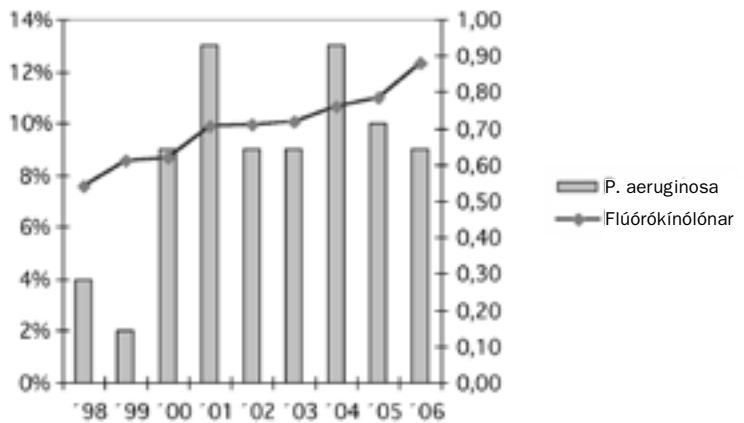
til apríl 2007 voru sex af 312 (2%) greindum stofnum ónæmir fyrir flúórókínólónum.

Kínólón skiljast út í þvagi og berast með því út í umhverfið þar sem þau brotna afar hægt niður og því eru miklar líkur á uppsöfnun þeirra (16). Hvaða áhrif slík uppsöfnun hefur á umhverfisbakteríur er óljóst, en talsvert áhyggjuefni. Ónæmir *P. aeruginosa* stofnar virðast ekki tengjast neinni ákveðinni deild eða stofnun. Ónæmi hjá *P. aeruginosa* reyndist nokkuð lægra en tíðnitölur fyrir 2006 sýna. Stofnarnir eru hins vegar fáir og lítið þarf til að tíðnitölurnar breytist, einnig virðast vera meiri sveiflur í ónæmi hjá *P. aeruginosa* milli ára eins og sjá má af mynd 4. Auk þess má ætla að valþrýstingur frá sýklalyfjum sé annar á umhverfisstofna eins og *Pseudomonas* tegundir.

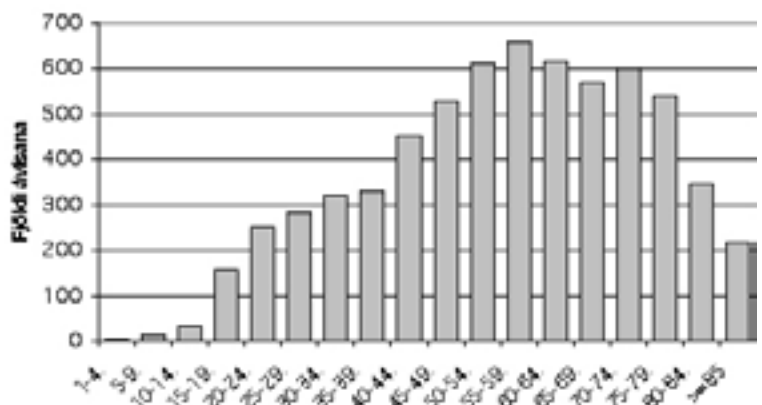
Rannsóknir sýna að flúórókínólón-notkun er áhættuþáttur fyrir myndun ónæmis þrátt fyrir að styrkur þeirra tengsla sé ef til vill minni en fyrstu rannsóknir gáfu til kynna (17-27). Val á viðmiðunarhópum í eldri rannsóknum hefur líklega ofmetið tengslin þar sem ljóst er að flúórókínólón-notkun dregur úr líkum á ræktun næmra stofna. Aminóglýkósíð og vankómýsín virðast í rannsóknum vera marktækir áhættuþættir fyrir myndun ónæmis (27, 28). Gæti það stafað af því að þessi lyf eru oft notuð sem fyrirbyggjandi breiðvirk meðferð hjá veikustu sjúklingunum. Þessi lyf gætu því einfaldlega verið merki um þessa mikið veiku sjúklinga sem oft eru meðhöndlaðir með mörgum sýklalyfjum og eru næmari fyrir sýkingum af völdum ónæmra baktería. Sama skýring gæti átt við aðra áhættuþætti eins kransæðasjúkdóm, galla í þvagfærum, dvöl á gjörgæsludeild eða langtímastofnun (27, 29-32). Önnur möguleg skýring á tengslum annarra sýklalyfja við myndun ónæmisins er samval, það er að baktería sem er ónæm gegn mörgum lyfjum (til dæmis aminóglýkósíðum og flúórókínólónum) getur valist úr vegna notkunar einhverra þessara lyfja. Það er einnig mögulegt að ákveðnar ónæmisgerðir miðli ónæmi gegn fleiri en einu sýklalyfi samanber útflæðisþumpur. Í könnun á flúórókínólón-ónæmi í klínískum sýnum kom ónæmið aldrei fyrir eitt og sér (33). Í okkar rannsókn greindust einungis þrjár *E. coli* stofnar eingöngu með ónæmi fyrir cíprófloxacíni og engin *Klebsiella* sp. Almennt er ónæmi fyrir öðrum sýklalyfjum algengara meðal flúórókínólón-ónæmra stofna en næmra eins og sést á mynd 2. Myndun ónæmis getur orðið í skrefum og verið háð snertingu við nokkur lyf (34). Þar sem sjúklingar á spítölum fá oft fleiri en eitt sýklalyf er erfitt að ákvarða hvaða lyf ber mesta ábyrgð á þróun ónæmis og kross-ónæmis. Í nýlegri grein Scneider-Lindner og félagar kemur fram að notkun kínólóna er sterkasti áhættuþáttur



Mynd 3. Hlutfall flúórókínólón-ónæmra *E. coli* og notkun flúórókínólóna 1998 til 2006.



Mynd 4. Hlutfall flúórókínólón-ónæmra *P. aeruginosa* og notkun flúórókínólóna 1998 til 2006.



urinn fyrir methisillín ónæmum *Staphylococcus aureus* (MÓSA) utan sjúkrahúsa (35). Það virðist einkum vera þrennt sem hefur mest að segja um myndun sýklalyfjaónæmis og greiningu ónæmra stofna úr sýkingum. Það fyrsta er valþrýstingur frá notkun sýklalyfja. Annað er baktería sjálf, eig-

Mynd 5. Fjöldi ávísana á flúórókínólón eftir aldurs- hópum.

inleikar hennar og hæfileikar til að mynda ónæmi og viðhalda því og í þriðja lagi er það sjúklingurinn sjálfur og næmi hans fyrir sýkingum.

Í nýlegri skýrslu um sýklalyfjanotkun og sýklalyfjaónæmi á Íslandi 2006 (36) eru settar fram upplýsingar um skiptingu þessarar notkunar eftir sérgreinum lækninga. Þar má sjá að notkun kínólóna er hvað mest hjá þvagfæralæknum. Ætla má að í mörgum tilvikum þvagfærasýkinga mætti nota sýklalyf með þrengra verkunarsvið og minni áhrif á eðlilegu örveruflórana. Nægir að nefna lyfið mesillínam sem hefur hlutfallslega lítil áhrif á þarmaflórana og er samkvæmt okkar niðurstöðum álíka oft virkt á *E. coli* og kínólónin. Það er auk þess þekkt að nokkuð er um að fólk fái með sér kínólón í ferðalög til sólarlanda og taki þau gagnrýnislaut og á rangan hátt við magaónotum og niðurgangi. Þannig virðist hægt að minnka talsvert notkun kínólóna án þess að það komi niður á sjúklingum.

Í grein í Læknablaðinu 1989 lýsti Karl G. Kristinsson áhyggjum sýklafræðinga og smit-sjúkdómalækna af því að kínólón, þá nýskráð, yrðu ofnotuð hér á landi. Þar er eindregið mælt með að lyfin séu eingöngu notuð utan sjúkrahúsa að undangenginni ræktun og þá aðeins við meðhöndlun tiltekinnar sýkinga, svo sem meðhöndlun fjölonæmra baktería, *P. aeruginosa* og hugsanlega *Salmonella* og lekanda (37). Því miður sýnir þessi rannsókn að þróunin hefur orðið önnur. Líklegt er að með því að draga úr notkun sýklalyfja megi hægja á eða snúa við þeirri þróun sem nú er í gangi. Það er því bæði fagleg og siðferðileg skylda lækna að draga úr ónauðsynlegri notkun kínólóna, enda sýnir þróunin annars staðar í heiminum að þessi mikilvægi sýklalyfjaflokkur kunni annars að tapast.

Mikilvægt er að fylgjast áfram vel með notkun flúórókínólóna til að tryggja viðeigandi notkun þar sem það er líklega besta ráðið sem tiltækt er til að sporna við frekari aukningu ónæmis.

Heimildir

1. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs* 2004; 64: 1359-73.
2. Hooper DC. Clinical applications of quinolones. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1400: 45-61.
3. Owens RC Jr, Ambrose PG. Clinical use of the fluoroquinolones. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1447-69.
4. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 77-87.
5. McCoy SI, Zell ER, Besser RE. Antimicrobial prescribing for otitis externa in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 181-3.

6. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1-9.
7. Steinman MA, Gonzales R, Linder JA, Landefeld CS. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice, 1991-1999. *Ann Intern Med* 2003; 138: 525-33.
8. Gasink LB, Fishman NO, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk factors and clinical impact. *Am J Med* 2006; 119: 526 e19-25.
9. Ray GT, Baxter R, DeLorenze GN. Hospital-level rates of fluoroquinolone use and the risk of hospital-acquired infection with ciprofloxacin-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 441-9.
10. Viray M, Linkin D, Maslow JN, et al. Longitudinal trends in antimicrobial susceptibilities across long-term-care facilities: emergence of fluoroquinolone resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 56-62.
11. EARSS Annual Report 2005: The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS); 2006.
12. Sýklafræðideild Landspítala. Sýklalyfjanæmi 1999-2006. www4.landspitali.is/ish_ytri.nsf/pages/sykla_0056
13. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Clinical and Laboratory Standards Institute document M2-A9 ninth ed: Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA; 2006.
14. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO. SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 Suppl 2: 49-52.
15. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
16. Turiel E, Martin-Esteban A, Bordin G, Rodriguez AR. Stability of fluoroquinolone antibiotics in river water samples and in octadecyl silica solid-phase extraction cartridges. *Anal Bioanal Chem* 2004; 380: 123-8.
17. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 557-60; discussion 61-3.
18. Cheong HJ, Yoo CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC. Bacteremia due to quinolone-resistant *Escherichia coli* in a teaching hospital in South Korea. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 48-53.
19. Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz de la Tabla V. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *J Urol* 1995; 153: 117-20.
20. Garau J, Xercavins M, Rodriguez-Carballeira M, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2736-41.
21. Kimber EA, Shields MD, Canawati HN, et al. Bacteriuria with *Escherichia coli* resistant to ciprofloxacin in patients with spinal-cord injury. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 85-6.
22. McDonald LC, Chen FJ, Lo HJ, et al. Emergence of reduced susceptibility and resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* in Taiwan and contributions of distinct selective pressures. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3084-91.
23. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999; 29: 1064-9.
24. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 473-8.
25. Pena C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 520-4.
26. Lepelletier D, Caroff N, Reynaud A, Richet H. *Escherichia coli*: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 548-52.
27. Bolon MK, Wright SB, Gold HS, Carmeli Y. The magnitude of the association between fluoroquinolone use and quinolone-

- resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* may be lower than previously reported. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1934-40.
28. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1288-94.
 29. Lepelletier D, Caroff N, Riochet D, et al. Role of hospital stay and antibiotic use on *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal colonization in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 600-3.
 30. Huotari K, Tarkka E, Valtonen V, Kolho E. Incidence and risk factors for nosocomial infections caused by fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 492-5.
 31. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 914-8.
 32. Hsu DL, Okamoto MP, Murthy R, Wong-Beringer A. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for acquisition and impact on outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 535-41.
 33. Sahn DF, Critchley IA, Kelly LJ, et al. Evaluation of current activities of fluoroquinolones against gram-negative bacilli using centralized in vitro testing and electronic surveillance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 267-74.
 34. Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1128-33.
 35. Schneider-Lindner V, Delaney JA, Dial S, Dascal A, Suissa S. Antimicrobial Drugs and Community-acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 994-1000.
 36. Sýklalyfjanotkun og sýklalyfjaónæmi á Íslandi 2006: Sóttvarnalæknir og nefnd um sýklalyfjanotkun og sýklalyfjaónæmi; 2007.
 37. Kristinsson KG. Ný breiðrófs-sýklalyf. *Læknablaðið* 1989; 75: 141-7.