Léčba infekcí močových cest v éře antibiotické rezistence

MUDr. Marek Štefan

Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN, Praha

Nozokomiální i komunitní močové infekce jsou v současnosti stále častěji způsobeny bakteriemi rezistentními na běžná antibiotika. Účinná terapie infekcí močových cest je tedy čím dál obtížnější. V článku jsou přehledně charakterizovány typy bakteriální rezistence, se kterými se urolog v praxi nejčastěji setkává. Uvedeny jsou rovněž aktuální možnosti antibiotické terapie těchto infekcí a principy prevence vzniku rezistence.

Klíčová slova: infekce močových cest, beta-laktamázy, ESBL, antibiotika, antibiotická rezistence.

Treatment of urinary tract infections in the era of antibiotic resistance

Recently, there has been increasing prevalence of both healthcare-associated and community-acquired urinary tract infections caused by bacteria resistant to commonly prescribed antibiotics. The article summarises the types of antibiotic resistance commonly seen in everyday urological practice and also outlines the principles of antibiotic therapy and prevention of urinary tract infections caused by resistant pathogens.

Key words: urinary tract infections, beta-lactamases, ESBL, antibiotics, antimicrobial resistance.

Úvod

Infekce močových cest (IMC) představují heterogenní spektrum různě závažných onemocnění, od benigně probíhající cystitidy po život ohrožující urosepsi. V poslední době se z různých důvodů významně zvyšuje výskyt rezistentních bakterií jako původců IMC. Z praktického pohledu patří k nejdůležitějším patogenům hlavně gramnegativní bakterie produkující různé typy širokospektrých beta-laktamáz. V dalším textu bude uveden přehled v současnosti nejdůležitějších mechanismů bakteriální rezistence a jejich klinický dopad na výběr antibiotické terapie.

Gramnegativní bakterie produkující beta-laktamázy

Mnoho gramnegativních bakterií produkuje některý typ beta-laktamázy, enzymu, který štěpí a inaktivuje beta-laktamové antibiotikum. Do

beta-laktamových antibiotik řadíme peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy a monobaktamy (1). Historicky bylo možné úspěšně léčit většinu gramnegativních IMC aminopeniciliny, tedy ampicilinem a amoxicilinem. Bakteriální produkce beta-laktamáz nás však přinutila vyvinout a začít používat antibiotika odolná k účinku těchto enzymů, od kombinovaných přípravků typu amoxicilin-klavulanátu přes několik generací cefalosporinů až ke karbapenemům (2). Důsledkem selekčního tlaku antibiotik se ve stále větší míře objevují bakterie štěpící nejen běžná beta-laktamová antibiotika, ale i cefalosporiny vyšších generací a již dokonce i karbapenemy (3). Některé geny pro tvorbu beta-laktamáz jsou přenosné mezi nepříbuznými druhy bakterií, což má značný epidemiologický význam (4). V následující části bude vysvětlena nomenklatura a charakteristika nejčastěji se vyskytujících širokospektrých beta-laktamáz.

ESBL

Řada klinicky významných bakterií (např. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii* a *Proteus spp.*) mohou produkovat beta-laktamázu označovanou zkratkou ESBL (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*), která inaktivuje většinu dostupných beta-laktamů. Karbapenemy jsou však vůči působení ESBL odolné a lze je tedy v terapii infekcí těmito bakteriemi použít. Bakterie s ESBL fenotypem často současně vykazují rezistenci i na jiná antibiotika, např. na fluorochinolony, kotrimoxazol a aminoglykosidy. Významným problémem je riziko přenosu bakterií s ESBL fenotypem mezi jednotlivými pacienty (a personálem) v nemocnicích. Důvodů pro zvyšující se prevalenci ESBL v nemocnicích (ale i v komunitě) je několik, zejména nadměrné používání širokospektrých antibiotik a nedostatečná hygiena rukou. V případě epidemického výskytu těchto

kmenů na daném oddělení je na místě izolace pacientů (5). Při jednotlivém výskytu většinou izolace nutná není, ale vždy je třeba postupovat dle pokynů nemocničního epidemiologa. V léčbě se uplatňují karbapenemy, některé kmeny jsou citlivé na aminoglykosidy, nitrofurantoin, fluorochinolony a fosfomycin (3). Z novějších antibiotik se zřejmě brzy uplatní ceftolozan-tazobaktam a ceftazidim-avibaktam (6).

AmpC

Typickými bakteriemi schopnými produkovat beta-laktamázu *AmpC* (*Ampicillin C*) jsou *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* (8). Spektrum *AmpC* je v podstatě podobné *ESBL* (na rozdíl od *ESBL* však *AmpC* neštěpí cefepim). Lékem volby jsou karbapenemy, alternativně lze po ověření citlivosti použít fluorochinolony, fosfomycin, aminoglykosidy či cefepim (9). Ceftazidim-avibaktam a ceftolozan-tazobaktam se zřejmě také v budoucnosti uplatní v léčbě (6).

Karbapenemázy

Karbapenemázy štěpí všechny druhy beta-laktamů. Mezi bakterie schopné produkovat karbapenemázy patří *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* a *Pseudomonas aeruginosa*. Nejčastěji se vyskytující karbapenemázy jsou např. *KPC* (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) a *NDM-1* (*New Dehli metallo-beta-lactamase*) (10, 11). Naštěstí jde zatím v našich podmínkách spíše o izolované případy. Případný výskyt bakterií produkujících karbapenemázy ve zdravotnickém zařízení je závažným stavem vyžadujícím přísnou izolaci pacientů a zapojení nemocničního epidemiologa, jelikož hrozí přenos těchto rezistentních kmenů mezi pacienty (12). Terapeuticky máme omezené možnosti, uplatňuje se zejména kolistin, u některých kmenů lze použít aminoglykosidy, tigecyklin či fosfomycin. Nové antibiotikum ceftazidim-avibactam je *in vitro* odolné vůči některým karbapenemázám (6). Bakterie produkující karbapenemázy bohužel často vykazují rezistenci i na nepříbuzná antibiotika, například kotrimoxazol, fluorochinolony a aminoglykosidy (13).

Rezistence gramnegativních bakterií na ostatní antibiotika

Narůstající rezistence na další běžně používaná antibiotika je též významným klinickým

problémem. Jedná se zejména o fluorochinolony a kotrimoxazol. Molekulární mechanismus rezistence je odlišný od beta-laktamázy a zahrnuje mutaci cílového místa, u fluorochinolonů se jedná o enzym DNA gyrázu a u kotrimoxazolu o enzymy hrající klíčovou roli v bakteriální syntéze kyseliny listové (13). Na fluorochinolony vzniká rezistence snadno, často i během terapie. Fluorochinolony mají rovněž relativně nepříznivý bezpečnostní profil (vzácné, ale často závažné nežádoucí účinky, jako kardiotoxicita a ruptura Achillovy šlachy) a při jejich použití také hrozí selekce některých rezistentních patogenů (*methicilin rezistentní Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*). Vzhledem k riziku závažných nežádoucích účinků vydala americká FDA (*Food and Drug Administration*) doporučení nepoužívat fluorochinolony na nekomplikované infekce močových cest, je-li k dispozici bezpečnější alternativa (14). Fluorochinolony jsou ale na druhou stranu užitečnými antibiotiky v léčbě pyelonefritidy, i v těchto indikacích by se však měly používat uvážlivě. Fluorochinolony také jako jedny z mála antibiotik pronikají spolehlivě do prostaty a mají tedy význam pro léčbu prostatitidy. Kotrimoxazol patří mezi velmi oblíbená antibiotika v terapii IMC (3). Bohužel postupně narůstající rezistence močových patogenů výrazně limituje jeho současné využití v empirické terapii. Relativně novým poznatkem je skutečnost, že by se kotrimoxazol neměl u starších pacientů užívat zároveň s léky ovlivňující funkci angiotenzinu (ACE inhibitory a blokátory angiotenzinových receptorů) kvůli riziku hyperkalémie. Mechanismus tohoto nežádoucího účinku se vysvětluje tím, že trimetoprim (jedna ze složek kotrimoxazolu) inhibuje renální tubulární sekreci draslíku a působí tedy podobně jako kalium šetřící diuretikum amilorid (15).

Perorální antibiotika v léčbě IMC způsobených multirezistentními bakteriemi

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin je antibakteriální chemoterapeutikum, jehož mechanismus účinku není stále zcela objasněn. Udává se, že po proniknutí do bakteriální buňky poškozuje její struktury svými toxickými metabolity. Právě působení na více různých místech v bakteriální buňce zřejmě vysvětluje zatím relativně nízkou rezistenci močových patogenů na tuto látku (2). V praxi je tedy možné nitrofuran-

toin použít například k léčbě IMC způsobených některými kmeny s *ESBL* fenotypem. Problémem je nepříznivý bezpečnostní profil (vzácné, ale často závažné imunopatologické reakce typu plicního a jaterního postižení, které se vyskytují hlavně při dlouhodobém podávání) a také skutečnost, že v běžných dávkách nitrofurantoin neproniká do tkání ani nedosahuje účinných koncentrací v séru. Jeho účinek je tedy omezen jen na moč a nelze ho použít k léčbě prostatitidy, pyelonefritidy a samozřejmě ani urosepsy (16).

Fosfomycin

Fosfomycin inhibuje časnou fázi syntézy buněčné stěny, a to na zcela jiném místě než ostatní „stěnová“ antibiotika (beta-laktamy, vankomycin atd.). Jeho použití je schváleno pro léčbu nekomplikovaných IMC u žen a dívek jako jednorázová dávka 3 g perorálně (ve formě prášku rozpustného ve vodě). Fosfomycin zatím není u nás příliš využíván a i z toho důvodu si zachovává účinnost na některé bakterie produkující *ESBL*, *AmpC* a karbapenemázy. Fosfomycin je v těchto indikacích používán v režimu „off-label“ a ideální dávkování není jednoznačně stanoveno. Obvykle se užívá v dávce 3 g každý 2. až 3. den po různě dlouhou dobu. Na rozdíl od nitrofurantoinu proniká fosfomycin do tkání a lze ho tak použít k léčbě prostatitidy. Není však vhodný k terapii pyelonefritidy či urosepsy, ačkoliv v zahraničí existuje i parenterální forma fosfomycinu, kterou lze k léčbě systémových infekcí využít. Nežádoucí účinky fosfomycinu nejsou obvykle závažné (3, 16).

Intravenózní antibiotika v léčbě IMC způsobených multirezistentními bakteriemi

Aminoglykosidy

V praxi se běžně uplatňují gentamicin a amikacin. Tato antibiotika jsou účinná na některé kmeny produkující *ESBL*, *AmpC* a karbapenemázy. Obecně platí, že amikacin je díky své rozdílné struktuře odolnější proti některým mechanismům rezistence. Proto někdy v praxi vidáme kmeny bakterií rezistentní na gentamicin, ale citlivé k amikacinu. Z toho vyplývá, že amikacin slouží jako záložní aminoglykosid. Tato antibiotika se podávají intravenózně v jedné denní dávce. U lehčích infekcí není obvykle nutná monitorace hladin. Při léčbě těžších infekcí (hlavně urosepsy) a u rizikových pacientů (např. obézních, s renálním postižením

atd.) je vhodná monitorace hladin a spolupráce s klinickým farmaceutem při nastavení vhodného dávkování. Aminoglykosidy se užívají k léčbě pyelonefritid i infekcí dolních močových cest, nepronikají však do prostaty. Při úvodní empirické terapii těžších infekcí (urosepsy) se někdy aminoglykosidy používají v kombinaci s beta-laktamy (například cefalosporiny 3. generace), smyslem této kombinace je rozšíření spektra účinku (beta-laktamy mají aktivitu na většinu běžných bakterií, aminoglykosidy rozšíří spektrum o některé multirezistentní kmeny). V klinické praxi jde o situace, ve kterých máme podezření na infekci multirezistentní bakterií (nejčastěji *ESBL*), ale z různých důvodů není možné použít karbapenem. Je však nutné si uvědomit, že tento postup není zcela spolehlivý (ne všechny bakterie produkující např. *ESBL* jsou citlivé na aminoglykosidy). Dalším smyslem kombinace beta-laktamu a aminoglykosidu je snaha o synergický efekt při léčbě těžkých infekcí, každé z těchto antibiotik totiž působí na jiný metabolický proces v bakteriální buňce. Na tuto strategii se však v literatuře vyskytují konfliktující údaje. Při terapii aminoglykosidy hrozí nefrotoxicita a ototoxicita, nicméně vhodnou monitorací klinického stavu pacienta, renálních parametrů a hladin antibiotika lze tyto nežádoucí účinky minimalizovat. Také dnes již běžně používané dávkování jednou denně snižuje riziko toxicity, oproti dříve rozšířenému podávání v několika denních dávkách (3, 17).

Karbapenemy

V České republice (ČR) jsou dostupné tři karbapenemy – meropenem, imipenem a ertapenem. Tato záložní antibiotika jsou léky volby u těžkých infekcí bakteriemi produkujícími *ESBL* a *AmpC*. Meropenem a imipenem jsou v podstatě zaměnitelné, u meropenemu se uvádí vyšší *in vitro* účinnost na gramnegativní bakterie. Oba zmíněné karbapenemy se aplikují intravenózně v několika denních dávkách. Ertapenem má výhodu v tom, že se podává jen jednou denně. Má však užší spektrum, nepůsobí na enterokoky a pseudomonády (1, 3).

Kolistin

Kolistin (také zvaný polymyxin E) má místo v terapii infekcí bakteriemi produkujícími karbapenemázy. Mechanismus jeho účinku spočívá v porušení struktury a funkce zevní buněčné membrány gramnegativních bakterií. Jeho použití komplikují významné nežádoucí účinky, jako je nefrotoxicita

a neurotoxicita (3). Dalším problémem je relativně rychlý vznik rezistence během terapie. Kolistin tedy není indikován k léčbě běžných infekcí a i v případě bakterií produkující karbapenemázy je jeho použití bráno jako *ultimum refugium*. Někteří autoři doporučují kombinovat kolistin s dalšími *in vitro* účinnými antibiotiky (např. tigecyklin) za účelem oddálení vzniku rezistence a využití synergického efektu (například tigecyklin). Do kombinace se také někdy přidávají *in vitro* neúčinné karbapenemy, což se vysvětluje tím, že kolistin poškodí buněčnou membránu bakterií, a tím obnoví jejich citlivost na karbapenemy (tzv. *see-saw effect*) (18).

Ceftolozan-tazobaktam

Ceftolozan-tazobaktam je nové antibiotikum, které se jistě v budoucnosti uplatní i v léčbě IMC způsobených rezistentními patogeny. U nás bude zřejmě brzy dostupný. Ceftolozan je protipseudomonádový penicilin, jeho kombinace s tazobaktamem (tedy inhibitorem beta-laktamázy) rozšiřuje spektrum i na některé gramnegativní bakterie produkující *ESBL* a *AmpC*. Toto antibiotikum nepůsobí na enterokoky (6).

Ceftazidim-avibaktam

Ceftazidim je protipseudomonádový cefalosporin, který je používán již desítky let (3). Avibaktam je zcela nový inhibitor beta-laktamázy, který se strukturálně liší od ostatních inhibitorů (tedy klavulanátu, sulbaktamu a tazobaktamu). Ceftazidim-avibaktam účinkuje na gramnegativní bakterie produkující *ESBL*, *AmpC*, a dokonce i některé karbapenemázy, nepůsobí však na enterokoky (6). Ceftazidim-avibaktam není zatím v ČR dostupný.

Praktický přístup k léčbě IMC způsobených multirezistentními bakteriemi

Přehled rizikových faktorů je uveden v tabulce 1. Častěji se setkáváme s IMC způsobenými multirezistentními patogeny u pacientů hospitalizovaných, ale nejsou výjimkou ani u pacientů z komunity. Prevalence multirezistentních kmenů v jednotlivých zařízeních se významně liší, proto je nutné empirickou antibiotickou terapii přizpůsobit lokální epidemiologické situaci. U lehčích infekcí lze někdy pacienty léčit perorálními antibiotiky, v úvahu připadá nitrofurantoin, eventuálně fosfomycin, spíše výjimečně pak fluorochinolony. Často se však i v případě lehčích infekcí nelze vyhnout použití

parenterálně podávaným antibiotikům, a to jednoduše z toho důvodu, že na všechna perorální antibiotika je daná bakterie rezistentní. Pokud to stav pacienta dovolí, je možno v tomto případě na některých pracovištích podávat antibiotika v infuzi ambulantně – např. v ambulanci, ve stacionáři či na oddělení. V zahraničí je to koncept již poměrně dlouho velmi rozšířený (*OPAT, Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy*). Hlavní výhodou tohoto přístupu je vyhnout se hospitalizaci (snížení rizika nosokomiální infekce, zvýšení komfortu pacienta). Nevýhodou může být ztráta přímého dohledu nad pacientem. Základním předpokladem je spolupracující pacient, nejlépe i s možností vlastního transportu a zajištěním dohledu příbuzného či jiného blízkého člověka. Ve většině případů lze antibiotikum podávat intravenózní kanylou, která se pacientovi ponechá zavedená několik dní. Nejvýhodnější antibiotika pro ambulantní intravenózní léčbu jsou ta s možností aplikace jednou denně. Prakticky jde tedy v případě nejčastějších rezistentních gramnegativních bakterií (producentů *ESBL* a *AmpC*) o aminoglykosidy a ertapenem (19). Pacienty v těžším stavu je samozřejmě nutné léčit za hospitalizace. Při léčbě je nezbytná úzká spolupráce s mikrobiologem a infektologem.

Prevence výskytu IMC způsobených multirezistentními bakteriemi

V prevenci dalšího vzniku bakteriální rezistence se obecně uplatňují tři základní přístupy. Předně je nutné si uvědomit naprosto zásadní význam hygieny rukou jako nástroje prevence přenosu rezistentních patogenů ve zdravotnických zařízeních (včetně ambulantní složky). Druhým důležitým faktorem je zamezení zbytečného léčení asymptomatické bakteriurie. Na lidskou populaci se můžeme s trochou nadsázky dívat jako na „pool“ bakterií v moči. V určité části případů jde o patologický stav, pacienti mají symptomy IMC a antibiotická léčba je indikována. Ve většině případů však pacienti symptomy nemají, přítomnost bakterií v moči je zjištěna většinou náhodně a antibiotická léčba indikována není. Existují samozřejmě výjimky: gravidní ženy a pacienti před urologickými výkony. Prevalence asymptomatické bakteriurie stoupá s věkem. Zbytečnou antibiotickou léčbou jsou pacienti ohroženi selekcí rezistentních patogenů, což pak v případě skutečné infekce v budoucnosti komplikuje terapii. Stejně principy se uplatňují i u zavedených močových

Tab. 1. Rizikové faktory IMC způsobených multirezistentními bakteriemi (3, 4, 12, 16)

Infekce spojená se zdravotní péčí (recentní operační výkon, hospitalizace současná či recentní, pobyt v zařízeních sociální péče, v léčebně dlouhodobě nemocných, častý kontakt s ambulantní zdravotní péčí, hemodialýza, permanentní močový katétr atd.).
Anamnéza kolonizace či infekce rezistentním patogenem.
Recentní širokospektrá antibiotická terapie z jakékoliv indikace.
Oslabený pacient (vyšší věk, komorbidita, imunodeficit).
Recentní pobyt v epidemiologicky rizikové zemi (Středomoří, Indie, atd.).

Tab. 2. Rezistence komunitní *E. coli* v ČR (močové izoláty), 2016 (20)

Ampicilin	Amoxicilin/ klavulanát	Kotrimoxazol	Norfloxacin	Nitrofurantoin	Cefotaxim
43,3 %	13,1 %	24,5 %	11,3 %	0,7 %	3,8 %

katétrů, kde je asymptomatická bakteriurie téměř pravidlem. Třetím principem je racionální přístup k léčbě IMC. V terapii komunitních nekomplikovaných IMC je vhodné užívat perorální antibiotika s vysokým prahem vzniku rezistence, což u nás představuje nitrofurantoin, na který je většina komunitních *E. coli* zatím citlivá (tabulka 2). Alternativními antibiotiky (nejlépe až po ověření

citlivosti daného mikroba) jsou kotrimoxazol a betalaktamy. Fluorochinolony by měly být rezervovány pro speciální situace, například u pacientů s polyvalentní alergií na ostatní antibiotika či u některých typů infekcí (prostatitida, pyelonefritida). Také fosfomycin bychom si měli „šetřit“ pro léčbu IMC, které jsou vyvolány patogeny rezistentními na běžná antibiotika.

Závěr

V článku byly nastíněny některé zásady léčby IMC v éře antibiotické rezistence. Racionálním přístupem k diagnostice a léčbě IMC můžeme rozvoj rezistence zpomalit. Naprosto zásadní jsou také preventivní opatření v šíření rezistentních bakterií ve zdravotnických zařízeních, zde je nutné zdůraznit význam hygieny rukou. Snad se v budoucnosti nedočkáme situace, kdy ve snaze zpomalit rozvoj rezistence budeme nuceni používat antibiotik výrazně omezit a rozhodovat o tom, který pacient antibiotikum dostane, a který nikoliv. Bohužel v antibiotické terapii platí trefné anglické rčení „use it and lose it“, tedy skutečnost, že bakterie postupně vyvinou rezistenci na jakékoliv antibiotikum, je to vždy jen otázkou času.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén 2009. 651 s.
- Greenwood D. Antimicrobial Drugs. Chronicle of a Twentieth Century Medical Triumph. New York: Oxford University Press 2008. 429 s.
- Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2016; 65 Suppl 3: iii25–33.
- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933–951.
- Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 53–58.
- van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. Clin Infect Dis 2016; 63: 234–241.
- Livermore DM. Clinical significance of beta-lactamase induction and stable derepression in gram-negative rods. Eur J Clin Microbiol 1987; 6: 439–445.
- Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. Drug Resist Updat 2006; 9: 142–156.
- Harris PN, Ferguson JK. Antibiotic therapy for inducible AmpC β -lactamase-producing Gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides? Int J Antimicrob Agents 2012; 40: 297–305.
- Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 470–482.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 5046–5054.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 256–260.
- Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Bennet JE, et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Saunders 2014: 235–251.
- FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to

disabling side effects [online]. 2016–07–26 [cit. 2016–09–26]. Dostupný z WWW: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>.

- Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. BMJ 2014; 349: g6196.
- Walker E, Lyman A, Gupta K, et al. Clinical management of an increasing threat: outpatient urinary tract infections due to multidrug-resistant uropathogens. Clin Infect Dis 2016; 63: 960–965.
- Leggett JE. Aminoglycosides. In: Bennet JE, et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Saunders 2014: 311–322.
- Pournaras S, Vroni G, Neou E, et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay. Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 244–247.
- Štefan M, Holub M. Ambulantní parenterální antibiotická terapie. Čas Lék Česk 2016; 155: 21–24.
- Žemličková H. Močová studie ATB rezistence [online]. 2016-10-11 [cit. 2017-01-12]. Dostupný z WWW: <http://www.szu.cz/mocova-studie-atb-rezistence>.

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

Urol. praxi 2017; 18(1): 17–20

Léčba infekcí močových cest v éře antibiotické rezistence

MUDr. Kateřina Vlachová

Urologická klinika 2. LF a FN Motol, Praha

Velmi užitečné a přehledně napsané sdělení stručně a jasně vysvětluje principy bakteriální rezistence. Autor vysvětluje nejčastější

zkratky, označující bakteriemi produkovány enzymy, které nejsou urologům vždy zcela blízké.

Popisuje vlastnosti vybraných antibiotik s doporučením indikace s ohledem na spektrum působení a rizika vzniku rezistence. Považuji za

velmi důležité opakovaně upozorňovat na riziko empirického podávání fluorochinolonů, které by měly být rezervovány pro pacienty alergické na alternativní antibiotika a podávány pokud lze s ohledem na zjištěnou citlivost. Patří mezi výborná „průniková antibiotika“ pro léčbu pyelonefritid, zejména komplikovaných (polycystické ledviny, abscesy ledvin) a prostatitid. Lze je užít v kombinaci právě pro posílení průnikového efektu a synergický antibakteriální účinek. Pokud přijdeme o jejich účinnost opakovaným podáváním v komunitě, léčba systémových infekcí bude složitější a nákladnější. Totéž platí i o kotrimoxazolu.

Autor zmiňuje pro urology v ČR dosud málo užívaný fosfomycin, který je k dispozici necelé dva roky. V ČR je registrovaný pouze pro p. o. podávání. Autor cituje spektrum účinnosti a dobrý průnik do tkání, který je vázaný na dávku a formu podání. Chtěla bych varovat před

nadužíváním fosfomycinu v indikacích off-label. V zahraničí, kde je několik desítek let užíván, důsledně dodržují p. o. podání pro nekomplikované cystitidy v jedné dávce s výhodou podání i v graviditě. Velmi opatrně indikují podávání u chronických cystitid. Léčba prostatitidy p. o. fosfomycinem je v literatuře uváděná sporadicky, naposledy byli uvedeni dva starší muži z Melbourne v r. 2015, kteří byli léčeni pro ESBL pozitivní *E. coli* perorálně 16 dní. Jeden pacient dostával 3 g denně, u druhého při zvýšení dávky na 6 g denně bylo nutno pro těžký průjem léčbu ukončit (1). Intravenózní forma není dosud v ČR dostupná. V zahraničí se používá především na komplikované měkčotkáňové infekce, infikované protézy, spondylodiscitidy, ventilátorové pneumonie a infekce CNS (2, 3, 4). V těchto indikacích je fosfomycin užíván téměř vždy v kombinaci dle původce, nejčastěji s betalaktamovými an-

tibiotiky a rifampicinem. Dle dostupných zdrojů se neužívá pro léčbu komplikovaných urosepsí, důvodem je obava z indukce rezistence.

Autor zmiňuje možnost podání i. v. v ambulantní léčbě vybraných pacientů. Její rozšíření by bylo vítané. Zatím naráží na ekonomické podmínky, smluvní zajištění podmínek léčby a personální vybavení ambulantních pracovišť. V úvahu přichází podávání aminoglykosidů, tedy gentamycinu a amikacinu. Gentamycin lze aplikovat i i. m. Amikacin je výhodnější podávat v krátkodobé infuzi cca po 30 min jednou denně. Rovněž uváděný ertapenem lze v indikovaných situacích podávat 1x denně. Tam, kde je tato léčba možná u správně indikovaných pacientů přináší stejný efekt jako při hospitalizaci a pro personál je méně zatěžující.

Sdělení je výborným příkladem spolupráce zainteresovaného infektologa s urologem.

LITERATURA

1. Fosfomycin In: Zeitschrift für Infektionstherapie, 2016; 37: 6–7.
2. Wenisch JM, et al. Cefpirom plus Fosfomycin bei später Beatmung-assoziiierter Pneumonie. Chemother J 2007; 16: 182–185.
3. Lipp H-P. Albewährte Antibiotika im neuen Licht (Benzylbenicillin, Fosfomycin, Aztreonam und Colistin). Sonderdruck

aus Med Monatsschr Pharm 2012; 10: 367–377.

4. Mihailescu R, et al. High Activity of Fosfomycin and Rifampin against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Biofilm in Vitro and in experimental Foreign-Body Infection Model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2014; 58: 2547–2553.

MUDr. Kateřina Vlachová

Urologická klinika 2. LF a FN Motol, Praha

V Úvalu 84, 150 06 Praha

Katerina.Vlachova@fnmotol.cz

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

Urol. praxi 2017; 18(1): 17–20

Léčba infekcí močových cest v éře antibiotické rezistence

MUDr. Miroslav Krhovský

Urologické oddělení, Nemocnice Kyjov

Přehledový článek je kvalitně zpracovaný a z principiálního hlediska mu nelze nic vytknout. Uvedená fakta jsou z odborného hlediska správná a vyčerpávající. Jedná se o kompilát užitečných informací, určený široké skupině čtenářů, přehledné informace zde nalezne praktický lékař i specialista zabývající se uvedenou problematikou. Článek je odborně korektní, nepochybný, opakující chronicky známé medicínské pravdy v dobrém slova smyslu.

Přehlednou formou jsou vysvětleny nejdůležitější mechanismy bakteriální rezistence, jejich epidemiologický význam a klinický dopad na výběr antibiotické terapie.

Nechybí zdůraznění relativně nepříznivého bezpečnostního profilu fluorochinolonů, pod-

pořené doporučením americké FDA. Spíše než jejich kardiotoxicitu, která byla pro mě novou informací a těžko pochopitelnou rupturu šlachy Achillovy vlivem jejich užívání, je důležité připomenout poměrně časté, mnohdy závažné střevní dysmikrobie, provázené těžkými průjmy, se kterými se určitě setkal každý, kdo tuto skupinu antibiotik používá. Rovněž novou informací byl pro mě vliv trimetoprimu na renální, tubulární sekreci kalia. Dobře je vysvětlena problematika furantoinu a vyčerpávající způsob zpracování skupiny aminoglykosidů bych doplnil jen uvedením výhodné možnosti jejich intramuskulární aplikace jednodenní dávkou.

Význam fosfomycinu v léčbě nekomplikovaných IMC je správně zdůrazněn a odpovídá do-

poručeným postupům Evropské urologické asociace (EAU). V kapitole „Guidelines on Urological infections 2015“ je jednorázová léčba perorálním užitím 3 g fosfomycinu uvedena jako první volba v léčbě nekomplikované cystitidy u jinak zdravých žen. Úroveň rezistence mikrobů na fosfomycin se pohybuje pouze okolo 3 % a selhání léčby je nepravděpodobné, tolerance preparátu je dobrá.

Rovněž principy parenterální léčby IMC způsobených multirezistentními bakteriemi a zásady prevence jejich výskytu jsou zpracovány velmi dobře.

MUDr. Miroslav Krhovský

Urologické oddělení, Nemocnice Kyjov

Strážovská 1 247, 697 33 Kyjov

miroslav.krhovsky@seznam.cz