Infekce vyvolané multirezistentními bakteriemi a možnosti jejich léčby

MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.

Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Volba antibiotik v prostředí narůstající rezistence původců bakteriálních infekcí vyžaduje vysoce zodpovědný přístup. Důvodem je jak dosažení spolehlivého účinku, tak i prevence dalšího šíření rezistence. Nezbytným podkladem pro empirické podání jsou aktuální přehledy rezistence, optimálně pak identifikace a stanovení citlivosti konkrétního patogena pro cílenou léčbu. Výběr vhodných přípravků pro léčbu komunitních infekcí (uroinfekcí) by měl respektovat národní doporučení, terapie nemocničních infekcí pak vycházet z lokálních epidemiologických podmínek. Pro léčbu infekcí vyvolaných multirezistentními mikroorganismy je perspektivních v současné době několik přípravků (ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam, pívmečilnam).

Klíčová slova: uroinfekce, multirezistence, přehledy rezistence, doporučení, antibiotika volby.

Multidrug-resistant bacterial infections and their treatment options

In the setting of increasing resistance in the causative agents of bacterial infections, the choice of antibiotics requires a highly responsible approach. The reasons for this are both achieving a reliable effect and preventing further spread of resistance. Current reviews of resistance are an essential basis for empirical administration, optimally followed by identification and susceptibility testing of a particular pathogen for targeted therapy. The selection of appropriate drugs for treating community-acquired infections (urinary infections) should respect national guidelines, and the treatment of hospital-acquired infections should be adapted to local epidemiological conditions. Several drugs have recently shown promise in treating infections caused by multiresistant microorganisms (ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, pivmecillinam).

Key words: urinary infection, multiresistance, resistance reviews, guidelines, antibiotics of choice.

Negativní globální trend zvyšující se rezistence k antibiotikům neboli AMR (Antimicrobial Resistance), který přináší postupnou ztrátu účinnosti široké škály základních i rezervních přípravků, se stále častěji uplatňuje nejen v nemocničním prostředí, ale není výjimkou ani u komunitních patogenů, původce infekcí močových cest (IMC) nevyjímaje.

Původci nemocničních infekcí

Právě nejčastější nemocniční původci močových infekcí, enterobakterie a pseudomonády, často patří do kategorie tzv. MDR (Multidrug Resistant) mikroorganismů kumulujících geny kódující rezistenci minimálně k třem nepříbuzným

skupinám antibiotik. Běžným a nejvýznamnějším mechanismem rezistence je produkce betalaktamáz, enzymů hydrolyzujících betalaktamový kruh společný této nejpočetnější a v klinické praxi nejpoužívanější skupině antibiotik. Těchto enzymů jsou dnes popsány stovky, a to jak s odlišnou intenzitou, tak i spektrem účinku. U nemocničních kmenů klebsií, *Escherichia coli* a dalších enterobakterií je už dnes běžný výskyt tzv. ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamases) enzymů se schopností inaktivovat peniciliny, cefalosporiny a dostatečnou překážkou pro ně nejsou ani běžné inhibitory betalaktamáz (kyselina klavulanová, sulbaktam, tazobaktam) (1). Stabilitu vůči ESBL enzymům si udržuje pouze skupina karbapenemů sloužících

jako mnohdy poslední rezerva pro léčbu závažných infekcí vyvolaných MDR patogeny. V posledních letech jsou ale i karbapenemy atakovány tzv. karbapenemázami, jejichž výskyt je v současnosti v některých evropských zemích (Řecko, Itálie...) na kritické úrovni (2), což přináší mnohdy velmi obtížné řešitelné, či prakticky neřešitelné situace, zejména vyskytne-li se současně rezistence k aminoglykosidům, fluorochinolonom a v poslední době i polymyxinům (v ČR registrovaný kolistin) (3). Plasmidicky přenosná a tím se rychle pomocí *mcr* genů šířící rezistence k polymyxinům, vnímaným jako poslední účinná rezerva v případě výskytu MDR *Pseudomonas aeruginosa*, nebo šíření bakteriálních kmenů produkujících karbapenemázy, jsou

reálné hrozby, které mohou znamenat vyčerpání současných možností antibiotické léčby a nastupující fenomén panrezistence (5).

Strategie léčby v nemocnicích

Iniciální léčba závažných IMC v nemocnicích s předpokladem nozokomiálního původu musí nutně vycházet z lokální epidemiologické situace na příslušném oddělení. Je známo, že například pacienti se zavedenými permanentními močovými katétry jsou v nemocnicích velmi častým rezervoárem MDR bakterií kumulujících různé mechanismy rezistence (6). Přítomnost biofilmu navíc prakticky znemožňuje účinnou léčbu a eradikaci případné infekce bez vynětí katétru. Problém MDR je dále akcelerován tím, že mnozí z těchto pacientů jsou léčeni antibiotiky z jiných důvodů než je IMC, což přirozeně vede k další selekci rezistence i u mnohdy jen primárně kolonizující mikroflóry (6). Aktualizovaná informace o výskytu nejčastějších patogenů a jejich rezistenci je základním vodítkem pro počáteční volbu antibiotika u závažných infekčních komplikací, která by měla být následně korigována podle kultivačního výsledku a antibiogramu prokázaného původce. Je třeba zdůraznit, že v případě nozokomiálních infekcí tak nelze přejímat obecná doporučení z jiných lokalit, ať již domácích nebo zahraničních se zaměřením na léčebnou strategii zahrnující konkrétní antibiotika. Mikrobiologická diagnostika IMC založená na kultivaci patří k spolehlivým také proto, že maximální většina uropatogenů patří ke kultivačně nenáročným a lze je proto relativně snadno prokázat a identifikovat s následnou optimalizací léčby, tedy cíleným použitím *in vitro* aktivního přípravku, nezbytně s přihlédnutím k jeho vlastnostem z hlediska toxicity, výskytu nežádoucích účinků a farmakologických vlastností (PK/PD). Používání zbytečně širokospektrých antibiotik nebo i jejich kombinací bez akceptování bakteriologického nálezu a využití možnosti cílené léčby zintenzivňuje selekční tlak, který dále akceleruje AMR. U vysoce rizikových pacientů by mělo být standardem mikrobiologické monitorování včetně vyšetření moče. Správně interpretované výsledky slouží jako vodítko pro zahájení iniciální léčby infekční komplikace postihující močové cesty. Významnou roli v léčebné strategii hraje mezioborová spolupráce, a to zejména účast Antibiotického střediska a nemocničních epidemiologů jako zdroje informací

klíčových pro volbu antibiotika u konkrétní infekce a stejně tak v prevenci dalšího šíření MDR patogenů. Komplexní program související s používáním antibiotik z různých aspektů, který se stále větší měrou začíná uplatňovat i v našich nemocnicích, tzv. „Antibiotic stewardship“ se ve svém výsledném působení zaměřuje především na optimalizaci antiinfekční léčby, jejíž součástí je logicky i omezení AMR na lokální úrovni.

Nová antibiotika v léčbě MDR infekcí

Pokud se týká nově registrovaných antibiotik rozšiřujících kromě dalších indikací možnosti léčby komplikovaných uroinfekcí vyvolaných MDR mikroorganismy, je možno uvést dva přípravky. Ceftolozan/tazobaktam, kombinace širokospektrého cefalosporinu s inhibitorem betalaktamáz je výjimečná vysokou aktivitou vůči *P. aeruginosa* včetně části kmenů rezistentních k ceftazidimu, piperacilinů a karbapenemům a rovněž vykazuje stabilitu k některým producentům zmiňovaných ESBL enzymů. Další novinkou je také kombinovaný přípravek, ceftazidim/avibaktam, u kterého zcela nová, originální molekula avibaktamu funguje jako vysoce účinný inhibitor nejen ESBL a dalších širokospektrých betalaktamáz, ale i některých druhů karbapenemáz, čímž překonává doposud používané inhibitory. V mnoha situacích pak může toto antibiotikum fungovat minimálně jako alternativa karbapenemů a snižovat jejich selekční tlak (7).

Komunitní IMC

Přestože původci bakteriálních infekcí v komunitě nejsou zdaleka tak významně zasaženi AMR jako nemocniční, nelze fenomén MDR v komunitě vyloučit zcela. Mnohdy se může jednat o jedince, kteří byli v průběhu hospitalizace kolonizováni nemocničními kmeny a vyskytnou-li se u nich recidivující infekce, může mít na jejich vzniku podíl právě nozokomiální mikroflóra. Je známo, že MDR enterobakterie přežívají dlouhodobě v zažívacím traktu, což činí jejich eradikaci téměř nereálnou, i když kultivační vyšetření stolice může být přechodně negativní (8). Výskyt MDR bakterií zejména u jedinců s rizikem recidivujících IMC by měl být proto zaznamenán ve zdravotnické dokumentaci jako podklad pro volbu antibiotika, ať léčebnou nebo profylaktickou, je-li pacient indikován k invazivnímu zákroku v oblasti močových cest.

Jak bylo uvedeno komunitní původci infekcí močových cest zřídka spadají do kategorie MDR, ale přesto lze sledovat trend zvyšující se rezistence k přípravkům, které se v komunitě běžně používají.

Problematickou skupinou z hlediska nežádoucích účinků, ale zejména rezistence, jsou fluorochinolony. Chinolonová chemoterapeutika se používají v léčbě močových infekcí od 60. let minulého století. Nárůst jejich spotřeby v nemocničním prostředí i v komunitě byl následován rychlým vzestupem a šířením rezistence (9). Chinolony patří k vůbec nejrizikovějším skupinám antimikrobních léčiv, protože rezistence k nim vzniká velmi rychle, u některých původců infekcí už v průběhu léčby, a je povětšinou zkřížená mezi všemi zástupci (9). Například v ČR rezistence k ciprofloxacinu u invazivních kmenů *E. coli* dosáhla v průběhu roku 2015 téměř 25% (10). Podle posledních národních přehledů z roku 2016 zaměřených na původce akutních močových infekcí u žen je rezistence *E. coli* k fluorochinolonom kolem 13 % (11). Dalším varovným příkladem je zahraniční studie zaměřující se výskyt AMR u střevních izolátů *E. coli* mužů indikovaných k biopsii prostaty. Ta se pohybovala v případě ciprofloxacinu mezi 11–22 % a navíc byla úzce asociovaná s produkcí ESBL (6). Uváděná fakta jsou dokladem toho, že fluorochinolony ztrácejí své postavení účinného léku nejen v úvodní léčbě močových infekcí, ale i v profylaktických režimech.

Kombinovaný přípravek kotrimoxazol je dalším přípravkem, který díky narůstající rezistenci již není spolehlivý pro úvodní léčbu komunitních uroinfekcí. Podle uváděné národní studie rezistence u *E. coli* dosahuje 25 %, čímž je překročena teoretická hranice, kdy ještě lze kalkulovat s pravděpodobností terapeutické úspěšnosti bez laboratorně ověřené citlivosti konkrétního původce (6, 11).

Vysokou stabilitu naopak trvale vykazuje nitrofurantoin s hladinami rezistence nedosahujícími ani 3 %. Z tohoto důvodu je stále aktuální národní doporučení, kde je nitrofurantoin uváděn jako lék první volby pro úvodní i cílenou léčbu nekomplikovaných IMC (12).

Perspektivní antibiotika v léčbě komunitních IMC

Rozšíření možností komunitních infekcí představuje fosfomycin, širokospektré baktericidní antibiotikum známé již od 70. let minulého století. Konkrétně v ČR je fosfomycin v orální formě do-

stupný až od roku 2014. V jeho účinku dominuje aktivita na gramnegativní bakterie (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*...) (13). Podstatnou vlastností z hlediska aktuální epidemiologické situace je fakt, že výskyt získané rezistence k fosfomycinu je v našich podmínkách zatím spíše výjimečný, což tomuto léku dává i potenciál pro cílenou léčbu infekcí vyvolaných MDR kmeny (6). Zkušenosti z jiných evropských zemí ale ukazují, že jeho časté používání se v horizontu několika let promítlo do snížené citlivosti a ztráty účinnosti i tohoto přípravku (13). Tak se potvrzuje již praxí mnohokrát ověřená skutečnost, že neracionální necílená terapie dříve nebo později vede k postupnému znehodnocování účinného a bezpečného léku, jakým fosfomycin bezesporu je.

Z tohoto důvodu by měl být fosfomycin vnímán spíše jako alternativa, nikoli jako první volba.

Přípravkem, který by mohl perspektivně obohatit terapeutickou škálu pro léčbu uroinfekcí v ČR je pivmecillinam, který ale zatím není u nás

registrován. Jedná se o syntetický orální penicilin, který se v organismu metabolizuje na účinnou látku mecillinam. Spektrum účinnosti odpovídá nejčastějším původcům komunitních uroinfekcí, výjimkou jsou pouze enterokoky. Jednou z jeho hlavních předností v éře MDR patogenů je vysoká stabilita k působení betalaktamázy včetně ESBL a dokonce i některých druhů karbapenemáz (6, 14). Vysoká koncentrace v moči, omezený negativní dopad na přirozenou střevní mikroflóru a dobrá snášenlivost, obecně vlastní penicilinům, dávají tomuto léku velmi nadějnou perspektivu i v řešení MDR infekcí (14). Příznivé terapeutické zkušenosti s pivmecillinamem udávají skandinávské země, kde je využíván v léčbě komunitních infekcí již řadu let bez zjevného negativního dopadu na vývoj rezistence, která dlouhodobě nepřesahuje 5 % (7).

Jak nitrofurantoin, tak pivmecillinam jsou uváděny jako přípravky volby nekomplikované cystitidy v doporučení EAU (European Association of Urology) (15).

Závěr

Pokračující negativní trend ve vývoji AMR a dnes již běžný výskyt MDR patogenů postihující i původce uroinfekcí klade zvyšující se nároky na vhodnou volbu antibiotika nejen v úvodní léčbě, ale přináší stále větší omezení i pro léčbu cílenou. V nemocničním prostředí je proto nezbytná znalost o lokální prevalenci a rezistenci močových patogenů. Fenomén MDR je zatím u komunitních patogenů výjimečný, nelze jej ale úplně vyloučit, a to hlavně u jedinců s údaji o předchozí hospitalizaci nebo cestovatelskou anamnézou týkající se oblastí s vysokým výskytem AMR. Informovanost o aktuálním stavu rezistence močových patogenů v komunitě je pro odpovídající volbu antibiotika stejně důležitá jako lokální data v nemocnici. V tomto ohledu jsou užitečná národní data dostupná na webových stránkách Státního zdravotního ústavu (16).

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1277: 84–90.
2. Papagiannitsis CC, Di Pilato V, Gian et al. Characterization of KPC-encoding plasmids from two endemic settings, Greece and Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(10): 2824–2830.
3. Meletis G, Skoura L. Polymyxin Resistance Mechanisms: From Intrinsic Resistance to MCR Genes. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2018; 13(3): 198–206.
4. Wang R, van Dorp L, Shaw LP, et al. The global distribution and spread of the mobilized colistin resistance gene mcr-1. *Nat Commun.* 2018; 21: 1179.
5. Falgenhauer L, Ghosh H, Doijad S, et al. Genome Analysis of the Carbapenem- and Colistin-Resistant *Escherichia coli* Isolate NRZ14408 Reveals Horizontal Gene Transfer Pathways towards Panresistance and Enhanced Virulence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: 02359–16.
6. Kandil H, Cramp E, Vaghela T. Trends in Antibiotic Resistance in Urologic Practice. *Eur Urol Focus.* 2016; 2(4): 363–373.
7. Nyč O. Novinky a trendy v antibiotické léčbě. *Interní Med.* 2017; 19(3): 142–144.
8. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, et al. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(3): 310–318.
9. Nyč O, Urbášková P, Marešová V a kol. Konsensus používání antibiotik III. *Chinolony. Prakt Lék.* 2006; 86(10): 570–574.
10. <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
11. Státní Zdravotní Ústav: Močová studie ATB rezistence, výsledky studie za rok 2016. Dostupné z www.szu.cz/mocova-studie-atb-rezistence

12. Bartoníčková K, et al. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči. Dostupné z [www: https://www.infekce.cz/dokument1.htm](https://www.infekce.cz/dokument1.htm)
13. Fajfr M, Louda M, Paterová P a kol. Fosfomycin trometamol – staronové antibiotikum v urologické praxi. *Urol. praxi,* 2015; 16(4): 148–150.
14. Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 303–308.
15. Bonkat R, Pickard R, Bartoletti T, et al. Urological Infections. European Association of Urology 2018. Dostupné z [www: http://uroweb.org/guideline/urological-infections](http://uroweb.org/guideline/urological-infections)
16. <http://www.szu.cz/pracovni-skupina-pro-monitorovani-rezistence-psmr>

Infekce vyvolané multirezistentními bakteriemi a možnosti jejich léčby

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA

Deset procent lidského genomu nepatří člověku samotnému, ale tvoří jej geny mikroorganismů, bez jejichž přítomnosti v našem těle nemůžeme prakticky přežít. Funguje tak neustálá konfrontace mezi potřebami lidského těla a bakteriemi, které v něm žijí. Jen velmi malá část těchto bakterií může být nebezpečná a v souvislosti s postižením močových cest se mluví o tzv. uropatogenních kmenech nebo jednotlivých bakteriích. Ty mají schopnost proniknout do orgánů urogenitální soustavy a způsobit jejich poškození, a někdy i významně ohrozit pacienty na zdraví, či dokonce na životě. Díky mnoha přirozeným obranným mechanismům proběhne mnoho infekcí inaparentně či subklinicky, ale jiné nelze bez vnějšího zásahu vyřešit. Významnou roli

zde hrají antibiotika, která mají díky vysoké incidenci urologických infekcí velký význam a mohou velmi účinně pomoci v léčbě nemocných. Komentovaný článek uvádí sice stručný, ale velmi užitečný a v mnoha ohledech důležitý přehled o současném pohledu na použití antibiotik, a to včetně výskytu rezistence, problémů s použitím nejčastěji podávaných léků a novinek v této oblasti. Vzhledem k malé pravděpodobnosti, že se budou neustále objevovat nová a účinnější antibiotika, jsou velmi důležitá další režimová opatření. Jak je velmi správně uvedeno v článku, zahrnují primární prevenci a screening infekcí, indikaci protiinfekční léčby, výběr správného antibiotika (včetně dávky, cesty a doby podávání, kombinací apod.), vyhodnocení kultivací a dalších

laboratorních parametrů, izolaci postižených, péči o drenáž močových cest a mnoho dalších. Pokud budeme schopni správně postupovat, a to zejména v případě multirezistentních a nozokomiálních infekcí, máme šanci zvládnout tuto nelehkou situaci a ochránit tak nejenom pacienty, ale i naše životní prostředí před nebezpečím nevyhládivých infekcí. Za velmi důležité v tomto ohledu považují vzdělávání a zvyšování informovanosti, které spolu s poctivostí a disciplínou zainteresovaných lékařů a zdravotnických pracovníků povedou ke zvládnutí těchto stavů.

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA

Urologie – Chirurgické oddělení

Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 2/37, 150 30 Praha 5