

# Uroinfekcie a narastajúca bakteriálna rezistencia

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

Prevalencia antimikrobiálnej rezistencie celosvetovo rýchlo rastie v posledných niekoľkých desaťročiach. Je to až do tej miery, že vývoj nových antimikrobiálnych liekov nespĺňa požiadavky na účinné liečenie tejto rezistencie. Mechanizmy antimikrobiálnej rezistencie zahŕňajú zmeny vonkajšej membrány mikroorganizmov, abnormality výtokovej pumpy liečiva, produkciu enzýmu beta laktamázy, vytváranie biofilmov okolo bunkových tiel baktérií a pod. Zistilo sa, že výskyt rezistencie je väčší v staršej populácii, u mužského pohlavia a hospitalizovaných pacientov. Tento článok opisuje súčasný stav rezistentných mikroorganizmov spojených s infekciami močových ciest a protipatrenia zamerané na antimikrobiálnu rezistenciu vrátane nových antimikrobiálnych látok.

**Kľúčové slová:** infekcia močových ciest, baktérie rezistentné na antimikrobiálne látky, terapia, prevencia.

## Uroinfections and increasing bacterial resistance

In the past few decades, worldwide prevalence of antimicrobial resistance is increasing at a rapid pace. This is to the extent that development of new antimicrobial drugs is falling short of demand to effectively treat this resistance. Mechanisms behind antimicrobial resistance involve changes to microbial outer membrane, drug efflux pump abnormalities, production of the enzyme beta-lactamase, the creation of biofilms around cell bodies and the like. Incidence of resistance was found to be more in elderly population, male sex and inpatient population. This article describes the current state of resistant microbes associated with urinary tract infections and countermeasures for antimicrobial resistance, including new antimicrobials.

**Key words:** urinary tract infection, antimicrobial resistant bacteria, therapy, prevention.

## Úvod

**Močová infekcia** je patologický stav (infekcia), pri ktorom je možné dokázať prítomnosť patogénnych mikroorganizmov v moči alebo v tkanivách močového ústrojenstva (t. j. od vonkajšieho ústia močovej rúry až po perinefritickú fasciu). Infekcie močových ciest (IMC) patria spolu s respiračnými infekciami k vôbec najčastejším zápalovým ochoreniam, ktoré sa vyskytujú v priebehu celého života u oboch pohlaví. IMC sú častou príčinou morbiditu a v komplikovaných prípadoch môžu tiež viesť k významnej mortalite. V tomto kontexte je mimoriadne dôležitá **presná klasifikácia zápalov močových ciest** (schéma 1) (1, 2). Racionálna farmakoterapia IMC vrátane využitia moderných antimikrobiálnych liekov umožňuje znížiť morbiditu/mortalitu a s ňou

spojených (nie malých) nákladov. **Rezistencia na antibiotiká (ATB)** predstavuje významný negatívny faktor a záťaž nielen pre postihnutého pacienta, ale aj pre celú spoločnosť.

## Všeobecné princípy antimikrobiálnej terapie infekcie močových ciest

**Liečba IMC má za cieľ eliminovať bakteriálny rast v močovom trakte.** Účinnosť antibiologickej (ATB) terapie je mimoriadne závislá od **hladín ATB v moči** a tiež od času, ktorý táto hladina zostáva nad minimálnou inhibičnou koncentráciou, ktorá eradikuje infikujúci mikroorganizmus. Koncentrácia antimikrobiálneho činidla dosiahnutá v krvi nie je dôležitá pri liečbe nekomplikovaných IMC. Súčasná smernice EAU (European Association of Urology –

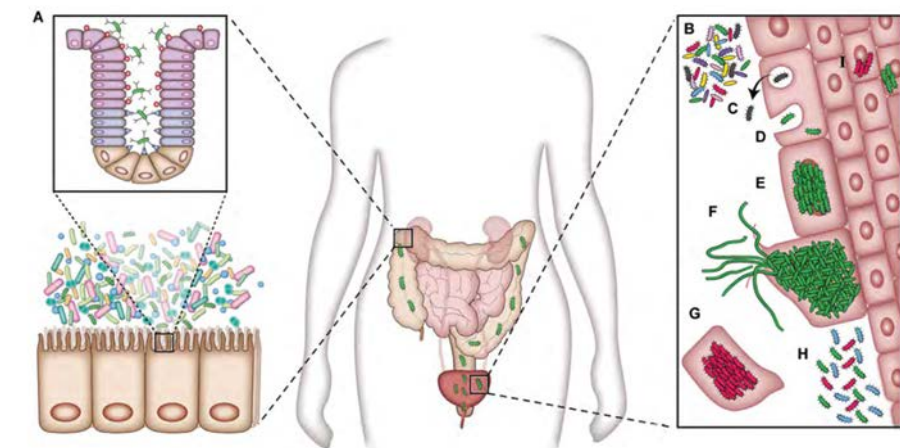
Európska urologická spoločnosť) hovoria napr. o akútnej, nekomplikovanej IMC dospelých ako o epizódach akútnej cystitídy a akútnej pyelonefritídy (PNF) u inak zdravých jedincov (obzvlášť u žien) bez rizikových faktorov (žiadne štruktúrne a/alebo funkčné abnormality močového traktu a ani pridružené ochorenie, ktoré by zvyšovalo riziko získania infekcie či zlyhania liečby) (1). **Hladiny ATB v krvi** sú však kritické u pacientov s bakteriémiou a febrilnými IMC, čo súvisí s postihnutím parenchýmu obličky/obličiek a prostaty. Baktérie, ktoré spôsobujú IMC, sú väčšinou vysoko selektované klony s radom odlišných virulentných faktorov. Je jasné, že práve **bakteriálna virulencia** sa javí ako kľúčová pri prekonávaní normálne fungujúcej obranyschopnosti hostiteľa. Tak to zrejme je pri väčšine nekomplikovaných



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:  
doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD., jozef.marencak@gmail.com  
Zadunajská cesta 6/A, 851 01 Bratislava

Cit. zkr: Urol. praxi 2021; 22(4): 185–190  
Článok prijat redakci: 10. 10. 2020  
Článok prijat k publikaci: 28. 10. 2020

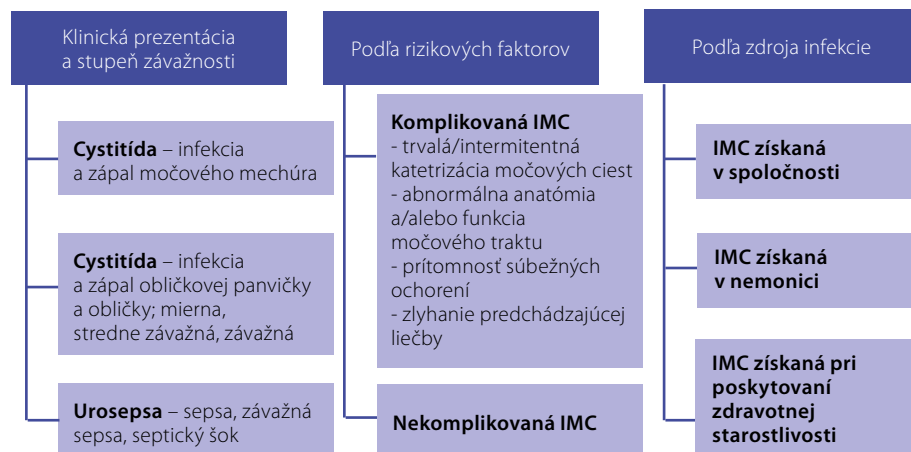
Obr. 1. Patogenéza uropatogénnej *Escherichia coli* (UPEC) (2)



UPEC – uropathogenic *Escherichia coli* (uropatogénna *Escherichia coli*)

UPEC je lokalizovaná v gastrointestinálnom systéme a tieto baktérie sú schopné kolonizovať močový trakt práve z tohto rezervoára (A); UPEC baktérie sú schopné prilnúť a napadnúť epitelové bunky močového mechúra (B); následne sa baktérie môžu buď vypudieť z napadnutej bunky (C), alebo dokážu tiež vstúpiť do bunkovej cytoplazmy (D) a iniciovať tvorbu tzv. intracelulárnych bakteriálnych spoločenstiev (E); UPEC môže po „vytečení“ z hostiteľských buniek „filamentovať“ a tak znovu pôsobiť na iné urotelové bunky (F); proti pôsobeniu intracelulárnych patogénov dokáže hostiteľ iniciovať program exfoliácie nežiaducich buniek (G); pretrvávajúce vysoké titry bakteriúrie bývajú preukázané napr. pri chronickej cystitíde (H); tzv. „pokojné“ intracelulárne rezervoáre môžu byť prítomné v hlbších vrstvách pod povrchovými urotelovými bunkami močového mechúra, čo bolo preukázané ako v experimente, tak aj v humánnej medicíne u osôb s chronickými infekciami (I)

Schéma 1. Klasifikácia infekcií močových ciest podľa viacerých kritérií (1, 2)



IMC – infekcia močových ciest

IMC. Naopak pri narušenej obranyschopnosti hostiteľa je bakteriálna virulencia omnoho menej dôležitá. Významnú úlohu samozrejme zohráva prítomnosť/nepítomnosť **rizikových faktorov IMC** (obštrukcia močových ciest, urolitiáza, neurogénny močový mechúr, diabetes mellitus, katéter v močových cestách a pod.) (1, 3).

Najčastejšou baktériou vyvolávajúcou IMC je *Escherichia coli* (v 70–95 %), potom *Staphylococcus saprophyticus* (v 5–10 %); príležitostne bývajú izolované aj iné Enterobacteriaceae (ako napr. *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sporulans* a pod.) (obrázok 1)

(2). Pri tzv. komplikovaných IMC je mikrobiálne spektrum oveľa širšie a zahŕňa aj ďalšie druhy – *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Serratia*, *Providencia*, prípadne aj huby a iné. Veľa záleží aj od geografickej oblasti, sezónneho obdobia a lekárskej špecializácie toho ktorého oddelenia v zdravotníckych zariadeniach. Úvodná, väčšinou empirická aplikácia vhodného ATB musí zohľadňovať viacero aspektov: spektrum účinnosti lieku proti známemu (alebo najpravdepodobnejšiemu) patogénu, predpokladaný zdroj infekcie, prítomnosť nekomplikovanej alebo komplikovanej IMC, vplyv lieku na črevnú a vaginál-

nu flóru, možné nepriaznivé účinky (vrátane alergických) a náklady terapie. Podľa týchto zásad a dostupných schém citlivosti v Európe sa odporúčajú na iniciálnu terapiu nekomplikovanej cystitídy viaceré antimikrobiálne lieky (fosfomycín, pivmecillinam, nitrofurantoin; alternatívne trimetoprim – kotrimoxazol, ale iba v oblastiach so známou mierou rezistencie na *E. coli* < 20 % atď.). Fluorochinolóny a cefalosporíny sú vhodné ako úvodná, empirická liečba nekomplikovanej pyelonefritídy (PNF) až do presného laboratórneho potvrdenia prítomnosti mikroorganizmu a jeho citlivosti na antimikrobiálne preparáty. **Aktuálne údaje o miestnej (lokálnej) rezistencii na ATB** by mal poznať každý indikujúci lekár a riadiť sa nimi (1, 3, 4). Komplikované IMC vyžadujú iný prístup.

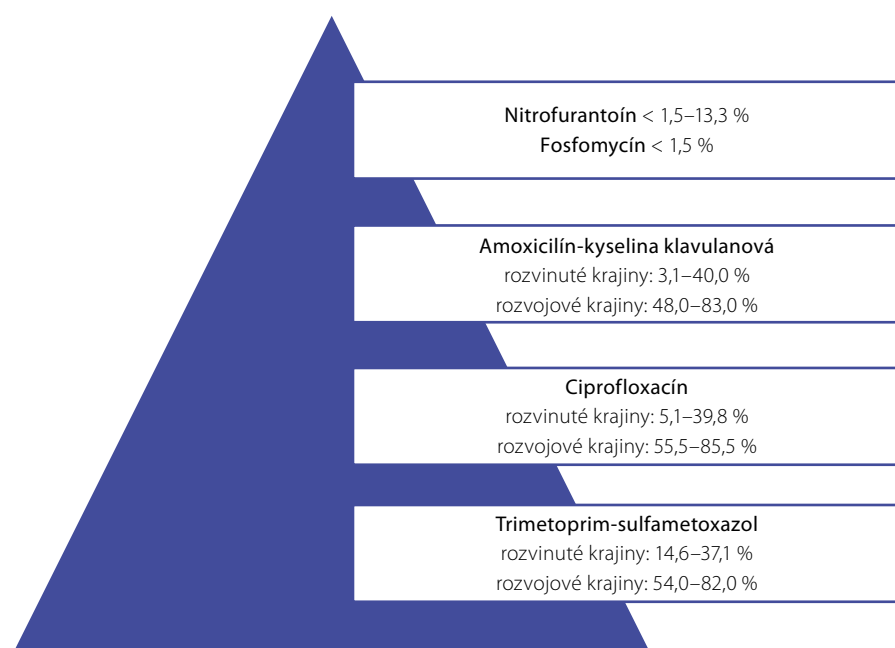
## Epidemiológia a patogenéza rezistencie na antibiotiká pri uroinfekciách

V posledných rokoch sa frekvencia a spektrum antimikrobiálne rezistentných IMC zvýšilo ako v humánnej komunite, tak aj v nemocničnom prostredí. *Výskyt rezistencie je jednoznačne výraznejší v staršej (> 60 rokov) populácii, u mužského pohlavia a tiež u hospitalizovaných jedincov.* Predpokladá sa aj možný živočíšny pôvod na viac liekov rezistentnej (MDR – multidrug resistance) uropatogénnej *E. coli* spojený s potravinami, ktoré by mohli pochádzať z kravského dobytku. Časté používanie ATB prispieva k nadmernému množeniu baktérií v gastrointestinálnom trakte a k následnému výskytu v urogenitálnom systéme (1, 2, 5, 6). Pretože mnohé ATB patria do tej istej triedy farmák, rezistencia na jedno špecifické ATB môže viesť k odolnosti voči celej skupine antimikrobiálnych liečiv. **Približne 20–50 % všetkých ATB** akútne predpísaných v USA bolo **zbytočne alebo nevhodne indikovaných** (7). Navyše sa poukazuje na nekvalitné lekárske výrobky často s nízkym obsahom (koncentráciou) účinných zložiek, čo rovnako akcentuje vznik a množenie rezistentných mikroorganizmov. Celkovým cieľom ATB terapie je obnovenie normálnej rovnováhy medzi patogénmi a hostiteľom (t. j. buď úplne odstránenie patogénov, alebo ich „stiahnutie“ sa mimo močový trakt a ideálne aj z buniek urotelu). Nie všetky mikroorganizmy však dostanú

**Tab. 1.** Baktérie rezistentné na antibiotiká podľa zoznamu priorít Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) (8)

Priorita podľa WHO	Baktéria (rezistencia na antibiotikum)
Významne vysoká	<i>Acinetobacter baumannii</i> (rezistencia na karbapenémy) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (rezistencia na karbapenémy) <i>Enterobacteriaceae</i> (rezistencia na karbapenémy a cefalosporíny tretej generácie)
Vysoká	<i>Enterococcus faecium</i> (rezistencia na vakomycín) <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistencia na meticilín a vankomycín) <i>Helicobacter pylori</i> (rezistencia na klaritromycín) <i>Campylobacter sporulans</i> (rezistencia na fluorochinolóny) <i>Salmonella sporulans</i> (rezistencia na fluorochinolóny) <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (rezistencia na cefalosporíny tretej generácie a fluorochinolóny)
Stredne vysoká	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (necitlivosť na penicilíny) <i>Haemophilus influenzae</i> (rezistencia na ampicilín) <i>Shigella sporulans</i> (rezistencia na fluorochinolóny)

WHO – World Health Organization (Svetová zdravotnícka organizácia)

**Obr. 2.** Rezistencia (%) uropatogénnej *Escherichia coli* k niektorým antimikrobiálnym látkam používaným pri liečbe infekcie močových ciest (2)**Rezistencia na niektoré antimikrobiálne liečivá v niektorých rozvinutých a rozvojových krajinách:****Amoxicilín-kyselina klavulanová:** rozvinuté krajiny (USA 3,1–40 %; Nemecko 5,3 %; Poľsko 13,9 %; Anglicko 30 %; Francúzsko 37,6 %), rozvojové krajiny (Nepál 48 %; Pakistan 71 %; Jordánsko 83 %)**Ciprofloxacín:** rozvinuté krajiny (USA 5,1–12,1 %; Belgicko 12,9 %; Nemecko 10,5–17,3 %; Švajčiarsko 17,4 %; Anglicko 20,4 %; Francúzsko 24,8 %; Španielsko 39,8 %), rozvojové krajiny (Jordánsko 55,5 %; Mongolsko 58,1 %; Pakistan 60,8 %; Nepál 64,6 %; Etiópia 85,5 %).**Trimetoprim-sulfametoxazol:** rozvinuté krajiny (Belgicko 14,6 %; USA 17,4 %; Nemecko 18,45 %; Poľsko 21,4 %; Švajčiarsko 24,5 %; Španielsko 30,9 %; Francúzsko 37,1 %), rozvojové krajiny (Irán 54 %; Mexiko 66 %; Etiópia 68,5 %; Mongolsko 70,9 %; Jordánsko 73,1 %; Pakistan 82 %).

„smrteľnú“ dávku ATB počas terapie, takže niektoré uropatogény môžu prežiť v dôsledku „poddávovania“ liečiva. IMC spôsobená rezistentnými mikroorganizmami zvyšuje úmrtnosť, predlžuje pobyty v nemocnici, významne znižuje efektívnosť ATB profylaxie u pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok alebo iné lekárske postupy a zvyšuje náklady. Odhaduje sa, že viac ako 2 milióny ľudí v USA má závažné IMC spôsobené baktériami, ktoré sú odolné k jednému alebo aj viacerým ATB ur-

čeným na terapiu týchto infekcií – výsledkom je približne 23 000 úmrtí ročne. V Európskej únii (EÚ) spôsobujú baktérie rezistentné voči ATB približne 25 000 úmrtí/rok a ekonomické náklady na zdravotnú starostlivosť a stratu produktivity práce predstavujú 1,5 miliardy euro. V súčasnosti dostupné antimikrobiálne látky strácajú účinnosť (okrem iného aj v dôsledku ich „bezhľavej“ a neopodstatnenej aplikácie), vyvíja sa menej nových ATB a mnohé banálne infekcie sa stávajú závažný-

mi a chirurgické zákroky rizikovejšími (1, 2, 3). Aj preto Svetová zdravotnícka organizácia (WHO – World Health Organization) vypracovala zoznam rezistentných baktérií a priorít ohľadom potreby výskumu a vývoja nových antimikrobiálnych látok (tabuľka 1) (8).

Konkrétne **mechanizmy antimikrobiálnej rezistencie** (AMR) zahŕňajú viacero faktorov, častokrát v kombinácii. Ide o zmeny vonkajších membrán rezistentných mikroorganizmov a ich väzobných miest, abnormality výtokovej pumpy liečiva, produkciu rôznych enzýmov (napr. beta-laktamáza, karbapenemáza a pod.), vytváranie ochranných biofilmov okolo baktérií a pod. **Niektoré bakteriálne druhy sú k určitým ATB prirodzene odolné.** Dedičná (vrodená) chromozómalná rezistencia existuje pri baktériách z dôvodu absencie vhodného mechanizmu (cieľa), na ktorý môže antimikrobiálny liek pôsobiť (napr. kmene *Proteus* a *Pseudomonas* sú vždy rezistentné na furantoin). Čoraz vážnejším problémom sa javí **získaná chromozómalná rezistencia** na ATB – pôvodne citlivé kmene sa stávajú rezistentnými počas terapie IMC. Predpokladá sa, že pred antimikrobiálnou liečbou môžu byť v moči vo veľmi nízkych koncentráciách prítomné relatívne rezistentné a adaptabilné baktérie (tzv. mutátory) s tisíckrát vyššou frekvenciou mutácií umožňujúcich ATB rezistenciu v porovnaní s normálnymi kmeňmi. Aplikované antimikrobiálne agens síce eradikuje „citlivé“ baktérie, ale v priebehu 24 až 48 hodín bude opakovaná kultúra moču vykazovať vysoký počet baktérií rezistentného mutanta. Tento jav sa najpravdepodobnejšie vyskytne pri antimikrobiálnych hladinách liečiva blízko alebo pod minimálne inhibičnou koncentráciou lieku. Ďalšia, **extrachromozómalne sprostredkovaná rezistencia** sa môže získať a preniesť pomocou **plazmidov**, ktoré obsahujú genetický materiál na vytvorenie rezistencie. Takáto forma „odolnosti“ k ATB je oveľa bežnejšia ako selekcia už existujúcich mutantov v močovom trakte a sú ju schopné dosiahnuť prakticky všetky baktérie. Genetickú informáciu týkajúcu sa rôznych foriem antimikrobiálnej rezistencie existujúcej na chromozóme a plazmidoch je možné ľahko prenášať na iné kmene bez ohľadu na druh, čo vytvára riziko, že sa AMR šíri výnimočne rýchlo a niekedy až pandemicky (1, 2, 9, 10, 11).

## Rizikové faktory vzniku rezistencie na antibiotiká pri uroinfekciách

Viaceré epidemiologické štúdie preukázali súvis medzi zvýšenou rezistenciou na ATB a niektorými rizikovými faktormi. *Dlhodobý pobyt v nemocnici* (najmä na jednotke intenzívnej starostlivosti), *dlhodobá neefektívna aplikácia širokospektrálnych ATB*, *pacienti na predĺženej ventilačnej podpore*, *prítomnosť (najmä dlhodobá) močového katétra, stentu alebo stómie* (najmä nefrostómie), *nekorigovaný diabetes mellitus*, *existencia zhubného nádoru*, *transplantácia* (kostná dreň, solídny orgán), *trauma*, *popáleniny* atď. vedú pomerne rýchlo k vytvoreniu rezistencie, a to aj na viaceré antimikrobiálne lieky a ATB skupiny (1, 2, 4).

## Súčasný stav rezistencie na konkrétne antimikrobiálne lieky

Prevalencia rezistencie na trimetoprim-sulfametoxazol je v mnohých krajinách na celom svete > 20 %, rezistencia na cefalotín sa tiež výrazne zvýšila (9). *Rezistencia uropatogénnej E. coli (UPEC) k rôznym antimikrobiálnym liekom je vyššia v rozvojových oblastiach v porovnaní s ekonomicky a priemyslovo vyspelými krajinami* (obrázok 2) (2). Rozšírené používanie fluorchinolónov (najmä ciprofloxacínu) u am-

bulantných pacientov je príčinou neustáleho pribúdania rezistencie na tieto lieky. Odolnosť UPEC voči fluorchinolónom je výrazne vyššia v rozvojových krajinách (55,5–85,5 %) ako v rozvinutých krajinách (5,1–32,0 %) a rovnako aj miera rezistencie na amoxicilín-kyselinu klavulanovú je regionálne variabilná. Zvyšujúca sa miera odolnosti UPEC k antimikrobiálnym látkam naznačuje, že je potrebné starostlivo sledovať a manažovať ich použitie na liečbu IMC (2).

Betalaktamázy s rozšíreným spektrom (ESBLs – extended spectrum beta lactamases) sú enzýmy, ktoré sú zodpovedné za narušenie beta laktámových ATB hydrolýzou (otvárajú beta laktámový kruh), čím sa stávajú antimikrobiálne liečivá neúčinnými. ESBLs sprostredkovávajú rezistenciu na cefalosporíny a monobaktámy tretej generácie. Mnoho mikroorganizmov (najmä *E. coli* a *Klebsiella pneumoniae*), ktoré nesú tieto enzýmy, je tiež rezistentných na fluorchinolóny, aminoglykozidy a sulfonamidy. ESBLs neovplyvňujú cefamycín a karbapenémy (tabuľka 2) (4).

Enterobacteriaceae rezistentné na karbapeném (CRE – carbapenem resistant Enterobacteriaceae) sa vzťahujú na skupinu baktérií (ale najmä na *Klebsiella pneumoniae*), ktoré produkujú karbapenemázu, čo je beta laktamáza schopná hydrolyzovať karbapeném a všetky ostatné beta laktámové ATB.

Častá je aj súbežná rezistencia na fluorchinolóny. *Klebsiella pneumoniae* sa najčastejšie vyskytuje u osôb, ktoré sú v kontakte so zdravotníckym zariadením a infekcie spôsobené CRE sa stali endemickými v niektorých častiach Južnej Ameriky, Afriky, Ázie a časti Európy (1, 2, 4).

*Pseudomonas aeruginosa* sa darí najmä vo vlhku, ale prežívať môže aj v inom prostredí. Nachádza sa na mnohých plochách v nemocniciach a je hlavnou príčinou infekcií spojených so zdravotnou starostlivosťou (HAIs – healthcare associated infections). Pseudomonády majú vnútornú rezistenciu k mnohým ATB a ľahko si získavajú aj odolnosť k ďalším liečivám (4).

*Acinetobacter baumannii* rezistentný na karbapeném (CRAB – carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*) má väčšinou nozokomiálny charakter a CRAB infekcia preukázala stály nárast výskytu po celom svete. V porovnaní s *E. coli* síce menej často spôsobuje HAI, ale keď sa tak stane, tak potom je > 60 % izolátov rezistentných na karbapeném (4).

Nové Dillí metallo beta laktamáza-1 (NDM-1) je enzým, ktorý vyvoláva obavy z dôvodu zvyšujúcej sa prevalencie a rezistencie na takmer všetky triedy ATB. V súčasnosti sa zisťuje v environmentálnych baktériách, ktoré sa bežne získavajú z vodných zdrojov v Indii a v ďalších častiach Ázie (4, 12).

**Tab. 2.** Rizikové faktory, typy infekcie, liečba a výsledky terapie infekcie močových ciest spôsobených niektorými rezistentnými baktériami (4)

Patogén	Rizikové faktory	Infekcie	Liečba	Výsledky terapie
ESBLs*	nedávna aplikácia ATB predĺžený pobyt v nemocnici dlhodobo zavedený močový katéter hemodialýza, nedávna brušná OP	IMC, bakteriémia pneumónia prostatitída meningitída	karbapeném* fosfomycín*	zvyčajne slabé bakteriémie má vysokú mortalitu vývoj ďalšej rezistencie
CRE**	prítomnosť: malignity, DM, transplantácia, trauma, pobyt na ICU, dlhodobo zavedený katéter/stenty	IMC, bakteriémia VAP infekcia rán	kolistín, polymyxín, tigecyklín, aztreonam, fosfomycín	40–50 % mortalita zlé výsledky aj pre vedľajšie účinky liekov
CRAB	popáleniny ICU (+ventilácia) dlhodobo zavedený katéter expozícia širokospektrálnym ATB	typické nozokomiálne infekcie (HAI)	kolistín, polymyxín B, tigecyklín, doxycyklín	menšia infekcia vcelku dobrý efekt terapie
MDR pseudomonas	OP, popáleniny, trauma, DM dlhodobo zavedený katéter pobyt na ICU	nozokomiálna: CAUTI, VAP, SSI	fluorchinolóny*** karbapeném polymyxín fosfomycín	kombinácia liekov dobré výsledky pri nekomplikovaných IMC; zlá efektivita pri bakteriémii
NDMBL****	kontaminované vodné zdroje	IMC, bakteriémia	tigecyklín****	rýchly progres do PDR stavu*****

ESBLs – extended spectrum beta lactamases (beta laktamázy s rozšíreným spektrom); CRE – carbapenem resistant enterobacteriaceae (enterobaktérie rezistentné na karbapeném); CRAB – carbapenem resistant *acinetobacter baumannii* (*acinetobacter baumannii* rezistentný na karbapeném); MDR – multidrug resistance (odolnosť proti viacerým liečivám); NDMBL – New Delhi metallo beta lactamase (metallo beta laktamáza z Dillí); OP – operácia; DM – diabetes mellitus; ICU – intensive care unit (jednotka intenzívnej starostlivosti); IMC – infekcia močových ciest; VAP – ventilator associated pneumonia (pneumónia spojená s ventilátorom); HAI – healthcare associated infection (infekcia spojená so zdravotnou starostlivosťou); CAUTI – catheter associated urinary tract infections (infekcie močových ciest spojené s katétrom); SSI – surgical site infection (infekcia v mieste chirurgického zákroku); PDR – pandrug resistance (rezistencia na väčšinu/všetky antimikrobiálne liečivá)

\*potrebné vyhnúť sa oneskoreniu pri začatí liečby vhodným ATB

\*\*98 % rezistencia na fluorchinolóny

\*\*\*pre prípady s predpokladanou/dokázanou citlivosťou

\*\*\*\*liečiť kombináciou najmenej dvoch liekov

\*\*\*\*\*liečiť v spolupráci s odborníkom na infekčné choroby



Meticilín rezistentné stafylokoky (MRSA – meticilin resistant *Staphylococcus aureus*) vznikajú z pôvodne citlivých kmeňov *Staphylococcus aureus* tým, že prijímajú od nich gén *mecA* (10).

Rizikové faktory, typy infekcie, liečbu a výsledky terapie IMC spôsobených niektorými rezistentnými baktériami ukazuje prehľadne tabuľka 2 (4).

## Možnosti liečby infekcií močových ciest spôsobených mikroorganizmami rezistentnými na antibiotiká

Podľa konkrétneho druhu rezistentného patogénu je možné niekedy využiť známe antimikrobiálne liečivá, aj keď je potrebné rátať s nedostatočnou efektívnosťou a možnými vedľajšími účinkami (tabuľka 2) (4). **Aminoglykozidy** (gentamicín, amikacín, tobramycín, netilmicín a pod.) sú sledované nefro – a ototoxickou u 10–20 % liečených pacientov. **Polymyxíny** (kolistín a polymyxín-B) sa vcelku osvedčili (až 98 % efektívnosť podľa niektorých autorov) pri MDR IMC, i keď je potrebné počítať s nefrotoxicitou. **Glycyklíny** (napr. tigecyklín) bývajú tiež účinné, ale medzi časté vedľajšie účinky patria nevoľnosť, vracanie a hnačky. **Karbapenémy** (meropeném, imipeném, ertapeném a doripeném) sa najčastejšie používajú ako liečba prvej línie. Ertapeném nie je účinný proti pseudomonádám. **Fosfoycín** je jedinečný perorálny prípravok ideálny na jednorazové použitie pri nekomplikovanej cystitíde. Stále častejšie sa využíva jeho viacdňová aplikácia v prípadoch PDR (pandrug resistance – rezistencia na väčšinu/všetky antimikrobiálne liečivá). Neprijemným vedľajším účinkom dlhodobého liečenia bývajú hnačky. **Tetracyklíny** (doxycyklín, minocyclín) sa používajú pri IMC vyvolaných ESBLs a CRAB mikroorganizmami. Mnohí autori odporúčajú aj aplikáciu metenamín hippurátu (najmä pri terapii opakujúcich sa IMC u starších ľudí) a chloramfenikolu podľa aktuálnej lokálnej citlivosti v niektorých regiónoch (1, 2, 4, 13).

V poslednom období bolo vyvinutých niekoľko **nových antimikrobiálnych preparátov**, ktoré sú využiteľné u pacientov s IMC rezistentnými na ATB. **Aztreonam-**

**avibactam** je inhibítor beta laktamázy a karbapenemázy, ale s nízkou účinnosťou na *Pseudomonas aeruginosa*. **Cefiderocol** je cefalosporín stabilný aj v prítomnosti patogénov produkujúcich karbapenemázu a metalo beta laktamázu. **Imipenem-cilastatin-relebactam** je nový inhibítor beta laktamázy štrukturálne podobný avibaktamu. **Meropenem-vaborbactam** má dobrú efektívnosť na kmene Enterobacteriaceae, ktoré produkujú KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) (1, 2, 4, 14).

Perspektívne sa ukazujú byť **vakcíny** (70 % efektívnosť pri *E. coli* a až 87 % úspech liečby pri IMC spôsobených kmeňmi *Klebsiella*), ale aj manozidy, galaktozidy, plicidy a pod. (15).

## Možnosti prevencie vzniku rezistencie na antimikrobiálne lieky

**EAU vypracovala komplexný program antimikrobiálnej starostlivosti (dozoru)** s cieľom optimalizovať klinické výsledky, zabezpečiť nákladovo efektívnu terapiu a minimalizovať nezamýšľané následky ATB liečby (napr. infekcie spojené so zdravotnou starostlivosťou vrátane *Clostridium difficile*, toxicita virulentných organizmov, výskyt rezistentných bakteriálnych kmeňov a pod.) (1). Dôležitými súčasťami **preventívnych programov EAU** sú: pravidelné školenia zdravotníckeho personálu o najlepšom používaní antimikrobiálnych látok; dodržiavanie miestnych, národných alebo medzinárodných usmernení aj na základe aktuálneho prehľadu o lokálnom stave citlivosti najčastejších pôvodcov infekcií; medziodborová spolupráca vrátane začlenenia klinického farmakológa; kontrola dodržiavania a výsledkov liečby a pod. Hlavné úlohy v ATB politike, najmä v nemocničnom zariadení, zahŕňajú **voľbu správneho ATB s ohľadom na kultivačný nález, bakteriálnu citlivosť, farmakodynamiku, farmakokinetiku antimikrobiálneho liečiva a určenie optimálnej dávky pre individuálneho pacienta** pri využití monitorovania hladín ATB v telesných tekutinách (1, 2, 10).

U pacientov infikovaných rezistentnými baktériami by sa mala striktne dodržiavať **správna hygiena rúk, dostatočná izolácia, používanie samostatných nádob na zber a likvidáciu**

moču a pod. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať **čisteniu a sterilizácii lekárskeho nástroja a odporúča sa včasné odstránenie centrálnych venózných katétrov, endotracheálnych trubic, uretrálnych katétrov, ureterálnych stentov a nefrostomických katétrov, len čo splnia svoj účel**. Ak pacienti potrebujú dlhšiu drenáž močového mechúra, mal by sa zvažovať a uprednostniť suprapubicky zavedený katéter alebo čistá intermitentná katetrizácia pred dlhodobým zavedením cievky do močovej rúry. Rovnako špeciálne upravené uretrálne katetre (napr. liekmi impregnovanou stenou a pod.) oneskoria tvorbu ATB rezistentného biofilmu (1, 4, 9, 16).

Obozretnejšia aplikácia ATB s dodržiavaním platných indikácií, odporúčených dávok ATB a času trvania liečby je kľúčovou v prevencii IMC spôsobených rezistentnými patogénmi. V tejto súvislosti sa ako významný predpoklad ukazuje lepšia, presnejšia a možno aj rýchlejšia identifikácia skutočných uropatogénov, ako aj mikroorganizmov, ktoré majú ochranný účinok na hostiteľa. Diagnóza IMC je v súčasnosti založená na rutinej analýze kultivovaného a väčšinou jediného bakteriálneho vyvolávateľa, ktorý reprezentuje dominantný patogén. Detekcia je obmedzená hlavne na ľahko kultivovateľné aeróbne baktérie a v oveľa menšej miere sa identifikujú náročné a anaeróbne mikroorganizmy. Priemerný čas na potvrdenie pozitívnosti kultúry, bakteriálnej identifikácie a citlivosti činí 48–72 hodín z moču a 72 hodín z krvi. Metabolizmus baktérie spôsobujúcej rezistenciu je výrazne odlišný od patogénu citlivého na ATB, pričom tieto zmeny môžu byť zistiteľné pomocou **plynovej chromatografie – hmotnostnej spektrometrie** (GCMS – gas chromatography mass spectrometry), ktorá stanovuje a meria prchavé metabolity. **Metagenomické sekvenovanie** (MGS) predstavuje nový diagnostický prístup, ktorý nevyžaduje izoláciu baktérií tak, ako ju poznáme doteraz, a napriek tomu poskytuje oveľa viac dôležitých informácií o spektre mikroorganizmov prítomných vo vzorke moču pri pomerne nízkych ekonomických nákladoch. Sekvenovanie („čítanie“) DNK (kyseliny deoxyribonukleovej) je súhrnný termín pre biochemické metódy, ktorými sa zisťuje poradie nukleových báz (A, C, G, T) v „poradí“ DNK, pritom tieto sekvencie sú

súčasťou dedičnej informácie v bunkových štruktúrach (jadro, mitochondrie a pod.). Existuje veľké množstvo spôsobov sekvenovania DNK. V poslednom čase sa do popredia dostáva hlavne pyrosekvenovanie a ďalšie metodiky, ktoré nielen zrýchľujú, ale aj zlacňujú celý proces. MGS sa tak stáva nástrojom aj pri identifikácii baktérií u urologických pacientov, u ktorých bol klasický kultivačný nález negatívny (1, 2, 4, 17).

## Antibiotická rezistencia v detskej populácii

IMC sú najčastejšie sa vyskytujúce bakteriálne infekcie v detstve a spôsobujú významnú chorobnosť v tejto populácii. Ich prevalencia sa líši v závislosti od veku a pohlavia. Vo veku siedmich rokov bude mať 8 % dievčat a 2 % chlapcov najmenej jednu epizódu IMC. Existuje veľký rozdiel vo výskyte ATB rezistencie uropatogénnej *E. coli* v rôznych krajinách, pričom alarmujúco vysoká rezistencia bola zaznamenaná v Iráne a vo Vietname (18). Rovnako boli preukázané IMC spôsobené enterobaktériami produkujúci-

mi beta laktamázu s rozšíreným spektrom (ESBL) aj u detí. V jednej štúdii z Turecka malo 49 % detí mladších ako jeden rok a 38 % detí starších ako jeden rok baktérie produkujúce ESBL, ktoré boli rezistentné na trimetoprim-sulfametoxazol v 83 %, na nitrofurantoin v 18 %, na chinolóny v 47 % a na aminoglykozidy v 40 % (19). Včasná diagnóza a okamžitá liečba ATB sú rozhodujúce pre zníženie chorobnosti súvisiacej s IMC. **Celosvetovo sa však výrazne zvyšuje rezistencia na ATB aj v detskej populácii.** V závislosti od geografickej oblasti a času sa menia vzorce rezistencie baktérií. Keďže iniciálna liečba IMC sa zvyčajne začína skôr, ako sú k dispozícii výsledky mikrobiológie moču, mali by údaje o najbežnejších uropatogénoch a lokálnych vzorcoch rezistencie na ATB pomôcť pri výbere správnej úvodnej, empirickej liečby (20, 21, 22).

## Záver

Aj keď prínosy pri používaní ATB sú zrejmé, ich nadmerná a nesprávna aplikácia prispievajú k rastúcemu problému rezistencie na antimikrobiálne látky medzi uropatogénnymi

baktériami, čo predstavuje vážne ohrozenie verejného zdravia. Zatiaľ vývoj nových antimikrobiálnych liekov nespĺňa požiadavky na účinnú terapiu tejto rezistencie. Novšie farmaká sú nielen nákladné, ale aj toxické. V dôsledku výrazného nárastu medzinárodného cestovania a cestovného ruchu sa mechanizmy rezistencie ľahko prenášajú z jednej krajiny do druhej. Vznik a šírenie MDR (multidrug resistance) je takmer medzinárodným rizikom epidemických rozmerov. Pretože väčšina infekcií MDR sa týka močových ciest, je zodpovednosťou lekárov (najmä urológov) predchádzať infekciám, včas ich identifikovať a účinne liečiť ako u dospelých, tak aj v detskej populácii. Platí známe pravidlo, že ATB sa majú použiť všade tam, kde vyhráva baktéria a nestačí makroorganizmus; ale čím menej ATB, tým viac sa zapája a bojuje imunitný systém hostiteľa. Dostatok vedomostí a ďalšie vzdelávanie zdravotníckych pracovníkov a ich spolupráca v prevencii a liečbe IMC rezistentných na ATB je nutnou samozrejmosťou.

*Autor prohlašuje, že spracovanie článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

## LITERATÚRA

1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. EAU guidelines on urological infections [online]. [cit. 2020–3–25]. Dostupné z: <https://uroweb.org/guidelines>.
2. Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. Pol J Microbiol. 2019; 68(4): 403–415.
3. Marenčák J. Antibiotiká ako voľba v prevencii infekcií močových ciest. Via Practica 2019; 16(4): 171–176.
4. Bhatia S. Multidrug resistant urinary tract infection. In: Kherr R. Update on urinary tract infection. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd. 2018.
5. Asadi K, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccine against uropathogenic *Escherichia coli*. Mol Immunol 2019; 108(4): 56–67.
6. Mody L, Mehta M. Older men may benefit from antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infections. Age and Ageing 2019; 48(1): 167–168.
7. Magistro G, Stief Ch. The urinary tract microbiome: the answer to all our open questions? Eur Urol Focus 2019; 5(1): 36–38.
8. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic – resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis 2018; 18: 318–327.

9. Schaeffer A, Matulewicz R, Klumpp D. Infections of the urinary tract. In: Wein A, Kavoussi L, Partin A, et al. Campbell – Walsh Urology. 11<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier 2016.
10. Göböová M, Kuželová M. Bakteriálna rezistencia z pohľadu klinického farmaceuta. Praktické lekárstvo 2013; 3(2): 49–50.
11. Marenčák J. Aktuálna klasifikácia infekcií močových ciest – časť druhá. Medical Practice 2018; 13(19): 5–8.
12. Epstein L, Hunter J, Arwady M, et al. New Delhi metallo –  $\beta$  – lactamase – producing carbapenem – resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes. JAMA 2014; 312(14): 1447–1455.
13. Boyle D, Zembower T. Epidemiology and management of emerging drug resistant gram-negative bacteria: extended spectrum  $\beta$ -lactamases and beyond. Urol Clin North Am 2014; 312(14): 1447–1455.
14. Kitano H, Teishima J, Shigemura K, et al. Current status of countermeasures for infectious diseases and resistant microbes in the field of urology. Int J Urol 2019; 26(12): 1090–1098.
15. Tamadonfar K, Omattage N, Spaulding C, et al. Reaching the end of the line: urinary tract infection. Microbiol Spectrum 2019; 7(3): BAI-0014–2019. doi:10.1128/microbiolspec.BAI-0014–2019.
16. Ahmed S, Shariq A, Alsalam A, et al. Uropathogens and their antimicrobial resistance patterns: relationship

- with urinary tract infections. Int J Health Sci 2019; 13(2): 48–55.
17. Smart A, Costello B, White P, et al. Sniffing out resistance – rapid identification of urinary tract infection – causing bacteria and their antibiotic susceptibility using volatile metabolites profiles. J Pharm Biomed Anal 2019; 167: 59–65.
18. Ramos N, Dzong D, Stopsack K, et al. Characterisation of uropathogenic *Escherichia coli* from children with urinary tract infection in different countries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 30(12): 1587–1593.
19. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. Pediatr Int 2012; 54(6): 858–862.
20. Radmayr C, Bogaert G, Dogan H, et al. EAU guidelines on pediatric urology [online]. [cit. 2020–3–25]. Dostupné na: <https://uroweb.org/guidelines>.
21. Kutasy B, Coyle D, Fossum M. Urinary tract infection in children: management in the era of antibiotic resistance – a pediatric urologist's view. Eur Urol Focus 2017; 3(2–3): 207–213.
22. Kurt-Sükür E, Özçakar Z, Dogan Ö, et al. The changing resistance patterns of bacterial uropathogens in children. Pediatr Int 2020; 144: 104196. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104196 [Epub ahead of print].