

Perorální antibiotika u původců infekcí močových cest

RNDr. Pavla Urbášková, CSc.¹, MUDr. Otakar Nyč², MUDr. Eliška Bébrová², MUDr. Vlastimil Jindrák³

¹Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav Praha

²Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

³Oddělení klinické mikrobiologie a antibiotická stanice, Nemocnice Na Homolce Praha

Souhrn:

Analýzou 3155 izolátů bakterií od mužů (n=678) a žen (n=2477) s infekcí močových cest (IMC) byly zjištěny rozdíly ve frekvenci výskytu původců a v rezistenci k antibiotikům u původců stejného druhu. Druh *E. coli* se na IMC podílel v 77,2% u žen a jen v 54,5% u mužů. Enterokoky a jiné gramnegativní střevní tyčky než *E. coli* se vyskytly u mužů dvakrát častěji než u žen. Frekvence antibiotické rezistence u stejného druhu bakterií byla vyšší u izolátů od mužů. Tyto výsledky potvrzují, že IMC mužů je zapotřebí považovat vždy za komplikovanou mimo jiné také pro spektrum původců a jejich antibiotickou rezistenci. Bylo prokázáno, že nitrofurantoin ve srovnání s amoxicilinem, kombinací amoxicilinu kyselinou klavulanovou a ko-trimoxazolem má nejvyšší účinnost na původce akutních a komplikovaných infekcí dolních močových cest a ve srovnání s fluorochinolony je více než dvojnásobně aktivní na *E. coli*, nejčastějšího původce IMC. Aplikace fluorochinolonů nemá opodstatnění u akutních nekomplikovaných IMC, které lze léčit antibiotiky bezpečnějšími z hlediska výskytu tak závažného nežádoucího účinku, jako je vznik antibiotické rezistence. Z toho důvodu by také fluorochinolony neměly být používány k supresi bakteriurie nebo léčbě IMC u pacientů s cizími tělesy v močovém traktu, jako jsou např. zavedený močový katetr, nebo kameny, jejichž přítomnost vznik antibiotické rezistence podporuje. Na základě našich výsledků lze konstatovat, že nitrofurantoin je lékem volby nekomplikovaných i komplikovaných akutních cystitid u pacientů v komunitě, včetně gravidních žen, a je lékem pro dlouhodobou profylaxi IMC u ohrožených pacientů. Účinnost ostatních antibiotik je nejistá bez mikrobiologického vyšetření vzorku moče.

Klíčová slova:

infekce močových cest, antibiotika volby, antibiotická rezistence

Úvod

Močové infekce se vyskytují ve všech věkových skupinách pacientů, nejčastěji u sexuálně aktivních žen. Aplikace účinných antibiotik* u močových infekcí má

rychlý efekt, u infekcí dolních cest močových snižuje výskyt nepříjemných příznaků, brání rozšíření infekce a eliminuje nebezpečí septických komplikací. Na rozdíl od infekcí dýchacích cest, z nichž mnohé

jsou samoúzdavné, je močové infekce zapotřebí léčit antibiotiky vždy. Neléčené nebo špatně léčené močové infekce mají tendenci k relapsům, v horším případě k septickým epizodám a zhoršování funkce ledvin. Cílem léčby je trvale eliminovat bakterie z močových cest. Pro léčbu daného pacienta by mělo být zvoleno antibiotikum, nejvhodnější z hlediska účinnosti, bezpečnosti a ceny. Běžná praxe spočívá v aplikaci fluorochinolonů, nejčastěji norfloxacinu, pro primární léčbu močových infekcí v komunitě. Nebezpečí nadužívání fluorochinolonů byl věnován článek, nedávno zveřejněný v tomto odborném časopise pro praktické lékaře (1). Důsledkem nekritického podávání fluorochinolonů a jejich nadužívání je skutečnost, že mezi bakteriálními původci invazivních infekcí má Česká republika ve srovnání s 28 zeměmi Evropy absolutně nejrychlejší akceleraci rezistence k fluorochinolonům u *Escherichia coli*, a má druhou nejvyšší frekvenci rezistence (po Rumunsku) u *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* (2). Tato nežádoucí situace vedla odborníky sdružené v Subkomisi pro antibiotickou politiku při ČLS JEP k vypracování podrobných návodů o správném používání této skupiny léčiv, nazvané **Konsensus používání antibiotik III. Chinolony (3)**.

Ve stejném čase byl zveřejněn „**Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči**“ který zahrnuje doporučení pro diagnostiku, počáteční a cílenou léčbu infekcí močových cest (IMC) a jejich prevenci (4). Tento dokument, jehož zadavatelem byla Společnost všeobecných lékařů České lékařské společnosti J.E. Purkyně (ČLS JEP) a Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP, vypracovala skupina odborníků z oblasti primární péče, urologie, nefrologie, infekčního lékařství, mikrobiologie

tabulka č. 1

Bakteriologické nálezy v moči podle pohlaví 3155 pacientů s infekcí močových cest

Bakterie	Počet	Ženy (n=2477)	Muži (n=678)
<i>Escherichia coli</i>	2280	77,2	54,9
Jiné gramnegativní střevní tyčinky*	371	9,3	20,7
Enterokoky**	369	8,9	21,6
<i>Streptococcus agalactiae</i> (sk. B)	113	3,8	2,8
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	20	0,8	0,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0,04	0,3

* *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*

** *Enterococcus faecalis* 365 kmenů, *Enterococcus faecium* 2 kmeny
n = počet pacientů

a antibiotické léčby. Odborná kvalita a aktuálnost zmíněného dokumentu byla posouzena předními odborníky v problematice IMC u dětí a dospělých. Doporučený postup je k dispozici také mezi odbornými projekty na webové stránce ČLS JEP (<http://www.cls.cz/projekty.htm>). Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči zahrnuje počáteční léčbu antibiotiky před tím, než je znám původce infekce. U akutních i komplikovaných infekcí dolních cest močových je shodně lékem volby nitrofurantoin, alternativami jsou ko-trimoxazol nebo samotný trimethoprim, ampicilin (amoxicilin), amoxicilin/klavulanová kyselina nebo cefalosporiny 2. generace (cefuroxim, cefprozil). Fluorochinolony (ofloxacin, ciprofloxacin) jsou jako léky rezervní uvedeny až v souvislosti s léčbou pyelonefritidy, jejíž původce je rezistentní k jiným antibiotikům (4).

Antibiotika volby pro léčbu IMC a antibiotická citlivost bakterií v ČR

Cílem tohoto článku je poskytnout informaci o pozici perorálních antibiotik, doporučených pro léčbu IMC v ČR. Zdrojem údajů jsou výsledky vyšetření vzorků moče v laboratořích ČR, získané standardním způsobem v časově limitovaném období, z nichž část, týkající se původců IMC u žen již byla zveřejněna (5). Část údajů byla získána analýzou výsledků vyšetření citlivosti některých původců invazivních infekcí, prováděným v rámci EARSS, Evropského systému sur-

veillance antibiotické rezistence (2).

Pacienti s IMC podle pohlaví

Vzorky moče byly zařazovány do této studie konsekutivně, v pořadí ve kterém byly doručovány do laboratoře. Z protokolu byly vyřazeny opakované vzorky od pacientů a vzorky s negativní bakteriologickou kultivací. Vzorky byly vyšetřeny rutinními metodami bakteriologické laboratoře a u izolátů bakterií, které splňovaly kritéria pro původce IMC, byla vyšetřena antibiotická citlivost. Celkem byly analyzovány bakterie od 3155 pacientů s IMC, z toho od 1909 žen a 678 mužů. Věkové skupiny mužů a žen jsou v grafu č. 1. V nejmladší věkové skupině dětí ve věku ≤ 4 roky bylo 60% dětí ženského pohlaví, a mezi mladými dospělými ve věku 15 - 40 let přesáhl počet žen 90%. Naopak mezi osobami ve stáří 41 a více let se zvýšil počet mužů s IMC na zhruba 25%.

Původci IMC u mužů a žen

V tabulce č. 1 jsou někteří původci IMC seskupeni do skupin podle příbuznosti. Týká se to enterokoků a především gramnegativních střevních tyček jiných než je typický původce IMC *E. coli*, které zahrnují izoláty rodů *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella* a další. Tyto střevní tyčky jsou ve srovnání s *E. coli* k některým antibiotikům primárně rezistentní, a navíc jsou schopny antibiotickou rezistenci rychle získat. Z tabulky jsou patrné rozdíly v prevalenci původců IMC podle pohlaví pacientů. Vysoký podíl enterokoků a gramnegativních tyček na úkor *E. coli* svědčí o tom, že

u mužů se obvykle vyvíjí komplikovaná IMC. *Staphylococcus saprophyticus* se uplatňuje v našem souboru pacientů jako původce IMC jen u žen (izoláty pocházely od žen ve věkovém rozmezí 9 - 56 let), a s nižší frekvencí výskytu (0,8%) než v jiných studiích, které uvádí tento druh jako příčinu infekce u zhruba 11% mladších žen (6).

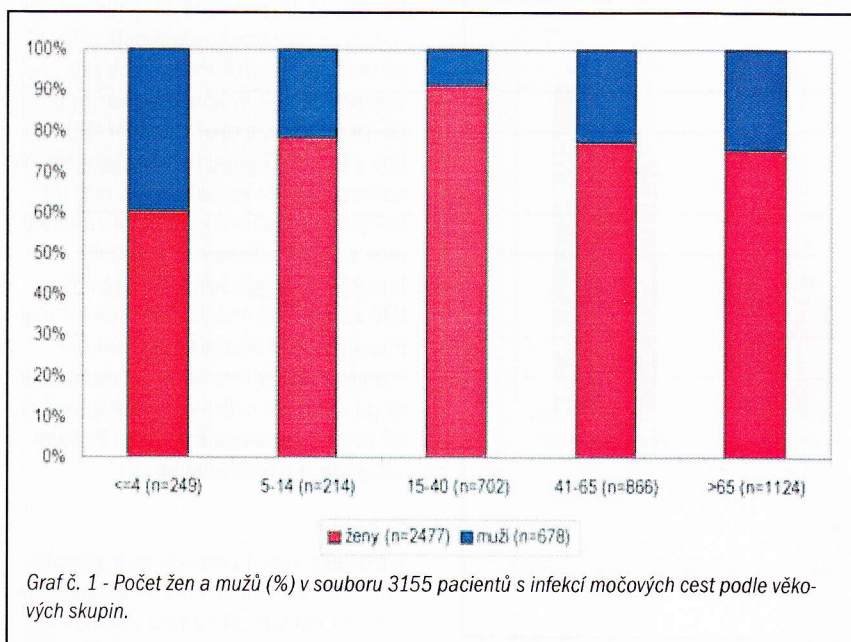
Rezistence k antibiotikům byla vyšetřena u všech 3155 bakterií, zahrnutých do našeho souboru. Výsledky poskytují možnost posoudit jednotlivá antibiotika podle aktivity u pacientů s IMC.

Ampicilin (amoxicilin)

Bezvýhradná účinnost ampicilinu byla zaznamenána na izoláty *Streptococcus agalactiae* (sk. B) a na všechny kmeny enterokoků druhu *Enterococcus faecalis*. Ve skupině enterokoků byly také dva kmeny *Enterococcus faecium*, které byly k ampicilinu rezistentní (jedná se o přirozenou rezistenci tohoto druhu ve vysokém stupni). K ampicilinu bylo rezistentních 41% izolátů *E. coli* od žen a téměř 51% izolátů od mužů (graf č. 2). Ampicilin (amoxicilin) v terapii IMC má své nezastupitelné místo, zejména jednalo-li se o infekci způsobenou enterokoky nebo streptokoky, nebo citlivými kmeny *E. coli*. Počáteční aplikace ampicilinu (amoxicilinu) je provázena nejistotou z rizika selhání zejména u komplikovaných IMC, které mohou být způsobeny jinými gramnegativními střevními tyčkami, neboť frekvence výskytu rezistence k tomuto antibiotiku je u těchto bakterií ještě mnohem vyšší než rezistence u *E. coli*.

Amoxicilin/klavulanová kyselina

Vzhledem k účinné složce amoxicilinu má tato kombinace s inhibitorem beta-laktamázy účinek na streptokoky a enterokoky, je však ve srovnání se samotným amoxicilinem zbytečně drahá, a na kmeny *E. faecium* rezistentní k amoxicilinu nepůsobí vůbec. Kombinace inhibuje beta-laktamázu u *E. coli* a snižuje tak počet kmenů rezistentních k amoxicilinu z 41% na 12,5% u žen, respektive z 50,9% na 21,1% u mužů (graf č. 2). Podobný účinek však není pozorován u většiny ostatních gramnegativních střevních tyček, které produkují odlišné beta-laktamázy, neinhibované kyselinou klavulanovou (nebo jiným inhibitorem), a rezistence podle druhu gramnegativní tyčky může



dosáhnout 80-100% kmenů. Podobnou frekvenci rezistence jako kombinace amoxicilin/klavulanát mají cefalosporiny cefuroxim nebo cefprozil.

Ko-trimoxazol

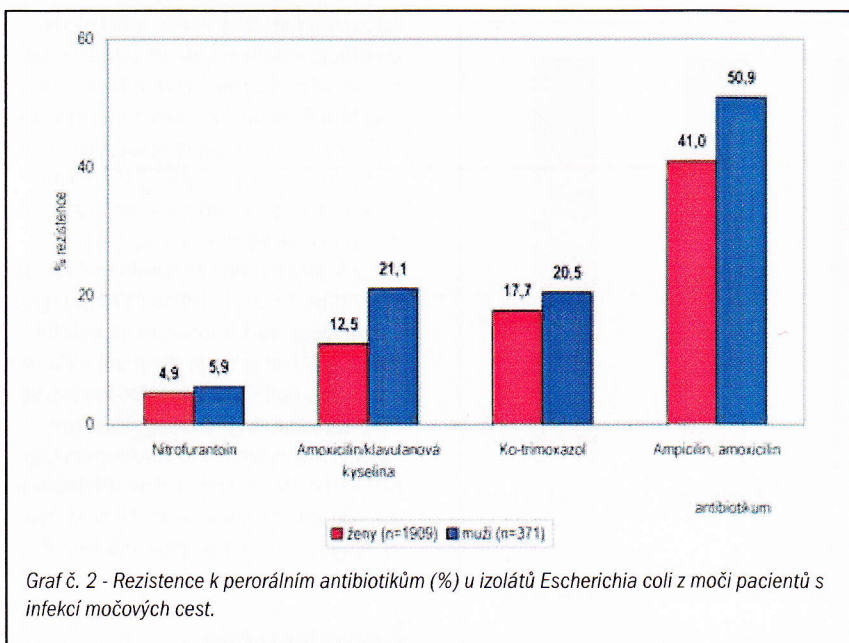
Ko-trimoxazol (kombinace trimethoprimu a sulfonamidu) se in vitro může jevit aktivní na enterokoky, avšak jeho klinická účinnost je inaktivována alternativním

folátovým metabolismem, který in vivo umožňuje množení enterokoků. U izolátů *E. coli* od mužů byla aktivita ko-trimoxazolu téměř identická s aktivitou kombinace amoxicilinu s klavulanovou kyselinou a rezistentních bylo téměř 21% kmenů shodně k oběma antibiotikům, u žen byla rezistence ke ko-trimoxazolu vyšší (17,7% kmenů) než ke kombinaci amoxicilin/klavulanová kyselina (12,5%) (graf 2). Aktivita ko-trimoxazolu na ostatní gramnegativní tyčky je mnohem nižší než na *E. coli*, počet rezistentních kmenů se liší mezi jednotlivými druhy. Všechny kmeny *Staphylococcus saprophyticus* byly ke ko-trimoxazolu citlivé. Podobnou aktivitu jako ko-trimoxazol, lišící se nejvýše o jednotlivá procenta, má samotný trimethoprim.

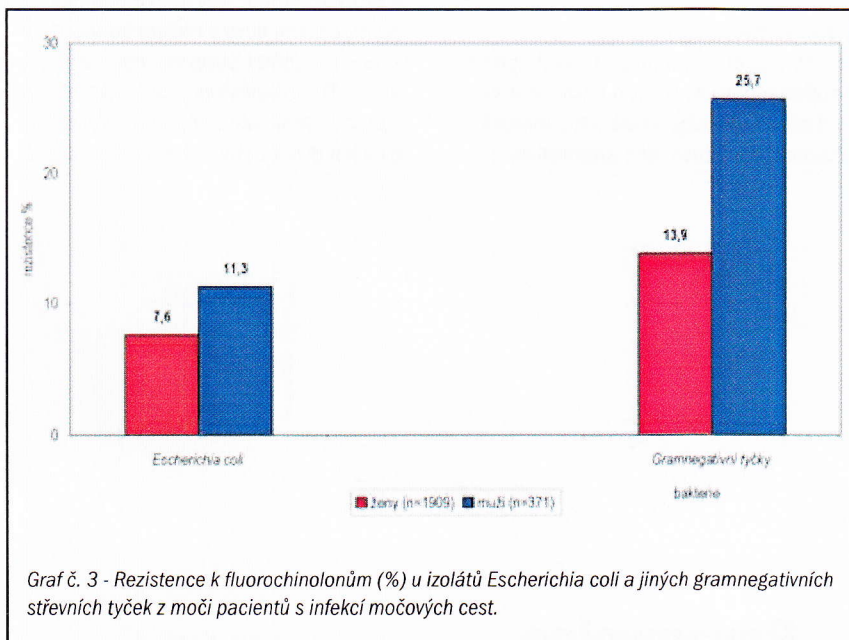
Nitrofurantoin

K nitrofurantoinu byly citlivé všechny grampozitivní koky v našem souboru, to znamená izoláty *Streptococcus agalactiae* (sk.B), *Staphylococcus saprophyticus*, a *Enterococcus faecalis*. Výjimkou byly jen dva kmeny *Enterococcus faeci-*

Rovamycine



Graf č. 2 - Rezistence k perorálním antibiotikům (%) u izolátů *Escherichia coli* z moči pacientů s infekcí močových cest.



Graf č. 3 - Rezistence k fluorochinolonom (%) u izolátů *Escherichia coli* a jiných gramnegativních střevních tyčinek z moči pacientů s infekcí močových cest.

um. Velmi nízká byla také rezistence izolátů *E. coli* od žen (4,9%) i od mužů (5,9%) (graf č. 2). Část gramnegativních střevních tyčinek jiných než je *E. coli* je k nitrofurantoinu inherentně rezistentní. Mechanismus účinku nitrofurantoinu není plně objasněn. Předpokládá se, že během metabolismu léku se vytváří jako jedna z možných účinných látek peroxid vodíku. Snad proto je zisk rezistence u původně citlivých kmenů bakterií k nitrofurantoinu velmi vzácný, a na rozdíl od všech antibiotik nezaznamenala frekvence výskytu rezistence prakticky zásadní změny od doby objevu nitrofurantoinu (7).

Fluorochinolony

Pro ofloxacin a ciprofloxacin jsou cílovou skupinou bakterií gramnegativní tyčinky. Aktivita těchto léčiv na grampozitivní koky je naopak obecně velmi nízká, a většinu koků lze tudíž pokládat za necitlivé. Graf č. 3 poskytuje srovnání rezistentních izolátů *E. coli* a jiných gramnegativních tyčinek u žen a mužů. Ukazuje se, že fluorochinolonomová rezistence gramnegativních tyčinek je u žen téměř dvojnásobná (13,9%) než u izolátů *E. coli* (7,6%) a u mužů je více než dvojnásobná (27,7% vs. 11,3%). V roce 2006 byla zjištěna také rezistence u 25% izolátů *E. coli* z krve pacientů s invazivní infekcí.

Pro dosud nevyjasněné působení na vyvíjející se pohybový aparát dětí, případně další nežádoucí účinky, platí pro všechny chinolony kontraindikace použití do 18 let věku, a také v období těhotenství a kojení. Fluorochinolony by měly být rezervovány pro komplikované IMC dospělých, způsobené bakteriemi rezistentními k běžně užívaným perorálním antibiotikům (3). Typickým příkladem jsou IMC způsobené multirezistentními druhy *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* - ale až po vyšetření citlivosti, neboť v současné době se rezistence u těchto bakterií vyskytuje u $\geq 50\%$ kmenů.

Závěr

Frekvence výskytu rezistence k jednotlivým antibiotikům se výrazně odlišuje mezi druhy bakterií, které jsou příčinou IMC. Mikrobiologické vyšetření vzorku moče včetně testů antibiotické citlivosti a kvalifikovaně interpretovaný výsledek správně indikovaného mikrobiologického vyšetření je nepostradatelným zdrojem informací pro cílenou a bezpečnou léčbu dané infekce. Analýza mikrobiologických výsledků, získaných z vyšetření pacientů s podobnými projevy onemocnění v dané lokalitě, umožňuje predikci účinných a nákladově efektivních antibiotik.

*Termín „antibiotika“ je v této práci používán pro antibiotika a chemoterapeutika.

Literatura

- 1) Jindrák, V., Urbášková, P., Nýč, O. Fluorochinolony - kriticky ohrožená skupina antibiotik. *Practicus* 2007, 6, č. 1, s. 6-11.
- 2) EARSS Annual Report 2005. On-going surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. National Institute of Public Health and the Environment, 2006. Dostupný také na WWW: <<http://www.rivm.nl/earss>>.
- 3) Nýč, O., Urbášková, P., Marešová, V., a kol. Konsenzus používání antibiotik III. *Chinolony*. *Prakt. Lék.* 2006, 86, č. 10, s. 570-574. Dostupný také na WWW: <<http://www.cls.cz/dp/2006/chinolony.doc>>.
- 4) Kolektiv autorů. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči. *Prakt. Lék.* 2006, 86, č. 8, s. 429-438. Dostupný také na WWW: <http://www.cls.cz/dp/2006/dp_imc.doc>.
- 5) Urbášková, P. Rezistence k antibiotikům u původců akutní infekce močových cest u žen. *Bulletin Sdružení praktických lékařů ČR* 2006, 16, č. 3, s. 46-50.
- 6) Falagas, M.E., Gorbach, S.L. *Practical guidelines: urinary tract infections*. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 1995, 4, s. 242-259.
- 7) Reese, R.E., Betts, R.F. Antibiotic use. *Urinary antisepsis*. In: Betts, R.F., Chapman, S.W., Penn, R.L. (eds). *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2003; s. 1148-1153.