

Nebezpečí výskytu kmenů *Neisseria gonorrhoeae* rezistentních k antibiotikům v ČR

The risk of antibiotic-resistant strains of Neisseria gonorrhoeae in the Czech Republic

Hana Zákoucká

Souhrn • Summary

Kapavka způsobená kapnofilní bakterií *Neisseria gonorrhoeae* patří k tradičním zástupcům sexuálně přenosných infekcí. Jejím jediným přirozeným hostitelem v přírodě je člověk, a přesto se dlouhodobě nedaří její eradikace. Postupný pokles počtu případů v 90. letech minulého století vedl k bagatelizaci problému. Současný vývoj zejména v oblasti rezistence gonokoků k antibiotikům přinesl opětovný zájem odborné a poté i laické veřejnosti.

Gonorrhoea caused by the capnophilic bacterium Neisseria gonorrhoeae is a traditional sexually transmitted disease. Although humans are the only natural host of this bacterium, the disease is difficult to eradicate. Owing to the gradual decline in cases of gonorrhoea in the 1990s, the risk was played down. The current situation and particularly the emergence of gonococcal drug resistance drew the attention of both the professional and general public to this disease again.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2013; 22(4): 141–143.

Klíčová slova: kapavka, *Neisseria gonorrhoeae*, rezistence, antibiotika

Keywords: gonorrhoea, *Neisseria gonorrhoeae*, resistance, antibiotics

V České republice patří kapavka mezi tradiční a často se vyskytující sexuálně přenosné infekce (STI). Podléhá, podobně jako ostatní pohlavní choroby (syfilis, měkký vřed, lymphogranuloma venereum), povinnému hlášení (podle zákona 258/2000 Sb. a vyhlášky 306/2012 Sb.). Původní vysoké roční výskyty ještě v 80. letech minulého století vystřídal poměrně prudký pokles počtu případů hlášených v ČR po roce 1990 (Graf 1). Stejný trend byl jasně patrný i v okolních evropských státech a vedl k představě, že kapavka přestává být vážný zdravotním problémem. V poslední době dochází opět k vzestupu incidence (v ČR za rok 2012, dosud nepublikovaná data). Bohužel šíření kmenů *Neisseria gonorrhoeae* (NG) rezistentních i multirezistentních k antibiotikům v celém světě i v Evropě prokázalo stálou převahu mikrobiálních agens nad člověkem. Zároveň

se tak zřejmě potvrdila obava z podhlášenosti infekcí a samoléčebných exkurzí pacientů do světa klinické medicíny.

KLINICKÁ REKAPITULACE

NG je patogenem zejména urogenitálního traktu, ojediněle se mohou objevit projevy způsobené ascendentní, metastazující nebo generalizovanou infekcí. Obligátním hostitelem v přírodě je pouze člověk.

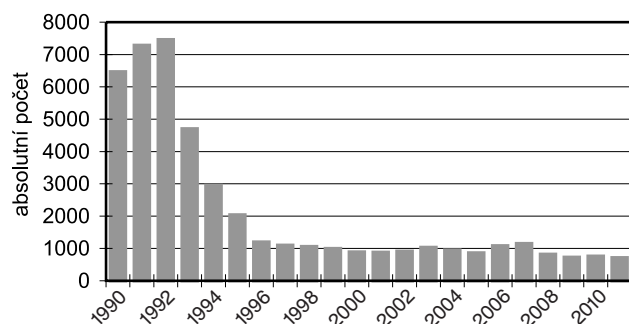
Inkubační doba – obvykle pouhých několik dní (1–14 dní).

Symptomatologie – nejčastěji probíhá jako akutní uretritida nebo cervicitida. U mužů se projevuje jako výtok z močové trubice (>80 %) a dysurie (>50 %). Asymptomatické průběhy jsou u mužů velmi vzácné (<10 % uretritid). U žen je postižení barvitější – vaginální výtok (≤50 %), bolest v podbřišku (≤25 %) a dysurie (10–15 %), výskyt asymptomatických infekcí je výrazně častější (≥50 %). V souvislosti se sexuálními praktikami (orální a anální sex) je třeba vždy myslet i na faryngitidu a proktitidu, které bývají oligo- až asymptomatické (nebo zaměněny za jiné klinické jednotky). Poměrně běžně se mohou vyskytnout i ascendentní formy onemocnění u mužů epididymitida, prostatitida a orchitida a u žen zánět vnitřních pohlavních orgánů s přechodem do pelveoperitonitidy (PID – pelvic inflammatory disease). Výjimečně se setkáváme s metastatickým postižením kloubů – artritida kolene, nebo se septickou generalizací (<1 %) s makulózním až pustulózním exantémem.

DIAGNOSTIKA

Je postavena na průkazu NG v klinickém materiálu. Vyšetření protilátek se neprovádí. Pro přímé vyšetření můžeme volit metodicky odlišné postupy a naše volba má zásadní vliv na úspěch průkazu a následné léčby. Žádný z testů neposkytuje 100% senzitivitu.

Graf 1: INCIDENCE KAPAVKY v ČR v letech 1990–2011
(absolutní počty)



Zdroj: ÚZIS

- 1) mikroskopické vyšetření** v barvení **dle Grama** je přípustné jako diagnostický test pouze u mužské uretritidy (citlivost $\geq 95\%$). V ostatních lokalizacích je málo citlivé a ovlivněné ostatní mikroflórou (endocervikální výtěr $\leq 55\%$, rektální $\leq 40\%$). Také u asymptomatických pacientů je citlivost nedostatečná ($\leq 55\%$).
- 2) kultivační vyšetření** je náročné na spolupráci jednotky „pacient-klinický lékař-mikrobiolog“, ale přináší benefit v podobě prakticky 100% specificity (kombinace mikroskopie a biochemických fenotypových testů) a možnosti otestovat citlivost kmene k antibiotikům. Je však třeba zajistit pacienta s ideální průběhem onemocnění (nevhodní jsou zejména pacienti oligo- nebo asymptomatictí s chronickou formou a dále samoléčitelé užívající antibiotika dle vlastní úvahy a obvykle v subinhibičních dávkách) a také ideální podmínky pro odběr, transport a kultivaci gonokoka (rychlý transport v optimální vlhkosti a teplotě okolo $36\text{ }^{\circ}\text{C}$, kapnofilní prostředí, obohacené kultivační půdy).
- 3) průkaz nukleových kyselin** je nepochybně nejcitlivější z dostupných metod ($>96\%$) a také výrazně méně náročný na podmínky odběru a transportu do laboratoře. V závislosti na prevalenci kapavky v testované populaci a kvalitě použitého testu je PPV do 90% . Falešně pozitivní nálezy se mohou objevit zejména u vzorků odebraných z orofaryngu a rekta (sdílení cílové sekvence s nepatogenními neisseriemi). Tento fakt je důvodem pečlivého zvážení klinického nálezu a anamnézy u konkrétního pacienta a případné konfirmace výsledku technikou s jinou cílovou sekvencí v genomu.
- 4) ELISA nebo imunofluorescence** pro přímý průkaz NG se v ČR neuvádí.

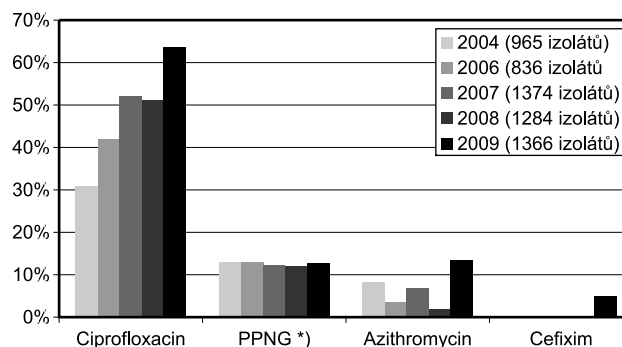
Indikace vyšetření – volba testu je závislá na klinickém a anamnestickém nálezu. Pro kultivační vyšetření, mimořádně cenné možností provést testy citlivosti k antibiotikům, jsou vhodné symptomatictí nemocní. Nutná je precizní spolupráce klinického pracoviště s laboratoří. Detekci DNA naopak volíme v situaci, kdy není možné zajistit vhodné podmínky – při podezření na užití antibiotik před odběrem, nejasné symptomatologii, nedostupnosti promptního laboratorního zpracování.

EPIDEMIOLOGIE

V posledním desetiletí vzrůstá celosvětově procento kmenů NG rezistentních k antibiotikům, která byla postupně používána jako lék první volby při empirické léčbě kapavky (penicilin, tetracyklin, fluorochinolony atd.). Tento trend je jasně pozorován jak v Evropě, tak ostatních oblastech světa zatížených vysokým výskytem STI (americký kontinent, jihovýchodní Asie). Vzhledem k této hrozbě byl v EU v roce 2004 spuštěn program surveillance rezistence gonokoků k antibiotikům EURO-GASP, který pokračoval až do roku 2012. V první etapě 2004–2008 organizované ESS-TI (the European Surveillance of STI) se zúčastnilo 16 zemí EU, v roce 2009 bylo účastníků 17 (graf 2). Česká republika se do programu nezapojila, přesto z kazuistických sdělení kolegů z klinických i laboratorních pracovišť víme, že je situace u nás velmi podobná stavu v okolních státech.

Současná léčebná doporučení pro gonokokovou infekci zahrnovala cefalosporiny III. generace (cefixim, resp. ceftriaxon). První popsání selhání této terapie je z Japonska z roku 2000. Následovaly případy neúspěšného podání cefiximu (Norsko 2010, Anglie a Rakousko 2011). V roce 2011 byl zároveň zachycen kmen NG rezistentní k ceftriaxonu ve Francii a bylo také zaznamenáno klinické selhání léčby tímto antibiotikem (Švédsko). Právě výskyt kmene NG H041 vysoce rezistentního k ceftriaxonu v Japonsku výrazně zvýšil zájem o gonokoky v celém světě. Média se předháněla ve varováních a zviditelňování nového „super bug“ problému. Bez ohledu na aktuální medializaci pracuje odborná veřejnost na monitorování situace a přizpůsobení terapeutických doporučení pro prvoliniovou léčbu. Za varovný je považován výskyt více než 5% rezistentních kmenů v kolující populaci (graf 2).

Graf 2: PRŮMĚRNÝ VÝSKYT REZISTENTNÍCH KMENŮ NEISSERIA GONORRHOEAE v evropských zemích, zúčastněných ve studii v jednotlivých letech 2004–2009



*) PPNG = plasmidem přenášená penicilinázová rezistence k penicilinu

Zdroj: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2009*. Stockholm: ECDC; 2011.

ZÁVĚR

I když je diagnostika kapavky v ČR na standardní úrovni, je třeba směřovat budoucí aktivity k jejímu zlepšení jak v oblasti metodologické (standardní způsob testování citlivosti na antibiotika), tak i statistické. Úkolem mikrobiologických pracovišť je prosazovat využití kultivačních metod s testy citlivosti k antibiotikům tam, kde je to možné. Náhradní molekulární diagnostiku ponechávat pro případy s nejistou nebo dokonce předpokládaně neúspěšnou kultivací. Je ke zvážení, zda není vhodné respektovat doporučení ECDC a indikovat zároveň oba diagnostické přístupy (kultivaci i detekci NK) s primárně provedenou kultivací a při jejím neúspěchu zařazení testů DNA. Zároveň bude zřejmě nutné zvýšit výtěžnost epidemiologických hlášení (podle vyhlášky 306/2012 Sb.) v oblasti sledování antibiogramů kmenů, které způsobily jednotlivé infekce.

LITERATURA

- Braun-Falco et al. *Dermatologie a venerologie*. Osveta. Martin 2001, str. 91–100.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Response plan to control and manage the threat of mul-*

- tidrug-resistant gonorrhoea in Europe. Stockholm: ECDC; 2012.
- 3) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2009. Stockholm: ECDC; 2011.
- 4) Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2011; (17)1: 148–149.

*MUDr. Hana Zákoucká
SZÚ - CEM*