

NOZOKOMIÁLNÍ INFEKCE MOČOVÉHO TRAKTU, MIKROBIOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA A LÉČEBNÉ MOŽNOSTI

doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.¹, MUDr. Jindra Lochmannová jr.², doc. MUDr. Dagmar Koukalová, CSc.¹, MUDr. Yvona Lovečková¹

¹Ústav mikrobiologie LF UP a FN, Olomouc

²Interní klinika 2. LF UK, Praha

Jedním z nežádoucích projevů aplikace antibiotik je zvyšování odolnosti bakterií k jejich účinku. Nedílnou součástí prevence takového vývoje je racionální antibiotická léčba. Nozokomiální infekce močového traktu jsou způsobovány řadou bakteriálních druhů, často s vyšší mírou rezistence k antimikrobním přípravkům. K iniciální antibiotikoterapii jsou vhodné aminopeniciliny, event. s inhibitory bakteriálních β -laktamáz, v kombinaci s aminoglykosidy. Schémata iniciální antibiotické léčby však mají zásadně regionální charakter, vycházející z výsledků lokální bakteriální surveillance.

Klíčová slova: nozokomiální uroinfekce, antibiotická léčba.

NOSOCOMIAL URINARY TRACT INFECTIONS, MICROBIOLOGY DIAGNOSTICS AND TERAPEUTIC APPROACH

One of the most important adverse effects of antibiotics is the increasing resistance of bacteria to their activity. Rational antibiotic therapy is therefore an integral part of preventing bacterial resistance from developing. Nosocomial urinary tract infections are caused by numerous bacterial species, often with higher levels of resistance to antimicrobial agents. Aminopenicillins or aminopenicillins with inhibitors of bacterial β -lactamases combined with aminoglycosides can be used as drugs of first choice. However, it must be stressed that the regimens of initial antibiotic therapy are strongly influenced by local conditions reflected by the results of local bacterial surveillance.

Key words: nosocomial urinary infections, antibiotic therapy.

K významným schopnostem bakterií patří zvyšování jejich odolnosti k antimikrobním přípravkům. Vznik a šíření bakteriální rezistence proto jsou nežádoucími projevy antibiotické léčby (1, 11, 12). Problém překračuje rámec konkrétního pacienta a jeho negativní dopad je nutné vnímat na úrovni celé lidské populace, kde dochází ke zvyšování rezervoáru multirezistentních bakteriálních patogenů.

Na základě vývoje řady nových a účinných antibiotik v 50. a 60. letech minulého století došlo k přecenění jejich možností a začalo se podceňovat dodržování hygienicko-epidemiologických režimů ve zdravotnických zařízeních. Další nepříznivou skutečností bylo šíření názoru, že antibiotikum je lépe podat i v nejasných případech (za předpokladu „pokud nepomůže, tak alespoň neublíží“). Současně se aplikace antibiotik stala v řadě případů i prvkem alibizmu z nedostatku diagnostické rozvahy. Následkem bylo přesvědčení celé řady lékařů, že v podstatě není vůbec nutné a ani důležité zjišťovat etiologické agens, protože hlavně širokospektrá antibiotika vše vyřeší. Neracionální přístup k antibiotické léčbě, který bohužel částečně přetrvává i mezi odbornou lékařskou veřejností, lze charakterizovat následujícími body:

- jedná se o bezpečné léky, které je lépe vždy podat (i v případech, kdy se pravděpodobně o bakteriální infekci nejedná)

- antibiotikum se často aplikuje pouze z důvodu přítomnosti potenciálně patogenní bakterie, bez dalších klinických nebo laboratorních markerů potvrzujících významnost mikrobiologických výsledků
- antibiotická léčba vyřeší každý problém spojený s infekčním onemocněním, včetně nozokomiálních nákaz, bez současné návaznosti na hygienicko-epidemiologická opatření
- problematice bakteriální rezistence a vlivu selekčního tlaku antibiotik není věnována patřičná pozornost.

Je skutečností, že v řadě případů není možné aplikovat antibiotika na základě identifikace patogenní bakterie a stanovení její citlivosti k antimikrobním přípravkům (2, 10). U akutních bakteriálních infekcí, kde je riziko časové prodlevy, je nutné použít iniciální (ne cílenou) antibiotikoterapii. Antibiotika však nelze aplikovat bez úvahy, ale až po důsledném zhodnocení řady výchozích informací (mimo vlastních poznatků o pacientovi), které lze v případě nozokomiálních infekcí močového traktu definovat znalostmi o:

- nejčastějších bakteriálních původců
- aktuální epidemiologické a nozokomiální situaci v konkrétní organizační jednotce
- rezistenci nejčastějších a nejdůležitějších bakteriálních patogenů, včetně jejího vývoje

- mikrobiologických a farmakologických vlastnostech antibiotik, která přicházejí v úvahu (spektru a typu účinku, biologické dostupnosti, průniku do tkání atd.).

Zásadní otázkou je však indikace antibiotické léčby. Aplikace antibiotik je rizikovým faktorem z pohledu selekce bakteriálních kmenů s vyšší mírou přirozené rezistence (např. enterokoků, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) a rovněž bakterií se sekundární, získanou rezistencí (např. methicilin-rezistentních stafylokoků, enterobakterií s produkcí širokospektrých β -laktamáz). Antibiotická léčba by proto měla být omezena pouze na klinicky prokázané nebo velmi pravděpodobné bakteriální infekce. Aplikaci antimikrobních přípravků jen z důvodu tzv. „pokrytí pacienta“ je nutné odmítnout jako neopodstatněnou a rizikovou.

Podstatnou součástí diagnostiky nozokomiálních uroinfekcí je bakteriologické vyšetření moče s kvantifikací mikrobiálního nálezu. Močový trakt je přirozeně sterilní. Při kultivaci středního proudu moče lze považovat za signifikantní nález kolonií v hodnotách 10^5 cfu/ml a vyšších. Jednorázový kultivační výsledek potvrzuje uroinfekci s 80% pravděpodobností. Při opakovaném nálezu v této a vyšší kvantitě pak pravděpodobnost stoupá až na 96% (5). Koncentrace 10^3 – 10^4 cfu/ml je většinou

způsobena kontaminací, může však být významná například u chronických pyelonefritid (4). Orientační interpretace mikrobiologických výsledků v závislosti na kvantitě přítomných bakterií je uvedena v tabulce 1.

Odběr moče je zdánlivě jednoduchý. V praxi se v něm ale velice často chybí a značná část vzorků přichází do laboratoře již znehodnocena. Postup při správném odběru lze popsat následujícími kroky (15):

- důkladné omytí genitálu a zevního ústí uretry vodou a mýdlem, případně oření ústí vhodným antiseptikem
- při močení odebrat střední proud moče, u uretritidy počáteční, u prostatitidy a postižení ledvin konečný
- rychlý transport do laboratoře.

Moč se bakteriologicky vyšetřuje kvantitativně nebo častěji semikvantitativně pomocí kalibrované mikrobiologické kličky. Vlastní kultivace se provádí na dvou diagnostických půdách, krevním agaru a Endově nebo MacConkeyho půdě. Vhodnou alternativou jsou moderní chromogenní půdy, na nichž lze přímo identifikovat nejběžnější původce močových infekcí.

Zvláštní způsob kultivace představuje tzv. Urikut, jehož základem je komerčně vy-

Tabulka 1. Interpretace kvantity bakterií ve vzorku moče spontánně vymočené

Kvantita bakterií	Interpretace
průkaz jednoho, maximálně dvou patogenů v kvantitě 10^5 a vyšší	signifikanční bakteriurie, zřejmě se jedná o původce močové infekce
průkaz jednoho, maximálně dvou patogenů v kvantitě 10^4	• fyziologické množství u žen (s výjimkou gravidity) • suspektní nález u: - mužů a dětí - pacientů po transplantaci ledviny - při riziku pyelonefritidy a abscesu ledviny • kultivaci je vhodné opakovat
průkaz jednoho, maximálně dvou patogenů v kvantitě 10^3 a nižší	nesignifikanční bakteriurie, izolovaná bakterie pravděpodobně není klinicky významná
průkaz více než dvou bakteriálních druhů v kvantitě 10^5 a vyšší	výsledek není validní, může se jednat o infekci, kontaminaci nebo kolonizaci

Tabulka 2. Iniciální antibioterapie nozokomiálních uroinfekcí

	antibiotická léčba I. volby
nozokomiální infekce močových cest	gentamicin (amikacin) + ampicilin, event. amoxicilin amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbactam amoxicilin/kys. klavulanová nebo ampicilin/sulbactam + gentamicin (amikacin)
pacienti se zavedeným katétre	výměna katétru amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbactam amoxicilin/kys. klavulanová nebo ampicilin/sulbactam + gentamicin (amikacin)

ráběná souprava obsahující sterilní plastový kontejner s pevným uzávěrem a nosič s agarovými půdami. Nosič se ponoří do nádoby s odebranou močí, čímž dojde k inokulaci půd. Po inkubaci vyrostou kolonie mikrobů

v závislosti na jejich kvantitě. Nespornou výhodou je odstranění falešně pozitivních výsledků, vzniklých pomnožením bakterií v moči během transportu do laboratoře. Nevýhodou je však vyšší cena.

Při uroinfekcích s celkovou alterací stavu pacienta (při pyelonefritidě, abscesu ledviny, akutní prostatitidě) může být dalším vyšetřovaným materiálem i krev, kterou je nutné odebrat opakovaně (nejméně 3x). V případech s již aplikovanými antimikrobními léčivými je vhodné získat krev před jejich dalším podáním a použít kulturační média s inhibitory antibiotik. U pacientů s intermitentní bakteriemií je nutné krev odebírat na začátku vzestupu teplotní křivky, popřípadě jednu hodinu před jejím začátkem a dále v 30minutových intervalech (4, 6).

Schémata iniciální antibiotické léčby mají zásadně regionální charakter, vycházejí z typu a frekvence bakteriálních patogenů na konkrétním nemocničním oddělení v definovaném časovém intervalu a z jejich rezistence k antimikrobním přípravkům (6). Obecně lze za nejčastější původce nozokomiálních uroinfekcí považovat kmeny *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium* (9, 13, 14, 15). Problematickou otázkou je význam zachytu kandid. Přítomnost kmenů *Candida* sp. v moči bývá často podmíněna pouhou kolonizací a nepředstavuje my-

kotickou uroinfekci. Tyto pacienty je však nutné sledovat a jejich vyšetření opakovat. Při stoupajícím počtu kvasinkovitých buněk a nelepším se klinickém stavu (především za současné antibioterapie) je nutné aplikovat antimykotikum.

K iniciální antibioterapii nozokomiálních uroinfekcí lze použít aminoglykosidy (gentamicin, amikacin) v kombinaci s ampicilinem, event. amoxicilinem. Alternativou jsou aminopeniciliny s inhibitory bakteriálních β -laktamáz (amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbactam), které lze rovněž, v případě potřeby, kombinovat s aminoglykosidovými antibiotiky. Při podezření na etiologickou roli oxacilin-rezistentních stafylokoků je vhodné použít glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin) v případné kombinaci s aminoglykosidy. Koaguláza-negativní stafylokoky se jako původci infekce uplatňují častěji u pacientů se zavedeným katétre. Některé možnosti iniciální antibiotické léčby jsou uvedeny v tabulce 2.

Dalším faktorem, ovlivňujícím výběr nejvhodnější léčby, je bakteriální rezistence a její vývoj v souvislosti se selekčním tlakem antibiotik. Například aplikace cefalosporinů III. generace a fluorochinolonů je výrazněji spojena s vzestupem bakteriální rezistence v po-

rovnání s kombinovanými aminopeniciliny nebo aminoglykosidy (8). Nedílnou součástí léčebné rozvahy jsou i místní zvyklosti a cena jednotlivých antimikrobních přípravků.

Po určení bakteriálního původce a stanovení jeho citlivosti k antibiotikům je vhodné přejít z iniciální (necílené) léčby na cílenou. Velký význam má kvantitativní průkaz citlivosti izolátu pomocí minimální inhibiční koncentrace, která může přispět k volbě optimálního antibiotika a jeho dávkování. Při pseudomonádové uroinfekci se jako vhodná jeví kombinace dvou účinných antibiotik (15).

Nozokomiální infekce močového traktu u pacientů se zavedeným katétre jsou často obtížně léčitelné z důvodu tvorby bakteriálního biofilmu, který limituje účinek antibiotik (3). Kolář a kol. uvádějí, že v případě infekcí krevního řečiště četnost stafylokoků a enterokoků s aderenčními vlastnostmi činila 49 % a 42 %, čímž dokládají klinickou závažnost tvorby biofilmu (7). U pacientů s uroinfekcí, při pozitivní a klinicky významné izolaci stafylokoků nebo enterokoků, lze proto doporučit provádění testů prokazujících jeho tvorbu. Při pozitivním průkazu se vedle výměny umělého materiálu jeví jako vhodná kombinace antibiotik se synergním účinkem.

Závěr

V současné době je žádoucí omezit růst bakteriální rezistence a související problémy (např. stoupající četnost nozokomiálních nákaz, zvyšující se finanční náročnost antibiotické léčby, rozšiřující se rezervoár rezistentních bakteriálních kmenů). Některé možné přístupy lze charakterizovat následujícími body:

- antimikrobní přípravek aplikovat uvážene, zvážit i nežádoucí účinky související se vznikem a šířením bakteriální rezistence v lidské populaci
- předpis antibiotika omezit na prokázané nebo velmi pravděpodobné bakteriální infekce
- pokud je možné vyčkat na potvrzení bakteriální etiologie onemocnění (výsledky mik-

robiologických a biochemických vyšetření), je výhodnější případnou antibiotickou léčbu indikovat až po obdržení výsledků

- v případech, kdy hrozí riziko z prodlení a je nutné zahájit antibiotickou léčbu, je žádoucí postupovat podle zásad iniciační antibioterapie, které předpokládají (mimo jiné) zvolení nejvhodnějšího léčiva i na základě vývoje bakteriální rezistence v konkrétní epidemiologické jednotce
- kontinuální vzdělávání odborné lékařské veřejnosti v problematice antibiotické léčby, včetně sdělování výsledků surveillance bakteriální rezistence založené na interpretačním a selektivním přístupu.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM6198959205.

Literatura

1. Ballou CH, Schentag JJ. Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance. Report of the national nosocomial resistance surveillance group. *Diag Microbiol Dis* 1992; 15: 37–42.
2. Bartoníčková K. Léčba močových infekcí. *Urol pro prax* 2004; 6: 251–254.
3. Černohorská L, Votava M. Biofilmy a jejich význam v lékařské mikrobiologii. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2002; 51: 161–164.
4. Duben J, Hausner O. Vyšetření při bakteriálních onemocněních. *Avicenum* 1986; 178 s.
5. Johnson CC. Definitions, classification and clinical presentation of urinary tract infection. *Med Clin North Am* 1991; 75: 241–252.
6. Kolář M. Antibiotická léčba nozokomiálních infekcí. *Triton* 2000; 177 s.
7. Kolář M, Heinigeová B, Bartoníčková N, Čermák P, a kol. Grampozitivní patogeny při infekcích krevního řečiště – multicentrická studie. *Klin Mikrobiol Inf Léč* 2003; 9: 244–252.
8. Kolář M, Urbánek K, Látl T. Antibiotic selection pressure and development of bacterial resistance. *Intern J Antimicrob Agents* 2001; 17: 357–363.
9. Lochmann O. Stručný průvodce léčbou antibiotiky a chemoterapeutiky. *BMS – Praha* 1998; 234 s.
10. Lochmannová J, Kolář M, Urbánek K, Koukalová D. Antibiotická léčba bakteriálních infekcí z pohledu klinika, mikrobiologa a farmakologa. *Int Med Prax* 2004; 6: 15–20.
11. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Inf Dis* 1997; 24: 19–45.
12. Neu HC. The crisis of antibiotic resistance. *Science* 1992; 257: 1064–1072.
13. Reese RE, Betts RF. A practical approach to infectious diseases. Fourth Edition. Little, Brown and Company 1996; 1461 s.
14. Simon C, Stille W. Antibiotika v současné lékařské praxi. *Grada* 1998; 711 s.
15. Teplan V, Horáčková M, Běbrová E, Janda J, a kol. Infekce ledvin a močových cest v dospělém a dětském věku. *Grada Publishing* 2004; 252 s.