

Súčasné trendy antibiotickej profylaxie v urológii

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

Infekcia močových ciest (IMC) je zápalová reakcia urotelu na bakteriálnu inváziu, ktorá je zvyčajne spojená s bakteriúriou a pyúriou. Infekcia močového traktu nastáva, keď sa zvyšuje bakteriálna virulencia a/alebo sa znižujú obranné mechanizmy hostiteľa. Antimikrobiálna profylaxia je prevencia reinfekcií močových ciest podávaním antimikrobiálnych liekov. Ak sa tento termín používa správne v súvislosti s močovým traktom, možno predpokladať, že baktérie boli pred začatím profylaxie eliminované. Perioperačná antimikrobiálna profylaxia zahŕňa podávanie antibiotika pred a krátku dobu po zákroku, na prevenciu lokálnych alebo systémových postprocedurálnych infekcií. V článku je venovaná pozornosť aj prevencii IMC v iných skupinách pacientov (starší jedinci, deti, osoby so zavedeným močovým katétrom, neuro-urologickí pacienti a pod.). Metagenomické sekvencovanie (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. Antimikrobiálna rezistencia sa dnes stala jedným z najnebezpečnejších problémov verejného zdravia na celom svete aj v dôsledku nadmerného používania a zneužívania antibiotík v klinickej praxi.

Kľúčové slová: infekcie močových ciest, antibiotiká, profylaxia.

Current trends in antibiotic prophylaxis in urology

Urinary tract infection (UTI) is an inflammatory response of the urothelium to bacterial invasion that is usually associated with bacteriuria and pyuria. Infection of the urinary tract occurs when bacterial virulence increases and/or host defense mechanisms decrease. Antimicrobial prophylaxis is the prevention of reinfections of the urinary tract by the administration of antimicrobial drugs. If the term is used correctly in reference to the urinary tract, it can be assumed that bacteria have been eliminated before prophylaxis is begun. Perioperative antimicrobial prophylaxis entails administration of an antibiotic agent before and for a limited time after a procedure to prevent local or systemic postprocedural infections. The article also deals with the prevention of UTI in other patient groups (elderly, children, people with established urinary catheters, neuro-urological patients, etc.). Metagenomic sequencing (MGS) is a new diagnostic approach that does not require bacterial isolation as we know it yet, but provides much more important information about the spectrum of microorganisms present in the urine sample at relatively low cost. Antimicrobial resistance has now become one of the most dangerous public health problems worldwide, also due to the excessive use and abuse of antibiotics in clinical practice.

Key words: urinary tract infections, antibiotics, prophylaxis.

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). Podľa posledných usmernení sú infekcie močových ciest (IMC) definované ako

kombinácia bakteriúrie, leukocytúrie a klinických príznakov. 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 morbidít a v komplikovaných prípadoch môžu tiež viesť k významnej mortalite.

Antimikrobiálna profylaxia je prevencia re-

infekcií močových ciest podávaním antimikrobiálnych liekov – najmä antibiotík (ATB).

Ak sa tento termín používa správne v súvislosti s močovým traktom, možno predpokladať, že baktérie boli pred začatím profylaxie eliminované. Medzi profylaktické opatrenia sa však počíta aj zmena životosprávy a rôzne, ďalšie tzv. neantibiotické opatrenia.



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(1): 13–18
Článok prijat redakci: 5. 9. 2020
Článok prijat k publikaci: 17. 10. 2020

Tab. 1. Rizikové faktory recidivujúcej infekcie močových ciest u žien v súvisi s ich vekom (1)

Mladé ženy a ženy pred menopauzou	Postmenopauzálna a staršie ženy
■ sexuálny styk ■ používanie spermicídov ■ nový sexuálny partner ■ matka s anamnézou IMC ■ anamnéza IMC v priebehu detstva ■ iné	■ anamnéza IMC pred menopauzou ■ inkontinencia moču ■ atrofická vaginitída spôsobená nedostatkom estrogénu ■ cystokéla ■ zvýšený objem reziduálneho moču ■ katetrizácia moču a zhoršenie funkčného stavu u starších inštitucionalizovaných žien ■ iné

IMC – infekcia močových ciest

Prevenia recidivujúcich infekcií močových ciest

Rekurentné (opakované) IMC (rIMC) sú recidívy nekomplikovaných a/alebo komplikovaných IMC s frekvenciou najmenej troch IMC/rok alebo dvoch IMC za posledných 6 mesiacov (1). Hoci rIMC zahŕňajú infekcie dolných močových ciest (cystitída) a infekcie horných močových ciest (PNF), pri opakovanej PNF by mala byť urýchlene zvážená skôr komplikovaná etiológia. **Prevenia rIMC všeobecne spočíva v zmene životosprávy a v uplatnení ako neantimikrobiálnych, tak aj antimikrobiálnych opatrení.**

Nekomplikovaná rIMC je bežná u mladých, zdravých žien aj keď majú anatomicky a funkčne normálne močové cesty. Poznatky o prítomnosti/ neprítomnosti rizikových faktorov sú dôležité pre stratégiu terapie, ale aj prevencie (tabuľka 1) (1). Vyššia klinická závažnosť IMC vyžaduje primeranú antimikrobiálnu terapiu. Výber antibiotika (ATB) by mal vychádzať zo štandardného kultivačného vyšetrenia odobratej vzorky moču. **Kontinuálna nízko dávková antimikrobiálna profylaxia** a postkoitálna profylaxia sú dva režimy, ktoré je potrebné **ponúknuť ženám s rIMC**. Antimikrobiálne látky sa môžu podávať formou **nepretržitej, nízkej dávky počas dlhších období (tri až šesť mesiacov) alebo ako postkoitálna profylaxia**, pretože oba postupy znižujú počet rIMC. Profylakticky sa využívajú viaceré preparáty: nitrofurantoin 50 mg alebo 100 mg raz denne, fosfomycin trometamol 3 g každých desať dní, trimetoprim 100 mg raz denne a počas tehotenstva cefalexín 125 mg alebo 250 mg alebo cefaclor 250 mg raz denne (1). U tehotných žien s anamnézou častých IMC pred nástupom gravidity sa má zvážiť postkoitálna profylaxia, aby sa znížilo riziko IMC (1). Pred takouto preventívnou aplikáciou ATB je však vhodná **úprava životosprávy** (pri-

meraný príjem tekutín, vhodná strava, vymočenie sa hneď po pohlavnom styku, správne oblečenie, adekvátna hygiena po stolici apod.) a s výnimkou tehotných žien aj **využitie neantimikrobiálnych opatrení (vaginálna aplikácia estrogénov u postmenopauzálnych žien, imunoaktívna profylaxia – OM-89, probiotiká, D-manóza, endovezikálna instilácia kyseliny hyalurónovej a chondroitín sulfátu, brusnice apod.)** (1, 2). OM-89 (lyofilizovaný lyzát 18 kmeňov *Escherichia coli*) je dostatočne dobre zdokumentovaný a ukázalo sa, že je účinnejší ako placebo v niekoľkých randomizovaných klinických štúdiách (RCTs – randomized clinical trials) s dobrým bezpečnostným profilom. Preto sa môže odporúčať na imunoprofylaxiu u žien s rIMC, ale jeho profylaktickú efektivitu v iných skupinách pacientov zostáva ešte stanoviť (1). V randomizovanej klinickej štúdii kontrolovanej placebom sa ukázalo, že denná dávka 2 g D-manózy bola signifikantne lepšia ako placebo a rovnako účinná ako 50 mg nitrofurantoinu pri prevencii rIMC (1, 3). Podľa Európskej urologickej spoločnosti (EAU – European Association of Urology) sú potrebné ďalšie dôkazy, takže D-manóza by sa mala v súčasnosti používať iba v rámci klinických skúšok (1). **U dobre spolupracujúcich pacientok je možné zvážiť samodiagnostiku a samoliečbu s krátkodobým režimom antimikrobiálnej látky, pričom výber ATB je rovnaký ako pri sporadických, akútnych nekomplikovaných IMC.** ATB má poučená pacientka pri sebe a po samovyšetrení moču papierikom a/alebo pri iniciálnych príznakoch rIMC si ho aj aplikuje (1, 4, 5).

Prevenia asymptomatickej bakteriúrie

Asymptomatická bakteriúria (ABU) nie je považovaná za infekciu a zvyčajne nie je ani závažná; ale **v niektorých situáciách je ABU**

rizikovým faktorom, napr. v gravidite alebo pred traumatizujúcim zákrokom v močovom trakte. Aj preto sa antimikrobiálna liečba ABU považuje za „prevenciu“ infekčných komplikácií. Skúsenosti z viacerých štúdií potvrdili prospech ATB eradikácie ABU u gravidných žien (zníženie výskytu rIMC a tiež rPNF u nízko rizikových osôb) a u pacientov po urologických zákrokoch (napr. endoskopické operácie a pod.) porušujúcich sliznicu močových ciest (1, 5). Rozlíšenie medzi asymptomatickou a symptomatickou bakteriúriou je však ťažké v niektorých situáciách, napr. malé deti, starší pacienti, jedinci s poranением miechy.

Perioperačná prevencia infekcií močových ciest

Existuje množstvo neantibiotických opatrení určených na zníženie rizika infekcie v mieste chirurgického zákroku (SSI – surgical site infection). Urologickí chirurgovia a inštitúcie, v ktorých pracujú, by mali zvážiť a monitorovať **udržiavanie aseptického prostredia**, aby sa znížilo riziko infekcie spôsobenej „zvnútra“ – patogénmi prítomnými u pacientov (mikrobióm) a „zvonka“ pacienta (nozokomiálne infekcie súvisiace so zdravotnou starostlivosťou) (1, 6). Dôležité je používanie správnych metód čistenia a sterilizácie nástrojov, častá a dôkladná hygiena prevádzkových priestorov, dôkladná dezinfekcia akejkoľvek kontaminácie, účinné umývanie rúk, vhodný ochranný odev, udržiavanie asepsy a pod. (1, 7).

Detekcia bakteriúrie kultiváciou moču pred urologickými diagnostickými a terapeutickými postupmi má za cieľ znížiť riziko infekčných komplikácií optimalizáciou antimikrobiálneho pokrytia a je v súčasnosti najlepším postupom. Urológovia by mali mať **vedomosti o prevalencii lokálnych patogénov pre každý typ procedúry, o ich profilocho antibiotickej citlivosti a virulencii**. Metaanalýza piatich RCTs preukázala, že **profylaxia ATB v jednej dávke je spojená so štatisticky významným znížením rizika pooperačnej IMC po perkutánnej nefrolitotómii** (1, 8). Iný systematický prehľad 39 RCTs dospel k záveru, že ATB profylaxia znížila počet infekčných komplikácií u mužov podstupujúcich transuretrálnu resekciu prostaty (1). Nedávno bola potvrdená mierna efektivita (zníženie infekcií a septických stavov) ATB profylaxie

Tab. 2. Navrhované režimy antimikrobiálnej profylaxie* pred niektorými urologickými postupmi podľa aktuálnych smerníc Európskej urologickej spoločnosti (1)

Procedúra (postup)	Profylaxia	Antimikrobiálna látka
Urodynamické vyšetrenie	neodporúčaná	
Cystoskopia	neodporúčaná	
ESWL**	neodporúčaná	
Ureteroskopia	odporúčaná	trimetoprim trimetoprim-sulfametoxazol cefalosporíny 2. alebo 3. generácie aminopenicilín plus inhibitor beta-laktamázy
Perkutánná nefrolitotómia	odporúčaná (jednorazová dávka)	
TURP	odporúčaná	
TUR močového mechúra	odporúčaná (u pacientov s vysokým rizikom pooperačnej sepsy)	
Transrektálna biopsia prostaty****	odporúčaná	fluorochinolóny****, cefalosporíny, fosfomycín, aminoglykozidy*****

ESWL – extracorporeal shock wave lithotripsy (litotrypsia mimotelovými šokovými vlnami); TURP – transuretrálna resekcia prostaty; TUR – transuretrálna resekcia

* panel odborníkov sa rozhodol nevypracovať odporúčania pre konkrétne antimikrobiálne prostriedky a pre konkrétne postupy, v tabuľke uvedené antimikrobiálne prostriedky predstavujú len možné voľby; urológovia by si mali vybrať špecifickú antimikrobiálnu látku na základe svojich poznatkov o prevalencii lokálnych patogénov pre každý typ procedúry, ich profilov citlivosti na antibiotiká a virulencie

** štandardná antibiotická (ATB) profylaxia pred ESWL sa neodporúča; ATB profylaxia sa však odporúča v prípade prítomnosti „vnútorného“ stentu v močových cestách pred terapiou a v prítomnosti zvýšenej bakteriálnej záťaže (napr. zavedený katéter, nefrostomická trubica, prítomnosť infekčnej urolitiázy a/alebo bakteriúrie)

*** pred biopsiou sa odporúčajú perorálne alebo intravenózne antibiotiká; pre transrektálnu biopsiu sú liekmi voľby chinolóny, pričom ciprofloxacín je lepší ako ofloxacín; zvýšená rezistencia na chinolón je spojená so zvýšením závažnej post-biopsickej infekcie; rizikové faktory rezistencie na chinolóny zahŕňajú predchádzajúcu biopsiu prostaty, súčasný zavedený uretrálny katéter a prítomnosť akéhokoľvek z nasledujúcich stavov: urogenitálna infekcia, medzinárodné cestovanie alebo hospitalizácia v priebehu predchádzajúcich šiestich mesiacov – na minimalizáciu rizika závažnej infekcie spôsobenej rektálnou flórou rezistentnou na chinolón, pacientom s ktorýmkoľvek z týchto rizikových faktorov sa má ponúknuť transrektálna biopsia s predchádzajúcim kultivačným vyšetrením rektálneho výteru a cieľená profylaxia antibiotikami; pri transperineálnej biopsii prostaty, ktorá sa vyhyba rektálnej flóre, postačuje jediná dávka ATB (napr. aj intravenózneho cefazolínu)

**** fluorochinolóny ak sú povolené, ale nemali by byť použité pri prevencii recidivujúcej infekcie močových ciest, ďalej pri prevencii infekcie po chirurgickej intervencii v urogenitálnom systéme (vrátane transuretrálnej chirurgie alebo transrektálnej biopsie prostaty) a pri liečbe sepsy

***** ak v krajine nie sú povolené fluorochinolóny

pri ureteroskopickej litotrypsii (9). Pred biopsiou prostaty sa odporúčajú perorálne alebo intravenózne ATB; trojdenný režim neposkytuje žiadny prídavný efekt oproti profylaxii jednou dávkou. Metaanalýza šiestich štúdií ukázala, že použitie rektálneho povidón-jódového čistiaceho prípravku **pred biopsiou prostaty popri antimikrobiálnej profylaxii viedlo k nižšej miere infekčných komplikácií**. Pri transperineálnej biopsii, ktorá sa vyhyba rektálnej flóre, postačuje iba jedna dávka intravenózneho cefazolínu (1). Výber preventívneho antimikrobiálneho prostriedku pri niektorých urologických zákrokoch ukazuje tabuľka 2 (1). **Pri otvorenej operácii**, ak je riziko infekcie kožnej rany nízke alebo neprítomné, je vhodná aplikácia aminoglykozidu (gentamicín), ktorý by mal poskytovať ochranu proti pravdepodobným uropatogénom za predpokladu, že glomerulárna filtrácia (GFR) obličiek pacienta je aspoň > 20 ml/min; alternatívou sú cefalosporíny druhej generácie (1, 8). Vždy je však potrebné zobrať do úvahy: nedávne výsledky kultivácie moču, vrátane prítomnosti akýchkoľvek multirezistentných organizmov, alergiu na lieky, anamnézu hnačky súvisiacej s *Clostridium difficile*, nedávne užívanie ATB, prítomnosť/neprítomnosť symptómov infekcie, sérovú hladinu kreatinínu a pod. **Perioperačná antimikrobiálna profylaxia zahŕňa najčastejšie aplikáciu ATB**

pred a po obmedzenom čase po zákroku na prevenciu lokálnych alebo systémových postprocedurálnych infekcií. Pre väčšinu postupov by sa mala profylaxia začať 30–120 minút pred zákrokom a účinné hladiny ATB by sa mali zachovať počas trvania postupu a niekedy až 24 hodín po zákroku. Panel expertov EAU pre prevenciu IMC nevydal (až na výnimky) odporúčania pre konkrétne látky a pre konkrétne postupy, pretože v Európe a vo svete existujú značné rozdiely v súvislosti s bakteriálnymi patogénmi, ich citlivosťou a dostupnosťou antibiotických látok (1). Pri nefrektómii a prostatektómii sú vedecké dôkazy zatiaľ príliš slabé na to, aby umožnili vydať nejaké odporúčania na profylaxiu antibiotikami alebo proti nim. Európska komisia pri EAU implementovala **regulačné podmienky týkajúce sa použitia fluorochinolónov** (napr. ciprofloxacín, levofloxacín, moxifloxacín, norfloxacín, ofloxacín a pod.) **v urológii v dôsledku vedľajších účinkov tejto skupiny liekov** (1, 10, 11).

Prevencia infekcií močových ciest v súvisi s katétrom

IMC súvisiaca s katétrom (CAUTI – catheter associated urinary tract infection) znamená **IMC vyskytujúce sa u osoby, ktorej močový trakt je v súčasnosti katetrizovaný alebo bol katetrizovaný v priebehu posledných 48**

hodín (1, 8). CAUTI sú hlavnou príčinou sekundárnej bakteriémie spojennej so zdravotnou starostlivosťou. Približne 20 % bakteriémií získaných v nemocnici pochádza z močového traktu a mortalita spojená s týmto stavom je približne 10 % (1, 12). Močová katetrizácia narušuje obranné mechanizmy hostiteľa a umožňuje ľahší prístup uropatogénov do organizmu. Okrem toho dochádza k narušeniu urotelového krytu sliznice močových ciest a odkrývajú sa nové väzbové miesta pre bakteriálne adhezíny a spolupôsobiť môžu aj ďalšie faktory (zvýškový moč apod.). **Trvanie katetrizácie je najdôležitejším rizikovým faktorom pre rozvoj CAUTI** (1, 13). IMC spojené s katétrom sú často polymikrobiálne a spôsobujú ich uropatogény rezistentné voči viacerým liečivám (ATB). Mikrobiologicky CAUTI je definovaná mikrobiálnym rastom > 10³ CFU (colony forming units – kolónie formujúcich jednotiek)/ ml jedného alebo viacerých bakteriálnych druhov v jednej vzorke moču z močového katétra alebo vo vzorke moču získaného zo stredného prúdu od pacienta, ktorého uretrálny, suprapubický alebo kondómový katéter bol odstránený v priebehu posledných 48 hodín. Pyúria sprevádzajúca ABU u pacientov so zavedeným katétrom v močových cestách (CA-ABU) sa nemá interpretovať ako indikácia antimikrobiálnej liečby. **Asymptomatickú bakteriúriu asociovanú s katétrom (CA-ABU) je potrebné preventívne liečiť ATB len pred**

Tab. 3. Lieky na antimikrobiálnu profylaxiu u detí (25)

Antimikrobiálny liek	Profylaktické dávkovanie (mg/kg hmotnosti/deň)	Limitácie u novorodencov a kojencov
Trimetoprim*	1	do 6 týždňov veku
Trimetoprim Sulfametoxazol	1–2 10–15	neodporúčané u detí mladších ako 2 roky
Nitrofurantoin*	1	do 3 mesiacov veku
Cefaklor	10	žiadne vekové obmedzenia
Cefixim	2	predčasne narodené deti a novorodenci
Ceftibuten	2	**
Cefuroximaxetil	5	**

* látky prvej voľby sú nitrofurantoin a trimetoprim; vo výnimočných prípadoch sa môže použiť perorálny cefalosporín

** v Nemecku nie sú schválené u kojencov mladších ako 3 mesiace

traumatickými zásahmi do močových ciest (napr. TURP apod.) (1). ABU pri nekomplikovanom zavedení/ odstránení uretrálnych katétrov sa nepovažuje za rizikový faktor a preto ju nie je ani potrebné preventívne liečiť (1, 8, 13). Avšak Liu a spol. (14) preukázali nižší výskyt febrilných IMC hlavne u rizikových pacientov (vek > 60 rokov alebo dlhodobá katetrizácia močového mechúra) pacientov po antimikrobiálnej profylaxii (trimetoprim/ sulfametoxazol). **U pacientov vystavených zavedeniu/ výmene nefrostomických alebo ureterálnych stentov sa ABU považuje za rizikový faktor infekčných komplikácií a odporúča sa preto profylaktická liečba ATB pred zákrokom** (1, 8, 14). Bolo potvrdené, že lokálne antiseptiká alebo antimikrobiálne látky aplikované do katétra, alebo močovej rúry nemajú žiadny profylaktický efekt. Pacienti so zavedenými uretrálnymi alebo suprapubickými katétromi, nefrostomickými a ureterálnymi stentmi sa temer vždy stávajú nositeľmi ABU, ale profylaktické použitie ATB za účelom zabránenia CAUTI nepreukázala žiadny významný prínos (1). Táto problematika je však stále predmetom intenzívneho skúmania a môže sa v blízkej budúcnosti zmeniť. **Trvanie katetrizácie močových ciest by však malo byť podľa možnosti čo najkratšie.**

Prevenia infekcií močových ciest u dospelých pacientov s neurológickými poruchami

U pacientov s neurologickými chorobami je základom prevencie IMC odstránenie cudzích telies (napr. konkrémentov) z močového traktu, zlepšenie funkcie močového mechúra, využitie intermitentnej katetrizácie močového mechúra, používanie polyvinylchloridových uretrálnych katétrov a pod. (1,

15, 16). **Dlhodobá profylaxia s nízkymi dávkami ATB** môže síce znížiť frekvenciu IMC, ale súčasne zvyšuje bakteriálnu rezistenciu, a preto sa rutinne neodporúča (15, 17). **Opakovaný týždenný cyklus profylaxie striedavo dvomi ATB** poskytoval dlhodobé pozitívne výsledky (významný pokles počtu IMC z 9, 4 na 1, 8/ pacient/ rok) v jednej staršej štúdii, ale túto efektivitu je potrebné potvrdiť v ďalších sledovaniach (15). **Intravezikálne instilácie ATB (gentamicín, neomycín/ polymyxín)** môžu znížiť frekvenciu IMC bez zvýšenia počtu multirezistentných baktérií, ale najmä v kombinácii s intermitentnou čistou katetrizáciou (CIC – clean intermittent catheterization) mechúra (8, 15, 18, 19). Existuje len slabý dôkaz, že perorálna imunoterapia znižuje bakteriúriu a frekvenciu recidivujúcich IMC u pacientov po poranení miechy (20). Perspektívnu sa ukazuje byť inokulácia apatogénnych kmeňov *Escherichia coli* do močového mechúra, ale pre nedostatok údajov sa nedá tento postup odporúčať ako možnosť prevencie a liečby (15). **Optimalizácia manažmentu čriev** (napr. prostredníctvom šetrných, opakovaných transanálnych výplachov a pod.) môže viesť k významnému zníženiu IMC u pacientov s neurogenným močovým mechúrom (21). Užitočnosť klasickej homeopatie ako doplnkového opatrenia pri profylaxii IMC u pacientov s neurogennou poruchou dolných močových ciest spôsobenou poranением miechy bola nedávno preukázaná v kontrolovanej prospektívnej štúdii (22). Vírusové bakteriofágy, ktoré sa vo východoeurópskych krajinách používali v 80. rokoch, sa opäť skúmajú na liečbu a prevenciu infekcií. Fágy sú vírusy, ktoré spôsobujú lýzu buniek. Sú účinné dokonca aj proti baktériám rezistentným na ATB a prípravky obsahujúce niekoľko fágov (tzv. fágové koktaily) môžu zvýšiť spek-

trum svojej aktivity. Používanie bakteriofágov je z bezpečnostných dôvodov obmedzené, ale experimenty v humánnej medicíne už boli začaté (21). Všeobecne však u pacientov s neurológickými poruchami nie je v súčasnosti (na základe kritérií medicíny založenej na dôkazoch) k dispozícii optimálne preventívne opatrenie a preto je potrebné **individualizovať profylaxiu IMC** (1, 15).

Prevenia infekcií močových ciest u starších jedincov a u detí

Recidivujúce IMC sú bežným problémom ako u starších (> 65 rokov) žien, tak aj mužov. Vo viacerých štúdiách bolo potvrdené, že **dlhodobá ATB profylaxia bola spojená so zníženým (až o 24 %) rizikom klinických recidív IMC a u starších mužov (ale nie u žien) aj s menším počtom hospitalizácií v súvisi s IMC** (23). Pre prevenciu sa najčastejšie odporúčajú nitrofurantoin alebo trimetoprim a samozrejme cieľná profylaktická aplikácia antimikrobiálneho lieku podľa výsledku kultivácie moču (23, 24). Problematika je však samozrejme zložitejšia a je potrebné zvážiť všetky rizikové faktory IMC, ktorých je u staršej populácie v priemere viac ako u mladších jedincov (1, 8, 23, 24).

IMC u detí je spojená s dlhodobou morbiditou (renálne jazvy, proteínúria, hypertenzia, komplikácie v súvisi s neskoršou graviditou a pod.), pričom chronické poškodenie funkcie obličiek bolo neskôr zaznamenané u 5 % postihnutých detí (25, 26). Medzi predisponujúce faktory recidivujúcich IMC patria hlavne vezi-ko ureterálny reflux (VUR), mikčné dysfunkcie (vrátane neurogenného močového mechúra), fimóza a pod. Dôkazy pre ATB profylaxiu u detí s uropatiou nie sú zatiaľ presvedčivé. Avšak dve prospektívne randomizované klinické štúdie, ako aj jedna nedávna metaanalýza ďalších pozorovaní ukázali **významné zníženie rizika recidív IMC, redukciu výskytu febrilných a symptomatických IMC pri použití nepretržitej, dlhodobej profylaxie ATB** (25, 26). Antimikrobiálne lieky odporúčané na ATB profylaxiu IMC v pediatrii ukazujú tab. 3 (25). **Vždy je samozrejme potrebné pátrať a aj chirurgicky odstrániť prípadné vrodené a iné anatomicke príčiny opakovaných IMC.** VUR zvyšuje riziko vzniku a vývoja IMC a jazvenia obličiek najmä v kombinácii s dysfunkciou dolných močových ciest (LUTD – lower urinary tract dysfunction). Je zrejme, že

ATB profylaxia nemusí byť nutná u každého pacienta s refluxom. **Kontinuálna ATB profylaxia je užitočná u detí s VUR III. a IV. stupňa (+ so sprievodnou LUTD) pri prevencii rIMC, ale jej použitie nepreukázalo zníženie/ zastavenie ďalšieho poškodenia obličiek a nesie so sebou riziko zvýšenej antimikrobiálnej rezistencie** (25, 27). Odborná literatúra zatiaľ neposkytuje spoľahlivé informácie o odporúčanej dĺžke profylaktickej aplikácie antimikrobiálnych látok u detí s refluxom, ale po jej ukončení je potrebný aktívny dohľad a kontrola prítomnosti/ neprítomnosti IMC. ATB profylaxia sa nevyžaduje u bezpríznakových detí s nízkym (I. a II.) stupňom VUR. Intravezikálna instilácia gentamicínu alebo neomycínu/ polymyxínu preukázala 58 % zníženie IMC ročne u pacientov s CIC močového mechúra (28). V poslednej dobe sa skúma aj eventuality prínosu probiotík v prevencii rIMC v pediatrickej populácii (25, 29).

Perspektívy do budúcnosti

Diagnóza IMC je v súčasnosti založená na rutínnej 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.

Metagenomické sekvenčovanie (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**. Sekvenčovanie („čítanie“) DNK (kyseliny deoxyribonukleovej) je súhrnný termín pre biochemické metódy, ktorými sa zisťuje poradie nukleových báz (A, C, G, T) v DNK, pričom tieto sekvenčie sú súčasťou dedičnej informácie v bunkových štruktúrach (jadro, mitochondrie a pod.). Existuje síce veľké množstvo metód (využívajúcich najmä elektroforézu) sekvenčovania DNK, ale v poslednej dobe sa do popredia dostáva hlavne pyrosekvenčovanie a ďalšie

metodiky, ktoré nielen zrýchľujú ale aj zlacňujú celý proces. **MGS sa tak stáva nástrojom pri identifikácii baktérií u urologických pacientov u ktorých bol klasický kultivačný nález negatívny**. Zdá sa, že pojem asymptomatickej bakteriúrie (ABU) stráca svoj klinický význam, spochybnená je aj definícia významnej (signifikantnej) bakteriúrie a hlavnou otázkou zostáva, či mikroorganizmy zistené s pomocou MGS sú alebo nie sú schopné rásť. Lekári v klinickej praxi si zvykli na laboratórne nálezy uropatogénov, ako na jasne definovaný zoznam známych mikroorganizmov, ale v súčasnosti sa začínajú detegovať aj skupiny organizmov, ktoré boli predtým nezistené alebo menej časté a neočakávané. Vžíva sa pojem **mikrobióm – ako súhrn mikroorganizmov a ich genetického materiálu**. Katetrizácia močových ciest a opakovaná liečba ATB môžu zmeniť mikrobióm moču, ktorý, zdá sa, hrá dôležitú úlohu pri vývoji IMC napr. u neuourologických pacientov. Predpokladá sa, že **zásahy do mikrobiómu a zvyšovanie jeho rozmanitosti budú nápomocné aj v prevencii IMC** (1, 6, 21). **ATB pôsobia len na živé baktérie a stále chýbajú dôkazy o jednoznačnej eradikácii mikroorganizmov detegovaných sekvenčovaním DNK**. Skutočným potvrdením efektivity MGS by bolo preukázanie zníženia/ zamedzenia vývinu pooperačných IMC a pod. **V súčasnosti MGS ešte nie je pripravené na testovanie moču ako súčasť klinickej starostlivosti v prvej línii**. Hoci klasické kultivačné vyšetrenia zostávajú stále (ešte) základným štandardom pre potvrdenie/ vylúčenie IMC, ale **zlepšená detekcia baktérií novými diagnostickými technológiami bude pravdepodobne ovplyvňovať aj budúcu klasifikáciu IMC**. Výsledky získané pomocou MGS môžu rozšíriť súčasné chápanie rizikových faktorov IMC a stanoviť nové hranice medzi tým, čo je normálne a čo je patologické. **Ďalšie štúdie by mali preskúmať interakcie medzi hosťiteľom a mikroorganizmami zistenými s pomocou MGS a objasniť úlohu nekultivovateľných baktérií u pacientov s klinickou IMC. To umožní ešte lepšie**

prispôbenie ATB liečby a prevencie IMC, čo je kľúčovým cieľom antibiotickej starostlivosti (1, 6, 30, 31).

Aj keď prínosy pri používaní ATB sú zrejme, ich nadmerná a nesprávna aplikácia prispievajú k **rastúcemu problému rezistencie na antimikrobiálne látky** medzi uropatogénnymi baktériami, čo predstavuje vážne ohrozenie verejného zdravia. V dôsledku cestovania 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) včas identifikovať a účinne liečiť IMC a tiež im predchádzať a to ako u dospelých, tak aj v detskej populácii.

Záver

Urologické infekcie sú jednou z najbežnejších diagnóz v klinickej praxi. **Profylaktická aplikácia ATB s preventívnym cieľom je mimoriadne komplikovaná téma**, ktorá si už dnes vyžaduje dostatočné skúsenosti a musí zohľadňovať viacero faktorov (virulenciu vyvolávajúce mikroorganizmu, vlastnosti hosťiteľa, charakter vonkajšieho prostredia, všeobecne narastajúcu rezistenciu na ATB, poznanie a aplikáciu ďalších profylaktických postupov – napr. zmeny v životospráve, vakcinácia a pod.). **Prevenciu IMC nemožno chápať len ako ATB profylaxiu, ale ako súhrn viacerých všeobecných aj špeciálnych neantibiotických opatrení podľa charakteru cieľovej skupiny pacientov**. Napriek novým poznatkom v diagnostike a liečbe IMC, zostáva ich profylaxia stále veľkou výzvou. **Medziodborová spolupráca a ďalšie, prospektívne štúdie s väčším počtom pacientov sú nevyhnutnosťou**.

Čestne prehlasujem, že tento článok je mojim originálnym výtvorom a doteraz som ho nepublikoval a v tejto podobe ho ani v budúcnosti neponúknem na uverejnenie v inom časopise. S pravidlami publikačnej etiky som oboznámený a rešpektujem ich.

LITERATÚRA

1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. EAU guidelines on urological infections. <https://uroweb.org/guidelines>, prístup od 25. 3. 2020.
2. Beerepoot M, Geerlings S, van Haarst E, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a system-

- atic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*; 2013; 190(6): 1981–1989.
3. Kranjčec B, Papeš D, Altarc S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trials. *World J Urol* 2014; 32(1): 79–84.

4. Schaeffer A, Stupp B. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999; 161(1): 207–211.
5. Marenčák J. Antibiotiká ako voľba v prevencii infekcií močových ciest. *Via Practica* 2019; 16(4): 171–176.

6. Magistro G, Stief CH. The urinary tract microbiome: the answer to all our open questions? *Eur Urol Focus* 2019; 5(1): 36–38.
7. Tanner J, Dumville J, Norman G, et al. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; jan 22(1): CD004288. doi: 10.1002/14651858.CD004288.pub3.
8. Mrkobrada M, Ying I, Mokrycke S, et al. CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Can Urol Assoc J* 2015; 9(1–2): 13–22.
9. Lo Ch, Yang S, Hsieh Ch, et al. Effectiveness of prophylactic antibiotics against post – urethroscopic lithotripsy infections: systematic review and meta – analysis. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; 16(4): 415–420.
10. Bonkat G, Wagenlehner F, N 'Dow J, et al. EAU Urological guidelines panel and the EAU Section of infection in urology – European Commission ruling on the indications for use of fluoroquinolones. 3rd June 2019; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>.
11. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R. et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: a systematic review and meta – analysis. *J Urol* 2020; 204: 224–230; <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000814>.
12. Gould C, Umscheid C, Agarwal R, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(4): 319–326.
13. Atkins L, Sallis A, Chadborn T, et al. Reducing catheter – associated urinary tract infections: a systematic review of barriers and facilitators and strategic behavioural analysis of interventions. *Implement Sci* 2020; 15(1): 44. doi: 10.1186/s13012-020-01001-2.
14. Liu L, Jian Z, Li H, et al. Antibiotic prophylaxis after extraction of urinary catheter prevents urinary tract infections: a systematic review and meta – analysis. *Am J Inf Con* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.034>.
15. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. EAU guidelines on neuro-urology. <https://uroweb.org/guidelines>, pristup od 25. 3. 2020.
16. Marenčák J. Infekcie močových ciest u neuro-urologických pacientov. *Lek Listy* 2017; 22(18): 17–20.
17. Pannek J, Pannek S, Wöllner J. Treatment of Complicated Urinary Tract Infections in Individuals with Chronic Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Are Antibiotics Mandatory? *Urol Int* 2018; 100(4): 434–439.
18. Cox L, He C, Bevins J, et al. Gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on intermittent catheterization. *Can Urol Assoc J* 2017; 11(9): 350–354.
19. Huen K, Nik-Ahd F, Chen L, et al. Neomycine polymyxin or gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on clean intermittent catheterization. *J Pediatr Urol*, 2019; 15(178): e1–7.
20. Krebs J, Fleischli S, Stoyanov J, et al. Effects of oral immunomodulation therapy on urinary tract infection in individuals with chronic spinal cord injury – a retrospective cohort study. *Neurol Urodyn* 2019; 38(1): 346–352.
21. Pannek J. Prevention of recurrent urinary tract infections in neurourology. *Eur Urol Foc* 2020; 6(5): 817–819.
22. Pannek J, Pannek-Rademacher S, Jus M, et al. Usefulness of classical homeopathy for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections in individuals with chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction. *J Spinal Cord Med* 2019; 42(3): 453–459.
23. Ahmed A, Davies F, Francis N, et al. Long term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic rfeview and metaanalysis. *BMJ Open* 2017; 7: e015233. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015233.
24. Mody L, Mehta M. Older men may benefit from antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infections. *Age and Ageing* 2019; 48(1): 167–168.
25. Radmayr C, Bogaert G, Dogan H, et al. EAU guidelines on paediatric urology. <https://uroweb.org/guidelines>, pristup od 25. 3. 2020.
26. Delbet J, Lorrot M, Ulinski T. An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children. *Exp Opin on Pharmacotherapy*, 2017; 18(15): 1619–1625.
27. Wang Z, Wehbi E, Alam Y, et al. A reanalysis of the RIVUR trial using a risk classification system. *J Urol* 2018; 199(6): 1608–1614.
28. Johnston A, Wiener J, Purves J. Pediatric neurogenic bladder and bowel dysfunction: will my child ever be out of diapers? *Eur Urol Foc* 2020; 6(5): 838–867.
29. Schwenger E, Tejani A, Loewen P. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; doi: 10.1002/14651858.CD008772.pub2.
30. Magistro G. Urological infections: „The time for change is now“. *Eur Urol Focus* 2019; 5(1): 1.
31. Naber K, Wagenlehner F. Novel antibiotics in the treatment of urinary tract infections. *Eur Urol Focus* 2019; 5(1): 10–12.