

# Prevalence uropatogenů v moči a spektrum jejich rezistence – analýza dat z jednoho pracoviště

Prevalence of uropathogens in urine and their resistance patterns: data analysis from a single centre

Jan Hrbáček<sup>1</sup>, Pavel Čermák<sup>2</sup>, Vítězslav Hanáček<sup>1</sup>,  
Vanda Adamcová<sup>1</sup>, Lucie Bartáková<sup>1</sup>, Roman Zachoval<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Urologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>2</sup>Oddělení klinické mikrobiologie, Thomayerova nemocnice, Praha

Došlo: 25. 8. 2019

Přijato: 20. 11. 2019

## Kontaktní adresa:

MUDr. Jan Hrbáček, Ph.D.

Urologická klinika 3. LF UK

a Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

e-mail: jan.hrbacek@ftn.cz

**Střet zájmů:** Žádný.

**Prohlášení o podpoře:** Podpořeno MZ ČR – RVO („Thomayerova nemocnice – TN, 00064190“). Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization („Thomayer Hospital – TN, 00064190“).

**Hlavní stanovisko práce:** Naše data potvrzují vysokou míru rezistence uropatogenů vůči antibiotikům, která byla dosud pilíři antimikrobiální léčby v urologii.

**Main statement:** Our data confirms a high degree of resistance against antibiotics, which hitherto have been pillars of antibiotic treatment in urology.

## SOUHRN

Hrbáček J, Čermák P, Hanáček V, Adamcová V, Bartáková L, Zachoval R. Prevalence uropatogenů v moči a spektrum jejich rezistence – analýza dat z jednoho pracoviště.

**Cíle:** Rezistence mikroorganismů vůči antibiotikům patří mezi hlavní problémy současné medicíny, včetně oboru urologie. Polyrezistentní bakterie jsou dnes běžné jak v nemocničním prostředí, tak i v populaci. Cílem práce bylo zjistit prevalenci uropatogenních mikroorganismů v močových nálezech na našem pracovišti a spektrum jejich antimikrobiálních rezistencí.

**Materiál a metody:** Z elektronické databáze kulturačních výsledků Oddělení klinické mikrobiologie jsme shromáždili záznamy za rok 2017. Vyhodnotili jsme počty jednotlivých izolátů z moči a porovnávali zastoupení senzitivních a rezistentních forem bakterií v rámci jednotlivých rodů na používaná antibiotika.

**Výsledky:** Od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2017 bylo izolováno 2 036 individuálních uropatogenů. Nejčastějším mikroorganizmem se stala *E. coli* (n = 726; 35,7 %), dále *Enterococcus sp.* (n = 495; 24,3 %) a *Klebsiella sp.* (n = 206; 10,1 %). Až 57 % izolátů *E. coli* bylo rezistentní na ciprofloxacin, 36 % nebylo citlivých na kotrimoxazol. *Klebsiella sp.* byla

rezistentní zejména vůči ciprofloxacinu (58,4 %), přes čtvrtinu izolátů však také na amoxicillin-klavulanát, cefalotin, cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim, kotrimoxazol, ofloxacin, piperacilin-tazobaktam a tetracyklin. Zachytili jsme celkem 155 polyrezistentních bakterií. Většinou šlo o střevní gramnegativní tyče, jejichž rezistence byly podmíněny expresí beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL, n = 108). Žádná z gramnegativních tyček s výjimkou *P. aeruginosa* nebyla rezistentní vůči meropenemu a imipenemu. Nezaznamenali jsme výskyt *S. aureus* nebo *Enterococcus sp.*, které by nebyly citlivé vůči vankomycinu.

**Závěr:** Naše údaje o prevalenci a rezistencích izolovaných mikroorganismů jsou srovnatelné s údaji v zahraniční literatuře a potvrzují vysokou míru rezistence vůči řadě běžně používaných antibiotik.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Infekce močových cest, uropatogenní bakterie, rezistence, antibiotika, ESBL.

## SUMMARY

Hrbáček J, Čermák P, Hanáček V, Adamcová V, Bartáková L, Zchoval R. Prevalence of uropathogens in urine and their resistance spectrum: data analysis from a single centre.

**Introduction:** Antibiotic resistance is a major issues in contemporary health care, including in the speciality of urology. Multi-drug resistant bacteria are now commonplace not just in the hospital environment, but also in the community. The objective of this work was to investigate the prevalence of uropathogens and their resistance patterns in our department.

**Methods:** Data on prevalence and antibiotic resistance of uropathogenic bacteria were extracted from the electronic database for the Department of Urology for the year 2017.

**Results:** A total of 2036 individual uropathogens were detected between 1<sup>st</sup> January and 31<sup>st</sup> December 2017. *E. coli* was the most common (n = 726, 35.7 %), followed by *Enterococcus sp.* (n = 495, 24.3 %) and *Klebsiella sp.* (n = 206, 10.1 %).

A half of *E. Coli* isolates were ciprofloxacin-resistant and 36 % were co-trimoxazol-resistant.

*Klebsiella sp.* were markedly resistant to ciprofloxacin (58.4 %), over a quarter were also resistant to amoxicillin-clavulanate, cefalotin, cefuroxime, cefotaxime, ceftazidime, co-trimoxazole, ofloxacin, piperacillin-tazobactam and tetracycline.

A total of 155 multi-drug resistant pathogens were detected. Most of them belonged among extended-spectrum beta-lactamase (ESBL, n = 108) positive Enterobacteriaceae.

No gram-negative rod except *Pseudomonas aeruginosa* proved resistant to meropenem or imipenem. There was no vancomycin-resistant isolates of *S. aureus* and *Enterococcus sp.* detected.

**Conclusion:** Our data on prevalence and resistance of uropathogenic microorganisms are comparable to those from the literature in our geographic area. They confirm high rates of resistance to many commonly used antimicrobials.

## KEY WORDS

Urinary tract infections, uropathogens, resistance, antibiotics, ESBL.

.....

## ÚVOD

Rezistence mikroorganismů vůči antibiotikům patří mezi hlavní problémy současné medicíny, urologii jako obor nevýjimaje. Po desetiletí byla spektra rezistencí běžných uropatogenních bakterií jako *Escherichia coli* (*E. coli*) nebo *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) stabilní a předvídatelná. V 80. letech minulého století se však mezi gram-negativními (G-) enterobakteriemi rozšířily beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL). ESBL rozkládají peniciliny, cefalosporiny a monobaktamy, ale jsou inhibovány klavulanovou kyselinou. Existuje ještě jiný typ beta-laktamáz, tzv. AmpC beta-laktamázy, které klavulanovou kyselinou inhibovány nejsou. ESBL pozitivní mikroorganismy zpravidla nesou na svých plasmidech geny pro rezistence vůči dalším třídám antibiotik, především fluorochinolonom (1).

Dnes jsou polyrezistentní bakterie (v anglické literatuře označované jako multi-drug resistant – MDR a definované rezistencí vůči alespoň jednomu zástupci ve třech a více třídách antimikrobiálních léčiv) běžné nejen v nemocničním prostředí, ale i v populaci. Vzhledem k dosud výborné účinnosti karbapenemů proti MDR mikroorganismům stoupá celosvětově jejich spotřeba, především v rozvojových zemích. To již vedlo k výskytu Enterobacteriaceae vybavených karbapenemázami (CRE), které představují skutečnou hrozbu: sepse s bakteriemií vyvolané CRE vykazují 50% mortalitu (1).

V rámci racionální empirické léčby je třeba znát lokální spektrum rezistencí, jak ostatně uvádějí i doporučení EAU (2), ne každé pracoviště však taková data sbírá a vyhodnocuje. Cílem naší práce bylo zjistit prevalenci a spektrum rezistencí uropatogenních agens v daném časovém okamžiku v populaci urologických pacientů v rámci jednoho pracoviště a zjistit podíl MDR bakterií mezi všemi pozitivními nálezy. V české odborné literatuře není mnoho publikací, které se tímto tématem zabývají.

## MATERIÁL A METODY

Z elektronické databáze kultivačních výsledků Oddělení klinické mikrobiologie ukládaných v programu Envis LIMS v. 17.006.21 (DS Soft Olomouc) jsme shromáždili záznamy týkající se urologické kliniky v období 1. 1. 2017 až 31. 12. 2017. Jednalo se o 8 050 individuálních odběrů, z nichž jsme postupně vyloučili irelevantní vzorky (výtěry z tělních dutin, kultivaci stolice včetně *C. difficile*, ambulantní kultivace ejakulátu, stěry z ran atp.) a nehodnotitelné nebo neprůkazné závěry („suspektní fekální kontaminace“, „viridující streptokoky“, „kolibacilární tyče“). Ostatní výsledky jsme vyhodnotili z hlediska výsledného bakteriálního izolátu, typu materiálu (spontánní moč, cévkovaná moč, moč z nefrostomie nebo permanentního močového katétru) a odesílající organizační jednotky (ambulance anebo standardní lůžkové oddělení a JIP).

Poté jsme porovnávali zastoupení senzitivních a rezistentních izolátů na jednotlivá antibiotika.

**Tab. 1.** Prevalence jednotlivých bakteriálních rodů a druhů ve sledovaném období (počet a procentuální zastoupení) včetně podílu multirezistentních (MDR) forem. Sporadické kmeny ( $n < 10$ ) nejsou uvedeny.

\*z toho *E. coli haemolytica*  $n = 227$

\*\*z toho *P. mirabilis*  $n = 92$ , *P. vulgaris*  $n = 6$

**Tab. 1.** Uropathogenic bacteria prevalence in the study period (number and rate) including multi-drug resistant (MDR) strains. Pathogens of less than 10 isolates are not listed.

\**E. coli haemolytica*  $n = 227$

\*\**P. mirabilis*  $n = 92$ , *P. vulgaris*  $n = 6$

Patogen	n	%	n MDR	% MDR
<i>E. coli</i> *	726	35,7	36	5,0
<i>Enterococcus sp.</i>	495	24,3	0	0,0
<i>Klebsiella sp.</i>	206	10,1	74	35,9
<i>St. koaguláza negativní</i>	70	3,4	0	0,0
<i>St. agalactiae</i>	68	3,3	0	0,0
<i>Proteus sp.**</i>	130	6,4	4	3,1
<i>P. aeruginosa</i>	80	3,9	0	0,0
<i>S. aureus</i>	54	2,7	9	16,7
<i>Candida sp.</i>	47	2,3	0	0,0
<i>Enterobacter sp.</i>	39	1,9	15	38,5
<i>St. viridans</i>	28	1,4	0	0,0
<i>Corynebacterium sp.</i>	19	0,9	0	0,0
<i>Morganella morganii</i>	20	1,0	10	50,0
<i>S. saprophyticus</i>	11	0,5	0	0,0
<i>Acinetobacter sp.</i>	10	0,5	0	0,0

Intermediární výsledky citlivosti jsme pro účely naší analýzy považovali za rezistentní.

## VÝSLEDKY

V období 1. 1. 2017 až 31. 12. 2017 bylo z našeho pracoviště odesláno celkem 8 050 individuálních odběrů (55,7 % z ambulance a 44,3 % z lůžkových stanic – standardního oddělení a JIP) od celkem 2 998 pacientů. Po vyloučení irelevantních odběrů (viz výše) a odstranění duplicitních vzorků (patogen získaný od jednoho pacienta z různých odběrů s identickým antibiogramem dle diskové citlivosti a minimálních inhibičních koncentrací, pokud byly testovány) jsme dále hodnotili 2 036 pozitivních

**Tab. 2 a, 2 b.** Podíl rezistentních izolátů hlavních uropatogenů na jednotlivá antibiotika v procentech. AMC – amoxicillin-klavulanát, AMI – amikacin, AMP – ampicilin, CIP – ciprofloxacin, CLT – cefalotin, COT – cotrimoxazol, CRX – cefuroxim, CTX – cefotaxim, CTZ – ceftazidim, FUR – nitrofurantoin, GEN – gentamicin, IMI – imipenem, MER – meropenem, OFL – ofloxacin, PPT – piperacillin-tazobaktam, TET – tetracyklin, BAC – bacitracin, CLI – klindamycin, ERY – erytromycin, OXA – oxacillin, TEI – teikoplanin, VAN – vankomycin

**Tab. 2 a, 2 b.** Rate (%) of resistant isolates to specific antimicrobial substances. AMC – amoxicillin-clavulanate, AMI – amikacin, AMP – ampicilin, CIP – ciprofloxacin, CLT – cefalotin, COT – cotrimoxazol, CRX – cefuroxime, CTX – cefotaxime, CTZ – ceftazidime, FUR – nitrofurantoin, GEN – gentamicin, IMI – imipenem, MER – meropenem, OFL – ofloxacin, PPT – piperacillin-tazobactam, TET – tetracyclin, BAC – bacitracin, CLI – clindamycin, ERY – erytromycin, OXA – oxacillin, TEI – teicoplanin, VAN – vancomycin

a.		AMC	AMI	AMP	CIP	CLT	COT	CRX	CTX	CTZ	FUR	GEN	IMI	MER	OFL	PPT	TET
E. coli	Celkem	9,6	1,1	51,3	48,9	20,1	35,9	6,1	5,6	4,8	2,3	6,3	0,0	0,0	23,3	13,5	29,1
	Lůžka	8,5	0,0	57,3	43,6	21,9	41,7	7,3	6,3	5,3	1,4	5,2	0,0	0,0	31,3	9,1	37,6
	Ambulance	10,0	2,9	49,3	57,1	19,5	33,9	5,7	5,3	4,6	2,5	6,7	0,0	0,0	20,6	20,6	26,2
Klebsiella sp.	Celkem	37,4	1,3	100,0	58,4	37,3	42,9	29,2	27,7	30,1	78,9	23,8	0,0	0,0	27,4	55,7	26,4
	Lůžka	47,5	0,0	100,0	59,5	42,9	48,4	33,9	32,3	33,9	66,7	35,5	0,0	0,0	35,5	56,4	33,9
	Ambulance	31,7	2,5	100,0	57,5	34,0	39,6	26,4	25,0	27,7	84,6	17,0	0,0	0,0	22,6	55,0	22,1
Proteus	Celkem	6,7	4,0	50,0	64,0	11,8	64,5	10,5	4,0	0,0	100,0	22,4	0,0	0,0	39,5	0,0	100,0
	Lůžka	11,5	0,0	53,8	66,7	15,4	61,5	11,5	7,7	0,0	100,0	26,9	0,0	0,0	42,3	0,0	100,0
	Ambulance	4,1	7,7	48,0	61,5	10,0	66,0	10,0	2,0	0,0	100,0	20,0	0,0	0,0	38,0	0,0	100,0
P. aeruginosa	Celkem		1,4		23,9					11,1		16,7	13,3	23,2		19,6	
	Lůžka		0,0		27,3					15,2		21,2	18,2	30,0		23,3	
	Ambulance		2,6		21,1					7,7		12,8	8,7	15,4		15,4	
Enterobacter	Celkem	100,0	4,0	100,0	36,0	100,0	25,0	80,0	21,1	15,8	100,0	7,5	0,0	0,0	20,0	32,0	28,9
	Lůžka	100,0	7,1	100,0	42,9	100,0	46,7	73,3	35,7	28,6		13,3	0,0	0,0	40,0	35,7	61,5
	Ambulance	100,0	0,0	100,0	27,3	100,0	12,0	84,0	12,5	8,3	100,0	4,0	0,0	0,0	8,0	27,3	12,0

b.		AMC	BAC	AMP	CIP	CLI	COT	CRX	ERY	FUR	GEN	OXA	TEI	TET	VAN
S. aureus	Celkem	9,6	2,0		17,3	17,3	0,0	9,6	26,9		11,5	9,4		3,8	0,0
	Lůžka	7,1	7,1		7,1	28,6	0,0	7,1	28,6		7,1	7,1		0,0	0,0
	Ambulance	10,5	0,0		21,1	13,2	0,0	10,5	26,3		13,2	10,3		5,3	0,0
Enterococcus sp.	Celkem			5,8						0,4			0,0	71,9	0,0
	Lůžka			16,0						0,0			0,0	77,3	0,0
	Ambulance			1,9						0,5			0,0	60,0	0,0

kultivačních náleží z moči. Z toho 1 533 (75,3 %) byly odběry středního proudu spontánní moči, 321 (15,8 %) odběry z permanentního močového katétru nebo epicystostomie a zbytek tvořily vzorky odebrané z nefrostomického drénu (n = 96), urostomie (n = 24), ureterálního katétru (n = 3) a jednorázově vycévkované odběry (n = 43). U zbývajících

16 vzorků se přesný způsob odběru nepodařilo zpětně dopátrat.

Nejčastěji izolovaným patogenem se stala *E. coli* (n = 726, tj. 35,7 %) včetně poddruhu *E. coli haemolytica* (n = 227). Na druhém místě se umístil *Enterococcus sp.* s 495 izoláty (24,3 %) a třetí skončila *Klebsiella sp.* s 206 (10,1 %) záchyty. Za hodnocené

období jsme zachytili celkem 155 MDR bakterií. Většinou se jednalo o střevní G-tyče, jejichž rezistence byly podmíněny expresí beta-laktamázy s rozšířeným spektrem ESBL (n = 108). Přehled nejčastěji izolovaných mikroorganismů včetně zastoupení MDR forem uvádí tabulka 1. Ze sporadických kmenů (méně než deset izolátů za sledované období) měly významný podíl (33–100 %) MDR formy bakterií *Hafnia alvei*, *Stenotrophomonas maltophilia* a *Serratia sp.*

Pro nejčastější G- a relevantní gram-pozitivní (G+) bakterie jsme shrnuli spektrum citlivostí a rezistence na běžně používaná antibiotika. Polovina izolátů *E. coli* se ukázala rezistentní na ciprofloxacín (v ambulantní sféře až 57,1 %), třetina *E. coli* není citlivá na kotrimoxazol. Naopak dobrou citlivost si zachovává vůči amoxicillin-klavulanátu, cefalosporinům II. a III. generace a (na rozdíl od všech ostatních enterobakterií) také vůči nitrofurantoinu.

V rámci rodu *Klebsiella* opět vyniká rezistence vůči ciprofloxacínu (58,4 %), ale více než čtvrtina izolátů k tomu byla rezistentní na amoxicillin-klavulanát, cefalotin, cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim, kotrimoxazol, ofloxacin, piperacilin-tazobaktam a tetracyklin. *Proteus sp.* vykazuje podobný profil citlivosti jako *E. coli* s výjimkou nitrofurantoinu, na který je přirozeně rezistentní. *Enterobacter sp.* je kromě karbapenemů dobře citlivý na aminoglykosidy, rezistence vůči všem ostatním popisovaným antibiotikům přesahují v našem souboru 20 %. Vůči amikacinu jsou enterobakterie obecně citlivější (rezistence méně než 5 %) než ke gentamicinu.

Žádná z gramnegativních tyček s výjimkou *P. aeruginosa* nebyla rezistentní vůči meropenemu a imipenemu. Stejně tak nebyl zaznamenán výskyt *S. aureus* nebo *Enterococcus sp.*, které by nebyly citlivé na vankomycin. Kompletní přehled antimikrobiálních rezistencí G- patogenů uvádí tabulka 2a, pro G+ mikroby tabulka 2b.

## DISKUZE

Když v létě roku 1928 odjíždí Alexander Fleming, mikrobiolog St. Mary's Hospital v centrálním Londýně, na dovolenou a na laboratorním stole zapomene Petriho misku s koloniemi stafylokoků, navždy tím

přepisuje dějiny medicíny. Nezavře ani okno, a tak v následujících dnech mohou do místnosti vlétnout spory plísně, později pojmenované *Penicillium notatum*, ze sousední laboratoře a kontaminovat jeho kolonie mikroorganismů. Po návratu si Fleming všimá neobvyklého vzhledu svých bakterií a jedna z příštích Nobelových cen má svého majitele (3).

Předkládaný přehled prevalence uropatogenních bakterií a spektra jejich rezistencí je jedním z mála v české odborné literatuře. Naplňuje doporučení guidelines EAU o tom, že urologové by měli znát lokální spektrum rezistencí a dle nich indikovat empirickou antimikrobiální léčbu. Prokázali jsme vysokou míru rezistence mikroorganismů vůči fluorochinolonom a kotrimoxazolu, antibiotikům dosud patřícím mezi pilíře empirické léčby uroinfekcí u ambulantních pacientů. Příznivý je fakt, že jsme (s výjimkou *P. aeruginosa*) nezaznamenali případ G-enterobakterie rezistentní vůči karbapenemům ani G+koků odolných k vankomycinu.

*E. coli* zastupuje 35 % všech bakteriálních izolátů ze sledovaného období. Rezistence k ciprofloxacínu u ambulantních pacientů na úrovni 57,1 % dokazuje nevhodnost jeho dalšího širokého používání. Bez ohledu na uvedená data je na tomto místě třeba připomenout právně závazné nařízení Evropské komise z 11. března 2019 zakazující používání fluorochinolonů v řadě dosud uznávaných indikací. Od nynějška **se nemají fluorochinolony používat** pro léčbu sepse, prevenci recidivujících uroinfekcí, ale ani **jako profylaxe endourologických operačních výkonů a transrektální biopsie prostaty**. (Naopak trvá indikace k léčbě bakteriální prostatitidy a komplikovaných uroinfekcí.) (23)

Dle studie z Basileje (Švýcarsko) jsou *E. coli* urologických pacientů výrazně častěji rezistentní k ciprofloxacínu než u vzorků z jiných oddělení (4), což snad souvisí s dosavadní oblibou fluorochinolonů při empirické léčbě i profylaxi v urologii. O mnoho lépe na tom není ani kotrimoxazol, vůči němuž bylo rezistentních 42 % hospitalizačních a 34 % ambulantních izolátů *E. coli* – podobně jako v nedávné studii z Fakultní nemocnice v Hradci Králové (5). MDR kmeny (ESBL nebo AmpC) *E. coli* představovaly 5,0 %, což je podobná proporce jako v sousedním Maďarsku (6) i v rozsáhlé britské

studii (7). Ta dospěla dále k závěru, že ESBL pozitivní *E. coli* si zachovávají citlivost ke karbapenemům a amikacinu (ne však nutně gentamicinu), což potvrzují i naše data. Britská studie také doporučuje nekomplikované IMC způsobené *E. coli* produkující ESBL léčit nitrofurantoinem, avšak v naší populaci je přibližně polovina ESBL pozitivních *E. coli* na nitrofurantoin rezistentní.

*Klebsiella sp.* představuje 10 % všech izolátů a je druhou nejčastější G- střevní tyčkou. V případě rezistencí vůči ciprofloxacinu a kotrimoxazolu replikuje tristní situaci u *E. coli*, k čemuž navíc přidává 27–37% míru rezistence k cefalosporinům II. a III. generace. *Klebsiella* je také mikrobem s nejvyšším podílem MDR forem (35,9 %). Identický podíl MDR *Klebsiella sp.* uvádí autoři z Hradce Králové i z Budapešti (5, 6), zmiňovaná britská studie hlásí 13,3 % ESBL pozitivních izolátů *Klebsiella sp.* (7). *Klebsiella* je rodem, u nějž se nejčastěji vyskytují ESBL pozitivní izoláty nejen v našem souboru, ale v geograficky vzdálenějších lokalitách (8). *Klebsiellové* sepse také patří k nejzávažnějším a správně zvolená empirická terapie může pacientovi zachránit život: neadekvátní iniciační léčba má za následek dvojnásobnou mortalitu, než když se empiricky nasadí správná antibiotika (tzn. karbapenemy) (9).

Za povšimnutí stojí závěr vícerých studií, že i proti *E. coli* a *Klebsiella sp.*, které produkují ESBL, si velmi dobrou účinnost udržují běžně dostupná a levná antibiotika nitrofurantoin a fosfomycin (4, 5, 8, 10, 11). Naše data však dobrou účinnost nitrofurantoinu na ESBL produkující *E. coli* nedokládají. Další méně obvyklou možností empirické léčby močových infekcí způsobených *E. coli* a *Klebsiella sp.* může být beta-laktamové antibiotikum temocilin, jehož nevýhodou je ale výhradně intravenózní podání, vysoká cena a alergický potenciál typický pro beta-laktamy (12). V České republice stejně jako ve většině zemí EU není registrován. Jako alternativa ke karbapenemům také může posloužit kombinovaný preparát ceftolozan/tazobaktam, což je protipseudomonádový cefalosporin potencovaný inhibitorem beta-laktamázy odolávajícím většině beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (13).

V případě *Proteus sp.* (6,4 % všech izolátů) opět konstatujeme markantní (> 60%) rezistenci vůči

ciprofloxacinu i kotrimoxazolu. To kontrastuje s údaji z Maďarska, kde rezistence vůči *Proteus* klesla mezi léty 2008 a 2015 z 50 % na 10 % (6). Takový trend dokazuje, že vývoj antibiotických rezistencí může probíhat oběma směry – horšit se i zlepšovat. Obecně však platí, že jakmile se rezistence v mikrobiální populaci jednou ustaví, je obtížné se jí zbavit (14). *Proteus* je přirozeně rezistentní vůči nitrofurantoinu, ale empiricky má dobré vyhlídky na léčbu amoxicillin-klavulanát, cefalosporiny III. generace a amikacin (avšak nikoli gentamicin).

*P. aeruginosa* je jediným patogenem v našem přehledu, který vykazuje rezistenci vůči karbapenemům (13 % k imipenemu a 23 % vůči meropenemu), obdobně jako v maďarské studii. Její autoři udávají analogicky k situaci s *Proteem* pokles rezistence *P. aeruginosa* na ciprofloxacin mezi lety 2004 a 2015 z 38 % na 13 % (6). Zde se však může jednat o chybu malých čísel, protože roční incidence izolátů *P. aeruginosa* byly v citované studii nízké. Pseudomonády v naší populaci byly ve 20 % případů rezistentní i na protipseudomonádový penicilin piperacilin/tazobaktam, podobně jako udávají autoři italské studie v letech 2009–2011. Italové také stejně jako my uvádějí shodnou míru rezistence *P. aeruginosa* na karbapenemy (11). Rezistence *P. aeruginosa* v našem souboru vůči piperacilin/tazobaktamu, gentamicinu a karbapenemům se také velmi blížila údajům z nedávné observační španělské studie (15). Naopak výrazně horší profily rezistence vykazovalo 118 kmenů *P. aeruginosa* v souboru z brněnské fakultní nemocnice (16), a to i přes nižší podíl vzorků moči z permanentně zavedených močových katétrů a nižší podíl vzorků od hospitalizovaných nemocných ve srovnání s námi popisovaným souborem. Dle našich dat je sázkou na jistotu při volbě empirické léčby pseudomonádové infekce amikacin. Ten poskytlé výborné krytí také v případě *Enterobacter sp.*, na nějž účinkuje i gentamicin a oba karbapenemy.

Enterokoky jsou nejrelevantnějším původcem uroinfekcí mezi G+ bakteriemi a v našem souboru představují 24 % všech izolátů. Budapešťská studie udává v r. 2015 28% podíl *E. faecalis*

na etiologii IMC (6). Nezaznamenali jsme žádný případ vankomycin-rezistentního enterokoka (VRE) a velmi nízká je jejich rezistence k nitrofurantoinu. Autoři britské studie z Cambridge přitom udávají stabilní 10% incidenci VRE mezi lety 2005–2014 a vzestup rezistence k nitrofurantoinu až na 40 %! (17).

Dle dostupných informací patří *Enterococcus sp.* k nejčastěji nalézaným bakteriím u pacientů s nefrostomií (spolu s *P. aeruginosa*) nebo JJ-stenty a permanentními močovými katétry (spolu s *E. coli*) (18). V našem souboru byl u pacientů s nefrostomií nejčastějším nálezem *Enterococcus sp.* (n = 18; 18,8 %) a u nemocných s močovým katétrem *E. coli* (n = 83; 26,0 %), následovaná *Enterococcus sp.* (n = 57; 17,9 %). Za pozornost stojí recentní zprávy, že asymptomatická bakteriurie je nejen neškodná, ale navíc působí i protektivně vůči symptomatickým epizodám uroinfekce; *E. faecalis* se uvádí jako obzvláště „výhodný“ symbiont (19). Aktuálním doporučením je asymptomatickou bakteriurii neléčit, ani nediagnostikovat (těhotné ženy a pacienti před endoskopickými urologickými operačními výkony zůstávají výjimkou z pravidla).

Výskyt MRSA je celosvětově dosti variabilní stejně jako v případě ostatních MDR patogenů. Podle rakouské studie je *S. aureus* včetně MRSA málo častým původcem IMC nebo asymptomatické bakteriurie (0,8–1,4 %) (20), přičemž výskyt MRSA souvisí s širokým používáním antibiotik a špatnou hygienou v nemocnicích. Od roku 2005 začal v USA a Evropě (s výjimkou České republiky) klesat. Ve Velké Británii poklesl výskyt MRSA v nemocnicích po zavedení celoplošných programů k redukci nozokomiálních nákaz (přísná hygiena rukou, bariérové pomůcky, jednorázový materiál) o 80 % (21). Oproti tomu byl *S. aureus* nejčastějším G+ původcem bakteriemie v rámci nefro-urologické nemocnice v indickém státě Gudžarát; v 71 % případů se jednalo o MRSA (22)!

Předkládaná práce je naplněním doporučených postupů Evropské urologické společnosti o sledování lokálního spektra rezistencí uropatogenů a vedení empirické léčby uroinfekcí dle

místních podmínek. Jejím nedostatkem (který je však společný pro všechny práce tohoto typu) je fakt, že řada ambulantních pacientů s nekomplikovanou IMC bez indikace ke kultivačnímu vyšetření moči dobře zareaguje na iniciální antibiototerapii. Kdyby se tyto případy zahrnuly do analýzy antimikrobiálních rezistencí, byly by její závěry patrně o něco příznivější. Je také pravdou, že článek zachycuje snímek antimikrobiálních nálezů a spektra jejich rezistencí v daném časovém okamžiku a neukazuje tak trendy vývoje. Monitoraci profilů antimikrobiálních rezistencí se však hodláme nadále věnovat a věříme, že jiná pracoviště našeho oboru se vydají stejným směrem.

Zbývá dodat, že nelze dostatečně docenit význam konzultací léčby problematických případů (infekce MDR bakteriemi, urosepse, pacienti s chronickou renální nebo jaterní insuficiencí, imunosupresí apod.) s antibiotickým centrem, respektive mikrobiologickou laboratoří dané nemocnice. Zejména u MDR organizmů se citlivosti in vitro nemusejí shodovat s účinkem in vivo a není v silách odborníků operačního oboru všechny tyto nuance brát v potaz.

## ZÁVĚR

Zjištěná prevalence jednotlivých uropatogenních bakterií je srovnatelná s literárními údaji z naší geografické oblasti. Potvrdili jsme vysokou míru rezistence vůči antimikrobiálním lékům, které se na urologických pracovištích běžně používají. Nejčastěji izolovaným patogenem byla *E. coli* (n = 726; 35,7 %), dále *Enterococcus sp.* (n = 495; 24,3 %) a *Klebsiella sp.* (n = 206; 10,1 %). Až 57 % izolátů *E. coli* bylo rezistentních na ciprofloxacin. *Klebsiella sp.* byla rezistentní zejména vůči ciprofloxacinu (58,4 %), ale také na amoxicillin-klavulanát, piperacilin-tazobaktam a cefalosporiny II. i III. generace.

## Poděkování

PharmDr. Aleně Linhartové za revizi textu z hlediska uvedených farmakologických informací.

**LITERATURA**

1. **Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, et al.** The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol.* 2015; 12(10): 570–584.
2. **Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al.** EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2017.
3. **Le Fanu J.** The Rise and Fall of Modern Medicine. Hachette, Londýn 2011; 13–20. ISBN 978-0-349-12375-2.
4. **Bonkat G, Müller G, Braissant O, et al.** Increasing prevalence of ciprofloxacin resistance in extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates. *World J Urol.* 2013; 31(6): 1427–1432.
5. **Fajfr M, Louda M, Paterová P, et al.** The susceptibility to fosfomycin of Gram-negative bacteria isolates from urinary tract infection in the Czech Republic: data from a unicentric study. *BMC Urol.* 2017; 26; 17(1): 33.
6. **Magyar A, Köves B, Nagy K, et al.** Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens between 2004 and 2015 in a tertiary care hospital in Hungary. *J Med Microbiol.* 2017; 66(6): 788–797.
7. **Toner L, Papa N, Aliyu SH, et al.** Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital urinary tract infections: incidence and antibiotic susceptibility profile over 9 years. *World J Urol.* 2016; 34(7): 1031–1037.
8. **Sbiti M, Lahmadi K, Louzi L.** Epidemiological profile of uropathogenic enterobacteria producing extended spectrum beta-lactamases]. *Pan Afr Med J.* 2017; 13: 28–29.
9. **Girometti N, Lewis RE, Giannella M, et al.** Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(17): 298–309.
10. **Cho YH, Jung SI, Chung HS, et al.** Antimicrobial susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in health care-associated urinary tract infection: focus on susceptibility to fosfomycin. *Int Urol Nephrol.* 2015; 47(7): 1059–1066.
11. **Concia E, Azzini AM.** Aetiology and antibiotic resistance issues regarding urological procedures. *J Chemother.* 2014; 26Suppl 1: S14–23.
12. **Vallée M, Bruyère F, Roblot F, Brureau L.** Temocillin and urinary tract infections. *Prog Urol.* 2017; 27(12): 609–617.
13. **Wagenlehner FM, Alidjanov JF.** Efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of ceftolozane + tazobactam in the treatment of complicated urinary tract infections. *Expert Opin Drug MetabToxicol.* 2016; 12(8): 959–966.
14. **Stapleton PJ, Landon DJ, McWade R, et al.** Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates and comparison with antibiotic consumption data over 10 years, 2005–2014. *Ir J Med Sci.* 2017; 186(3): 733–741.
15. **Jiménez-Alcaide E, Medina-Polo J, García-González L, et al.** Healthcare-associated urinary tract infections in patients with a urinary catheter: Risk factors, microbiological characteristics and patterns of antibiotic resistance]. *Arch Esp Urol.* 2015; 68(6): 541–550.
16. **Černohorská L, Sláviková P.** Pseudomonas aeruginosa, její rezistence k vybraným antibiotikům a tvorba biofilmu u kmenů izolovaných od pacientůs infekcí močových cest. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2009; 58(4): 154–157.
17. **Toner L, Papa N, Aliyu SH, et al.** Vancomycin resistant enterococci in urine cultures: Antibiotic susceptibility trends over a decade at a tertiary hospital in the United Kingdom. *Investig Clin Urol.* 2016; 57(2): 129–134.
18. **Lara-Isla A, Medina-Polo J, Alonso-Isa M, et al.** Urinary Infections in Patients with Catheters in the Upper Urinary Tract: Microbiological Study. *Urol Int.* 2017; 98(4): 442–448.
19. **Cai T, Mazzoli S, Lanzafame P et al.** Asymptomatic bacteriuria in Clinical Urological Practice: Preoperative Control of Bacteriuria and Management of Recurrent UTI. *Pathogens* 2016; 5: 4. doi: 10.3390/pathogens5010004.
20. **Routh JC, Alt AL, Ashley RA, Kramer SA, Boyce TG.** Increasing prevalence and associated risk factors for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteriuria. *J Urol.* 2009; 181(4): 1694–1698.



21. Heidler S, Asboth F, Mert C, Madersbacher S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in an Austrian urological department: 10 years experience covering 95161 patients. *World J Urol.* 2013; 31(3): 559–563.
22. Gohel K, Jojera A, Soni S, et al. Bacteriological profile and drug resistance patterns of blood culture isolates in a tertiary care nephrourology teaching institute. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 153747.
23. Dopis členů panelu doporučených postupů EAU pro léčbu uroinfekcí, dostupné z: <http://www.cus.cz/wp-content/uploads/2019/06/Communication-letter-fluoroquinolones.pdf>.