

# Možnosti laboratórnej diagnostiky *Neisseria gonorrhoeae* a jej aktuálna rezistencia proti antibiotikám

RNDr. Peter Pavlík

HPL, spol. s r. o., Bratislava

Kvapavka je druhá najčastejšie sexuálne prenosná infekcia. Cefalosporíny tretej generácie ostali ako jedinou možnosťou pre empirickú liečbu gonorey. Dôležitá je dôsledná diagnostika a zároveň správne zvolená terapia, aby sa zabránilo zvyšovaniu rezistencie. V roku 2014 sme zaznamenali 2,7 % rezistentných kmeňov proti cefixímu. Penicilínové, chinolónové a tetracyklínové antibiotiká sa vo veľkej miere na Slovensku používajú v empirickej terapii gonokokových infekcií aj napriek ich vysokej rezistencii.

**Kľúčové slová:** *Neisseria gonorrhoeae*, gonorea, kvapavka, rezistencia.

**The options for laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and the current situation of antimicrobial resistance.**

Gonorrhoea is the second most common bacterial sexually transmitted infection. Third-generation cephalosporins are the last remaining options for first-line treatment of gonorrhoea. Consistent diagnosis and a suitable therapeutic option are necessary to prevent increasing resistance. In 2014, cefixime resistant isolates were detected in 2.7 % cases. In Slovakia, penicillin, tetracycline and quinolone antibiotics are widely used in the first-line therapy of gonococcal infections in spite of their high resistance.

**Key words:** *Neisseria gonorrhoeae*, gonorrhoea, antimicrobial resistance.

NewsLab, 2015; roč. 2(1): 42–44

## Kvapavka – gonorea

Gonorea je po chlamýdiových infekciách druhé najčastejšie diagnostikované pohlavne prenosné ochorenie. Vyvoláva ju gram-negatívny diplokok *Neisseria gonorrhoeae*, ktorý adheruje a preniká do sliznice, kde vyvoláva zápal. Táto infekcia je obyčajne ľahko liečiteľná a v prípade úspešnej liečby nezanecháva trvalé následky. Liečba sa stala problematickou po objavení sa a následnom zvýšení rezistencie na používané antibiotiká, preto treba venovať pozornosť dôkladnej laboratórnej diagnostike a správne zvolenej liečbe.

## Klinické príznaky

K prenosu kvapavky dochádza takmer výlučne prostredníctvom sexuálneho styku, preto najčastejšie postihuje močovo-pohlavné orgány. U mužov sa gonorea prejavuje typickým hnisavým výtokom z močovej rúry, bielej až žltej farby a rezaním alebo pálením pri močení. U žien hlienovitým až hnisavým výtokom z pošvy, bolesťou v podbruší a pri pohlavnom styku. Bezpríznakový priebeh infekcie sa udáva u 10 % mužov a 50 % žien. Neliečené alebo nesprávne liečené ochorenie môže prejsť do chronického štádia. U žien môže postupujúca infekcia zasiahnuť Bartolinio žľazu a orgány malej panvy (PID). U mužov sa chronická infekcia prejaví najčastejšie zápalom nadsemenníkov (epididimitis). U oboch pohlaví v prípade zanedbanej liečby môže prísť až k systémovej infekcii, ktorá sa prejavuje polyartralgiou, tenosynovitídou a dermatitídou. Zriedkavo sa systémová infekcia môže prejaviť sepsou, endokarditídou alebo meningitídou. K prenosu infekcie z chorej matky do oka novorodenca môže prísť pri pôrode. Očná forma sa vyskytuje i u dospelého človeka pri nedostatočnej osobnej hygiene autoinfekciou z genitálnej oblasti. Zriedkavé

nebývajú ani faryngeálne a rektálne infekcie v závislosti od sexuálnych praktík používaných postihnutou osobou. Majú nešpecifické príznaky, ktorými sú: podráždená sliznica, bolesť hrdla, svrbenie alebo bolesť v konečníku. Vo väčšine prípadov extragenitálnych infekcií sa na ne nemyslí a ostávajú nediagnostikované. Takíto pacienti sú rezervoárom na ďalšie šírenie infekcie (1, 2).

## Diagnostika

### Mikroskopické a kultivačné vyšetrenie

Kultivačné vyšetrenie zostáva štandardným postupom v diagnostike kvapavky. Vhodné je hlavne v akútnom štádiu infekcie. Dokazuje prítomnosť životaschopných baktérií. Toto vyšetrenie môže byť falošne negatívne v prípade predchádzajúcej antibiotickej terapie. Vzorky sa kultivujú na selektívnej pôde v atmosfére so zvýšenou koncentráciou CO<sub>2</sub>. Izolované kmene sú ďalej identifikované diagnostickými testami. Výhodou tejto metódy je možnosť stanovenia citlivosti na antibiotiká, čo má význam pre správnu voľbu liečby, vzhľadom na zvyšujúcu sa rezistenciu. Súčasťou kultivačného vyšetrenia je aj mikroskopické vyšetrenie, ktoré je rýchle a v prípade pozitívneho nálezu už v deň prijatia vzorky umožňuje predbežne diagnostikovať gonokokovú infekciu na základe prítomnosti leukocytov a gramnegatívnych diplokokov v typickom mikroskopickom obraze.

### Dôkaz DNA *Neisseria gonorrhoeae* metódou PCR

Najmodernejšie sú molekulárno-biologické diagnostické metódy, ktoré dokazujú prítomnosť DNA gonokokov vo vzorke. Výhodou PCR vyšetrenia je jeho vysoká senzitivita. Deteguje aj mŕtve alebo málo vitálne

baktérie, ktoré by kultivačné vyšetrenie nedokázalo. V prípade pozitívneho nálezu je vhodné doplniť kultivačné vyšetrenie a stanoviť citlivosť na antibiotiká. Výhodou tejto metódy je aj možnosť súčasne vyšetriť prítomnosť DNA *Chlamydia trachomatis* spolu s DNA *Neisseria gonorrhoeae* z jednej vzorky. Limitujúcim faktorom môže byť v prípade vzoriek z faryngu alebo rekta falošná pozitivita, pretože nie je vylúčená skřížená reakcia s DNA komenzálnych neisérií prítomných v hrdle. V tomto prípade je preto potrebné potvrdiť pozitívny nález kultivačným vyšetrením, prípadne inou molekulárno-biologickou metódou.

### Odber materiálu

Na kultivačné vyšetrenie je vhodným materiálom u mužov výter z uretry a ejakulát. U žien výter z cervixu alebo pošvy. Pri podozrení na kvapavku je vhodné odobrať aj výter z tonzíl alebo z rekta, podľa sexuálnych praktík pacienta. V prípade očnej infekcie sa odoberá ster z očnej spojovky. Tampóny musia byť vložené do transportnej pôdy a v období transportu uchovávané pri izbovej teplote, pretože gonokoky sú citlivé na vonkajšie prostredie a zmenu teploty. Na žiadanke je potrebné vyznačiť požadované kultivačné vyšetrenie na *Neisseria gonorrhoeae*. V prípade potreby je možné odobrať tekuté materiály ako hnis, punktát, krv na hemokultúru alebo likvor.

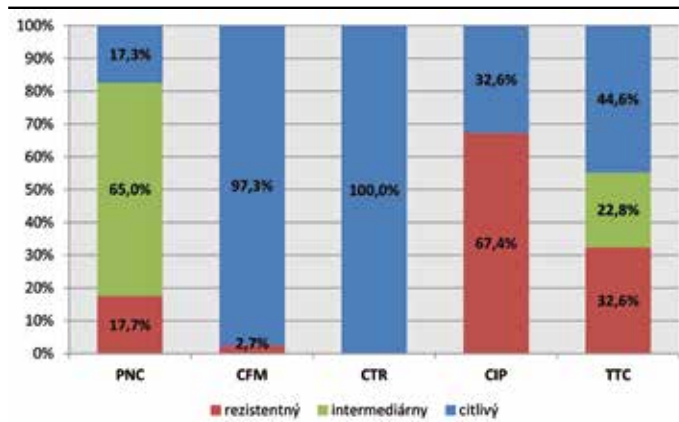
Na vyšetrenie prítomnosti gonokokovej DNA sa na odber používa špeciálna odberová súprava dodávaná laboratóriom, ktorá pozostáva z dvojice tampónov a skúmavky s tekutým transportným médiom. Je možné použiť aj iný vhodný tampón na výter z urogenitálneho traktu, tampón sa však musí vložiť do skúmavky bez transportného média. Vhodným materiálom z hľadiska komfortu pacienta je prvý prúd ranného moču, ktorý obsahuje dostatok epitelových buniek a baktérií zo sliznice močovej rúry. Možné je vyšetriť aj vzorky LBC odobraté na cytologické vyšetrenie v rámci skrínungu karcinómu krčka maternice.

V prípade neúspešnej antibiotickej terapie je vhodné opakovať kultivačnú analýzu o 3 až 7 dní po ukončení liečby. V prípade, že je výsledok negatívny, po týždni od ukončenia terapie je potrebné zopakovať analýzu metódou PCR. U pacientov po úspešnej liečbe je odporúčané zopakovať analýzu metódou PCR 2 týždne po ukončení terapie.

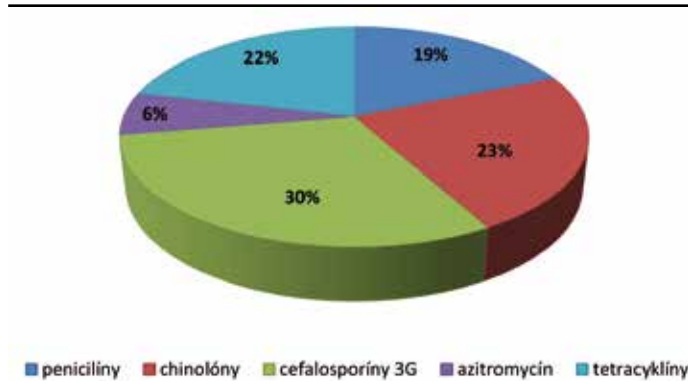
### Prehľad rezistencie na antibiotiká

Gonokoky si postupne vytvorili rezistenciu proti antibiotikám, ktoré sa používajú v liečbe. Zo všetkých skupín antibiotík ostali cefalosporíny tretej generácie jedinou voľbou na empirickú terapiu. V Ázii boli dokonca izolované kmene, ktoré boli rezistentné proti všetkým dostupným antibiotikám (3). Dôležitý je neustály monitoring vývoja rezistencie a aktualizácia smerníc pre antibiotickú terapiu. V Európe túto funkciu vykonáva Európske centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb (ECDC) prostredníctvom programu EuroGASP (European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme). V rámci tohto programu sa vykonáva testovanie citlivosti na antibiotiká zaslaných izolátov zo všetkých zúčastnených krajín. Prehľady a trendy vývoja rezistencie sú vyhodnocované spolu s epidemiologickými dátami získanými pomocou dotazníkov. Tieto údaje sú veľmi cenné na tvorbu stratégie na spomalenie šírenia rezistencie, najmä prostredníctvom aktualizácie smerníc pre terapiu a diagnostiku ochorenia a šírením osvetly

**Obrázok 1.** Prehľad rezistencie kmeňov *N. gonorrhoeae* proti antibiotikám v roku 2014



**Obrázok 2.** Použité antibiotiká v empirickej terapii kmeňov *N. gonorrhoeae* izolovaných v roku 2013



medzi odbornou verejnosťou. Súčasťou surveillance je aj zavedenie hlásenia a šetrenia prípadov zlyhania terapie cefalosporínmi tretej generácie do epidemiologického informačného systému (EPIS). Slovenskú republiku v tejto surveillance zastupuje laboratórium HPL, spol. s r. o. v spolupráci s niektorými ďalšími mikrobiologickými laboratóriami.

Najväčšia pozornosť sa momentálne venuje rezistencii cefalosporínov 3. generácie, ktoré ostali jedinou skupinou antibiotík vhodných na empirickú terapiu gonokokových infekcií. Sledovanie rezistencie cefalosporínov bolo zaradené do európskej surveillance v roku 2009, keď rezistencia proti cefixímu dosahovala 5,1 %, najvyššia bola v roku 2010 8,7 %, v roku 2011 7,6 % a v roku 2012 bol zaznamenaný pokles rezistencie na 3,9 %. Rezistencia na ceftriaxón bola zaznamenaná veľmi sporadicky. Penicilinázu produkovalo približne 10 % kmeňov. Najvyššiu rezistenciu dosahuje ciprofloxacín, v roku 2009 63 %. V roku 2012 to bolo 50 %. Rezistencia proti azitromycínu bola okrem roku 2009 menej ako 10 % (4).

V roku 2014 sme v laboratóriách HPL, spol. s r. o., kultivačným vyšetrením dokázali 225 prípadov gonokokovej infekcie. Rezistencia proti cefixímu (CFM) dosiahla 2,7 %, čo je pod 5 % hranicu, keď je ešte možné antibiotikum použiť ako liek prvej voľby. Citlivosť na ceftriaxón (CTR) bola testovaná iba pri kmeňoch, ktoré mali hraničnú MIC, alebo boli rezistentné na cefixím. Pri týchto kmeňoch nebola zaznamenaná rezistencia proti ceftriaxónu. Na penicilín (PNC) bolo citlivých len 17,3 % kmeňov. Rezistencia proti ciprofloxacínu (CIP) dosiahla 67,4 % a na tetracyklín (TTC) bolo citlivých 44,6 % kmeňov (obrázok 1).

V rámci získavania epidemiologických údajov pomocou dotazníkov bolo zisťované, aké antibiotiká boli použité v empirickej terapii. Podľa európskej smernice sú voľbou na liečbu v prvej línii cefalosporíny 3. generácie, ktoré boli podané len v 30 % prípadov. V ostatných prípadoch boli podané antibiotiká chinolónové (23 %), tetracyklínové (22 %), penicilínové (19 %) a makrolidové – azitromycín (6 %) (obrázok 2). Používanie antibiotík, proti ktorým je vyššia ako 50 % rezistencia, je v empirickej terapii neefektívne, predlžuje sa tak diskomfort pacienta a zvyšuje sa riziko ďalšieho šírenia infekcie. Azitromycín nie je vhodné použiť v monoterapii gonokokovej infekcie, ale iba v kombinácii s inými antibiotikami.

### Terapia gonokokových infekcií

Akútna gonokoková infekcia je v prípade použitia adekvátnej terapie pomerne ľahko liečiteľná. Dôležitý je výber antibiotika na liečbu v prvej línii. Vzhľadom na vysokú rezistenciu zo všetkých skupín antibiotík ostali vhodné na použitie v empirickej terapii len cefalosporíny 3. generácie. V prípade nekomplikovanej akútnej infekcie je možné podať intramuskulárne ceftriaxón 500 mg v jednorazovej dávke alebo perorálne cefixím, 400 mg v jednorazovej dávke spolu s azitromycínom perorálne 2 g.

Podľa európskych odporúčaní sa v empirickej terapii odporúča podávať v prvej línii ceftriaxón intramuskulárne (5). Vzhľadom na preskripčné obmedzenie ceftriaxónu a nižšiu rezistenciu ako 5 % pri cefixíme v Slovenskej republike je alternatívnou možnosťou podanie cefixímu. Cefalosporíny môžu mať znížený účinok na *Neisseria gonorrhoeae* v hrdle v prípade faryngeálnej

infekcie, preto by mal byť súčasne podaný aj azitromycín perorálne 2 g v jednorazovej dávke. Azitromycín má s cefalosporínmi synergický účinok a je účinný aj v prípade súčasnej chlamýdiovej infekcie. Ostatné antibiotiká by mali byť použité len na základe výsledkov testovania citlivosti v prípade, že je kmeň na dané antibiotikum citlivý. Je možné podať ciprofloxacín perorálne 500 mg v jednorazovej dávke. Tetracyklínové antibiotiká sa odporúčajú podávať iba v kombinácii s cefalosporínmi 3. generácie v prípade terapie komplikovaných infekcií alebo pri súčasnej chlamýdiovej infekcii (doxycyklín perorálne 100 mg dva razy denne po obdobie 7 až 10 dní).

### Literatúra

1. Beneš J, et al. *Infekční lékařství*. 1. vydanie. Praha: Galen, 2009. 651
2. Buchvald J, Buchvald D. *Dermatovenerológia*. 1. vydanie. Bratislava: SAP, 2002. 497.
3. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. In: *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3538-45.
4. European centre for disease prevention and control. *Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2012: surveillance report*. Štokholm: ECDC, 2014. 39.
5. Bignell C, Unemo M. On behalf of the European STI Guidelines Editorial Board. European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. In: *Eurosurveillance*. 2012;17:47.

**RNDr. Peter Pavlík**

HPL, spol. s r. o.  
Istrijská 20, 841 07 Bratislava  
pavlik@hpl.sk