

Sexuálně přenosné infekce a nárůst rezistence *Neisseria gonorrhoeae* k antimikrobiálním látkám

doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.¹, MUDr. Martina Kojanová, Ph.D.¹, Mgr. Miroslava Slováčková²

¹Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha

Cílem práce je podat přehled sexuálně přenosných onemocnění, připomenout aktuální právně závazné zákonné normy a metodické pokyny týkající se jejich povinného hlášení, dispenzarizace a depistáže. Dalším cílem je poskytnout informace o aktuálních doporučeních léčby gonorey, která se může stát vzhledem k rozvoji rezistence *Neisseria gonorrhoeae* k antimikrobiálním látkám závažným zdravotním problémem. Jediným celosvětově doporučeným schématem léčby gonorey je duální terapie ceftriaxonem a azitromycinem.

Klíčová slova: STI, gonorea, rezistence, terapie.

Sexually transmitted infections and antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*

The aim of this article is to provide an overview of sexually transmitted diseases and summarize the current legally binding regulations and guidelines of the Ministry of Health regarding the mandatory reporting, follow-up and contact tracing. Another aim is to provide information on up-to-date guidelines for gonorrhea treatment, which may become a significant health concern due to the ability of *Neisseria gonorrhoeae* to develop resistance to antimicrobial therapies. Only one regimen, dual treatment with ceftriaxone and azithromycin, is recommended for treatment of gonorrhea worldwide.

Key words: STI, gonorrhea, resistance, therapy.

Urol. praxi, 2015; 16(4): 159–161

Úvod

Včasná diagnostika a léčba sexuálně přenosných infekcí (STI) je zároveň prevencí šíření HIV/AIDS. U osob s prokázanou STI je nutno systematicky vyhledávat kontakty a zdroje infekce. Nezbytný je systematický a přesný sběr statistických dat a vyhledávání nejvíce ohrožených skupin. Lepší kontrolu STI může přinést mezioborová spolupráce a rozsáhlejší spolupráce na úrovni EU, zejména pak sdílení poznatků o rezistenci na ATB. V České republice nejsou respektována evropská doporučení léčby gonorey, tím hrozí další nárůst rezistentních kmenů a z toho vyplývajících komplikací.

Klasifikace STI

Sexuálně přenosné infekce lze dělit podle různých aspektů. Podle způsobu přenosu etiologického agens je možno rozlišit:

1. Infekce šířené **téměř výhradně** pohlavním stykem patří ke „klasickým“ pohlavním nemocem (PN), které podléhají dle stávajících zákonů České republiky povinnému hlášení na tiskopise „Hlášení PN NZIS 0172, SEVT 390123“:

- příjice (syfilis), původce *Treponema pallidum*;
- kapavka (gonorea), původce *Neisseria gonorrhoeae*;
- měkký vřed (ulcus molle), původce *Haemophilus ducreyi*;
- lymphogranuloma venereum (LGV), původce *Chlamydia trachomatis* sérotypu L1-L3;

- granuloma inguinale (pátá pohlavní nemoc), původce *Klebsiella granulomatis*.

Jednotlivá hlášení jsou zaznamenávána do Registru pohlavních nemocí (RPN) prostřednictvím Krajských hygienických stanic (KHS). Registr pohlavních nemocí navazuje na dlouhodobé statistické sledování pohlavních nemocí prováděné Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR) již od roku 1959 (15).

2. Podle klasifikace CDC (Centers for disease control), která vychází převážně z klinické symptomatologie, jsou sexuálně přenosné infekce klasifikovány následovně:

- ulcerativní (syfilis, herpes simplex, ulcus molle, lymphogranuloma venereum, granuloma inguinale)
- cervicitidy a uretritidy (gonorea, chlamydiální infekce, trichomoniasis, infekce vyvolané *Mycoplasma genitalium*, herpetické infekce aj.)
- vulvovaginitidy (trichomoniasis, kvasinkové infekce, bakteriální vaginóza, infekce vyvolané mykoplazmaty)
- virové (lidský papilomavirus – HPV, virus lidské imunodeficiency HIV 1,2, virové hepatitidy)
- ektoparazitární (scabies, pediculosis)

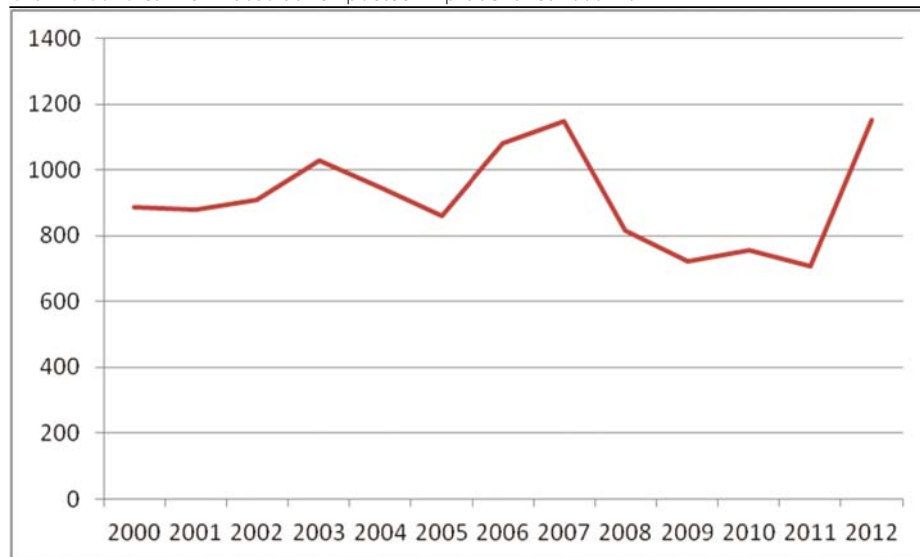
K aktuálním právně závazným zákonným normám týkajícím se STI problematiky patří řada zákonů, metodických pokynů a doplňujících vyhlášek, např.:

- **Vyhláška č. 306/2012 Sb.**, o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče (původní 195/2005 Sb)
- **Zákon č. 258/2000 Sb.**, o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů;
- **Vyhláška č. 386/2007 Sb.** stanoví nemoci, u nichž se poskytuje dispenzární péče, časové rozmezí dispenzárních prohlídek a označuje specializaci dispenzarizujícího lékaře
- **Směrnice č. 30/1968 Věstníku MZ**, o opatření proti pohlavním nemocem, zapsaná ve sbírce zákonů;
- **vestník MZ ČR z prosince 1997, částka 10** standardy vyšetřovacích postupů STI.
- **vestník MZ ČR ze srpna 2003, částka 8**, metodický návod k řešení problematiky infekce HIV/AIDS v České republice

Péče o nemocné s infekcí HIV podléhá zvláštním předpisům (vestník MZ ČR ze srpna 2003, částka 8).

Dle vyhlášky č. 386/2007 Sb. dermatovenerolog povinně dispenzarizuje nemocné se syfilis, gonoreou, ulcus molle, lymphogranuloma venereum a granuloma inguinale (16).

Dle vyhlášky č. 306/2012 § 7 je povinné klinické a **sérologické vyšetření na syfilis** použitím jedné nespecifické a jedné specifické reakce u všech **těhotných žen ve 3. a 7. měsí-**

Graf 1. Gonorea v ČR v absolutních počtech v průběhu let 2000–2012

ci těhotenství, vyšetření pupečnické krve každého novorozence a vyšetření každé ženy před provedením interrupce. Dále u všech osob mezi 15–65 lety při první hospitalizaci na venerologii a na ostatních odděleních, uzná-li to lékař za odůvodněné (16).

Cílem práce je upozornit širší lékařskou obec na celosvětový nárůst rezistence původce gonorey k antimikrobiálním látkám a nutnost respektovat mezinárodně doporučená léčebná schémata.

Gonorea

Gonorea je po chlamydiové infekci druhou nejčastěji hlášenou bakteriální STI. Původcem onemocnění je Gramnegativní diplokok *Neisseria gonorrhoeae* (NG) a k přenosu dochází přímou inokulací při kontaktu sliznic (přenos genito-genitální, genito-anorektální, oro-genitální, oro-anální) nebo z matky na dítě během porodu. U mužů se onemocnění obvykle projevuje 2 až 5 dní od nákazy symptomatickou uretritidou s výtokem (přítomný u více než 80 % nemocných) a dysurií (u více než 50 %) a méně častými komplikacemi, jako je epididymitida nebo prostatitida. Asymptomatické urogenitální infekce se objevují u méně než 10 % mužů. Infekce u žen je obvykle asymptomatická. U méně než 50 % žen může být přítomen vaginální fluor, bolesti podbříšku (< 25 %), dysurie (10–15 %) a vzácně metroragie či intermenstruální krvácení. Endocervikální infekce jsou z více než 50 % asymptomatické. Neléčená infekce může vést ke komplikacím, jako je chronická pánevní bolest, pánevní zánětlivé onemocnění (PID – Pelvic Inflammatory Disease), infertilita a mimoděložní gravidita. Extragenitální formy infekce (proktitida, faryngitida) jsou obvykle

asymptomatické a infikovaní pacienti jsou proto častým rezervoárem infekce. Diseminované formy infekce (např. tendosynovitida, artritida, meningitida, endokarditida, febrilie) jsou vzácné a objevují se méně než u 1 % infekcí. U novorozenců může vyvolavatel infekce zapříčinit infekci oka, která může vést k trvalé slepotě (3, 6, 9, 13). Riziko přenosu gonorey při jednom sexuálním styku z infikovaného muže na neinfikovanou ženu je 50–60 %, z infikované ženy na neinfikovaného muže 20 %, kde riziko přenosu stoupá na 60–80 % po čtyřech a více expozicích (1, 10).

Epidemiologie gonorey

Od roku 1997 se incidence gonorey v ČR pohybuje od 7 do 10 případů na 100 000 obyvatel s vzestupem v roce 2007, po kterém dochází opět k mírnému poklesu. V roce 2012 dochází k výraznému zvýšení incidence (11 případů/100 000 obyvatel, celkem 1 151 infekcí), což představuje nárůst o 62,1 % oproti roku 2011 (graf). Počet infekcí je tradičně vyšší u mužů než žen (16,5 a 5,6 případů/100 000 resp.). Nejvyšší počet hlášených případů přichází z Prahy. Během jedenácti let (rok 2000 až 2010) bylo v Praze průměrně hlášeno 31,1 % ze všech případů v celé ČR, což představovalo 200 až 378 případů za rok s průměrnou incidencí 23,8 případů/100 000 obyvatel (15). Při hodnocení výskytu gonorey v roce 2007 byla ČR ve "vůdčí pozici" mezi evropskými státy a umístila se s incidencí 11,1 případů/100 000 obyvatel na 4. místě (34). V roce 2010 hodnotilo ECDC incidenci gonorey ve 21 evropských státech a ČR „klesla“ na 10. místo s počtem 7,1 případů/100 000 obyvatel (9). Je zřejmé, že současný výskyt gonorey v ČR pozice změní.

Předpokládá se, že počet hlášených případů neodpovídá skutečnému výskytu infekce

v populaci, nejčastěji z důvodu nedůslednosti při vyplňování povinných hlášení, léčbou bez cíleného venerologického vyšetření i dispenzarizace, nebo samoléčbou.

Rozvoj rezistence

V posledních letech se výrazně rozšířilo testování NG pomocí moderních molekulárně genetických metod (NAATs – Nucleic Acid Amplification Tests), které zvýšily záchytnost, ale neumožňují stanovení citlivosti na antibiotika, to je jeden z předpokládaných důvodů, proč došlo ke zvýšení rezistence NG k antimikrobiálním látkám.

Rozvoj rezistence NG je celosvětově narůstajícím problémem (4, 9, 14). Již ve 40. letech se objevila rezistence na sulfonamidy a lékem volby léčby gonorey se stal penicilin s mnohaletou účinností. Pro vývoj rezistence se od poloviny 80. let doporučovaly chinolony s rychlou ztrátou účinnosti v 90. letech, kdy se nadějným lékem stal azitromycin. Pro zvyšující se rezistenci popsanou v mnoha zemích se již azitromycin v monoterapii nedoporučuje a po roce 2000 jsou v léčbě preferovány cefalosporiny 3. generace (cefixim a ceftriaxon) (4, 14, 17). Bohužel, v posledních letech se objevuje zvyšující se rezistence i na tyto preparáty (8). Podle mezinárodního programu GLSP (Gonococcal Isolate Surveillance Project), který sleduje prevalenci antimikrobiální rezistence NG, vzrostl během let 2006 až 2011 podíl kmenů, u kterých je zvýšená minimální inhibiční koncentrace u ceftriaxonu z 0,05 % na 0,50 %, mezi MSM (muži majícími sex s muži) z 0,0 % na 1,0 %, a u cefiximu z 0,1 % na 1,7 % (mezi MSM z 0,2 % na 4,7 %) (11). Pro zvyšující se rezistenci již není cefixim od roku 2012 k monoterapii doporučován (12). V rámci Evropské unie je citlivost NG k antimikrobiální terapii sledována v programu Euro-GASP (European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme). V roce 2009 se snížila citlivost na cefixim u 5 % kmenů, dochází k vzestupu MIC ceftriaxonu a je vysoká prevalence rezistence na ciprofloxacin (63 %) a azitromycin (13 %) (8). Tyto geografické a demografické ukazatele jsou velmi varující a připomínají v minulosti pozorované změny u kmenů NG rezistentních na chinolony. Snížená citlivost na antimikrobiální látky umožňuje šíření infekce, vznik multirezistentních kmenů a možnost vzniku komplikovaných gonoroidních infekcí. V souladu s uvedenými údaji je i sledování citlivosti *N. gonorrhoeae* v souboru pacientů Dermatovenerologické kliniky VFN a 1. LF UK, které prokázalo vysoký podíl rezistentních kmenů. Při porovnání vývoje rezistence z let 2006 až 2010 a 2012 až 2013 došlo ke zvýšení rezistence na azitromycin z 3,9 % na 22,9 %, na cefotaxim z 0,6 %

a 10,0%, na penicilin z 86,5% na 100,0% a trvá vysoký podíl rezistence na ciprofloxacin v 71,3% a 68,6% i na tetracyklin v 80,3% a 71,4% (12).

Léčba gonorey

Vzhledem k vývoji rezistence byla v srpnu 2012 změněna strategie léčby gonorey. Dle doporučení GISP byla aktualizována guidelines CDC z roku 2010, podle této aktualizace se doporučuje léčit nekomplikovanou gonoreu **ceftriaxonem** (250 mg intramuskulárně – i.m.) a současně **azitromycinem** (1 g perorálně – p.o.) nebo doxycyklinem (100 mg 2× denně p.o.). Použití azitromycinu jako druhého léku je oproti doxycyklinu výhodnější vzhledem k pohodlnější aplikaci a podstatně vyšší prevalenci rezistence gonokoků na tetracykliny. **Cefixim již není doporučen jako lék první volby** a v případě, že je použit jako alternativní lék, doporučuje se po týdnu kontrolní vyšetření. Snížená citlivost cefiximu a jeho další používání může urychlit vznik rezistence na ceftriaxon, který je posledním účinným preparátem na všechny lokalizace infekce. Jestliže není dostupný ceftriaxon, je alternativou léčby podání cefiximu (400 mg p.o.) v kombinaci s azitromycinem (1 g p.o.) nebo doxycyklinem (100 mg dvakrát denně p.o. po dobu 7 dnů). V případě alergie na cefalosporiny se doporučuje terapie monoterapie azitromycinem ve zvýšené jednorázové dávce (2 g p.o.). U všech pacientů s kapavkou je nezbytné vyšetřit a případně léčit všechny partnery z předcházejících 60 dnů. Jestliže partner pacienta nemůže být vyšetřen, je vhodné zvážit kombinovanou léčbu cefiximem (400 mg) a azitromycinem (1 g) p.o. (7).

Evropské guidelines z roku 2012 doporučují u nekomplikované gonorey léčbu ceftriaxonem (250 mg i.m.) společně s azitromycinem, ale v dávce 2 g p.o. Jako alternativní režim v případě, že ceftriaxon není dostupný, se doporučuje cefixim (400 mg p.o.) a azitromycin (2 g p.o.), v případě rezistence či alergie na cefalosporiny, případně anafylaktické reakci na penicilin, se doporučuje spectinomycin (2 g i.m.) spolu s azitromycinem (2 g p.o.) (3). Při selhání léčby ceftriaxonem se dle WHO doporučuje léčba azitromycinem 2 g p.o. společně s gentamycinem 240 mg i.m. nebo spektinomycinem 2 g i.m. nebo monoterapie spektinomycinem či gentamycinem i.m. (17).

Z údajů zpracovaných z ÚZIS (15) vyplývá, že léčba gonorey v ČR neodpovídá doporučeným světovým, ani evropským postupům. Mezi lety 2007 až 2012 byla gonorea v ČR léčena ve 29,9%

azitromycinem, ve 22,9% doxycyklinem a pouze ve 4,7% ceftriaxonem. Zároveň značné procento (29,4%) použitých antibiotik není specifikováno a chybí tak důležitá data ke sledování (12).

Hlášení, depistáž, dispenzarizace

- Gonorea ze zákona podléhá stejně jako ostatní klasické pohlavní nemoci povinnému hlášení na tiskopisu „Hlášení pohlavní nemoci“. Povinnost hlásit onemocnění má každý lékař, který onemocnění diagnostikuje.
- Po zjištění onemocnění je vhodné předat pacienty do péče dermatovenerologovi, který zajistí evidenci, depistáž a následnou léčbu.
- Po léčbě se provádějí 3 kontrolní gonokultivace (7denní interval), u žen vždy jedna z kontrol intra menzes.
- Před léčbou a tři měsíce po jejím ukončení je provedeno vyšetření na **syfilis** a se souhlasem pacienta vyšetření na **HIV**.
- Pacient musí být poučen o svém onemocnění a musí poučení podepsat. Nemocný nesmí svou infekcí ohrozit jiné osoby. Porušení tohoto nařízení je poté klasifikováno jako trestný čin ohrožování pohlavní nemocí.
- Je nutno vyšetřit osoby označené jako zdroj nebo kontakt s infekcí (období dvou předchozích měsíců).
- Vyřazení z evidence je možné po absolvování všech kontrolních vyšetření s negativním výsledkem.

Závěr

Nárůstem rezistentních kmenů se gonorea stává obtížně léčitelnou, ztráta cefalosporinů může být velkým zdravotním problémem a nebezpečí, že se kapavka může stát neléčitelná, je skutečné. Racionální používání antimikrobiálních látek a zajištění odpovídající léčby má zásadní význam k uchování léčebných možností a mělo by být podporováno všemi poskytovateli zdravotní péče. Z tohoto důvodu je nutné i na území našeho státu přednostně testovat pomocí gonokultivace a sledovat citlivost původce k antimikrobiálním látkám. Na základě zkušeností s jinými mikroby, které rychle vyvinuly antimikrobiální rezistenci, se doporučuje kombinovaná léčba pomocí dvou antimikrobiálních látek s různými mechanismy účinku s cílem zlepšit účinnost léčby a případně oddálit vznik a šíření rezistence na cefalosporiny (7, 12, 17).

Literatura

1. Aral SO, Fenton KA, Holmes KK. Sexually transmitted diseases in the USA: temporal trends. *Sex Transm Infect*, 2007; 83: 257–266.
2. Bignell C. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*, 2009; 20: 453–457.
3. Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf
4. Bolan GA, Sparing PF, Wasserheit JN. The Emerging Threat of Untreatable Gonococcal Infection. *N. Engl J Med*, 2012; 366: 485–487.
5. Campos-outcal D. CDC update on gonorrhea: expand treatment to limit resistance. *J Fam Pract*, 2011; 60: 736–740.
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Sexually transmitted disease treatment guidelines. 2010; *MMWR*, 59: 1–110.
7. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2010 Oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR*, 2012; 61: 590–594.
8. Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Et al. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme. *Euro Surveill*, 2009; 16: 1995.
9. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC): Sexually transmitted infections in Europe 1990–2010. *ECDC Surveillance report*, 2012: 1–69.
10. Fowler T, Calay M, Johal R, et al. Previous history gonococcal infection as a risk factor in patients presenting with gonorrhoea. *Int J STD AIDS*, 2010; 21: 277–278.
11. Gonococcal isolate surveillance project (GISP). <http://www.cdc.gov/std/GISP>.
12. Kojanová M, Kuklová I, Slováčková M, Běláček J, Štork J. Současná situace gonorey, hodnocení výsledků pražského STI centra – sledování citlivosti na antimikrobiální látky. *Čes-slov Derm* 2014; 89(5): 240–248.
13. Kuklová I. Sexuálně přenosná onemocnění. In: Weiss a kolektiv. *Sexuologie*. Praha, Grada, 2010: 579–612.
14. Ndowa F, Lusti-Narasimhan M, Unemo M. The serious threat of multidrug-resistant and untreatable gonorrhoea: the pressing need for global action to control the spread of antimicrobial resistance, and mitigate the impact on sexual and reproductive health. *Sex Transm Infect*, 2012; 88: 317–318.
15. Pohlavní nemoci, ÚZIS. <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/pohlavni-nemoci>
16. Resl V, Kuklová I. Soubor některých platných právních předpisů pro venerologii. část III. *Čes-slov Derm* 2014; 89(1): 29–39.
17. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. p. 1–40. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501/en/>

Článek přijat redakcí: 10. 5. 2015
Článek přijat k publikaci: 1. 6. 2015.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.
Dermatovenerologická klinika
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
ikuklova@post.cz

