



Egészségügyi Ellátórendszer
Szakmai Módszertani Fejlesztése
EFOP-1.8.0-VEKOP-17-2017-00001

Komplikált húgyúti fertőzések antimikrobiális kezelése járóbeteg ellátás keretében 1. verzió

Eredménytermék készítésének dátuma:
2020.05.22.

SZÉCHENYI 2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

Készítette az EFOP 1.8.0-VEKOP-17-2017-00001
 „Egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése” című projekt

Betegbiztonság alprojekt Módszertani Fejlesztések I.munkacsoportja.



A projekt a Széchényi 2020 program keretében valósul meg.

Eredménytermék készítője:

Dr. Szabó Bálint Gergely

Szakértők:

Dr. Benkő Ria, Dr. Hajdú Edit, Dr. Horváth István, Dr. Kardos Gábor, Dr. Kristóf Katalin,
 Dr. Matuz Mária, Dr. Nagy Kamilla, Dr. Pataki Margit, Dr. Sümegi Viktória, Dr. Szabó Éva,
 Dr. Szabó Judit, Dr. Vitális Eszter

Előterjesztő:

Munkacsoport vezető neve: Dr. Hajdú Edit

Aláírás

.....

Jóváhagyó:

Alprojekt vezető neve: Dr. Belicza Éva

Szakmai vezető: Dr. Oroszi Beatrix

Aláírás

.....

.....

Konzorcium vezető: Nemzeti Népegészségügyi Központ

TARTALOMJEGYZÉK**Tartalom**

Fogalmak	4
A húgyúti fertőzés komplikáló tényezői	4
Epidemiológia	5
Diagnosztika	5
Vizelet mintavétel.....	5
Vizelet laborvizsgálata	6
Kórházba utalás indikációja	7
Empirikus kezelés	7
Alapvető stewardship megfontolások.....	8
Antibiotikum választása speciális esetekben	9
Az eredménytelen kezelés okai	9
Utánkövetés, járványügyi teendők.....	9
Egyéb megjegyzések.....	9
Irodalomjegyzék	10

Fogalmak

Aszimptomatikus bakteriuria: baktériumok tenyésztéssel igazolt jelenléte a vizeletmintában, húgyúti fertőzésre típusos tünettant nélkül

Acut cystitis/alsó UTI: gyakori sürgető vizelési inger, dysuria, szuprapubikus fájdalom és érzékenység (a láz nem jellemző)

Acut pyelonephritis (APN)/felső UTI: elesett állapot és/vagy láz (általában $>39^{\circ}\text{C}$), idősebb gyermeknél, felnőttél deréktáji fájdalom, costovertebralis érzékenység, irritabilitás, hányás, hasmenés; pyuria/leucocyturia, és emelkedett gyulladásos paraméterek a laborban

Nem komplikált UTI: UTI, a háttérben meghúzódó húgyúti malformáció vagy szignifikáns belgyógyászati/sebészeti betegség hiányában, női nem esetében.

Komplikált UTI (cUTI): UTI, a háttérben meghúzódó húgyúti malformáció vagy szignifikáns belgyógyászati/sebészeti betegség, immunszupprimált állapot mellett vagy ezek nélkül férfiakban.

Instabil állapot: szepszishez társuló újonnan kialakult hemodinamikai vagy légzési instabilitás, anuria, tudatzavar, súlyos fokú dehidrációt okozó hányás

Orális switch: intravénás kezelés jó biohasznosulású orális szerre való átváltása

Deeszkaláció: az addig adott széles spektrumú empirikus antibiotikum-terápiát a tenyésztés eredménye (antibiogram) alapján hatásos szűk spektrumú szerre cseréljük

Akut, nem komplikált húgyúti fertőzésnek tekinthető a fiatal (pre-menopausalis), nem terhes nőknél kialakuló akut cystitis és pyelonephritis.

Minden egyéb húgyúti fertőzést komplikált. A komplikált húgyúti fertőzések esetében rosszabb a gyógyulási hajlam, gyakrabban fordulnak elő szövődmények, és gyakoribb a recidíva.

A fertőzés prognózisát nagy mértékben befolyásolja, hogy a komplikáló tényező megszüntethető a kezelés során, vagy sem.

A húgyúti fertőzés komplikáló tényezői

- férfiak húgyúti fertőzéseit mindig komplikáltnak tekintjük!
- terhesség
- hólyagkatéter vagy egyéb húgyúti idegentest jelenléte
- friss urológiai beavatkozás
- a húgyutak anatómiai vagy funkcionális rendellenességei (pl. VUR, detrusorizomzat zavarai, obstrukciók)

- kő, daganat, egyéb térfoglaló folyamat jelenléte a húgyutakban
- diabetes mellitus
- immunszuppresszió (pl. vesetranszplantáció)
-

Epidemiológia

A kórokozók spektruma széles, és különösen nozokomiális akviráció, széles spektrumú antibiotikummal való előkezelést követően gyakoribbak a szerzetten multirezisztens törzsek.

- *E. coli*: az esetek kevesebb, mint felében figyelhető meg
- Egyéb Gram-negatív baktériumok: *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.
- Gram-pozitív baktériumok: *Enterococcus* spp.
- *Corynebacterium urealyticum*: vesetranszplantáltaknál kb. 10%-ában előfordulhat, bennük kőképződéssel asszociál
- *Candida* sp.: diabeteses és immunszupprimált betegek, valamint hólyagkatétert viselők egy részében releváns kórokozó lehet.

Diagnosztika

Vizelet mintavétel

A szabályosan levett vizeletminta mikrobiológiai vizsgálata minden esetben kötelező!

Spontán vizelő betegeknél:

A reggeli első, középsugaras mintavétel ajánlott a genitáliák alapos szappanos lemosása után. A beteget fel kell világosítani a mintavétel technikájáról, a higiénés szabályokról.

Hólyagkatétert viselő vagy epicystostomizált betegeknél:

Amennyiben a hólyagkatéter indikációja nem áll fenn, annak mielőbbi eltávolítása szükséges. Az eltávolítás utáni középsugaras vizelet mikrobiológiai vizsgálata javasolt az empirikus antibiotikum-terápia megindítása előtt.

Amennyiben a katéter nem távolítható el, és legalább 3 napja használatban van, annak cseréje indokolt a húgyhólyag lehetőség szerinti teljes leeresztését követően, majd a frissen behelyezett katéterből szükséges a vizeletmintát mikrobiológiai vizsgálatra küldeni az empirikus antibiotikum-terápia megindítása előtt.

A vizeletminta tárolása és szállítása:

A mintavételi eszköz steril, egyszer használatos, csavaros tetejű műanyag mintavevő, mely bórsavat tartalmaz. Ez esetben a minta a laboratóriumba való küldésig 24 óráig szobahőn tárolható.

Ha a mintavételi eszköz tartósítószerrel nem tartalmaz, akkor a vizeletet hűtve, 4 °C-on kell tárolni és szállítani.

Nem steril tartályban érkezett minta, 2 óránál hosszabb ideig szobahőn tárolt natív vizelet, hólyagkatéter vége nem alkalmas mikrobiológiai vizsgálatra!

Vizelet laborvizsgálata

Pyuria igazolása nélkül NINCS húgyúti infekció (kivétel: mély neutropenia, húgyutakkal várhatóan nem kommunikáló fertőzés, pl. vesecarbunculus)!

Pyuria UTI-ra típusos tünetek nélkül NEM igényel antimikrobiális terápiát!

A pyuria jelenléte natív vizeletből mikroszkópos vizsgálattal vagy vizeletanalizátor automatával kimutatható, így nagy biztonsággal eldönthető, hogy a betegnek van-e húgyúti infekciója:

- centrifugálatlan vizeletben ≥ 10 fehérvérsejt/mL,
- centrifugált vizeletben, 400-szoros nagyítással (HPF) látóterenként ≥ 10 fehérvérsejt

A mikroszkópos vizsgálatot követi a tenyésztés, melynek során a mintából kalibrált kaccsal történik a kioltás, a csíraszám meghatározása céljából. A szignifikáns bakteriuria definíciója a nemtől és a kórképtől függően változik:

- Tünetmentes bakteriuria: egyféle uropatógén szintenyészete $\geq 10^5$ CFU/ml mellett, nőknél kettő, férfiaknál egy vizeletmintából
- Nők tünetes UTI-ja: $\geq 10^5$ CFU/ml
- Férfiak tünetes UTI-ja: $\geq 10^3$ CFU/ml
- Hólyagpunkcióval vett, dúsított minta esetén: ≥ 1 CFU/ml

A kórokozók species szintű identifikálása a szokásos rutin módszerekkel, egyetemi laboratóriumokban általában tömegspektrométerrel (MALDI-TOF/MS) történik, a rezisztenciavizsgálatokat az EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) aktuális irányelvei szerint végzik a laboratóriumok.

Egyéb mikrobiológiai vizsgálatok

Lázás, septicus vagy progresszíven romló klinikumú, instabil beteg esetén – a konkomitáló bacteraemia nagy valószínűsége miatt – hemokultúra elvégzése a vizelettenyésztés mellett **KÖTELEZŐ!**

Képkotó vizsgálat

Minden komplikált UTI esetén képkotó vizsgálat (minimálisan hasi UH, speciális esetekben hasi-kismedencei CT) elvégzése **KÖTELEZŐ** a komplikáló tényező megszüntethetőségének elbírálása végett.

Kórházba utalás indikációja

- súlyos szövődmény, uroszepszis gyanúja esetén
- parenterális antibiotikum terápia szükséges
- sebészi beavatkozást igényel a komplikáló tényező megszüntetése
- terápiarezisztens esetekben urológiai kivizsgálás céljából
- folyadékpótlás, táplálás nehezítettsége
- compliance/otthoni felügyelet hiánya

Empirikus kezelés

Empirikus kezelésre javasolt parenterális antibiotikumok

Az empirikus kezelést az alább felsorolt szerek valamelyikével meg kell kezdeni. Ha három napon belül javulás tapasztalható, akkor a kezelést *per os* 7-14 napig kell folytatni.

Antibiotikum	Standard dózis (normál hepatorenalis clearance és testsúly mellett)
Piperacillin/tazobactam ¹	iv. 3-4x4,5 g
Ceftriaxon ²	iv. 1x2 g
Imipenem/cilastatin ³ VAGY meropenem ³ VAGY ertapenem ⁴	iv. 4x500 mg VAGY iv. 3x1 g VAGY iv. 1x1 g
+ Gentamicin ⁵	iv. 1x3–5 mg/ttkg

¹: *P. aeruginosa*-ra, ampicillin-érzékeny enterococcusokra hat; ESBL-termelőkre *in vivo* nem hat

²: ESBL-termelőkre, *P. aeruginosa*-ra, enterococcusokra nem hat

³: ESBL-termelőkre, *P. aeruginosa*-ra, ampicillin-érzékeny enterococcusokra hat

⁴: ESBL-termelőkre hat; *P. aeruginosa*-ra, enterococcusokra nem hat;

⁵: monoterápiában cUTI esetén nem javasolható; kombinációs terápia tagjaként javasolható a fentiek bármelyike mellé, kifejezetten septicus állapot esetén

Terhes nőknek nem adható fluorokinolon és trimethoprim/sulphametoxazol kombináció. Adható ampicillin, amoxicillin, amoxicillin-clavulánsav, cephalosporinok, carbapenemek és fosfomicin.

Alapvető a cUTI hátterében lévő urológiai ok illetve komplikáló tényező kezelése. A hólyagkatéter eltávolítása vagy cseréje elengedhetetlen feltétele a katéter-asszociált UTI-k, valamint a candiduria megszüntetésének.

Ha nincs klinikai javulás, vagy a beteg instabillá válik, a terápiát a fenti útmutatás ill. a mikrobiológiai leletek függvényében eskalálni vagy célzottan módosítani kell.

Alapvető stewardship megfontolások

A cUTI a legkritikább esetben kezelhető járóbeteg-ellátás keretei között.

A hazai recens rezisztenciaadatok alapján empirikus alkalmazása cUTI esetén jelenleg nem javasolható: amoxicillin, amoxicillin-clavulánsav, trimethoprim-sulphamethoxazol, fluorokinolonok.

A szisztémás tüneteket is mutató cUTI betegek esetén, empirikus terápiként csak akkor kell carbapenemet választani, ha *ESBL-termelő Gram-negatív baktérium* kóroki szerepére alapos gyanú van: megelőző kórházi kezelés, húgyúti instrumentáció, ESBL-ekre szelektáló széles spektrumú antibiotikum-terápia, tartósan fennálló húgyúti anatómiai rendellenesség, immunszuppresszió, igazolt kolonizáció ESBL-termelő törzssel.

A candiduria kezelését – amennyiben az indokolt –infektológus bevonásával kell végezni. Az antifungális szerek közül a flukonazol (amennyiben nem *C. krusei* tenyésztett ki), vagy az amphotericin-B választható. Az echinocandinok nem érnek el terápiás koncentrációt a vizeletben.

Antibiotikum választása speciális esetekben

- *P. aeruginosa* klinikai gyanújakor piperacillin/tazobactam javasolható, szükség esetén aminoglikoziddal kiegészítve
- ESBL-termelő *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* gyanújakor carbapenem az első választás
- Vancomycin-rezisztens enterococcus (VRE) esetében linezolid a választandó szer
- *Corynebacterium urealyticum* esetén a vancomycin a választandó szer

Az eredménytelen kezelés okai

- kiváltó komplikáló tényező nem szűnt meg
- a választott antibiotikum(ok)ra rezisztens patogén

Utánkövetés, járványügyi teendők

Követés

- A vizelet tenyésztéses utánkövetése szükséges az antibiotikumterápia komplettálását követő min. 24 órával később vett vizeletminta tenyésztésével
- A terhesek aszimptomatikus bakteriuriájának tenyésztéses szűrése a 9-16. gesztációs héten javasolt. Aszimptomatikus bakteriuria esetén havonta rendszeres kontroll tenyésztés javasolt.

Járványügyi teendő: nincs

Egyéb megjegyzések

A célzott terápia megválasztása során figyelembe kell venni a kitenyésztett kórokozó természetes (intrinsic) rezisztenciáját (vagyis az itt megjelölt antibiotikumok terápiára nem választhatóak):

- *Klebsiella spp.*, *Citrobacter sp.*: amoxicillin, ampicillin
- *Enterobacter spp.*: ampicillin, amoxicillin, amoxicillin-clavulánsav, ampicillin/sulbactam, cefuroxim
- *Serratia spp.*: ampicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulánsav, ampicillin/sulbactam, cefuroxim, colistin, nitrofurantoin
- *Proteus mirabilis*: colistin, nitrofurantoin

- *Proteus vulgaris*: colistin, nitrofurantoin, ampicillin, amoxicillin, cefuroxim
- *Morganella spp.*, *Providencia spp.*: ampicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulánsav, ampicillin/sulbactam, cefuroxim, colistin, nitrofurantoin
- *Pseudomonas aeruginosa*: ampicillin, amoxicillin, cefuroxim, cefixim, ceftibuten, cefotaxim, ceftriaxon, amoxicillin-clavulánsav, ampicillin/sulbactam, nitrofurantoin, fosfomicin, trimethoprim/sulphamethoxazol
- *Enterococcus faecalis*: cephalosporinok, trimethoprim/sulphamethoxazol
- *Enterococcus faecium*: cephalosporinok, trimethoprim/sulphamethoxazol, ampicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulánsav, ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam, carbapenemek, nitrofurantoin, fosfomicin

Irodalomjegyzék

Ainsley M. et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ*. 2018; 190(27): E823–E830.

Auer S. et al. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(9):4006–4008.

Bader MS. et al. A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2010; 122(6):7–15.

Chenoweth CE. et al. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):105–119

Flores-Mireles AL. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015; 13(5):269–284.

Kunin CM. Detection, prevention and management of UTIs. 5th edition. Lea and Febiger: Philadelphia, 1997.

Nicolle LE. AMMI Canada Guidelines Committee - Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(6):349–360.

Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North America*. 2003;17(2):367–394.

Ribera R. et al. Incidence and risk factors associated with urinary tract infection in diabetic patients with and without asymptomatic bacteriuria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25(6):389–399.

Scholes D. et al: Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000; 182:1177-1182.

G. Bonkat et al. The European Association of Urology (EAU) Urological Infections Guideline. 2018. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>

NICE Guidance - Complicated urinary tract infections: ceftolozane/tazobactam. 2018. <https://doi.org/10.1111/bju.14364>