

# Infekce močových cest – úloha vyvolávajícího agens a reakce hostitele

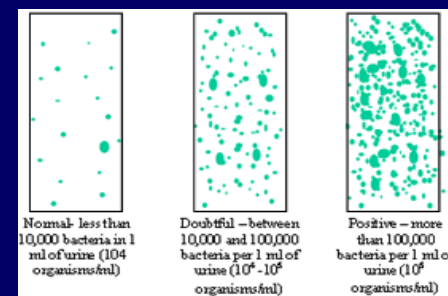
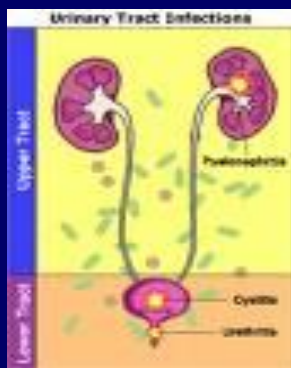
## Jenom teorie, nebo už něco pro praxi?

### 12. setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli

17. – 18. května 2013

Prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

Pediatrická klinika v Motole



# Infekce močových cest u dětí a dorostu – pediatrický evergreen

- I když problematika infekce močových cest patří v rámci pediatrie mezi „denní chléb“ praktiků i nemocničních pediatriů, probíhá v celém světě trvalá diskuze, jak by se mělo postupovat v diagnostice a terapii, co je ještě up-to-date a co už je třeba korigovat. Názory často kontraverzní, co si pak z toho mají pediatrii vlastně vzít pro svou praxi?
- Při zadání Urinary tract infection, children se objeví na vyhledávači Google více než 2.6 miliónů odkazů za 0,18 sekundy. Při zadání téhož hesla na Medline: 11687 odkazů- většinou periodika s impact factor

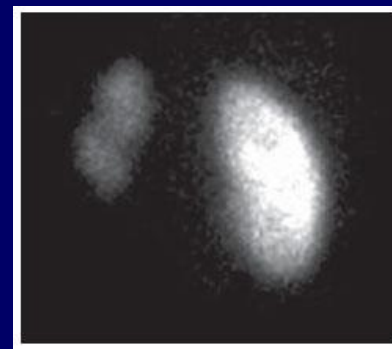
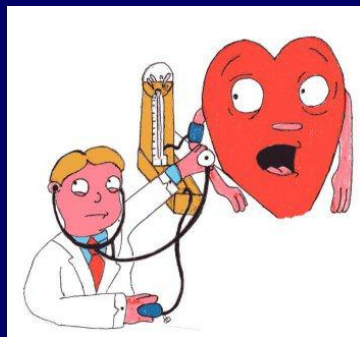
# Klinika versus etiopatogenéze, novější aspekty IMC

Je logické, že velká pozornost je věnována především doporučením, jak IMC diagnostikovat a jak postupovat při léčbě. A hlavně - jak se vyvarovat pozdním následkům chronické IMC (pyelonefritidy):

**Zánik funkčního parenchymu ledvin na podkladě jizvení (scarring) a při jednostranném postižení závažná hypertenze (hypertenze může závažně poškodit i kontralaterální původně nepostiženou ledvinu! Řada EBM studií!**

**V rámci diagnostiky a léčby IMC je ale daleko méně pozornosti věnováno etiopatogenéze IMC, i když je dnes k dispozici řada experimentálních i klinických studií, ze kterých bylo možné těžit v klinické praxi**

Hypertenze jako  
kardiovask.rizik.faktor



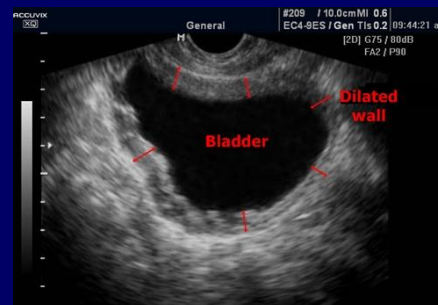
<sup>99</sup>Tc -DMSA scan  
svráštlá ledvina

# Definice infekce močových cest

- V klinické praxi je IMC definována jako **přítomnost bakterií** v uropoetickém traktu (UPT) , který musí být ve zdraví zcela sterilní. Ve skutečnosti může být UPT osídlen i viry, chlamydiemi event. parasity.
- Pokud se ale mluví v klinické medicíně mluví o IMC, rozumí se tím **bakteriální infekce prokazatelná významnou bakteriurií**

# Bakterie v UPT – interakce mezi mikroorganizmem a makroorganizmem

- Nejčastější cestou IMC je ascenze mikrobů uretrou (zvláště krátkou u dívek/žen- to je známý fakt)
- Ale pozor: dnes na úrovni EBM prokázáno, že **u chlapců po cirkumcizi je IMC významně méně častá!**
- Při normální anatomii UPT jsou ale mikrobi proudem moči vyplaveny z těla ven. Rizikovým faktorem jsou samozřejmě **anatomické anomálie UPT** vedoucí k městnání moči a tím i porucha „flush“ mechanismu.  
Je třeba ale myslet i na **funkční poruchy- porušená urodynamika**, která představuje rovněž rizikový faktor, **na to se často zapomíná!!**



# Perorální kontraceptiva u dorostenek – dnes běžná věc u PLDD

Také bariérová kontraceptiva -spermicidy:  
eradikují laktobacila již po expozici nízkým  
dávám nonoxynolu-9!

Oba typy kontraceptiv zvyšují riziko IMC.

Zcela specifický problém u transplantovaných  
dorostenek, riziko pyelonefritidy štěpu!

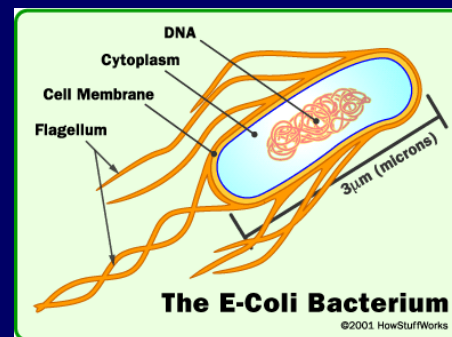
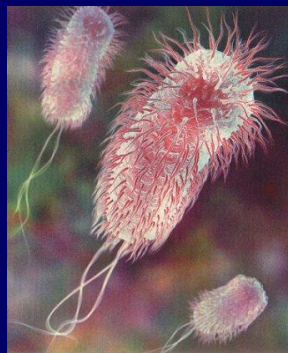
Dnes radí nejen gynekologové, ale i pediatři: např.  
doporučení AAP: vymočit se před i po sexuálním styku,  
„clean sex“, dostatek tekutin, přirozený proplach moč.cest

JAMA, 1991, 265, , 20, 2671

- Ziaci S, Ninavvaei M et al: Urinary tract infection in the users of depot-medroxyprogesterone acetate. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004, 3(10):909-11.

# Interakce mezi vyvolavatelem IMC a makroorganizmem

1. *Specifické kmeny mikrobů* – **uropatogenní E. coli**
2. *Faktory virulence mikrobů* (na příkladu E. coli)
  - a) **Fimbrie (pili)- adheziny** – schopnost adheze na uroepitelu a okolí zevního ústí uretry – (adheziny fimbriální, non-fimbriální)
  - b) schopnost pohybu, proti proud moči – **flagela (bičíky)**
  - c) produkce **hemolysinů**, které vedou k poruše uroepitelu za vzniku pórů buněčné membrány
  - d) **vznik rezistentních kmenů** – často iatrogenní



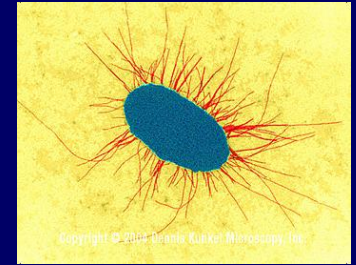


# Interakce vyvolavatel – makroorganizmus jak se tělo brání IMC

1. **Polakizurie** – přirozené eliminace mikrobů
2. Slizniční imunita –  
**slizniční IgA, Tamm-Horsfallův protein**
3. Cirkulující **specifické IgM** – reakce na antigeny vyvolavatele IMC (přirozená IMC, ale i vakcíny!)
4. Uroepitel – **toll- like receptory**
5. Uroepitel – **antimikrobiální peptidy (AMP)**  
nejznámější je cathelicidin, ale je řada dalších



# Uropatogenní E. coli

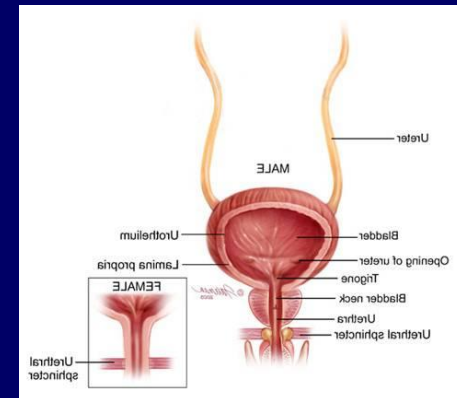


- Stejně jako jsou enteropatogenní E.coli (např. O26, O55, O111, O125, O126), enterohemor.(E.coli O157H7- HUS)
- Existují ale i **uropatogenní (nefropatogenní)** kmeny E.coli charakterizované zvýšenou virulencí, počet těchto kmenů vyvolávajících IMC je poměrně omezen: :
- **Dle O-antigenu: O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18, and O75 .**
- Tyto sérotypy jsou nalézány v cca 28% izolátů normální fekální flory, ale přitom jsou zodpovědné za asi 80% případů pyelonefritidy, 60% cystitidy a 30% asymptomatické bakteriurie.
- Uropatogenní E.coli nalézané u žen jsou asi 10x častěji sdíleny sexuálními partnery než kmeny E.coli u žen bez IMC Kmeny s tzv. P-pili byly rovněž významně častěji sdíleny sexuálními partnery

# Motilita ureterů a uropatogenní *E. coli*

- Uropatogenní typy *E. coli* (J96 and 536) významně ovlivňují motilitu ureterů ve smyslu zpomalení (funkční obstrukce) – riziko perzistence IMC).
- Jsou rozdíly mezi různými kmeny *E. coli* s fimbriemi, ale nejvýznamnější porucha motility ureterů se projevuje u kmene *E. coli* s fimbriemi typu 1. Na druhé straně se v experimentu prokazuje, že non-uropatogenní kmeny motilitu ureterů významně neovlivňují

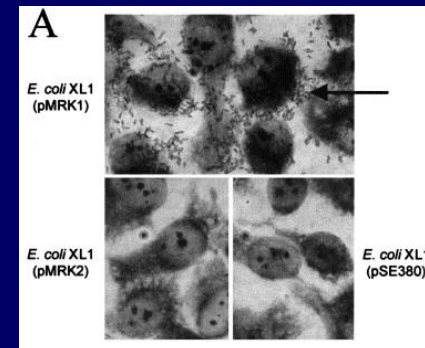
- **J Infect Dis. 2012;206(10):1589.**



# Schopnost bakterií uchytit se v UPT

- Kmeny *E. coli* jsou charakterizovány různým stupněm virulence, důležitou vlastností je **schopnost adherovat na buňky uroepitelu**.
- Tato schopnost je důležitým faktorem virulence. Zvláště rekurující a chronická IMC (včetně pyelonefritidy) je spojena s touto schopností bakterií. Důležitá je i **adherence mikrobů mimo UPT** (perineum, blízkost ostia uretry, vagina). Adherence vyvolavatele je samozřejmě významná při rekurující a a chronické IMC, ale i při intaktním intaktním UPT. U dospělých (ale i u dětí) hraje důležitou roli dlouhodobá katetrizace močového měchýře!

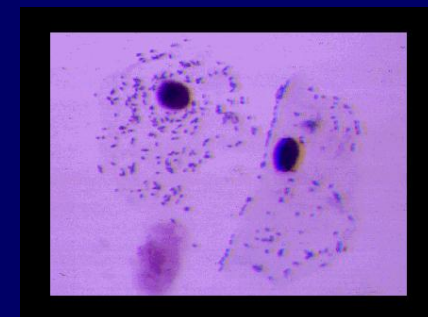
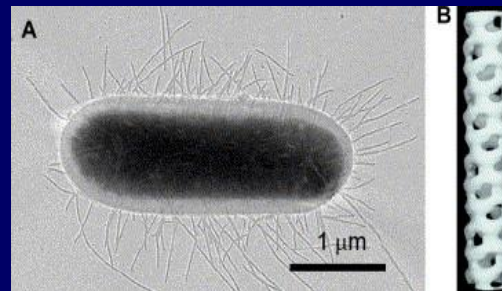
Mikroskopický obraz  
adherence *E.coli*  
na uroepitel



# Adhesiny E. coli a jejich role při IMC

- Adhesiny jsou součástí koncové části bakteriálních fimbrií (nomenklaturně pili), jsou ale přítomny i na povrchu bakterií (*nonfimbrial adhesins*) **Adhesiny jsou lektiny schopné identifikovat vazebná místa na uroepitelu (to jsou oligosacharidy přítomné na povrchu uroepiteliální buňky).**
- Existují 2 hlavní typy adhezínů na fimbriích (pili) vyskytující se u IMC: **pap and sfa**
- PAP adhesin je přítomen na konci pili, název P je dán faktem, že PAP adhesin je schopný rozeznat digalaktosidu jedinců s krevní skupinou *P blood group* na lidských erytrocytech, ale hlavně na buňkách uroepitelu, což vede ke zvýšené schopnosti adherence!
- **System P antigenu je jeden ze skupiny krevního systému spojený s chromosomem 22.**

Elektron-mikroskop.  
Obraz P1- pili E.coli



# Bakteriální rezistence a schopnost adherence

Rezistentní kmeny E.coli se objevují ve stolici např. často při dlouhodobé chemoprolaxi IMC kotrimoxazolem u vezikoureterálního refluxu (vůči sulfametoxazolu).

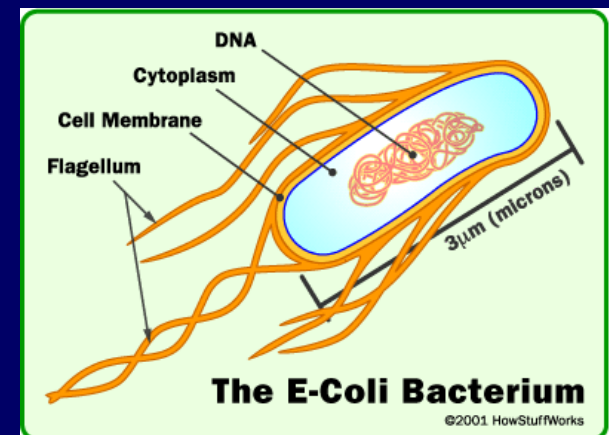
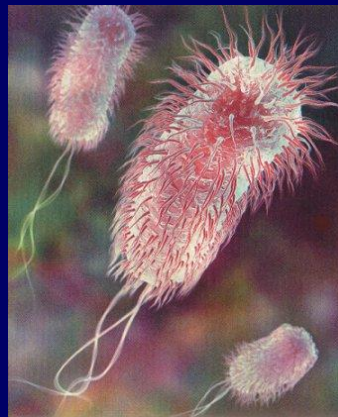
Nicméně: **rezistence vůči a antibiotikům a chemoterapeutikům není spojena s virulencí bakteriálních kmenů**, např. kmeny E.coli s nejvyšší schopností adherence na uroepitelu UPT jsou většinou citlivé na většinu antibiotik



# Jiné faktory virulence než adhesiny

- Přítomnost tzv. **flagel (bičíky)**, které hrají důležitou roli při schopnosti motility mikrobů – ascenze proti proudu moči!
- Dále produkce **hemolysinů**, které vedou k poruše uroepitelu za vzniku póru buněčné membrány.
- Některé kmeny E.coli jsou **rezistentní vůči baktericidní schopnosti plasmy**. Faktory virulence E.coli je dnes možno testovat PCR reakcí a jejich počet je např. nejvyšší u klinického obrazu urosepse.
- Cheng CH et al: *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29, 736-40

*Clin Microbiol Rev.* 1991;4(1):80



# Adhesiny zvané *non-fimbrial*

- Celá řada proteinů na povrchu E.coli včetně proteinu AFA  
Další adhesiny se označují jako AT (autotransporter).  
Kmen E. coli K-12 antigen 43 (Ag43a) je schopen tvořit tzv. biofilm a exprese tohoto adhesinu je spojena s rekurujícími IMC a perzistenci infekce v močovém měchýři.

## Mají uvedená data nějaký klinický význam?

- Dnes je možno na úrovni molekulární genetiky tyto adhesiny identifikovat a (pap, afa, and sfa) a tak zjistit jejich frekvenci u pacientů s IMC.[16].
- Tato pozorování např. zjistila, že u pacientů s non-uropatogenními kmeny se často vyskytují nejen anatomické anomálie, ale i neuromuskulární dysfunkce urotraktu.



# Obranné mechanismy makroorganismu

1. Dlouho známý poznatek o slizničních imunoglobulinech IgA a zvýšené frekvenci IMC u snížené hladině tohoto imunoglobulinu.
2. Starší práce testující protilátkovou odpověď vůči antigenům *E. coli* pomocí nepřímé hemaglutinace s použitím polyvalentního antigenu (Andersen, Janda, Roch-70. a 80. léta). **Pokus o lokalizaci infekce močových cest**
3. Testování tzv. antibody coated bacteria- neinvazivní metoda- ze 2. poloviny 70. let (Thomas VI et al.)- přímá imunofluorescence bakterií v sedimentu močovém, na které byly navázány protilátky přímo v ledvině, kde protilátky produkovány imunokompetentními buňkami.

Roch, P: Detection of antibody-coated bacteria in children with UTI, *Infection*, 1980, Vol 8, 2934-296

# Sekretorické IgA globuliny a IMC

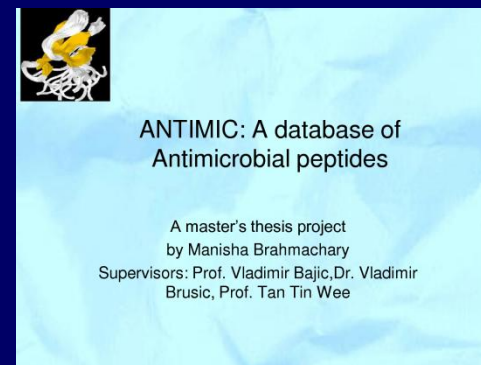
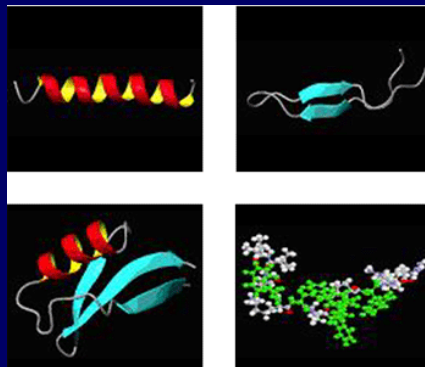
- Imunoglobulin A (IgA) je přítomen na slizničním povrchu nejen v respiračním traktu, ale i na uroepitelu a je nejčastější formou sekrečního imunoglobulinu.
- Představuje první linii obrany makroorganismu vůči infekci uropoetického traktu.
- IgA má relativně krátký poločas degradace.
- 2 subtypy sekrečního IgA:
- IgA1 a IgA2—liší se ve struktuře těžkých řetězců. IgA1 je monomerní a je přítomen především v séru, **zatímco IgA2 dimery a multimery se koncentrují ve slizničních sekretech uropoetického traktu**
- Birdsall HH. Antibodies. <http://www.harcourt-international.com/ebooks/pdf/992.pdf> 2004 [accessed on 22-8-2007].

# Tamm–Horsfall glycoprotein (uromodulin)

- The Tamm–Horsfall glycoprotein (THP), glykoprotein, produkce u dospělého cca 150 mg/den, nejvyšší odpad proteinu v moči u zdravých! Gen pro THP je 16. chromosomu.
- THP působí jako inhibitor krystalizace v moči a jeho produkce/sekrece brání IMC na podkladě invaze uropatogenních bakteriálních kmenů. Předpokládá se, že u *E. coli* s expresí MS (mannose sensitive) fimbrií může THP tyto kmeny vázat svými postranními řetězci s mannosou.
- Lau WH, Leong WS, Ismail Z, Gam LH (2008). *Int. J. Biol. Sci.* 4 (4): 215–22

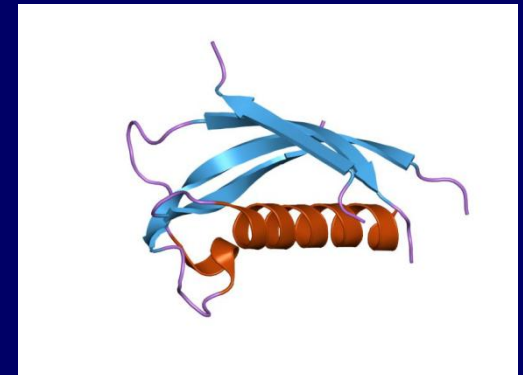
# Antimikrobiální peptidy (AMP)

- Existuje velké množství přirozeně se vyskytujících peptidů, většinou s 20–60 aminokyselinami s pozitivním elektrickým nábojem. Dosahuje se tak vysoké koncentrace ve vodním prostředí i na membráně uroepitelu. AMP účinkují velmi rychle, po kontaktu s bakteriemi ničí jejich membránu během několika vteřin a tím je destruuují.



# Antimikrobiální peptid cathelicidin

- Cathelicidin je zřejmě jedním z klíčových faktorů slizniční imunity uropoetického traktu.
- Leu - Leu - Gly - Asp - Phe - Phe - Arg - Lys - Ser - Lys - Glu - Lys - Ile - Gly - Lys - Glu - Phe - Lys - Arg - Ile - Val - Gln - Arg - Ile - Lys - Asp - Phe - Leu - Arg - Asn - Leu - Val - Pro - Arg - Thr - Glu - Ser
- Cathelicidin je mikroprotein- 37 peptidů, molekul.hmot. 4493 Daltonů



# Antimikrobiální peptidy-cathelicidiny

- Antimikrobiální peptidy cathelicidinu LL-37 představují protektivní faktor proti invazivní infekci *E. coli* v uropoetickém traktu. Cathelicidin je produkován buňkami uroepitelu po kontaktu antigenů *E. coli* s uroepitelem.
  - Gombart AF et al: Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis". *Clin. Infect. Dis.* 48 (4): 418–24
  - Chromek M et al: *Nat Med* 2006, 12:636-41

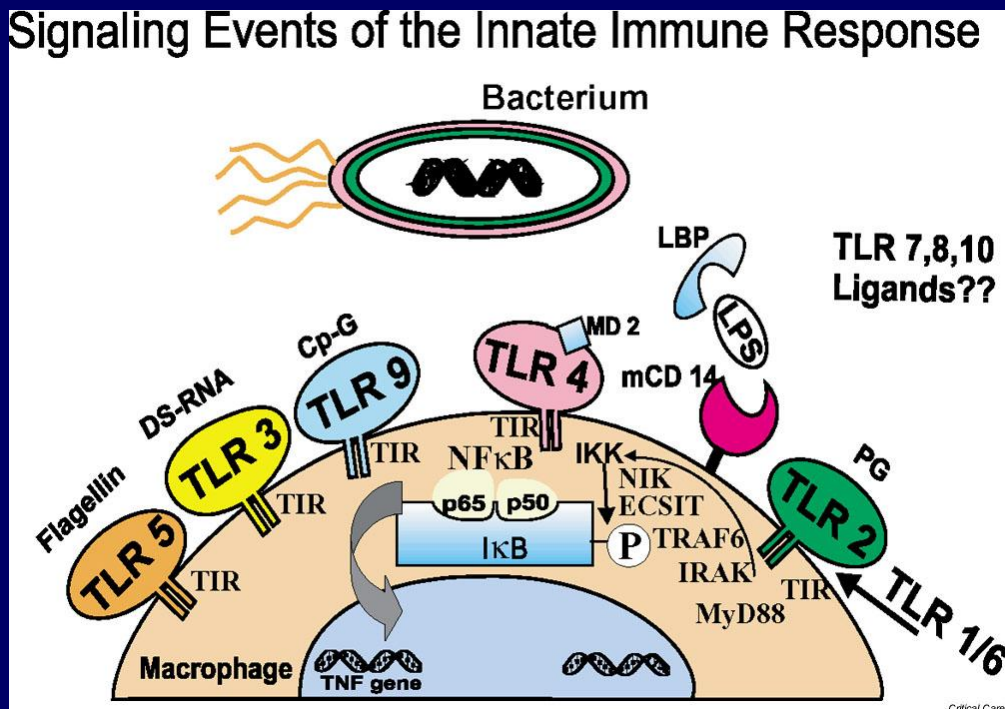
# Antimikrobiální peptidy-cathelicidiny

- Kmeny *E. coli* *E. coli* resistantní k LL-37 vyvolávaly významně závažnější infekce močových cest než kmeny inhibované cathelicidinem.
- Cathelicidin- studie u dialyzovaných pacientů ukázaly, že jedinci s významně zvýšenou produkcí tohoto mikroproteinu vykazovali 3.7 vyšší pravděpodobnost, že se u nich neobjeví fatální infekce.
- Gombart AF et al: Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis". *Clin. Infect. Dis.* 48 (4): 418–24
- Chromek M et al: *Nat Med* 2006, 12:636-41



# Toll - like receptory na uroepitelu

Další z faktorů vrozené lokální imunity uropoetického traktu. TLR4 toll- like receptor- lipopolysacharidový sensor na povrchu sliznice močového měchýře. Aktivace tohoto receptoru vede ke zvýšené produkci IL-8, který je schopný atrahovat neutrofilní leukocyty, které likvidují bakteriální agens



# Toll-like receptory (TLR) na uroepitelu

TLR4- lipopolysacharidový (LPS) sensor fixovaný na povrchu uroepitelu. **Kontakt s LPS E.coli aktivuje tento receptor k tvorbě interleukinu 8- (IL-8), který významně atrahuje neutrofilní leukocyty.** Genotypicky se dá odlišit řada TLR- TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6

TLR jeví genetický polymorfismus, např. 16 typů TLR korelováno s klinickou dg., např. TLR-2 (rs3804100, T350C) jeví ochranný efekt při akutní pyelonefritidě a fokální nefritidě.

# Extrakty z kanadských brusinek

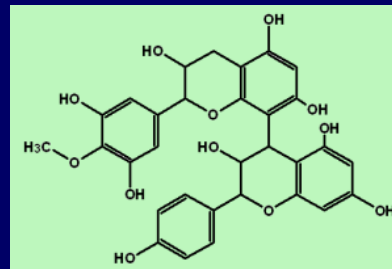
V posledních letech se i u nás rozšířilo používání extraktů z kanadské brusinky (**klikva = Vaccinium macrocarpon**), význam má hlavně **D-mannosa**, která se dostává do moče a váže se na fimbrie E.coli a brání tak jejich adherenci na uroepitel a tím usnadňuje jejich eliminaci (princip = kompetitivní inhibice).



- **Efektivitu prevence potvrdila metaanalýza i recentní publikované práce:** Goldman RD:MD FRCPC: [Cranberry juice for urinary tract infection in children](#) *Can Fam Physician April 2012 58: 398*

# Inhibice adherence E. coli u rezistentní infekce močových cest

- Empirický poznatek:
- **Extrakty z brusinek (botanicky lépe= klikva- *Vaccinium macrocarpon*) mají profylaktický efekt u opakovaných IMC.**
- Zde testován efekt vysoce purifikované součásti extraktu z klikvy- **proanthocyanidin** na buňkách uroepitelu v přítomnosti multirezistentních kmenů E. coli.
- Bioaktivita proanthocyanidinu se projevila v koncentracích 10–50 µg/ml při významné bakteriurii.
- Proanthocyanidin: obsažen ve skupině polyfenolů zvaných flavanoly, kde jsou přítomny oligomery proanthocyanidinu



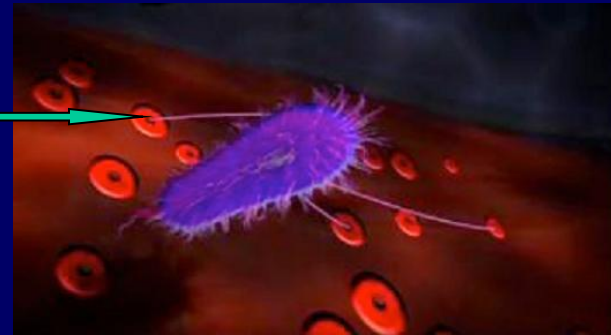
Mol.hmotnost.  
592 D

- Gupta A et al: Urol. Res. 2012 Apr;40(2):143-50. 2. Epub 2011 Jun 19.

# Proanthocyanidin – fixace na fimbrie

- **Tato substance se váže na p- fimbrie E. coli a tak brání adhezi na uroepitel (kompetitivní inhibice).** Substance se dá prokázat nejen na buňkách uroepitelu, ale i mimo močový měchýř v okolí zevního ústí uretry a na vaginální sliznici. I u rezistentních kmenů E. coli blokuje adherenci na uroepitelu až v 70% případů.

Proanthocyanidin se  
váže na fimbrie a brání  
Adhezi na uroepitel



- Gupta A et al: Urol. Res. 2012 Apr;40(2):143-50. 2. Epub 2011 Jun 19.

# Inhibice adherence *E. coli* u rezistentní infekce močových cest, aditivní efekt propolisu

- Zkoumána antiadhezivní schopnost směsi extraktu z klikvy (*Vaccinium macrocarpon*) a **propolisu** (směs pryskyřic sbíraná včelami a používaná jako stavební materiál v úlech).
- Bioassay prokázal významnou antiadhezivní schopnost moči dobrovolníků, kteří dostávali směs složek klikvy plus navíc propolis (ve formě prášku) srovnání s placebem ( $p < 0.001$ ).
- **Závěr: ukázalo se, že propolis jeví aditivní efekt ve smyslu blokády adheze fimbrií *E. coli* na epiteliální buňky.**
- **Jean-Philippe Lavigne et al. : BMC Res Notes, 2011,:4, 522**

# První randomizovaná studie extraktu z cranberries u dětí s recidivami IMC

- Klinická studie srovnávala efekt denně aplikované šťávy z klikvy s podáváním kmene *Lactobacillus* u dětí s recidivující infekcí močových cest: 84 děvčat ve věku 3–14 let randomizováno- skup. 1= cranberry juice, skup. 1 *Lactobacillus*, skup. 3 kontroly. Studie trvala 6 měsíců.
- Výsledky: epizody IMC : skup. 1 = (18.5%) skup. 2 = 42.3%, skup. 3= 48.1% ( $p < 0.05$ ).
- **Závěr: denní konzum koncentrované „cranberry juice“ významně omezuje recidivy IMC u děvčat**
- **C Ferrara P, ... Cataldi L: Scand J Urol Nephrol. 2009;43,369-72**
- **Recentní česká studie: The effectiveness of dried cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) in men with lower urinary tract symptoms.**
- Studie u mužů s prostatickými obtížemi ukázala efekt užívání sušených brusinek
- **Vidlar A, Vostalova J et al: Br J Nutr. 2010 104(8):1181-9. Epub 2010 Aug 31.**



# Probiotika u IMC- klinické studie

- V poslední době byla publikována řada studií, které upozorňují na příznivý vliv užívání probiotik na frekvenci recidiv IMC, především u žen. **Ojediněle jsou i zprávy o použití u dětí**, včetně nejnižších věkových skupin, např. u dětí s vezikoureterálním refluxem.
- V dosud provedených studiích se většinou používala kombinace *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* a *Bifidobacterium bifidus*.



**Empirie: jogurt ve stravě redukuje rekurence IMC**



# Probiotika- mechanismus účinku u infekce močových cest

- Lactobacily udržují v oblasti vaginy a zevního ústí uretry kyselé prostředí (nízké pH), což je nepříznivé prostředí pro množení ostatních bakterií. Lactobacily také produkují hydrogen peroxid, který pomáhá eliminaci bakterií a redukuje schopnost E. coli adherovat na epitel vaginální sliznice.

**Periuretrální flora je nejčastější příčinou infekce močových cest u ženského pohlaví.**

**Intravaginální aplikace jogurtu???**

Firemní reklama  
propagující efekt probiotika při IMC →



# Probiotika u IMC – zatím to není EBM – proto metaanalytické studie

Koncem roku 2007 byla v USA (Harvard) zahájena rozsáhlá epidemiologická studie metaanalytická studie zaměřená na vliv probiotik (Cochrane Reviews - Probiotics for preventing urinary tract infections).

**„There is strong scientific evidence to support the use of probiotics for urological conditions“**

Metaanalýza by měla blíže posoudit efekt jejich podávání v rámci evidence based medicine a osvětlit některé kontraverzní nálezy. Zatím ale nejde určitě o standardní doporučení probiotik u IMC, studie převážně u dospělých žen

**Women Dophilus- 231 Kč**  
**Harmonium Intl.Inc.**



# Léčba infekce močových cest

## Imunoterapie ?

Při chronických IMC zkoušeno již dříve, u nás (Prát, Janda). Názory se dlouho různily, vlastní zkušenosti s preparátem Urovaxom a Solco-Urovac inj. i.m., nebyly kontrolované studie.

Dnes recentní metaanalýzy: **Urovaxom<sup>©</sup> (extrakty z E. coli)- imunomodulace, významně snižuje frekvenci atak recidivující infekce močových cest (analogie Bronchovaxomu)**

Marit Meredith M, Chiavaroli C. Bauer HG: : Immunotherapy for Recurrent Urinary Tract Infections: Effects of an Escherichia coli. Extrakt, 2009, 3, 1



# Vakcíny používané při chron. IMC

## Urovaxom®

- Uro-Vaxom stimuluje T-lymfocyty, indukuje tvorbu endogenního interferonu a zvyšuje IgA hodnoty v moči, stimulace mikrofágů, B-lymfocytů, stejně jako imunokompetentních buněk Peyerových plaků, stejně jako zvýšení IgA ve střevních sekretech.
- Nespecifické imunostimulans s minimálními vedlejšími účinky, v klinických studiích prokázán efekt ve smyslu profylaxe opakovaných IMC, často v kombinaci s chemoprophylaxí. Užívají častěji urologové než pediatři!



# Solco-Urovac<sup>®</sup>

- Oproti Urovaxomu se u této vakcíny jedná o směs antigenů *E. coli*, ale i dalších mikrobů, které mohou vyvolávat infekce močových cest:
- Vakcína je polymikrobiální - připravená z kmenů *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella* a *Streptococcus fecalis*.
- Parenterální aplikace, z vedlejších účinků vzestupy teploty, lokální reakce v místě aplikace.
- Vlastní zkušenost omezená, u jedné pacientky přechodná hyperglykemie.

- Prát V et al: Prevention of recurrent urinary infections using Solco Urovac, a polymicrobial vaccine: *Cas Lek Cesk.*, 1989 Aug 25;128(35):1106-9.

# Závěrem

- **Diagnostika a léčba infekce močových cest zůstává zatím především záležitostí klinického a základního laboratorního vyšetření. Ale:**
- **S obrovským pokrokem molekulární genetiky a významným zlevňováním těchto metod nabývají prezentovaná fakta na významu.**
- **Přítomnost rizikových event. ochranných faktorů by mohla vést k tzv. „tailored“ diagnostice a terapii (např. volba ATB, chemoprolaxe, rozvahy o chirurgickém řešení, odhad prognózy, atd.)**