Kam směřuje antibiotická léčba v pediatrii?

MUDr. Václava Adámková
Klinická mikrobiologie a ATB centrum, VFN Praha

V éře narůstající rezistence bakterií k antibiotikům není možné odhadovat jejich citlivost dle klinického stavu. I v dětské populaci se zvyšuje podíl multirezistentních bakterií jako původců klinicky manifestních infekcí. Empirické podávání antibiotik musí splňovat základní principy bez ohledu na věk pacienta, aby nedocházelo ke zbytečnému selektování rezistentních bakteriálních kmenů.

Klíčová slova: antibiotika, bakteriální rezistence, epidemiologická bezpečnost.

Where is focused ATB therapy in paediatric medicine?

It is impossible to predict bacterial susceptibility according to patient symptoms, in era of increasing bacterial resistance. The rate of multidrug resistant bacteria is steadily increasing in paediatric patients. Empirical antibiotic treatment must respect basic principles to prevent selection of resistant bacteria.

Key words: antibiotics, bacterial resistance, epidemiological safety.

Pediatr. praxi 2014; 15(4): 240–242

Smyslem podávání antiinfektiv je ovlivnění stavu, který je důsledkem interakce hostitele s patogenním mikroorganizmem.

Na rozdíl od léků na jiná onemocnění (antihypertenziva, antipyretika apod.) mají mnohá antibiotika velice krátký život, neboť bakterie dříve či později rozvinou rezistenci. Vývoj nového léku trvá v průměru 10–15 let a bakterie jsou schopny rozvinout rezistenci již během pěti let. Pro ilustraci: methicilin (betalaktamové antiinfektivum, které je stabilní vůči penicilináze) byl vyvinut v roce 1959 a vykazoval baktericidní aktivitu vůči penicilin-rezistentním kmenům *Staphylococcus aureus*. Ovšem za dva roky po uvedení na trh se objevily první kmeny methicilin-rezistentních *S. aureus* (MRSA), které se rychle rozšířily po celém světě. Dnes jsou státy, kde podíl MRSA tvoří více než 50 % ze všech kmenů *S. aureus*, což se významně podílí na nárůstu výdajů na léčbu infekcí vyvolaných takovými bakteriemi.

Rozvoj rezistence je zákonitý a nevyhnutelný, ale rychlost rozvoje nikoliv. Není umění podat antibiotikum se širokým spektrem účinku, takzvaně „pro jistotu", ale podat antibiotikum cíleně s ohledem na antimikrobiální, klinickou a ekologickou účinnost již tak snadné není.

Léčba antibiotiky se dělí na tři základní skupiny ve vztahu k indikaci a laboratorní diagnostice a platí to jak pro dospělou, tak dětskou populaci.

Empirická terapie – postup, který vychází z velmi obecných kritérií pro volbu antiinfektiv, kdy se před zahájením léčby neprovádí žádné mikrobiologické vyšetření zaměřené na průkaz původce infekce a zjištění jeho citlivosti.

Iniciální (úvodní) terapie – zahájení léčby vždy předchází odběr klinicky relevantních vzorků biologického materiálu na mikrobiologické vyšetření.

Cílená terapie – je selektivně zaměřena na prokázaného původce infekce a vychází z výsledků vyšetřené citlivosti. Je logickým pokračováním iniciální terapie, kdy je možné na základě zjištěných výsledků použít antibiotikum nižší generace, které má užší spektrum, a tím i nižší tzv. selekční tlak. Tento tzv. ***deeskalační princip*** vyžaduje mezioborovou spolupráci. Pouze takto je antiinfekční léčba klinicky a epidemiologicky bezpečná a také nákladově efektivní.

Antimikrobní léčba je racionální tehdy, splňuje-li kritéria antimikrobiální a klinické účinnosti a zároveň je klinicky i epidemiologicky bezpečná.

Antimikrobiální účinnost antibiotika se měří podle jeho aktivity *in vitro* vůči danému mikroorganizmu a je vyjádřena hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC). MIC je nejnižší koncentrace antibiotika, která inhibuje viditelný růst.

Klinická účinnost je ovlivňována mnoha faktory, jako je biologická dostupnost antibiotika, mechanizmus účinku antibiotika, chování původce infekce (jeho virulence), dynamika infekčního procesu, místo patogenního působení a podobně. Klinická účinnost je ale především závislá na stavu přirozených mechanizmů obranyschopnosti hostitele.

Klinická bezpečnost je dána nežádoucími účinky antibiotik. Z hlediska toxických nežádoucích účinků se antibiotika neliší od jiných léčiv, jejich specifickou vlastností však je ***ovlivnění normální mikroflóry člověka***. Změny v ekosystému přirozené mikroflóry vyvolávají ***ekologické nežádoucí účinky***, které jsou stejně závažné jako toxické účinky.

Epidemiologická bezpečnost je vlastností, kterou je třeba zvážit při každé indikaci antibiotika, protože tyto přípravky v průběhu času mohou ztrácet původní účinnost v důsledku měnících se vlastností původců infekcí (oxacilin rezistentní *Staphylococcus aureus*, vankomycin rezistentní enterokoky). Příčinou je ***antibiotická rezistence***, která má různé mechanizmy a různý genetický základ.

Spektrum původců infekčních onemocnění člověka se v průběhu času zásadně nemění, ale liší se citlivost těchto agens k antiinfektivům, a to i v dětské populaci, kde se stále častěji setkáváme s multirezistentními bakteriemi, především gramnegativními tyčinkami z čeledi Enterobacteriaceae, které vyvolávají široké spektrum klinicky manifestních infekcí od infekcí močových cest až po těžké sepse. Zdrojem těchto bakterií je povětšinou endogenní mikroflóra daného pacienta, proto znalost osídlující mikroflóry se zdá být klíčovou v úspěšné antibakteriální terapii.

V éře narůstající rezistence bakterií k antibiotikům nelze odhadnout citlivost bakteriálního původce dle klinického obrazu onemocnění, protože rezistence k antibiotikům není faktorem patogenity dané bakterie. Průběžné hodnocení výsledků mikrobiologického vyšetření poskytuje informace o aktuálním stavu rezistence, a tím usnadňuje lékaři zahájení účinné antibiotické léčby. ***Správně indikované mikrobiologické vyšetření umožňuje účinnou a cílenou léčbu infekce, omezující riziko dalšího nárůstu rezistence.*** Na druhé straně přecenění a chybná interpretace nálezu některých mikroorganizmů ve vyšetřovaném materiálu vede mnohdy k nasazení antibiotika, aniž by klinický stav danému nálezu odpovídal. Rozvíjející se laboratorní diagnostika umožňující detekci na molekulární úrovni paradoxně vede k přílišnému spoléhání se na laboratorní

nálezy, titry protilátek, počty kopií DNA a pacient trochu zůstává v pozadí „léčby těchto laboratorních výsledků".

Mezi nejčastější chyby při indikaci mikrobiologického vyšetření patří:

- Indikace vyšetření vzorku, který neodpovídá klinické diagnóze (např. výtěr z krku při podezření na pneumonii, kde případný nález *Streptococcus pneumoniae* je zcela fyziologický a vůbec nemusí korespondovat s nálezem v dolních dýchacích cestách)
- Indikace mikrobiologického vyšetření s očekáváním, že jeho výsledek stanoví klinickou diagnózu
- Polypragmatický přístup k indikaci mikrobiologického vyšetření

Pochopení úlohy patogenního mikroorganismu v dynamickém ekosystému je rozhodující pro správnou strategii léčby.

Přímý průkaz mikroorganizmu (kultivace, průkaz antigenu, DNA) ve vyšetřovaném vzorku neznamená vždy, že se jedná o původce obtíží daného pacienta – zachycený mikrob může být součástí ***fyziologické mikroflóry*** příslušné lokality, ***náhodným nálezem*** nesouvisejícím s daným onemocněním, popř. ***kontaminantou*** vzorku. Rovněž pozitivita sérologického vyšetření nemusí být důkazem toho, že daný mikrob vyvolal určité klinické projevy pacienta (byť pozitivní průkaz protilátek svědčí pro kontakt lidského organizmu s tímto agens). Pro správnou interpretaci laboratorního nálezu a případnou volbu optimální antibiotické terapie je proto klíčová spolupráce ošetřujícího lékaře a klinického mikrobiologa. Pokud spolupráce oboustranně vázne, může dojít ke zkreslení výsledků (za původce je mylně považován jiný mikrob, jsou zbytečně testována antibiotika – riziko nárůstu bakteriální rezistence), které mohou vést k neadekvátní či zbytečné léčbě, s možným negativním dopadem na pacienta, a nezanedbatelným ekonomickým nákladům.

Relativně nejjednodušší je interpretace mikrobiologického výsledku při průkazu obligátních patogenů s uvedenou citlivostí k antimikrobiálním látkám, avšak i zde je třeba respektovat pravidla uvedená výše.

Udržení funkčního ekosystému mikroflóry lidského těla je nesmírně důležité z hlediska správné funkce imunitního systému i jako prevence infekčního onemocnění. Fyziologická bakteriální mikroflóra má sama o sobě protektivní účinky – zabraňuje patogenním mikroorganizmům kolonizovat sliznice, stimuluje imunitní systém, ve střevě tvoří některé vitaminy.

Kromě běžného osídlení je lidský organizmus také intermitentně nebo trvale ***kolonizován*** fakultativně patogenními mikroorganizmy, které mohou vyvolat onemocnění pouze za určitých podmínek. Nejčastějším příkladem je kolonizace sliznice nosu, tonzil a dutiny ústní kmeny *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae*, vzácně i *Neisseria meningitidis*. Asi u 10 % populace se vyskytuje *S. pyogenes* jako součást normální flóry orofaryngu bez jakýchkoliv známek infekce, výskyt dalších potenciálně patogenních bakterií je mnohonásobně vyšší (např. *S. aureus* je přítomen v nose u 50–80 % zdravých jedinců, podobně je tomu u *S. pneumoniae* a *H. influenzae*).

Stejně jako fyziologické osídlení, také kolonizace fakultativně patogenními bakteriemi není důvodem k aplikaci antibiotik, neboť se nejedná o infekci. Naopak neuvážené podávání antibiotik (zbytečné nebo prolongované aplikace, širokospektrá antibiotika místo úzkospektrých) narušuje rovnováhu fyziologické mikroflóry s následným pomnožením patogenních bakterií.

Případný problém s interpretací laboratorního nálezu *S. pyogenes* z tonzil může nastat u dětí s projevy akutní tonzilofaryngitidy, neboť toto onemocnění mohou způsobit také viry, pro jejichž odlišení se vyšetřuje CRP. Není-li *S. pyogenes* přítomen ve výtěru z tonzil v čisté kultuře, ale pouze ojediněle spolu s ostatními zástupci flóry HCD, nejedná se o původce obtíží a antibiotika se nepodávají.

Řada lékařů zdůvodňuje preskripci antibiotik snahou vyhovět pacientům nebo rodičům nemocných dětí očekávajících rychlejší uzdravení. V posledních letech je však k dispozici řada přesvědčivých důkazů o tom, že antibiotika nezlepšují výsledek léčby, neurychlují úzdravu a nezabraňují komplikacím u většiny komunitních infekcí horních cest dýchacích. Efektivní léčba infekcí horních cest dýchacích u imunokompetentních jedinců bez závažného základního neinfekčního onemocnění spočívá v podávání symptomatických přípravků.

Podání pečlivě zvolených antibiotik s co nejužším spektrem účinku zahrnujícím pravděpodobného nebo prokázaného bakteriálního původce daného onemocnění se omezuje na nesporné případy středně těžkých a těžších bakteriálních infekcí horních a dolních dýchacích cest.

Kdy je tedy antibiotická léčba indikovaná?

Antibiotika jsou skupinou léčiv určených k terapii ***infekcí vyvolaných bakteriálními*** původci. V případě jiné než bakteriální etiologie antibiotika účinná nejsou a jejich podávání nevede k úzdravě pacienta, ale může ho naopak významně poškodit. Ovlivnění křehkého ekosystému mikroflóry lidského těla má za následek otevření prostoru pro osídlení pacienta mikroorganizmy, které kvůli potlačené normální flóře vyvolávají další infekční komplikace.

Nezlepší-li se klinický stav pacienta nejpozději do 4 dnů od zahájení léčby, měla by být provedena revize diagnózy spolu s eventuální změnou antibiotika. Během této doby jsou již k dispozici výsledky pomocných laboratorních vyšetření (mikrobiologické, biochemické).

Má spotřeba antibiotik vliv na rezistenci bakterií?

Vliv nadměrné spotřeby antibiotik byl prokázán i mimo nemocniční prostředí, kde byl popsán dříve. Albrich a kol. v multicentrické mezinárodní epidemiologické studii týkající se spotřeby antibiotik a jejího vlivu na necitlivost bakterií prokázali jednoznačný vztah mezi celkovou spotřebou antibiotik a výskytem penicilin-necitlivých kmenů *Streptococcus pneumoniae*, mezi spotřebou makrolidů a výskytem makrolidrezistentních kmenů *S. pneumoniae* a *Streptococcus pyogenes*.

Dokážeme rezistenci bakterií k antibiotikům překonat?

Mechanizmy rezistence bakteriálních kmenů k antibiotikům se vyvinuly mnohem dříve než se objevila první antibiotika. Látky s antibakteriálním účinkem byly a jsou produkovány mnoha mikroorganizmy. Dříve sloužily jako evoluční výhoda v boji o přežití s ostatními bakteriemi a v „antibiotické" éře jsou pro bakterie existenční záležitostí.

Mechanizmy rezistence bakterií k účinku antibiotik lze rozdělit do pěti skupin, přičemž terapeuticky jsme zatím schopni překonat pouze produkci betalaktamáz (inhibitory betalaktamáz – k. klavulanová, tazobaktam, sulbaktam). V ostatních případech, jako je snížení prostupnosti bakteriální buněčné stěny, aktivní eflux či alterace vazebného místa, zatím nedokážeme nic.

Stačí pouhé laboratorní výsledky pro zahájení účinné antibiotické terapie?

Správná volba antibiotika se musí opírat nejenom o jeho *in vitro* účinnost, ale především klinickou ***in vivo*** účinnost. Ve výsledku mikrobiologického vyšetření je uváděná citlivost vykultivované bakterie pouze za laboratorních podmínek. *In vivo* účinnost, v příbalovém letáku popsaná jako výčet klinických indikací, zahrnuje bakterie, u nichž

byl prokázán klinický efekt. Jako příklad lze uvést *Streptococcus pneumoniae* a makrolidové antibiotikum. Laboratorně je prokázaná citlivost pneumokoka k makrolidovým antibiotikům. V případě infekce dýchacích cest vyvolané tímto bakteriálním kmenem můžeme makrolidové antibiotikum jako alternativu betalaktamům bezpečně použít. Jiná situace nastane, když stejná bakterie bude původcem meningitidy, v takovém případě je užití makrolidového antibiotika, vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem, absolutně nevhodné.

Ačkoliv má antibiotická terapie kauzální charakter, bývají důvody jejího zahájení mnohdy velmi povrchní. Často lékař použije antibiotikum jen na základě nespecifického příznaku, mnoho indikací má pouze alibistickou povahu, kdy se antibiotika podají „pro jistotu", aniž by pro takové rozhodnutí existovaly racionální důvody. Infekční onemocnění příliš nerozlišuje, zda je pacientem dítě nebo dospělý člověk, a proto principy ATB terapie jsou společné, liší se pouze dávkování a omezení spektra použitelných antibiotik vzhledem k věku. Prioritou všech, jak lékařů, tak pacientů, by měla být snaha o racionalizaci antibiotické léčby, aby byla účinnost antibiotik zachována i pro budoucí generace.

MUDr. Václava Adámková
Klinická mikrobiologie a ATB centrum VFN
Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2
vaclava.adamkova@vfn.cz