

Rezistence dětských bakteriálních patogenů a možnosti antibiotické léčby

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.¹, MUDr. Miroslava Htoutou Sedláková¹, Mgr. Luboslava Čekanová, Ph.D.²

¹Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci

²Laboratoře Mikrochem, a. s., Olomouc

V předloženém sdělení je definována rezistence nejčastějších bakteriálních patogenů k antimikrobním přípravkům v dětském věku u komunitních i nozokomiálních infekcí. Na základě těchto údajů jsou formulovány možnosti antibiotické léčby.

Klíčová slova: bakteriální infekce, dětský věk, antibiotická léčba.

Resistance of pediatric bacterial pathogens and options of antibiotic therapy

The present article defines resistance of the most frequent bacterial pathogens to antimicrobial agents in pediatric age in community-acquired as well as nosocomial infections. Based on these data, the options of antibiotic therapy are formulated.

Key words: bacterial infection, pediatric age, antibiotic therapy.

Pediatr. praxi 2013; 14(2): 114–117

Úvod

V současné době dochází k exponenciálnímu nárůstu poznatků v medicíně, který s sebou přináší stále nové možnosti v diagnostice i léčbě lidských onemocnění, což má za následek stoupající počet úspěšně léčených pacientů. Stále však zůstává významný problém, který představují bakteriální infekce, a tato skutečnost se týká i dětských pacientů. K nejdůležitějším příčinám patří existence přirozené bakteriální mikroflóry v lidském těle. Bakteriální infekce mohou být klasifikovány jako exogenní, kdy zdroj bakterie je mimo lidské tělo. V současné době jsou však velmi časté infekce endogenní, kdy původce pochází z mikroflóry lidského těla. Tato skutečnost platí především v případě nozokomiálních infekcí a zásadní otázkou je, zdali se jedná o zdroj v primárním nebo sekundárním osídlení. Primární mikroflóru dětí v komunitním prostředí tvoří citlivější bakterie. U hospitalizovaných dětí dochází vlivem nemocničního prostředí ke změně primární bakteriální mikroflóry na sekundární s vyšším zastoupením multirezistentních bakterií, které představují riziko z důvodu možné etiologické role u komplikujících infekcí.

Současně se zvyšuje bakteriální rezistence k antimikrobním přípravkům a tím možnost selhání antibiotické léčby (1–4). Odolnost bakterií k antimikrobním přípravkům lze definovat jako schopnost bakteriální populace přežít účinek definované koncentrace příslušného antibiotika, přičemž je nutné rozlišit:

- Přirozenou (primární) rezistenci jako odolnost bakteriálních druhů, které jsou mimo spektrum účinku příslušného antibiotika. Tento typ rezistence nepředstavuje zásadní problém, protože je možné jej předpokládat. Pokud je například pravděpodobná etio-

logická role mykoplazem či chlamydfil s primární rezistencí k beta-laktamovým antibiotikům, nelze tyto přípravky použít v léčbě.

- Získanou (sekundární) rezistenci jako změnu z původně citlivé bakterie na rezistentní. Tento typ je mnohem závažnějším problémem, protože jej nelze v plném rozsahu předem předpokládat a je nutná detekce příslušným mikrobiologickým vyšetřením, což vyžaduje určitý čas.

Frekvence bakteriálních patogenů a rezistence k antimikrobním přípravkům, včetně jejího vývoje, jsou nezbytným předpokladem pro doporučení iniciační antibiotické léčby. Četnost patogenů je podmíněna typem infekce (komunitní a nozokomiální) a její lokalizací. K nejvýznamnějším původcům dětských komunitních infekcí patří *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* (respirační infekce) a *Escherichia coli* (infekce močového traktu). Významnou roli mají bakteriální původci průjmových onemocnění, například *Campylobacter* sp. a *Salmonella enterica*. K důležitým patogenním bakteriím patří rovněž *Staphylococcus aureus*. V případě nozokomiálních infekcí v dětském věku je spektrum bakteriálních patogenů mnohem rozmanitější a zahrnuje především enterobakterie, kmeny *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus*.

Cílem předložené studie je přinést aktuální údaje o rezistenci dětských bakteriálních patogenů v olomouckém regionu, v komunitním i nemocničním prostředí, a na jejich základě definovat základní schémata antibiotické léčby.

Materiál a metody

Soubor bakteriálních kmenů

V období 1. 1. 2008–31. 12. 2012 byly retrospektivně hodnoceny vybrané bakteriální druhy (tabulka 1). Výběr kmenů byl realizován tak, že od jednoho dítěte byl zařazen vždy jen jeden kmen daného druhu, který byl izolován z příslušného materiálu jako první v časovém intervalu 90 dní. K identifikaci byly použity standardní mikrobiologické postupy, ve vybraných případech automatizovaný systém Phoenix (Becton, Dickinson and Company) a systém MALDI-TOF (Bruker Daltonics).

Stanovení citlivosti k antimikrobním přípravkům

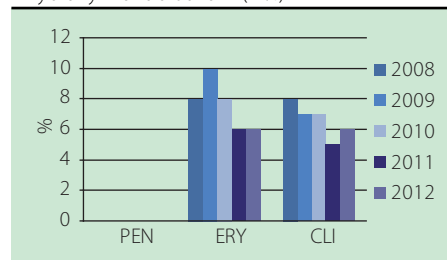
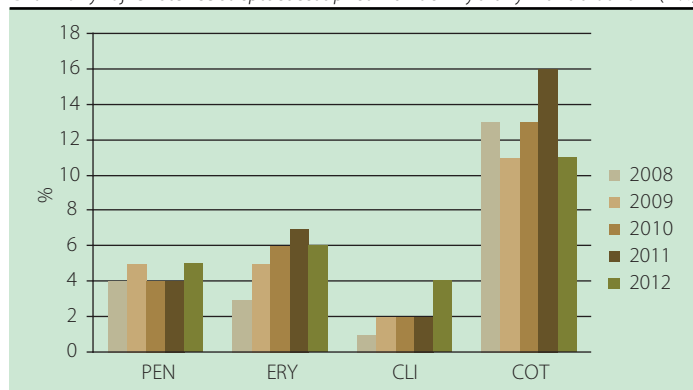
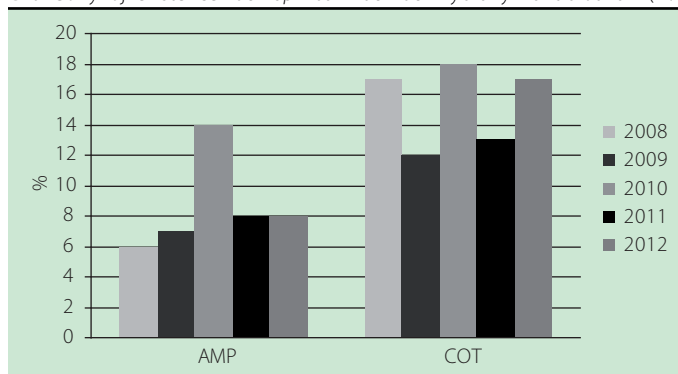
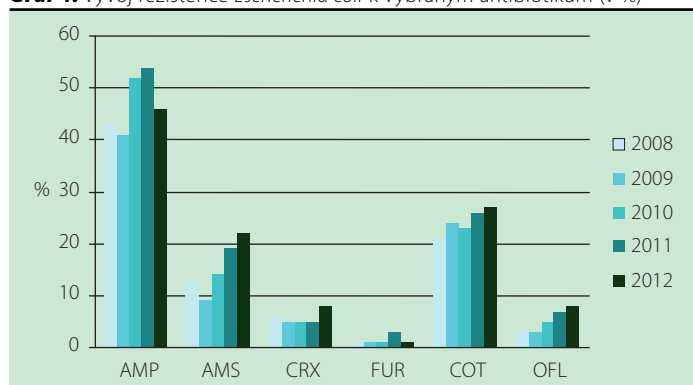
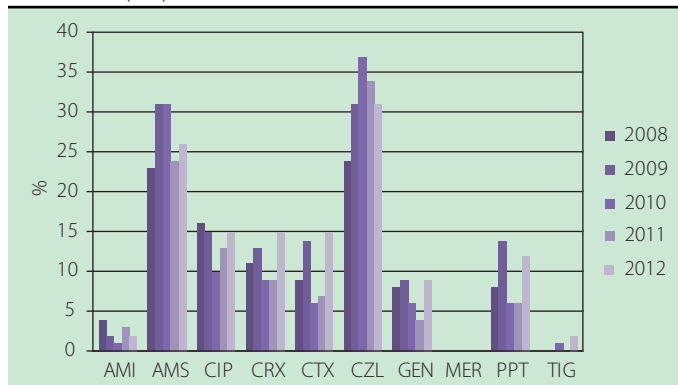
Citlivost k vybraným antibiotikům (tabulka 2) byla určena standardní diluční mikrometodou nebo difuzní diskovou metodou podle kritérií EUCAST a CLSI (5, 6). Referenční kmeny *Staphylococcus aureus* ATCC 25 923, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218 a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 sloužily k protokolované kontrole kvality. Počet testovaných izolátů jednotlivých species v každém hodnoceném roku byl vyšší než 50 a pohyboval se v rozmezí 54–873.

Výsledky

Grafy 1–4 charakterizují vývoj rezistence *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Escherichia coli* k vybraným antibiotikům v komunitním prostředí olomouckého regionu.

Tabulka 1. Sledované bakteriální druhy s vyhodnocením rezistence k antimikrobním přípravkům

Komunitní prostředí	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	materiál z horních cest dýchacích (především výtěry z krku), punktáty ze středouší
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	materiál z dolních cest dýchacích
	<i>Escherichia coli</i>	moč
Nemocniční prostředí	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	krev, moč, jiné tělní tekutiny a exsudáty,
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	materiál z dolních cest dýchacích, punktáty,
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	intravaskulární katétry
	<i>Staphylococcus aureus</i>	

Graf 1. Vývoj rezistence *Streptococcus pyogenes* k vybraným antibiotikům (v %)**Graf 2.** Vývoj rezistence *Streptococcus pneumoniae* k vybraným antibiotikům (v %)**Graf 3.** Vývoj rezistence *Haemophilus influenzae* k vybraným antibiotikům (v %)**Graf 4.** Vývoj rezistence *Escherichia coli* k vybraným antibiotikům (v %)**Graf 5.** Rezistence *Escherichia coli* k vybraným antimikrobním přípravkům na DK FNOL (v %)

Z uvedených údajů je zřejmé, že rezistence tří důležitých bakteriálních patogenů infekcí horních a dolních cest dýchacích, otitid a sinusitid (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*) je ve sledovaném období relativně stabilní. V případě *Escherichia coli* je zřejmý nárůst odolnosti k účinku ampicilin/sulbaktamu, kotrimoxazolu a ofloxacinu, byť četnost rezistentních kmenů není alarmující.

U dětských nozokomiálních infekcí je frekvence bakteriálních patogenů mnohem rozmanitější a závislá na konkrétní diagnóze. Grafy 5–8 uvádějí výsledky surveillance bakteriální rezistence na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc (DK FNOL). Z uvedených výsledků vyplývá například četnost ESBL-pozitivních enterobakterií, dosahující průměrné úrovně 10% u *Escherichia coli* a zhruba 30% v přípa-

dě *Klebsiella pneumoniae*. Je nutné poukázat na nebezpečný trend zvyšování rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k meropenemu a piperacilin/tazobaktamu.

Diskuze

Z předložených výsledků vyplývá, že k antibiotické léčbě dětských bakteriálních infekcí v komunitním prostředí lze nadále doporučit základní antimikrobní léčiva, především penicilin, amoxicilin, cefuroxim, klaritromycin, doxycyklin, kotrimoxazol a nitrofurantoin (7, 8). Tabulka 3 uvádí v přehledu vybrané komunitní infekce a schémata antibiotické léčby.

V případě komunitních pneumonií u dětí je lékem první volby amoxicilin. Je však nutné poukázat na možné selhání léčby, pokud je původcem *Chlamydia pneumoniae* nebo *Mycoplasma pneumoniae*. Je tedy vhod-

Tabulka 2. Testované antimikrobní přípravky a jejich zkratky (řazeno abecedně)

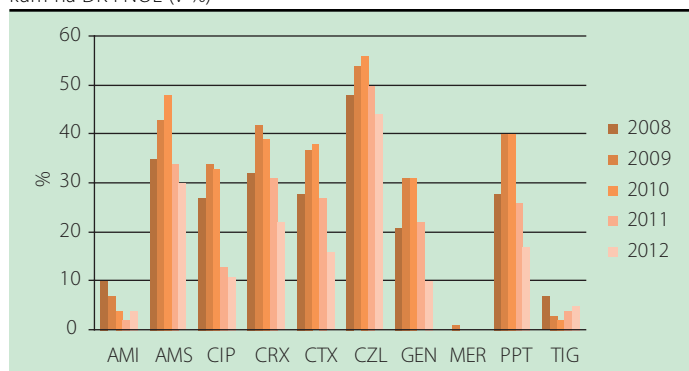
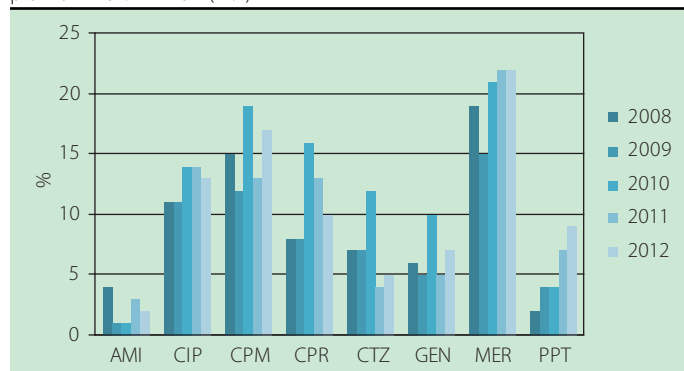
Antimikrobní přípravek	Použitá zkratka
amikacin	AMI
ampicilin	AMP
ampicilin/sulbaktam	AMS
cefazolin	CZL
cefepim	CPM
cefoperazon	CPR
cefotaxim	CTX
ceftazidim	CTZ
cefuroxim	CRX
ciprofloxacin	CIP
erytromycin	ERY
gentamicin	GEN
klindamycin	CLI
kotrimoxazol	COT
meropenem	MER
nitrofurantoin	FUR
ofloxacin	OFL
oxacilin	OXA
penicilin	PEN
piperacilin/tazobaktam	PPT
tigecyklin	TIG

Tabulka 3. Antibiotická léčba komunitních bakteriálních infekcí v dětském věku

Typ infekce	Nejčastější bakteriální původci	Antibiotická léčba	
		I. volba	II. volba
akutní tonzilitidy, faryngitidy	<i>Streptococcus pyogenes</i>	penicilin	klaritromycin (v případě alergie na penicilin)
akutní sinusitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	klaritromycin kotrimoxazol doxycyklin (u dětí starších 8 let)
akutní otitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	klaritromycin kotrimoxazol
akutní bronchitidy	až 90 % případů je virové etiologie	antimikrobní přípravky nejsou indikovány	
pneumonie (lehce a středně těžce probíhající)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	amoxicilin	klaritromycin doxycyklin (u dětí starších 8 let)
infekce dolních močových cest	především <i>Escherichia coli</i>	nitrofurantoin cefuroxim kotrimoxazol	cíleně na základě stanovení etiologického agens a jeho citlivosti k antibiotikům

Tabulka 4. Antibiotická léčba nozokomiálních bakteriálních infekcí v dětském věku

Typ infekce	Iniciální antibiotická léčba	Poznámka
časné nozokomiální infekce	amoxicilin/kys. klavulanová ampicilin/sulbaktam cefuroxim	odebrat co nejdříve (optimálně před zahájením antibioterapie) adekvátní klinický materiál k mikrobiologickému vyšetření, včetně opakovaných hemokultur
pozdní nozokomiální infekce	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin ampicilin/sulbaktam + gentamicin cefuroxim + gentamicin ceftazidim + gentamicin piperacilin/tazobaktam imipenem, meropenem	v případě umělých cévních vstupů, které jsou aplikovány více jak 48 hodin, zvážit jejich výměnu a odeslání ke kultivaci délka antibiotické léčby by neměla být zbytečně prodloužována (obvykle týden) a měla by vycházet z klinického stavu pacienta
klinické a laboratorní markery infekce jsou zlepšeny v průběhu 72 h po zahájení iniciální antibioterapie	patogen nezjištěn: antimikrobní přípravky ponechat beze změny patogen zjištěn: antimikrobní přípravky aplikovat cíleně dle citlivosti (deeskalační antibiotická léčba)	pokud je vyloučena infekční příčina, bezodkladně ukončit antibiotickou léčbu
klinické a laboratorní markery infekce bez odpovědi po 72 h od počátku iniciální antibioterapie	konzultovat příslušné antibiotické středisko	

Graf 6. Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k vybraným antimikrobním přípravkům na DK FNOL (v %)**Graf 7.** Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k vybraným antimikrobním přípravkům na DK FNOL (v %)

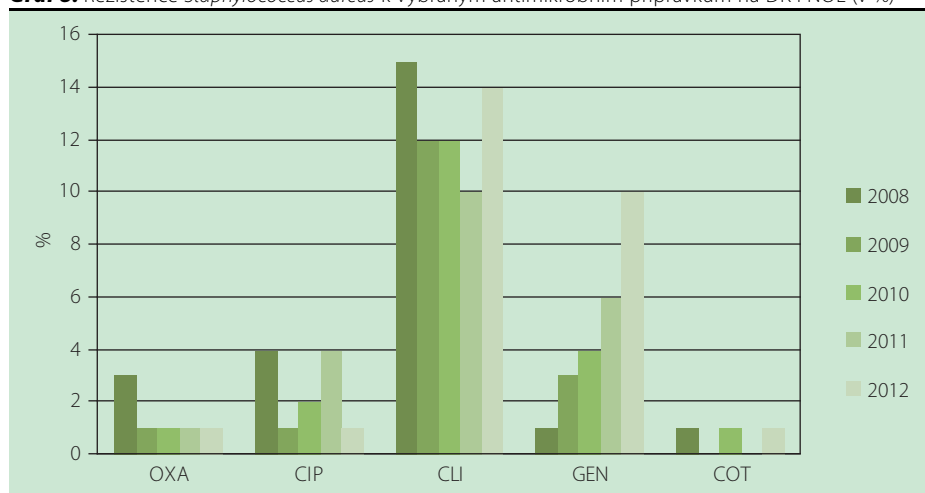
né posoudit efekt léčby po 3 dnech aplikace amoxicilinu a při nezlepšení klinického stavu ukončit jeho podávání a nasadit makrolid (např. klaritromycin) nebo doxycyklin (u dětí starších 8 let). Tento postup se týká lehce a středně těžce probíhajících pneumonií, u dětských pacientů s těžce probíhající infekcí je vhodnější hospitalizace a parenterální léčba kombinací

beta-laktamového antibiotika (např. ampicilinu) s makrolidem.

Antibiotická léčba dětských nozokomiálních infekcí je podmíněna typem onemocnění a nelze definovat obecné schéma, které by vyhovovalo ve všech případech. Vždy je nutné velmi pečlivě vyhodnotit klinické a laboratorní známky příslušné infekce. Obecně lze dopo-

ručit beta-laktamové antibiotikum v event. kombinaci s aminoglykosidem nebo makrolidem v případě těžce probíhajících pneumonií. Některé terapeutické možnosti jsou uvedeny v tabulce 4.

Podpořeno grantem LF_2012_006.

Graf 8. Rezistence *Staphylococcus aureus* k vybraným antimikrobním přípravkům na DK FNOL (v %)

Literatura

1. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992; 257: 1064–1073.
2. Hanulík V, Uvzl R, Husíková V, et al. Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči. *Klin Mikrobiol Inf* 2011; 17: 134–139.

3. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676–685.
4. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1545–1549.

5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.

6. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth informational supplement. M100–S19. 2009.

7. Čekanová L, Kolář M. Vývoj rezistence komunitních respiračních patogenů k antimikrobním přípravkům v olomouckém regionu. *Interní Med.* 2007; 9: 405–407.

8. Kolář M. Antimikrobní léčba komunitních bakteriálních infekcí – je nutná změna? *Pediatr Praxi* 2009 (Příloha „Zimní období v ordinaci a lékárně“): 57–62.

Článek doručen redakci: 22. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 2. 2. 2013

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie FNOL
a LF UP v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
milan.kolar@fnol.cz

