

Racionální antibiotická léčba akutní otitidy u dětí z pohledu mikrobiologa

MUDr. Václava Adámková

Klinická mikrobiologie a ATB centrum, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Otitis media patří k běžným infekčním chorobám dětského věku. Mezi nejčastější bakteriální původce akutní otitis media patří *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*, ale viry hrají důležitou roli v patogenezi otitis media. Antibiotická terapie se volí pouze v případech prokázaného bakteriálního zánětu a u dětí mladších dvou let. Lékem volby v podmínkách České republiky je amoxicilin, vzhledem k nízké prevalenci rezistentních kmenů. Očkování pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PVC7) vedlo k výraznému snížení incidence otitis media vyvolané vakcinačními kmeny, avšak došlo k nárůstu otitis media vyvolané nevakcinačními sérotypy.

Klíčová slova: otitis media, etiologie, antibiotika, PVC7.

Rational antibiotic therapy of acute otitis media in children view of clinical microbiologist

Otitis media is one of the most common childhood infections. The most frequent causative agents are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. Viruses play important role in the pathogenesis of otitis media. Treatment with antibiotics is recommended for severe cases of otitis media and for children younger than 2 years. The drug of the first choice is amoxicillin in the Czech Republic due to low prevalence of non-susceptible strains. Polysaccharide pneumococcal vaccine (PVC7) was successful in reducing the incidence of otitis media caused by vaccine serotypes, but is observed the increase of episodes of acute otitis media caused by nonvaccine serotypes in children who received PVC7.

Key words: otitis media, etiology, antibiotics, PVC7.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(6): 368–372

Úvod

Otitis media (OM) je široký pojem zahrnující onemocnění středního ucha a představuje jednu z nejčastějších indikací preskripce antibiotik v ambulantní sféře. Rozlišujeme tři hlavní kategorie. Akutní otitis media (AOM) – všeobecně definovaná jako akutní onemocnění s přítomností výpotku ve středním uchu, které je doprovázeno rychlým nástupem a jedním nebo více příznaky zánětu středního ucha, jako je bolest, otorrhea, teplota, podrážděnost, vždy jsou přítomny závažné změny na sliznici středouší. Otitis media s výpotkem (OME) je definována přítomností výpotku ve středouší bez známek slizničního zánětu. Nedochází ke spontánní perforaci bubínku. Perzistující tekutina ve středouší vede ke snížení pohyblivosti bubínku a vytváří bariéru pro přenos zvuku. Chronická hnisavá otitis media (CSOM) je chronický zánět středního ucha, kdy jsou již přítomny změny bubínku. Neexistuje jednotný názor na délku trvání výtoku z ucha ve smyslu chronicity, avšak na základě názoru expertů je všeobecně přijímaná délka otorrhey od 6 týdnů do 3 měsíců pro diagnózu CSOM (1).

Epidemiologie

V USA přibližně 80 % dětí prodělá alespoň jednu epizodu AOM do 3 let věku s nejvyšší incidencí mezi 6 až 18 měsíci (1, 2).

Rekurentní AOM je diagnostikována při 3 a více epizodách AOM objevených se během 6 měsíců nebo 4 a více atak během 12 měsíců. 10–20 % dětí do 12 měsíců věku prodělá AOM a 40 % dětí do 7 let věku prodělá 6 a více atak AOM. Do prvních narozenin více než 50 % dětí má zkušenost s OME. Rekurentní OME se objeví u 30–40 % dětí (3).

Během posledních 20 let byl zaznamenán narůstající trend v incidenci OM (4).

OME je daleko častější ve vyspělých, rozvinutých zemích na rozdíl od rozvojových zemí, kde převažuje AOM a CSOM. V rizikových skupinách, jako jsou Inuité (30–40 %) či australští Aborigines (12–33 %), je výskyt AOM a CSOM endemický (5).

AOM se častěji vyskytuje u chlapců než u dívek. Věk v době první ataky AOM patří mezi důležité faktory rozvoje rekurentní otitis media. Mezi další rizikové faktory patří vyšší expozice infekčním agens u dětí navštěvujících zařízení denní péče, stejně jako pasivní kouření a znečištěné životní prostředí. Děti navštěvující skupinová zařízení prodělávají nejen více atak AOM než děti, které jsou doma, ale také s mnohem těžším průběhem. Naopak kojení v prvních třech měsících života snižuje riziko rozvoje otitis media během prvního roku života (6).

Anatomické nebo fyziologické dysfunkce Eustachovy trubice hrají kritickou úlohu v rozvoji

AOM. Nejvíce epizod AOM se rozvine jako následek překrvení sliznice horních cest dýchacích v důsledku virové infekce nebo otoku sliznice Eustachovy trubice s uzávěrem v nejužším místě a hromaděním se neustále produkované slizniční tekutiny. V případě přítomnosti bakteriálních nebo virových patogenů v daném místě dochází k rozvoji otitis media (7).

Komplikace

AOM je bolestivé onemocnění v důsledku tlaku středoušní tekutiny na bubínek. Tekutina ve středouší může perzistovat po odeznění akutní ataky několik týdnů až měsíců a může vést ke zhoršení až ztrátě sluchu, vertigu, popř. tinitu. U dětí může být doprovázeno celkovými příznaky, jako jsou anorexie, bolesti hlavy, průjem, zvracení, konjunktivitida, nystagmus.

V rozvojových zemích se OM objevuje ve vysokém počtu u mladších věkových skupin a má vztah ke zvyšující se morbiditě, mortalitě a těžkým vadám sluchu. Vzhledem k limitujícím možnostem zdravotního systému jsou velmi časté perforace bubínku, mastoiditida a otorrhea (7).

Etiologie

Bakteriální původci otitis media jsou prokázováni z kultivací středoušního výpotku získaného při tympanopunkci a následném odsátí.

Prostý výtěr nebo stěr ze zvukovodu může zkreslit výsledek mikrobiologického vyšetření v důsledku kontaminace vzorku kožní mikroflórou.

Z dlouhodobých studií vyplývá, že mezi nejčastější bakteriální původce AOM patří *Streptococcus pneumoniae* (STNP) a *Haemophilus influenzae*, následované *Moraxella catarrhalis*. Avšak s nástupem pneumokokové konjugované vakcíny se zdá, že *H. influenzae*, co do četnosti výskytu, nahrazuje *S. pneumoniae*. Data z České republiky zatím chybí (8, 9). Přesto zůstává *S. pneumoniae* nejdůležitějším bakteriálním patogenem otitis media ve většině oblastí světa. STPN se vyskytuje ve více než 90 sérotypech dle pouzderných antigenů, ale relativně málo se jich podílí na vzniku otitis media. Mezi nejběžnější sérotypy podílejícími se na vzniku otitis media patří 19, 23, 6, 14, 3 a 8. Pneumokoková konjugovaná 7valentní vakcína (PCV7) uvedená na trh v roce 2000 obsahuje sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F, které reprezentují 70 % sérotypů odpovědných za akutní otitidu (10).

Otitis media vyvolaná *H. influenzae* je většinou spojena s tzv. netypovatelnými kmeny, dle pouzderných antigenů. Pouze asi 10 % případů je vyvoláno *H. influenzae* typ b, které většinou probíhají pod těžším klinickým obrazem a bývají doprovázeny závažnými komplikacemi, jako jsou bakteriémie nebo meningitida. Sérotyp b je však nyní poměrně vzácný díky zavedení konjugované polysacharidové vakcíny. *H. influenzae* je unikátním patogenem syndromu otitis media – konjunktivitida (11).

Moraxella catarrhalis bývá izolována asi v 10 % případů AOM u dětí a bývá většinou spojena s mírným průběhem onemocnění. Od konce 70. let minulého století narůstá rezistence kmenů na penicilinová antibiotika a dnes je více než 80 % kmenů rezistentních k penicilinu, ampicilinu i amoxicilinu v důsledku produkce β -laktamázy.

Staphylococcus aureus, zahrnující kmeny citlivé i multirezistentní, je vzácným původcem akutní otitidy, ale bývá odpovědný za perzistující otorreou u chronické otitidy (12).

V předantibiotické éře býval častým původcem závažných akutních otitid *Streptococcus pyogenes*. Případy byly komplikovány rozvojem mastoiditidy, popř. přechodem infekce do vnitřního ucha. V současnosti je tato etiologie vzácná. Podílí se asi na 3 % případů (13).

Mycoplasma pneumoniae vyvolává hemoragickou bulózní myringitidu u neimunních dobrovolníků po inokulaci infekčního agens. Přestože v různých studiích bylo vyšetřeno velké množství vzorků středoušní tekutiny, byla *M. pneumoniae* izolována pouze v jednom

případě. Ačkoliv se *M. pneumoniae* nejeví jako signifikantní patogen otitis media, přesto někteří pacienti s mykoplazmovou infekcí dolních cest dýchacích mají konkomitantní otitidu (14).

Chlamydia trachomatis patří mezi původce akutních respiračních infekcí u dětí mladších 6 měsíců a spolupodílí se na rozvoji infekce středního ucha v této věkové kategorii (15).

Mezi vzácné formy otitidy patří difterická otitida, tuberkulózní otitida, otogenní tetanus, otitida vyvolaná *Mycobacterium chelonae* (16). Mykotické elementy patří mezi vyvolavatele externí otitidy, jako původci AOM se uplatňují vzácně. *Candida* spp., *Aspergillus* spp. bývají izolovány ze středoušní tekutiny u imunosuprimovaných pacientů s chronickou hnisavou otitidou.

Viry

Virologické i epidemiologické studie dokazují, že virová infekce je často hlavní spouštěcí událostí rozvoje akutní otitidy. Respirační viry jsou izolovány u 50 % dětí z nazofaryngu u dětí s AOM a přibližně u 25 % jsou detekovány ze středoušní tekutiny. Respirační syncytiální virus (RSV), viry chřipky, enteroviry, koronaviry a rhinoviry jsou nejčastější nálezy. Kombinovaná infekce (viry + bakterie) je častá a průběh takovéto otitidy bývá těžší a protrahovanější. Monobe, a kol. se zaměřili na průkaz virových nukleových kyselin ve vzorcích středoušní výpotku u 79 pacientů. Průměrný věk pacientů byl 20 měsíců. V průměru tři ataky otitis media byly zaznamenány v anamnéze. Prevalence RNA respiračních virů činila 43 % (30 % RSV, 8 % adenovirus, 3 % rhinovirus, 2 % influenzavirus). Signifikantně vyšší výskyt perzistujícího výpotku byl zaznamenán v případě průkazu RSV v kombinaci se *S. pneumoniae* nebo *H. influenzae* než pouze v případě detekce RSV RNA bez přítomnosti bakteriální DNA. RSV jako nejčastěji detekovaný virus aktivně proniká do středouší z nosohltanu, na rozdíl od ostatních virů, které se tam dostávají pasivně s nosním sekretem. Studie prokázala výrazné opoždění resorpce výpotku při kombinované RSV a bakteriální infekci (17).

Diagnostika

Akutní otitis media je jasně definované onemocnění a jeho diagnostika je založena hlavně na otoskopickém vyšetření. Laboratorní diagnostika otitidy není běžná a výsledky mnoha studií jsou natolik konzistentní, že lze jejich data využít pro empirickou antibiotickou léčbu, vyžaduje-li to stav pacienta. Je však třeba využívat výsledky takových studií, které se týkají epidemiologických dat získaných v daném regionu. Nelze slepě

přebírat data z okolních států, byť frekvence původců je obdobná, ale data o rezistenci izolovaných kmenů jsou mnohdy rozdílná. Stejně tak extrapolovat výsledky vyšetření výtěrů z krku nebo z nosohltanu není vhodné, protože tzv. nosičské kmeny se na rozvoji OM podílí zřídka, avšak jsou významným rezervoárem pro horizontální šíření těchto kmenů v populaci.

Jediným klinicky a technicky validním pro určení původce OM je středoušní aspirát získaný při tympanocentéze. Takto odsátý sekret lze vyšetřit i mikroskopicky a zhodnotit zánětlivou reakci. U závažně probíhajících případů, popř. u rizikových skupin pacientů, lze odebrat krev na hemokultivační vyšetření.

Terapie

Antibiotika

V případě volby antibiotik pro léčbu OM je třeba volit takové přípravky, které vykazují dostatečnou aktivitu vůči nejčastějším bakteriálním původcům, tedy *S. pneumoniae*, *H. influenzae* a *M. catarrhalis* a zároveň dosahují dostatečnou koncentraci ve středoušní tekutině. Terapeutický efekt je pozorován pouze tehdy, je-li sérová koncentrace podávaného antibiotika vyšší než minimální inhibiční koncentrace/MIC/daného bakteriálního kmene po 70 % dávkovacího intervalu.

Empirickým lékem volby v našich podmínkách, vzhledem k dlouhodobě nízké prevalenci rezistence hlavních původců na antibiotika, je amoxicilin v dávkování u dětí starších 1 měsíce 50–90 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách. Případná rezistence *S. pneumoniae* na betalaktamová antibiotika je způsobena změnou vazebného místa, tzv. penicilin vázacího proteinu, na rozdíl od *H. influenzae*, kde hlavním mechanismem rezistence k betalaktamům je produkce β -laktamázy. Z alternativních antibiotik jsou doporučeny makrolidy nebo ko-trimoxazol.

Dle Doporučeného postupu pro léčbu akutních respiračních infekcí v komunitě je podání antibiotika indikováno pouze v případě přítomnosti hnisavého zánětu a specifických příznaků zánětu. Observační strategie platí pro děti starší dvou let, u kterých není jasná diagnóza a průběh onemocnění není závažný. Jako vážný průběh se označuje stav doprovázený výraznou bolestí ucha a teplotou > 39 °C. O léčbě antibiotiky lze uvažovat také v případě otitis media s výpotkem trvajícím tři a více měsíců. Nekomplikované záněty středouší by měly být léčeny antibiotiky nejvýše po dobu 5–7 dní. Pokud se záněty středouší opakují v průběhu 6 měsíců, je nutná spolupráce se specialistou (18, 19).

Tabulka 1. Empirická a cílená terapie otitis media (19)

Etiologie	Etiologický podíl	Indikace ATB	ATB volby	ATB alternativní (popis alternativní situace)
empirická terapie (na základě charakteristické klinické symptomatologie v neodkladné situaci)				
virová bakteriální	převládající méně obvyklý	pouze v přítomnosti zánětu a specifických příznaků přetrvávajících po symptomatické léčbě (antiflogistika)	amoxicilin	ko-trimoxazol (alergie na betalaktamy)
cílená terapie (na základě průkazu původce infekce a vyšetření citlivosti k antibiotikům)				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	převládající u akutních bakteriálních infekcí	viz empirická terapie	amoxicilin	ko-trimoxazol makrolidy (alergie na betalaktamy)
<i>Haemophilus influenzae</i>	běžný u akutních bakteriálních infekcí	viz empirická terapie	amoxicilin	ko-trimoxazol klaritromycin (alergie na betalaktamy)
<i>Haemophilus influenzae</i> producent betalaktamázy	výskyt podle aktuální epidemiologické situace (u nás převážně vzácný)	viz empirická terapie	amoxicilin klavulanát cefuroxim, cefprozil	ko-trimoxazol klaritromycin (alergie na betalaktamy)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	méně obvyklý u akutních bakteriálních infekcí	viz empirická terapie	amoxicilin klavulanát cefuroxim, cefprozil	makrolidy (alergie na betalaktamy)

Prevence

Prevence otitis media zahrnuje především chemoprophylaxi a očkování, popř. u recidivující akutní otitidy lze zavést ventilační trubičku. Z pohledu mikrobiologa je otázka chemo-profylaxe, jako prevence rekurentní otitidy, sporná. Modifikované dávky antimikrobních přípravků mohou a také vedou k selekci re-

zistentních kmenů v nosohltanu a tím vytváří zásobárnu potenciálně rizikových rezistent-ních bakterií. O chemoprophylaxi lze uvažovat u dětí, které prodělají alespoň dvě ataky AOM během prvních šesti měsíců života. U starších dětí v případě tří a více atak během půl roku nebo čtyř a více případů během jednoho roku. Chemoprophylaxe může potlačit klinické projevy

infekce, ale tekutina ve středouší může nadále perzistovat. Očkování polysacharidovou konjugovanou vakcínou PVC7 patří mezi preventivní nástroje vzniku invazivních pneumokokových infekcí, zvláště pneumonií a meningitid. Výhodou této konjugované vakcíny je její imunogenicita u dětí od dvou měsíců věku. Sledování vlivu očkování

na redukcí počtu epizod AOM bylo provedeno ve Finsku u dětí s kompletním očkováním dle doporučeného schématu. Podobná studie proběhla v Severní Karolíně. Obě studie prokázaly snížení celkové incidence AOM o 6 %. Bylo zaznamenáno snížení počtu případů pneumokokových otitid o 34 %. V případech AOM vyvolaných vakcinačními sérotypy došlo ke snížení o 57 %. V kontrastu s tím došlo k nárůstu počtu případů otitid vyvolaných nonvakcinačními sérotypy pneumokoků o 33 % a hemofilových otitid o 11 %. Data ukazují vliv vakcíny na snížení nosičství vakcinačních sérotypů, avšak dochází k jejich náhradě sérotypy nonvakcinačními, např. 19 A (20).

Závěr

Akutní otitis media patří mezi běžná a častá onemocnění dětského věku. Navzdory antibiotecké léčbě se epizody AOM opakují a středoušní výpotek po odeznění akutní ataky mnohdy perzistuje několik týdnů, někdy i měsíců.

Pouze analýza mikrobiologických výsledků z předchozích vyšetření pacientů s podobnými projevy onemocnění v dané lokalitě umožňuje efektivní řešení běžných komunitních infekcí, nejen otitis media, a snižuje aplikace antibiotik na nezbytné minimum.

Kvalifikovaně interpretovaný výsledek správně indikovaného mikrobiologického vyšetření je nepostradatelným zdrojem informací pro cílenou léčbu.

Literatura

1. Wintermeyer SM, Nahata MC. Chronic suppurative otitis media. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1089–1099.
2. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160: 83–94.
3. Rosenfeld R, Culpepper L, Doyle KJ, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(Suppl 5): 95–118.
4. Auinger P, Lanphear BP, Kalkwarf HJ, et al. Trends in otitis media among children in the United States. *Pediatrics* 2003; 112(3 Pt 1): 514–520.
5. Prevention of hearing impairment from chronic otitis media. Report of WHO/CIBA Foundation Workshop. London, 19–21 November 1996. World Health Organization, 1998. WHO/PDH/98.4.
6. Schwartz B, Giebink GS, Henderson GW, et al. Respiratory infections in day care. *Pediatrics* 1994; 94: 1018–1020.
7. Bluestone CD, Klein JO. Otitis Media in Infants and Children. 4th ed. Hamilton, Ontario: BC ecker, 2007.
8. Block SL, Hedrick J, Hararison CJ, et al. Community-wide vaccination with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 829–833.
9. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 824–828.
10. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 10–16.
11. Bodor FF, Marchant CD, Shurin PA, et al. Bacterial etiology of conjunctivitis-otitis media syndrome. *Pediatrics* 1985; 76: 26–28.
12. Hartnick CJ, Shott S, Willging JP, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* otorrhea after tympanostomy tube placement. An emerging concern. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126: 1440–1443.
13. Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Acute otitis media caused by *Streptococcus pyogenes* in children. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 35–41.

14. Klein JO, Teele DW. Isolation of viruses and mycoplasma from middle ear effusions. A review. *An Otol Rhinol Laryngol*. 1976; 85: 140–144.

15. Tipples MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* 1979; 63: 192–197.

16. Lowry PW, Jarwis WR, Oberle AD, et al. *Mycobacterium chelonae* causing otitis media in an ear-nose-and throat practice. *N Engl J Med* 1988; 391: 978–982.

17. Monobe H, Ishibashi T, Nomura Y, et al. Role of respiratory viruses in children with acute otitis media. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2003; 67: 801–806.

18. Žemličková H, Urbášková P, Adámková V, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* isolated from the nasopharynx of healthy children attending day-care centres in the Czech Republic. *Epidemiol. Infect.* 2006; 134: 1179–1187.

19. Běbrová E, Jindrák V, Kolář M, et al. Doporučený postup pro léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči. *Praktický lékař* 2003; 83: 502–515.

20. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001; 344: 403–409.

MUDr. Václava Adámková

*Klinická mikrobiologie a ATB centrum
Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky
Všeobecná fakultní nemocnice
Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2
Vaclava.Adamkova@vfn.cz*