

Přístup k antibiotické terapii komunitních respiračních infekcí u dětí

MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

Národní referenční laboratoř pro antibiotika

Státní zdravotní ústav, Praha

Kontinuální příznivá situace v oblasti citlivosti k penicilinovým antibiotikům u *Streptococcus pyogenes* a *Streptococcus pneumoniae* coby nejvýznamnějších původců komunitních bakteriálních respiračních infekcí potvrzuje vhodnost použití penicilinu, respektive amoxicilinu, pro léčbu respiračních infekcí v ambulantní praxi v České republice. Naproti tomu důsledkem rostoucí, racionálně nepodložené preskripce makrolidových antibiotik je narůstající rezistence k těmto přípravkům, a to zejména u kmenů získaných od dospělých pacientů.

Klíčová slova: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, antibiotická rezistence, penicilin.

Treatment of community-acquired infections in children

The continuing favorable situation in terms of susceptibility to penicillin-like antibiotics in *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* as the most significant etiologic agents of community-acquired bacterial respiratory tract infections confirms the appropriateness of using penicillin and/or amoxicillin to treat respiratory tract infections in the outpatient setting in the Czech Republic. By contrast, the result of irrational use and overprescription of macrolide antibiotics is a growing resistance to these drugs, particularly in strains obtained from adult patients.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, antibiotic resistance, penicilin.

Pediatr. praxi 2011; 12(4): 235–237

Úvod

Akutní respirační infekce jsou nejčastějším důvodem pro preskripci antibiotik v primární pediatrické péči. Ačkoliv se ambulantní spotřeba antibiotik pro terapii infekcí respiračního traktu v evropských státech značně liší, a to jak kvantitativně (míra spotřeby), tak i kvalitativně (odlišná preference různých skupin antibiotik), tvoří respirační infekce 80–90 % objemu všech předepsaných antibiotik v této oblasti (1, 2). Navzdory tomu, že většina akutních infekcí respiračního traktu je virového původu a terapie antibiotiky tak pacientovi nepřináší žádný benefit, je změna preskripčních návyků velmi obtížná. Nesprávné používání antibiotik představuje významnou ekonomickou zátěž veřejného zdravotnictví, každá zbytečná indikace antibiotika navíc stimuluje jeho další preskripci, neboť v případě obdobných symptomů onemocnění je pacientem (rodičem) očekávána, a obvykle i vyžadována stejná terapie. Celková spotřeba antibiotik má prokazatelný vliv na nárůst a šíření rezistence bakterií k antibiotikům a narůstající antibiotická rezistence je v současné době závažným globálním problémem ohrožujícím přímo i nepřímo zdravotní stav populace.

Obdobně, jako se napříč Evropou liší ambulantní spotřeba antibiotik, vykazuje i prevalence rezistence k různým skupinám antibiotik v evropských státech značné geografické

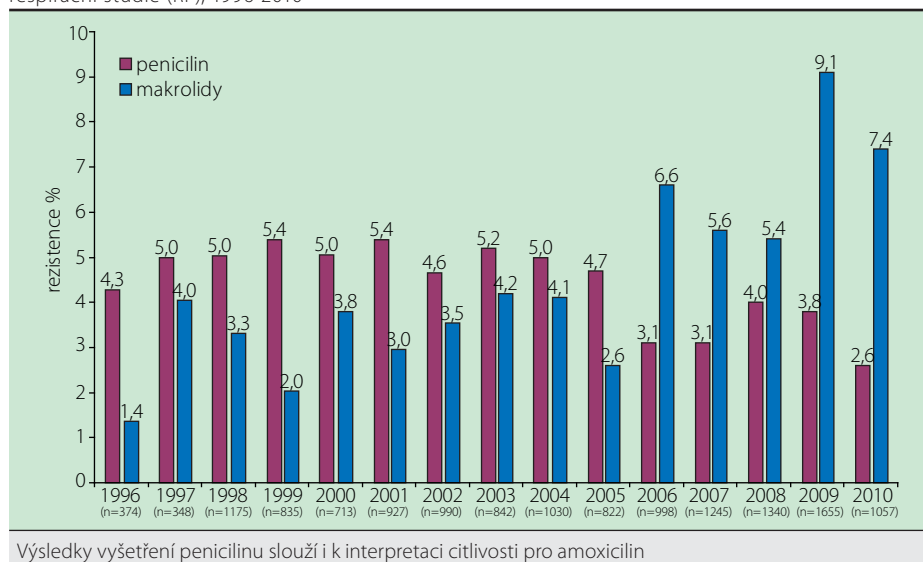
rozdíly. Zatímco v severských státech (Norsko, Švédsko, Dánsko) je výskyt rezistence minimální, ve střední, ale zejména jižní Evropě (Portugalsko, Španělsko, Řecko, Francie) je situace ve výskytu rezistence u některých patogenů alarmující. Studie Goosens, et al, která se zabývala korelací ambulantní spotřeby antibiotik a vlivem spotřeby na výskyt rezistence k dané skupině antibiotik ve 26 evropských státech, prokázala jasný vztah mezi spotřebou a rezistencí u nejvýznamnějších původců komunitních infekcí, tj. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* a *Escherichia coli*. Nejvyšší míra rezistence k beta-laktamům (*S. pneumoniae*), k makrolidům (*S. pneumoniae* a *S. pyogenes*) a k chinolonům (*E. coli*) byla v zemích s jejich nejvyšší spotřebou, tj. Řecko, Francie, Portugalsko, Itálie (1). Ve většině zemí byl také zaznamenán z ekologického hlediska negativní trend nárůstu spotřeby širokospektrých antibiotik, zejména kombinace amoxicilin-klavulanátu, nových makrolidů (např. klaritromycin, azitromycin) a chinolonů (levofloxacin) a postupné vytěšňování základních léků (penicilin, amoxicilin) těmito látkami.

Díky objevu antibiotik se ve 20. století dramaticky snížila úmrtnost na infekční onemocnění. Převratné výsledky v terapii závažných onemocnění ovšem vedly k celospolečenskému přecenění efektu antibiotik a jejich možností. Jak se v antibiotické éře postupně proměnila

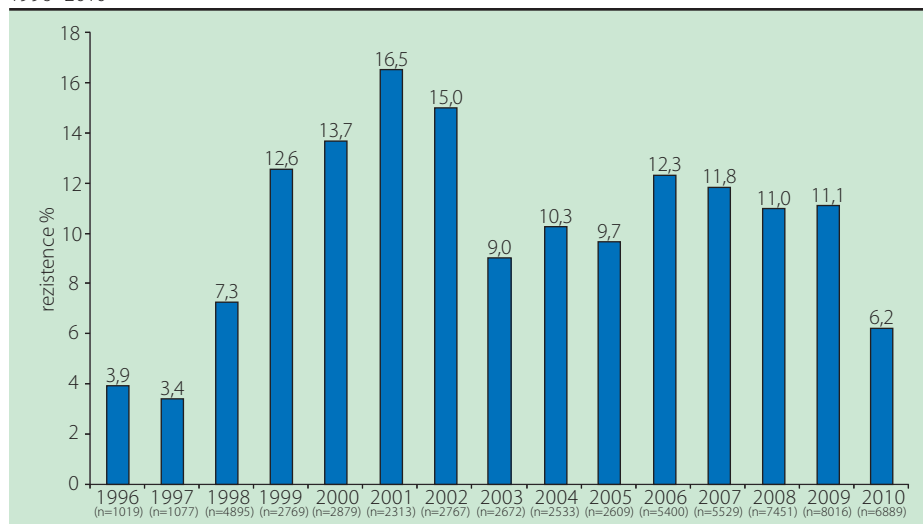
skladba infekčních onemocnění, měnil se i přístup k používání antibiotik. Zatímco dříve představovala antibiotika vzácné, život zachraňující léky, postupem času se stala běžnými široce dostupnými přípravky, které jsou v současnosti velmi často používány pro léčbu banálních infekcí s vysokým samoúzdavným potenciálem. Ačkoliv výskyt bakteriálních infekčních onemocnění především ve vyspělých státech dlouhodobě klesá, spotřeba antibiotik neustále roste. Řada studií se zabývala vlivem terapie antibiotik na průběh a rychlost uzdravy u akutních infekcí respiračního traktu. U většiny klinických projevů nejčastějších komunitních respiračních infekcí (běžné nachlazení, bolest v krku/faryngitida, akutní bronchitida) měla antibiotika nulový nebo naprosto marginální efekt na průběh onemocnění (3). I přesto jsou antibiotika právě v těchto sporných indikacích stále nejčastěji předepisována.

Akutní respirační onemocnění jsou nejčastější příčinou návštěvy pediatra i v České republice. Multicentrická studie probíhající v roce 2001, která se zabývala preskripčními zvyklostmi 114 českých pediatrů, prokázala, že nejméně 42,2 % antibiotik bylo indikováno nesprávně pro léčbu primárně virových onemocnění, přičemž akutní bronchitida a laryngotracheitida představovaly 38,1 % všech indikací antibiotik (4). Vyšší spotřeba antibiotik vázaná na respirační

Graf 1. Necitlivost/rezistence (%) k penicilinu a k makrolidům u kmenů *Streptococcus pneumoniae*, respirační studie (RP), 1996-2010



Graf 2. Rezistence (%) k makrolidům u kmenů *Streptococcus pyogenes*, respirační studie (RP), 1996-2010



sezónu souvisí i s kulturními rozdíly v dané zemi či lokalitě. V recentní studii zkoumající vliv kulturních a sociálních aspektů na spotřebu antibiotik byl zjištěn rozdíl mezi tím, jak primární lékaři označovali klinickou diagnózu běžného onemocnění respiračního traktu. Zatímco holandské praktičky (země s nízkou spotřebou antibiotik) určili respirační onemocnění častěji jako běžné nachlazení nebo chřipku, jejich belgičtí kolegové (země s vysokou spotřebou antibiotik) označili většinu epizod jako bronchitidu a mnohem častěji indikovali antibiotika (5). Očekávání rodičů, jejich zkušenosti a znalosti hrají rovněž významnou roli při rozhodování o podání antibiotika.

Mezi nejvýznamnější bakteriální původce komunitních respiračních infekcí patří *S. pyogenes* a *S. pneumoniae*. *S. pyogenes* je vyvolatelem tonzilofaryngitidy a spály, *S. pneumoniae* je

hlavní příčinou komunitní pneumonie, akutní sinusitidy, zánětu středouší a závažným původcem bakteriální meningitidy. U obou těchto respiračních patogenů je v řadě evropských států dokumentován narůstající výskyt rezistence k makrolidovým antibiotikům. V roce 2003 byly publikovány 2 studie, které se zabývaly citlivostí *S. pyogenes* ($n = 1039$) a *S. pneumoniae* ($n = 1034$) k různým zástupcům makrolidových antibiotik u kmenů získaných od dětí v 10 zemích centrální a východní Evropy (včetně České republiky) (6, 7). Průměrná prevalence rezistence u *S. pyogenes* byla 9,7%, nejvíce se makrolidová rezistence vyskytovala na Slovensku (25%), v České republice (17,3%) a v Chorvatsku (15,8%). Průměrná prevalence rezistence u *S. pneumoniae* byla 22,3%, a ve čtyřech státech (Rumunsko, Maďarsko, Slovensko a Chorvatsko) dokonce přesáhla hranici 30%. V České republice byla

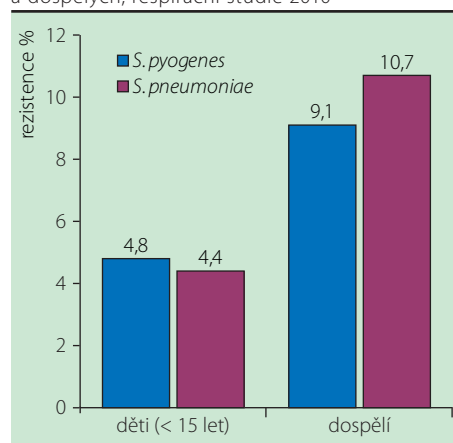
situace ve srovnání se *S. pyogenes* příznivější, rezistence k makrolidům byla prokázána u 8% pneumokoků.

V České republice jsou údaje o antibiotické rezistenci sledovány Národní referenční laboratoří pro antibiotika při Státním zdravotním ústavu v Praze (NRL/ATB, SZÚ Praha). Surveillance antibiotické rezistence u patogenů vyvolávajících komunitní respirační infekce, tzv. respirační studie, je organizována ve spolupráci s Pracovní skupinou pro monitorování rezistence (PSMR), která byla při NRL/ATB ustanovena v roce 1993 a jejímiž členy jsou vedoucí 52 mikrobiologických laboratoří nebo antibiotických středisek. Spádová oblast spolupracujících mikrobiologických center zahrnuje zhruba 90% populace obyvatel ČR a poskytuje reprezentativní data o stavu rezistence v České republice. Primárním cílem respirační studie je získávání aktuálních národních údajů o stavu rezistence k penicilinu, coby doporučenému léku volby u pneumokoků a sledování vývoje rezistence k alternativním makrolidovým přípravkům u pneumokoků a pyogenních streptokoků, viz „Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči“ (<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>).

Streptococcus pneumoniae

Trendy rezistence k penicilinu a k makrolidům u izolátů pneumokoků z infekcí horních (sinusitida, zánět středouší) a dolních dýchacích cest (komunitní pneumonie) ilustruje graf 1. Zatímco v roce 1996 byla rezistence k makrolidům velmi vzácná (1,4%), v roce 2010 dosáhla 7,4%. Naproti tomu rezistence, respektive necitlivost pneumokoků k penicilinu se ve stejném období snížila ze 4,8% na 2,6%. Rezistence pneumokoků k penicilinu je však relativní pojem, neboť v praxi závisí úspěch léčby pneumokokových infekcí penicilinem (v případě intravenózní léčby krystalickým penicilinem) nebo amoxicilinem (při perorální terapii) na výši hladiny těchto netoxických antibiotik, které lze úpravou dávky a intervalu v těle pacientů zvyšovat. Tato zjištění nyní reflektují i tzv. klinické break-pointy (BP) pro použití penicilinu/amoxicilinu pro terapii respiračních infekcí, které upravují výši dávek těchto antibiotik v závislosti na hodnotě minimální inhibiční koncentrace (MIC) zjištěné při vyšetření citlivosti k penicilinu. Vyšetření pneumokoků získaných v respirační studii v roce 2010 potvrdilo dobrou citlivost betalaktamů v ČR – všechny kmeny byly hodnoceny jako citlivé při perorální aplikaci amoxicilinu v dávkách 90 mg/kg/den.

Graf 3. Rezistence (%) k makrolidům u kmenů *S. pyogenes* a *S. pneumoniae*, izolovaných od dětí a dospělých, respirační studie 2010



Streptococcus pyogenes

Graf 2 ilustruje rezistenci k 14 a 15členným makrolidům (mezi něž patří např. erytromycin, roxitromycin, klaritromycin, azitromycin). Z původně nízkých hodnot v letech 1996 (3,9%) začala rezistence v následujících 4 letech prudce stoupat a v roce 2001 dosáhla 16,5%, v roce 2010 poklesla na 6,2%.

Znalost stavu antibiotické rezistence je nutným předpokladem pro správnou volbu antibiotika, zejména s ohledem na fakt, že převážná část indikací antibiotické terapie probíhá v ambulantní sféře empiricky. Vzhledem k tomu, že *S. pneumoniae* je nejvýznamnějším bakteriálním původcem komunitních infekcí respiračního traktu, antibiotická terapie je primárně cílena na tohoto patogena. Zvýšená míra preskripce makrolidových, případně chinolonových antibiotik je rozšířená zejména v zemích s vysokou mírou rezistence na betalaktamová antibiotika, nicméně neodůvodněná spotřeba těchto rezervních antibiotik se zvyšuje i v zemích, kde je prevalence rezistence k betalaktamovým antibiotikům nízká. Například v České republice stoupla

ambulantní spotřeba makrolidových antibiotik od roku 1991 do roku 2008 z 0,26 definovaných denních dávek (DDD) na 1000 obyvatel a den na 3,33 DDD/1000/den (8, 9). Tento nárůst spotřeby ovšem nemá žádné racionální opodstatnění s ohledem na výskyt rezistence k antibiotikům 1. volby u těchto patogenů, tj. betalaktamovým antibiotikům (penicilin, amoxicilin), protože pyogenní streptokoky jsou k penicilinu bezvýhradně citlivé a u pneumokoků je necitlivost k penicilinu v ČR dlouhodobě minimální (graf 1).

Závěr

Jednou z možností ovlivnění spotřeby antibiotik a následného snížení rezistence k antibiotikům je použití intervenčních aktivit a kampaní zaměřených na veřejnost i předepisující lékaře (10). Efekt těchto kampaní je nesporný, nicméně trvale udržitelné zlepšení lze dosáhnout pouze při dlouhodobé komplexní strategii. Prudký nárůst makrolidové rezistence u pyogenních streptokoků v ČR koncem 90. let byl podnětem pro provedení preskripčního auditu u pediatrie ve spolupráci s Odbornou společností praktických dětských lékařů (4). Výsledky tohoto auditu byly použity při intervenčních aktivitách zaměřených na pediatrii s cílem snížit spotřebu antibiotik a zlepšit volbu optimálního antibiotika pro léčbu akutních respiračních onemocnění. Pokles rezistence u pyogenních streptokoků v následujících letech je patrně důsledek těchto aktivit. Jak vyplývá z grafu 3, stav rezistence je i v roce 2010 u dětí mnohem příznivější v porovnání s dospělou populací, která v ČR představuje rezervoár rezistence k makrolidovým antibiotikům.

Literatura

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and asso-

ciation with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–587.

2. Oppong R, Coast J, Hood K, et al. Resource use and cost of treating acute cough/lower respiratory tract infections in 13 European countries: results and challenges. *Eur J Health Econ* 2010 Apr 3. doi: 10.1007/s10198-010-0239-1.

3. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD000245.

4. Jindrák V, Marek J, Vaníš V, et al. Improvements in antibiotic prescribing in community paediatricians in the Czech Republic. *Euro Surveill* 2008; 13(46): pii=19040.

5. Deschepper R, Vander Stichele RH, Haaijer-Ruskamp FM. Cross-cultural differences in lay attitudes and utilisation of antibiotics in a Belgian and Dutch city. *Patient Educ Couns* 2002; 1590: 1–9.

6. Bozdogan B, Appelbaum PC, Kelly LM, et al. Activity of telithromycin and seven other agents against 1034 pediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from ten central and eastern European centers. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 653–661.

7. Bozdogan B, Appelbaum PC, Kelly LM, et al. Activity of telithromycin and seven other agents against 1039 pediatric *Streptococcus pyogenes* isolates from ten centers in central and eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 741–745.

8. Dvořák P, Urbášková P, Štika L, Macková B, Bíba V. Používání antibiotik v ambulantní péči v České republice. *Prakt Lék* 2004; 84: 369–374.

9. European Surveillance of Antimicrobial Consumption – ESAC. Dostupné na: <http://www.esac.ua.ac.be>.

10. Francis NA, Butler CC, Hood K, Simpson S, Wood F, Nuttall J. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2009 Jul 29; 339: b2885. doi: 10.1136/bmj.b2885.

Článek doručen redakci: 24. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2011

MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

Státní zdravotní ústav
Šrobárova, 100 42 Praha 10
hzemlickova@szu.cz

