

Obsah

Bakteriální infekce komplikující covid-19 1

BAKTERIÁLNÍ INFEKCE KOMPLIKUJÍCÍ COVID-19

Úvod

Covid-19 je onemocnění způsobené novým koronavirem SARS-CoV-2. Od počátku pandemie v roce 2020 byly celosvětově identifikovány stovky milionů případů covidu-19 a zemřelo již přes 4 miliony lidí¹. Součástí péče o nemocné s covidem-19 bývá nezřídka antibiotická terapie. Samotný covid-19 může totiž vést k elevaci závažných parametrů, a tak může být odlišen od bakteriální infekce v praxi obtížné. Dle dostupných dat nejsou však komplikující bakteriální infekce u covidu-19 časté (zejména v počátečních fázích nemoci). Paušální širokospektrá terapie antibiotiky tak není u pacientů s covidem-19 při příjmu do nemocnice (či dokonce během ambulantní péče) opodstatněná.

Covid-19 a antibiotická rezistence

Selekční tlak antibiotik je jedním z nejdůležitějších faktorů vzniku antibiotické rezistence, z čehož vyplývá, že uvážlivé používání antibiotik

v medicíně je naprosto zásadní pro zachování jejich účinnosti. Racionální nakládání s antibiotiky navíc snižuje rizika nežádoucích účinků (včetně klostridiové kolitidy) a lékových interakcí. Světová zdravotnická organizace (WHO) recentně představila klasifikaci antibiotik právě podle jejich vlivu na antibiotickou rezistenci². Tato klasifikace se nazývá AWaRE a antibiotika jsou v ní rozdělena do tří skupin: ACCESS, WATCH a RESERVE. Antibiotika z první skupiny (ACCESS) mají být běžně dostupná a měla by být vždy upřednostňována před antibiotiky z dalších skupin. Antibiotika ve skupině WATCH by měla být používána s opatrností, není-li možné použít antibiotika z první skupiny. Ve skupině RESERVE jsou antibiotika záložní, vyhrazená pouze pro infekce způsobené multirezistentními bakteriemi. Podrobnosti o klasifikaci WHO AWaRE jsou v tabulce 1.

Dle podrobné analýzy britské komise pro antibiotickou rezistenci z roku 2016 bylo odhadnuto, že v roce 2050 zemře celosvětově na infekce způsobené multirezistentními patogeny až 10 milionů lidí (v roce 2015 to bylo 700 tisíc)⁴. Tato alarmující předpověď byla

Tab. 1. Klasifikace antibiotik AWaRE (upraveno dle³)

ACCESS	WATCH	RESERVE
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika první či druhé volby • Měla by být preferována před dalšími skupinami • Optimální terapeutická účinnost • Minimální potenciál pro rozvoj antibiotické rezistence • 60 % antibiotik z této skupiny jsou k dispozici v perorální formě 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika volby pouze v indikovaných případech • Větší potenciál pro rozvoj antibiotické rezistence • Používají se zejména v nemocnicích • 40 % antibiotik z této skupiny jsou k dispozici v perorální formě 	<ul style="list-style-type: none"> • Záložní antibiotika • Indikovaná k léčbě život ohrožujících infekcí způsobených multirezistentními bakteriemi • Zásadní je zachování jejich účinnosti co nejdéle • Převážná většina antibiotik v této skupině je k dispozici pouze v parenterální formě
Peniciliny Cefalosporiny 1. generace Nitrofurantoin Metronidazol Klindamycin Kotrimoxazol Aminoglykosidy Doxycyklin	Piperacilin/tazobaktam Cefalosporiny 2. 3. a 4. generace Karbapenemy Makrolidy Fluorochinolony Glykopeptidy Rifampicin	Ceftarolin Ceftolozan/tazobaktam Ceftazidim/avibaktam Kolistin Linezolid Tigecyklin Daptomycin Meropenem/vaborbaktam

přítom učiněna ještě v době před pandemií covidu-19. Je možné předpokládat, že masivní používání širokospektrých antibiotik u pacientů s covidem-19 může tento nepříznivý trend ještě urychlit. Velký počet pacientů s covidem-19 v nemocnicích navíc rychle vyčerpává existující izolační kapacity. Kohortace pacientů s covidem-19 ve více-lůžkových pokojích bez ohledu na případnou bakteriální kolonizaci tak zřejmě povede k další eskalaci šíření multirezistentních kmenů bakterií. Vliv pandemie na antibiotickou rezistenci však nemusí být pouze negativní, různá protiepidemická opatření v komunitě i zdravotnických zařízeních mohou naopak rozvoji a šíření antibiotické rezistence zabránit, např. omezením mezilidských kontaktů, utlumením plánované zdravotní péče, používáním osobních ochranných prostředků a prováděním častější hygieny rukou^{5/}.

Bakteriální infekce komplikující covid-19

Skutečnost, že virové respirační infekce mohou být komplikovány bakteriálními respiračními infekcemi, je dlouhodobě známa. Španělskou chřipkou onemocněla v roce 1918 třetina tehdejší lidské populace a počet zemřelých se odhaduje na více než 50 milionů, přičemž se předpokládá, že naprostá většina úmrtí byla způsobena sekundárními bakteriálními pneumoniemi^{6/}. Dle recentních dat se pohybuje frekvence bakteriálních respiračních infekcí u chřipky mezi 11-35 %, nejčastější etiologická agens jsou *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus*^{7/}. Koronavirové respirační infekce mohou být také komplikovány bakteriálními infekcemi respiračního traktu, u běžných koronavirů je to ve 13 % případů, vyšší frekvence (31 %) se uvádí u SARS^{8/}. O bakteriálních infekcích u MERS není dostatek kvalitních dat, kazuistiky naznačují, že zejména nozokomiální (pozdní) bakteriální infekce mohou být relativně časté^{9/}.

Bakteriální infekce komplikující covid-19 se obvykle klasifikují dle časového kritéria (do 48 hodin od přijetí do nemocnice jde o koinfekce, po 48 hodinách o superinfekce). Nomenklatura komplikujících bakteriálních infekcí u covidu-19 není sjednocena, používané termíny jsou vyjmenovány v tabulce 2. Za bakteriální infekce komplikující covid-19 se v užším smyslu slova obvykle považují infekce dýchacího traktu, v některých studiích také infekce krevního řečiště. Pacient s covidem-19 však samozřejmě může onemocnět jakoukoliv jinou bakteriální infekcí (např. infekcí močových cest, chirurgické rány, kůže a měkkých tkání, nitrobřišní infekcí).

Rozsáhlá meta-analýza kanadských autorů^{10/} se zaměřila na stanovení prevalence komplikujících bakteriálních infekcí (respiračního

traktu a krevního řečiště) u pacientů s covidem-19. Zahrnuté studie byly retrospektivního rázu a téměř všechny byly provedeny v asijských zemích, a to v období mezi prosincem 2019 a březnem 2020. Většina studií byla zaměřena na koinfekce, pouze 7 výhradně na superinfekce. Bylo hodnoceno celkem 3 338 pacientů, celkový výskyt komplikujících bakteriálních infekcí byl 6,9 % (3,5 % koinfekcí, 14,3 % superinfekcí). Častější výskyt infekcí (8,1 %) byl pozorován u pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče. Bakteriální etiologie infekce byla uvedena jen u 14 % pacientů (nejčastěji *Mycoplasma* spp., *Haemophilus influenzae* a *Pseudomonas aeruginosa*). Zajímavým zjištěním je častá atypická bakteriální etiologie (*Mycoplasma* spp.) a absence jinak běžných typických bakteriálních patogenů (např. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, enterobakterie). Toto lze vysvětlit faktem, že v mnoha studiích nebyla bakteriální etiologie zjištěna či uvedena, což mohlo výsledky analýzy významně zkreslit (v klinické praxi totiž nebývají atypické bakteriální patogeny dominantními původci pneumonií). Přes relativně nízký výskyt komplikujících bakteriálních infekcí byla většina pacientů s covidem-19 léčena antibiotiky (71,9 %), a to převážně širokospektrými (fluorochinolony a cefalosporiny 3. generace). Meta-analýza má řadu limitací: studie mají pouze retrospektivní design, identifikace bakteriální etiologie v řadě studií nebyla dostatečná nebo zcela chyběla, odlišení koinfekcí od superinfekcí bylo v některých studiích obtížné, mnoho studií nemohlo být zahrnuto do meta-analýzy, protože v nich nebyl uveden výskyt bakteriálních infekcí^{10/}. Práce je průběžně aktualizována online o nové studie (<https://www.tarrn.org/covid>). Nyní je v této „živé“ meta-analýze zahrnuto celkem 38 studií, celkový výskyt komplikujících bakteriálních infekcí je 8 %, koinfekce jsou popsány u 4,9 % a superinfekce u 16 % pacientů.

Recentní prospektivní kohortová studie britských autorů^{11/} analyzovala výskyt komplikujících bakteriálních infekcí (respiračního traktu a krevního řečiště) u pacientů s covidem-19 hospitalizovaných ve 260 britských nemocnicích. Celkem bylo zahrnuto 48 902 pacientů, výsledky mikrobiologických vyšetření byly zaznamenány u 8 649 pacientů (17,7 %). Výskyt mikrobiologicky dokumentovaných bakteriálních infekcí byl 12,7 %, přičemž 70,6 % z nich bylo klasifikováno jako pozdní (sekundární) infekce (>48 hodin hospitalizace). Nejčastější etiologická agens se lišila dle typu infekce: *Staphylococcus aureus* a *Haemophilus influenzae* u časných respiračních infekcí, enterobakterie a *Staphylococcus aureus* u pozdních respiračních infekcí, *Escherichia coli* a *Staphylococcus aureus* u infekcí krevního řečiště. 37 % pacientů bylo léčeno antibiotiky ještě před přijetím do nemocnice a 85,2 %

Tab. 2. Klasifikace bakteriálních infekcí komplikujících covid-19

Kategorie	Synonyma užívaná pro danou kategorii
Časná bakteriální infekce (≤48 hodin hospitalizace)	<ul style="list-style-type: none"> • Koinfekce • Komunitní infekce
Pozdní bakteriální infekce (>48 hodin hospitalizace)	<ul style="list-style-type: none"> • Superinfekce • Sekundární infekce • Infekce spojená se zdravotní péčí

Tab. 3. Etiologie bakteriálních infekcí komplikujících covid-19 dle^{12/}

Časné infekce (respirační a krevního řečiště) n=132	<i>S. aureus</i> (41) <i>S. pneumoniae</i> (31) <i>H. influenzae</i> (15) <i>P. aeruginosa</i> (10) <i>Klebsiella spp.</i> (6)
Pozdní respirační infekce n=165	<i>P. aeruginosa</i> (34) <i>Klebsiella spp.</i> (31) <i>S. aureus</i> (31) <i>E. coli</i> (12) <i>Enterobacter spp.</i> (11)
Pozdní infekce krevního řečiště n=335	<i>Koaguláza negativní stafylokoky</i> (113) <i>Enterobacter spp.</i> (73) <i>P. aeruginosa</i> (26) <i>S. aureus</i> (25) <i>Klebsiella spp.</i> (24)

během hospitalizace. Častější terapie antibiotiky byla zaznamenána na jednotkách intenzivní péče. Používaná antibiotika byla převážně širokospektrá (peniciliny s inhibitory beta-laktamáz, nezdědka v kombinaci s makrolidy; na jednotkách intenzivní péče pak zejména piperacilin/tazobaktam, karbapenemy a glykopeptidy). Téměř polovina všech předepsaných antibiotik patřila do skupiny „WATCH“ klasifikace WHO AWaRe^{2/}. Ve srovnání s výše uvedenou meta-analýzou byla frekvence bakteriálních infekcí v této prospektivní studii vyšší, dominovaly sekundární infekce. Přesto je stále relativně nízký výskyt komplikujících bakteriálních infekcí v kontrastu s neadekvátně vysokou spotřebou antibiotik. Alarmující je též skutečnost, že více než třetina pacientů byla léčena antibiotiky ambulantně, před přijetím do nemocnice.

V recentním přehledovém článku amerických autorů^{12/} byla popsána etiologie bakteriálních infekcí komplikujících covid-19 na základě analýzy 19 studií. Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 3.

Antibiotická terapie u pacientů s covidem-19

Doporučený postup britského institutu NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) z června 2021 nedoporučuje podávání antibiotik u pacientů s covidem-19 za účelem prevence vzniku bakteriální pneumonie, natož pro domnělý či předpokládaný antivirový účinek na SARS-CoV-2. Toto doporučení platí pro pacienty léčené ambulantně i za hospitalizace. Běžný diagnostický postup u pacientů s covidem-19 v nemocnicích by měl zahrnovat tyto vyšetřovací metody: krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, CRP (C-reaktivní protein), prokalcitonin, zobrazení plic (RTG, CT, případně ultrazvuk), sputum či tracheální aspirát na kultivaci, hemokulturu, pneumokokový a legionelový močový antigen, PCR z výtěru z horních cest dýchacích na virové a atypické bakteriální patogeny. Vysoká hodnota CRP nemusí nutně indikovat bakteriální infekci, jeho nízká hodnota však většinou svědčí proti přítomnosti bakteriální infekce. Nemusí tomu tak být u imunokompromitovaných pacientů, kteří mohou mít relativně nízké hodnoty CRP i při probíhající bakteriální

infekci. Stanovení prokalcitoninu může být užitečné, vysoké hodnoty totiž většinou signalizují přítomnost bakteriální infekce, není to však pravidlem (i samotná těžká forma covidu-19 často vede ke zvýšení hodnot prokalcitoninu).

Pokud je vysloveno podezření na bakteriální infekci komplikující covid-19 (nejčastěji se jedná o pneumonii), je nutné zahájit empirickou antibiotickou terapií co nejdříve, v případě sepse do 1 hodiny, v ostatních případech nejpozději do 4 hodin. Výběr antibiotik by se měl řídit lokální epidemiologickou situací v dané nemocnici. Většinou je léčba zahajována intravenózně podávanými antibiotiky, po stabilizaci pacienta je možné převést antibiotika na perorální formu. Efekt antibiotické terapie by měl být často přehodnocován, nejpozději do 48 hodin. Podle výsledků mikrobiologických vyšetření je nutné upravit antibiotickou terapii, nejčastěji se jedná o změnu na antibiotikum s užším spektrem účinku (tzv. de-eskalace). Léčba antibiotiky by měla být vedena za účasti lokálního antibiotického týmu (tzv. *antimicrobial stewardship*). Podpora antibiotického týmu by každopádně měla být vyžádána vždy u rizikových pacientů (kritický stav, porucha imunitního systému, anamnéza kolonizace či infekce multirezistentní bakterií, chronické onemocnění plic, gravidita, nelepšení či horšení klinického stavu po 48-72 hodinách antibiotické terapie). Celková doba antibiotické terapie bakteriální pneumonie by neměla přesáhnout 5 dní^{13/}.

Světová zdravotnická organizace nedoporučuje podávání antibiotik u pacientů s lehkou a středně těžkou formou covidu-19, pokud nejsou zřejmé klinické známky bakteriální infekce. Naopak u pacientů s těžkou formou covidu-19 je empirické podání antibiotik doporučeno, a to co nejdříve. Před nasazením antibiotik by měly být odebrány alespoň hemokultury. Potřeba antibiotické terapie by měla být denně přehodnocována a případně de-eskalována dle výsledků mikrobiologických vyšetření. Pokud je to možné, měla by být upřednostňována antibiotika ze skupiny ACCESS klasifikace AWaRe. Empirická terapie by se měla řídit epidemiologickou situací, anamnézou pacienta a lokálními doporučeními postupy. Délka terapie by ideálně

neměla přesáhnout 5-7 dní. Také v tomto dokumentu je zdůrazněna role antibiotického týmu^{14/}.

Kolektiv autorů ze skupiny Surviving Sepsis Campaign doporučuje u kriticky nemocných pacientů s covidem-19 na umělé plicní ventilaci empirickou širokospektrou antibiotickou terapií^{15/}. V aktualizované verzi z ledna 2021 toto doporučení již překvapivě chybí a jeho absence není nijak komentována^{16/}.

Atypické bakteriální patogeny jsou zřejmě vzácnými původci bakteriálních koinfekcí u pacientů s covidem-19. U „běžné“ komunitní bakteriální pneumonie se doporučuje přidat do kombinace k beta-laktamovému antibiotiku (účinek na typické bakteriální patogeny) antibiotikum s účinkem na atypické bakterie, a to zejména u bilaterální pneumonie. V praxi případů v úvahu nejspíše doxycyklin (není-li podezření na legionelovou etiologii), případně makrolid či respirační chinolon. V případě suspektní komunitní bakteriální pneumonie u pacientů s covidem-19 je ale zřejmě paušální léčba antibiotiky s aktivitou na atypické bakterie zbytečná, s možnou výjimkou u kriticky nemocných pacientů, kde je relativně vyšší pravděpodobnost legionelové infekce^{12/}.

Závěr

Časné bakteriální infekce se u covidu-19 vyskytují minimálně, v pozdějších fázích covidu-19 mohou být naopak bakteriální infekce relativně častější. Paušální širokospektrá antibiotická terapie při příjmu pacienta s covidem-19 není indikována, s výjimkou kriticky nemocných pacientů, kde je možné ji zvážit, a to zejména při vysokých hodnotách zánětlivých parametrů a radiologických známkách suspektní bakteriální pneumonie. Spektrum empiricky podaných antibiotik by mělo u časných infekcí zahrnout běžné komunitní patogeny, včetně *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* a enterobakterií (např. amoxicilin/klavulanát nebo cefalosporin 3. generace). Před zahájením antibiotické terapie je nutné mikrobiologicky vyšetřit relevantní klinické vzorky. Na základě výsledků mikrobiologických vyšetření je namísto de-eskalace antibiotické terapie, preferována by měla být

antibiotika ze skupiny WATCH klasifikace AWaRE. Pozdní infekce se diagnostikují a léčí dle zásad přístupu k infekcím spojeným se zdravotní péčí. Volba antibiotické terapie pozdních infekcí vychází z lokální epidemiologické situace v daném zdravotnickém zařízení. Racionální přístup k antibiotické terapii u pacientů s covidem-19 je naprosto zásadní pro zachování účinnosti antibiotik v budoucnosti.

Literatura

1. Johns Hopkins University of Medicine. COVID-19 Dashboard [online]. 2021-07-12 [cit. 2021-07-12]. Dostupné na WWW: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. The 2019 WHO AWaRE classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use [online]. 2019 [cit. 2021-07-11]. Dostupné na WWW: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957>.
3. WHO antibiotic categorization [online]. 2019 [cit. 2021-07-11]. Dostupné na WWW: <https://aware.essentialmeds.org/groups>.
4. Review on antibiotic resistance [online]. 2016 [cit. 2021-07-11]. Dostupné na WWW: <https://amr-review.org/>
5. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jul 1;75(7):1681-1684.
6. Chien YW, Klugman KP, Morens DM. Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. *N Engl J Med* 2009; 361: 2582-83.
7. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Virus.* 2016;10: 394e403.
8. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020. ciae530.
9. Manohar P, Loh B, Nachimuthu R, Hua X, Welburn SC and Leptihn S (2020) Secondary Bacterial Infections in Patients With Viral Pneumonia. *Front. Med.* 7:420.
10. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec; 26(12): 1622-1629.
11. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2021 Jun 2. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2. Online ahead of print.
12. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol* 2021; S0966-842X(21)00094-9.
13. NICE guideline. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [online]. 2021-06-03 [cit. 2021-07-11]. Dostupné na WWW: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>.
14. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance [online]. 2021-01-25 [cit. 2021-07-11]. Dostupné na WWW: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
15. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU. *Crit Care Med* 2020; 48: e440-469.
16. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med* 2021 Mar;49: e219-e234.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Prof. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. J. Slíva, PhD., Farmakologický ústav 3. LF; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

