

Obsah

Antibiotika a infekce COVID-19.....	1
Statiný a podezření na kauzální souvislost s výskytem bulózního pemfigoidu.....	3

ANTIBIOTIKA A INFEKCE COVID-19

Úvod

Koronavirová pandemie přinesla kromě jiného výrazné zvýšení počtu hospitalizovaných s diagnózou splňující kritéria komunitní pneumonie a také následným rizikem nozokomiálních infekcí. Závažný průběh, který se udává až u 20 % nemocných^{1/}, riziko bakteriální superinfekce, přetížená kapacita nemocnic a extrémní pracovní zátěž ošetřujících lékařů zjevně ovlivňuje spotřebu antibiotik, včetně problematické implementace v běžném provozu fungujících lokálních antibiotických programů neboli komplexních přístupů k používání antiinfektiv (aktivita označovaná v anglosaském regionu jako „antimicrobial stewardship“). Lze očekávat, že tato skutečnost přinese v určitém časovém horizontu zhoršení epidemiologické situace ve smyslu dalšího nárůstu rezistence k antibiotikům v nemocničním prostředí i komunitě.

Důvody podávání antibiotik u pacientů s onemocněním COVID-19

Je známo, že hlavně na počátku pandemie byla některá antiinfektiva experimentálně volena v léčbě těžkých průběhů koronavirové infekce na základě omezené empirie, či spekulativního předpokladu přímého či nepřímého antivirového účinku. Jako příklad mohou sloužit svého času i v odborné komunitě doporučený hydroxychlorochin nebo azithromycin, lze ale najít i teoretické úvahy o využití dalších přípravků jako jsou teikoplanin, ciprofloxacin a další^{2/}. Další nemalý objem připadá na aplikaci antibiotik při podezření nebo potvrzení bakteriální či mykotické koinfekce (míněno komplikující infekce vzniklé souběžně, či následně v návaznosti na onemocnění COVID-19^{3/}). Neméně významný podíl ve spotřebě ale také představuje nikoli léčba, ale prevence těchto komplikací, zejména u nemocných se závažným průběhem. Preventivní podávání antibiotik v takových situacích je příkladem jejich nevhodného používání.

Současné studie zaměřené na podíl koinfekcí u hospitalizovaných pacientů dokumentují jejich relativně malé zastoupení

zejména ve vztahu k počtu těch, kterým byla z výše uváděných důvodů antibiotika podána. Podle meta-analýzy, jejímž autorem je Landsbury et al.^{4/}, jen 7 % hospitalizovaných pacientů prodělalo koinfekci, zatímco >90 % bylo empiricky léčeno antibiotiky. Obdobná data, vycházející z analýzy 17 publikací, prezentuje Rawson et al.^{5/}, který udává 8 % bakteriálních a fungálních superinfekcí a současně 72 % nemocných, kterým byla antibiotika v různých režimech podána; další práce Moretto et al.^{6/} uvádí 16 % infekčních komplikací a 70 % antibiotiky léčených pacientů.

Je evidentní, že významný podíl pacientů s antibiotickou terapií, zejména na jednotkách intenzivní péče, je spojen s obtížným odlišením virové pneumonie a navazující pneumonie bakteriálního původu. To se týká zejména případů, kdy dochází v průběhu onemocnění k zhoršení klinického stavu a laboratorních markerů. Nelze navíc vyloučit ani podíl nozokomiálních infekcí lokalizovaných mimo dýchací cesty, ať již se jedná o uroinfekce, katérové sepse apod. Diferenciální diagnostika pak může být obzvláště obtížná u pacientů s aktivací cytokinové kaskády, syndromu, který může imitovat bakteriální sepsi. Průběžné hodnocení klinického stavu spolu s interpretací biomarkerů je z tohoto pohledu klíčové a může být v blízké budoucnosti velmi přínosné nejen k posouzení závažnosti a rizikosti průběhu onemocnění, ale i z hlediska optimalizace algoritmu zahájení a vedení antibiotické léčby. Součástí komplexní laboratorní diagnostiky je nepochybně i mikrobiologické monitorování vzorků z dýchacích cest, případně dalších materiálů včetně odběru hemokultur septických jedinců. Volba antibiotik v indikovaných případech, jak platí pro všechny nemocniční infekce, musí reflektovat lokální epidemiologickou situaci, jejíž znalost je pro úspěšnost léčby klíčová.

Na druhé straně nelze souhlasit s preventivním podáváním antibiotik, byť volených s ohledem na výskyt konkrétních patogenů a znalosti jejich antibiogramu. Svou roli hrají i obavy z dopadu imunomodulační léčby kortikoidy, případně podání anti-cytokinů ovlivňujících vnímavost k rozvoji infekční komplikace.

Nicméně je třeba konstatovat, že v obecné rovině tyto preventivní přístupy spíše zvyšují riziko bakteriální superinfekce multirezistentními kmeny, případně rozvoj oportunní mykózy.

V literatuře se uvádí, že jedním z důvodů vysoké spotřeby antibiotik u COVID-19 pozitivních pacientů je zkušenost s nemocnými s chřipkou, u kterých je bakteriální superinfekce klasickými, většinou komunitními patogeny (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* aj.) uváděna jako častý důvod k přijetí na jednotky intenzivní péče. Prozatímní data o podílu zmiňovaných mikroorganismů tuto analogii u pacientů s onemocněním COVID-19 nepotvrzují s tím, že u nich nejsou superinfekce komunitními patogeny zdaleka tak časté, a tedy není racionální důvod, kromě mikrobiologických nálezů u konkrétního jedince svědčících pro tuto možnost, primárně zajišťovat nemocné přicházející z komunity antibiotiky^{7/}.

Evropské doporučení

Jeden z prvních pokusů sjednotit přístupy používání antibiotik na základě analýzy dostupných dat byl vypracován kolektivem nizozemských lékařů a publikován v časopise CMI (Clinical Microbiology and Infection)^{8/}, který se mimo jiné zaměřuje na prezentaci konsensuálních evropských doporučení. Základní principy volby antibiotik u nemocných s COVID-19, vycházející z této publikace, jsou sumarizovány v tabulce 1.

Příslušná doporučení reflektují statistická data s tím, že bakteriální koinfekce pacientů (na základě mikrobiologické diagnostiky) přijímaných do nemocnice dosahuje zhruba 3,5 %. Autoři ale také konstatují jistá omezení tak nízkého procenta s ohledem na fakt, že dokumentace, vztahující se k mikrobiologické diagnostice, nebyla u všech analyzovaných studií úplná, a navíc část pacientů byla léčena antibiotiky již před vlastní hospitalizací, což samozřejmě snižuje výtěžnost zejména klasických kulturních metod.

Podle názoru kolektivu autorů^{7/} je podání antibiotik indikováno u nemocných s COVID-19 v případě klinického podezření na bakteriální infekci v kombinaci s radiologickým obrazem a/nebo markery zánětu svědčících pro tuto komplikaci. Včasné zahájení antibiotické terapie je vnímáno jako vhodné u závažné imunosuprese, týkající se například pacientů na chemoterapii z důvodu nádorového onemocnění, pacientů po transplantaci kostní dřeně nebo solidních orgánů apod. Tedy u všech, kde hrozí v případě bakteriální infekce rychlá progresse s celkovou deteriorací, stavem již obtížně ovlivnitelným antibiotiky. U ostatních nemocných je doporučeno vyčkat s případným zahájením antibiotické terapie na výsledky co možná nekomplexnějšího mikrobiologického vyšetření zahrnujícího vyšetření sputa (je-li možno ho získat), stanovení pneumokového antigenu v moči, hemokultivaci a podle lokální dostupnosti molekulárně diagnostický panel zacílený na běžné respirační patogeny.

Tab. 1. Souhrn doporučení k aplikaci antibiotik u pacientů s vysokým podezřením nebo prokázanou infekcí COVID-19^{8/}

Doporučení	Síla	Kvalita důkazů
Obecné restrikce antibiotické léčby u všech nemocných s podezřením nebo prokázanou infekcí COVID-19. Týká se zejména jedinců přijímaných k hospitalizaci s lehkou a středně těžkou formou infekce.	slabá	nízká
Zahájení antibiotické léčby pacientů s onemocněním COVID-19 s radiologickým plicním nálezem a/nebo laboratorními markery svědčícími pro bakteriální nebo mykotickou infekci, stejně jako u těžce imunokompromitovaných pacientů.	slabá	ve shodě s doporučenými postupy
U pacientů s podezřením na koinfekci s prokázaným onemocněním COVID-19 nebo s vysokou pravděpodobností tohoto onemocnění přijímaných na lůžko je nezbytné před zahájením empirické antibioterapie zajistit odběr materiálu k mikrobiologickému vyšetření: dolní cesty dýchací, hemokultury, moč ke stanovení antigenu <i>S. pneumoniae</i> .	slabá	ve shodě s doporučenými postupy
V případě podezření na bakteriální koinfekci u pacientů s prokázaným onemocněním COVID-19 nebo s vysokou pravděpodobností tohoto onemocnění, kteří jsou hospitalizováni na standardním lůžkovém oddělení, není třeba v rámci iniciační antibiotické léčby zohledňovat atypické patogeny. Testování na antigeny legionel v moči by mělo být prováděno podle místních a/nebo národních doporučených postupů pro komunitní pneumonii.	slabá	velmi nízká
V případě volby antibiotik při podezření na bakteriální plicní koinfekci je třeba respektovat národní nebo místní doporučení léčby komunitní pneumonie.	slabá	velmi nízká
U pacientů s onemocněním COVID-19 a podezřením na sekundární bakteriální komplikaci je doporučováno respektovat místní a/nebo národní doporučení pro antibiotickou terapii příslušné infekce.	slabá	ve shodě s doporučenými postupy
V případě negativity mikrobiologických testů a dalších vyšetření nepodporujících podezření na bakteriální koinfekci ukončit antibiotickou terapii do 48 hodin.	slabá	ve shodě s doporučenými postupy
V případě antibiotické léčby, která je klinicky i laboratorně efektivní, ukončit terapii pátý den.	slabá	ve shodě s doporučenými postupy

Riziko sekundární infekce v průběhu hospitalizace, především u nemocných s COVID-19 se závažným průběhem, je podle autorů citované publikace kolem 20 %, což odpovídá výskytu infekčních komplikací u ostatních těžce nemocných bez diagnostikované infekce COVID-19. Z toho se usuzuje, že strategie antibiotické terapie pneumonie nemocničního původu je shodná u pacientů s onemocněním COVID-19 a ostatních nemocných, a měla by vycházet z místních podmínek a doporučení. U pacientů bez recentních kulturačních výsledků platí, že iniciální volba by měla zahrnovat široké antibakteriální spektrum, a to především: *Staphylococcus aureus*, enterobakterie, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*. Stejně tak by měl být uplatňován deeskalací princip v závislosti na včasné dostupnosti aktuálních mikrobiologických výsledků a vývoji klinického stavu. Jako zásadní je možno vnímat návrh ohledně délky léčby. Pokud dochází ke zlepšení klinického stavu, stejně jako zánětlivých markerů, je podle autorů dostačující pětidenní antibiotická léčba. Jsou-li pochybnosti o její délce u konkrétního pacienta, za klíčovou je považována dynamika hodnot prokalcitoninu. Průběžné mikrobiologické nálezy ve vztahu k délce podávání antibiotik nejsou zmíněny. Je zjevné, že nejsou považovány autory za podstatné.

Závěr

Podle citovaných dostupných pramenů je převážná část hospitalizovaných s pozitivitou onemocnění COVID-19 léčena antibiotiky, a to i navzdory skutečnosti, že bakteriální infekce často není dokumentována. Frekvence antibiotické terapie narůstá se závažností klinického průběhu. Zásadní ale je, že podle dostupných dat antibiotická terapie nezlepšuje na globální úrovni prognózu hospitalizovaných nemocných s COVID-19, není-li přítomna jasná evidence bakteriální koinfekce. Systematické podávání antibiotik, často tzv. „pro jistotu“ nebo preventivně, proto nelze akceptovat. Naopak je třeba zdůraznit rizika

spojená s neracionální paušální aplikací antibiotik. Nejedná se jen o nežádoucí a toxické účinky, možnost lékových interakcí, ale také o epidemiologické důsledky hrozící další ztrátou účinnosti už tak omezeného spektra použitelných antimikrobiálních přípravků.

Je potřebné, aby součástí antibiotických programů každé nemocnice byla strategie používání antibiotik u pacientů s onemocněním COVID-19 přijatých k hospitalizaci. Určitou inspirací zohledňující místní podmínky a možnosti může být citovaná publikace^{7/}.

Literatura

1. Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a ‚snapshot‘ Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(11):3386-3390.
2. Takahashi T, Luzum JA, Nicol MR, Jacobson PA. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies. *NPJ Genom Med.* 2020;5(1):35.
3. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459-2468
4. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266-275.
5. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459-2468.
6. Moretto F, Sixt T, Devilliers H, et al. Is there a need to widely prescribe antibiotics in patients hospitalized for COVID-19? [published online ahead of print, 2021 Jan 25]. *Int J Infect Dis.* 2021;S1201-9712(21)00062-X.
7. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, et al. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infections less common than with influenza. *J Infect.* 2020;81(3):e55-e57.
8. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):61-66.

STATINY A PODEZŘENÍ NA KAUZÁLNÍ SOUVISLOST S VÝSKYTEM BULÓZNÍHO PEMFIGOIDU

Převzato ze Zpravodaje NU 1/2021

Bulózní pemfigoid je poměrně vzácné onemocnění (s prevalencí 1-5 / 10 000) nicméně je velice závažné (úmrtnost je popisována u přibližně 30 % pacientů v prvním roce od diagnózy). Projevuje se výskytem tekutinou vyplněných puchýřů na kůži, svěděním, často i postižením sliznic s velkou bolestivostí. Při postižení dutiny ústní mohou mít pacienti výrazné potíže s příjmem potravy. Častěji jsou postiženy starší osoby nad 60 let^{1/}. Terapie je u většiny pacientů dlouhodobá, kdy jsou podávány vysoké dávky systémových kortikoidů a další (aditivní)

imunosupresivní léčivé přípravky, které mohou mít řadu nežádoucích účinků a výrazně zhoršovat kvalitu života pacientů^{2/}.

SÚKL upozorňuje na podezření na možnou kauzální souvislost mezi výskytem bulózního pemfigoidu a podáváním statinů. V únoru letošního roku výbor PRAC hodnotil signál týkající se možného výskytu bulózního pemfigoidu po podání statinů. Tento signál byl hodnocen jako class-efekt celé skupiny statinů. V rámci hodnocení bylo detailně zdokumentováno 12 případů

(spontánně nahlášených nebo literárně publikovaných) bulózního pemfigoidu. Všechny případy měly bulózní pemfigoid potvrzen histologicky nebo laboratorně diagnostikovanými protilátkami, u všech byl statin jediným podezřelým léčivým přípravkem. Doba nástupu bulózního pemfigoidu byla pozorována v rozpětí od 15 dní až do 3 let po zahájení léčby statinem. U všech 12 diskutovaných případů byla pozorována pozitivní dechallenge – to znamená, že po vysazení statinu bulózní pemfigoid vymizel. V jednom případě byla zjištěna dokonce i pozitivní rechallenge, kdy po vysazení statinu a vymizení příznaků došlo k opětovnému nasazení statinu a novému objevení se bulózního pemfigoidu.

Následně byla hodnocena veškerá dostupná literární data a klinické studie, které se zabývaly tímto možným spojením. Za poměrně přesvědčivá data lze považovat výsledky multicentrické devítileté retrospektivní studie Molina et al³, která popisuje 320 případů diagnostikovaného bulózního pemfigoidu, u kterých bylo 77,5 % případů (248/320) hodnoceno jako idiopatické etiologie, 9,7 % (31/320) bylo považováno za potencionálně léky vyvolané. U zbylých 12,8 % (41/320) dermatologům primárně uniklo nasazení nové potencionálně suspektivní medikace ve vztahu k pozorovanému bulóznímu pemfigoidu (v předešlých 6 měsících). Nicméně při dalším přehodnocení byla dermatology kauzalita bulózního pemfigoidu označena jako léky vyvolaná. Zásadní informací je, že v 6 případech byl za vyvolávající lék považován některý ze statinů.

Na základě zavádějících faktorů u kazuistik (např. následná terapie kortikoidy nebo souběžně podávané léčivé přípravky), protichůdných dat z klinických studií popisujících protektivní i nepříznivý efekt statinů v souvislosti s pemfigoidem a statisticky negativní disproportionality u většiny statinů nebyla dostupná data shledána dostatečnými pro jednoznačné určení kauzální souvislosti. Počet případů, ve kterých je možný vztah pemfigoidu a statinů, je velmi nízký ve srovnání s obrovskými spotřebami všech statinů. Toto možné riziko bude nicméně

nadále monitorováno rutinními farmakovigilančními prostředky a v případě nových informací může dojít k dalšímu přehodnocení.

Vzhledem k tomu, že riziko nebylo dostatečně prokázáno, neposkytují aktuální schválené informace o léčivých přípravcích s obsahem statinů žádná upozornění. Přesto však považujeme za přínosné upozornit odbornou veřejnost na určitou možnost kauzality. U pacienta léčeného statinem, u kterého se rozvine bulózní pemfigoid, může být vhodné zkusit léčbu vysadit. Pokud se stav pemfigoidu nezmění, lze v léčbě statinem nadále pokračovat a pemfigoid bude nutné léčit standardním způsobem. Pokud by však vysazení statinu vedlo k vymizení příznaků pemfigoidu, pacient by byl ušetřen velmi nepříjemným potížími a celoživotní léčbě s řadou nežádoucích účinků. Terapeutický pokus s vysazením statinu považujeme za výhodný, i kdyby přinesl benefit pouze několika jednotlivým pacientům.

Rovněž bychom rádi zdůraznili důležitost hlášení jakéhokoliv podezření na vznik bulózního pemfigoidu jakožto možného nežádoucího účinku při léčbě statiny (nebo event. i jinými léky). Může to napomoci lepšímu ověření možné kauzality. Podrobnější informace o tom, jak hlásit, naleznete zde: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Literatura

1. Bullous pemphigoid, www.orpha.net, 2020 (online), [cit. 26.2.2021] dostupnéz: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8663&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Bullous-pemphigoid&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Bullous-pemphigoid&title=Bullous%20pemphigoid&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8663&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Bullous-pemphigoid&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Bullous-pemphigoid&title=Bullous%20pemphigoid&search=Disease_Search_Simple)
2. Salavec M. Diagnostika a terapie autoimunitních puchýřnatých chorob. Dermatol praxi, 2010, 4(3), 148-155.
3. Molina GE, Yanovsky RL, Wei EX, Chen ST. Missed drug-induced bullous pemphigoid leads to longer immunosuppression than recognized cases: A 9-year retrospective review. J Am Acad Dermatol 2020; 82(5), 1255-1258 (19).

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; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; 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).

