

Antibiotický stewardship u pacientů vyžadujících hemodialýzu

MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

Klinická mikrobiologie a ATB centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Narůstající rezistence bakterií na antibiotika je celosvětovým problémem a boj s ní se stává etickým imperativem. Antibiotický stewardship je sjednocený soubor postupů, které vedou k užívání antibiotik takovým způsobem, že léčba je udržitelná a účinná pro každého, kdo ji potřebuje. Asi u 2–3 % pacientů podstupujících hemodialýzu se objevují infekční komplikace a nejčastějšími původci jsou grampozitivní bakterie. Problém antibiotické léčby u dialyzovaných pacientů tkví především v problematickém dávkování antibiotik a dosažení účinných koncentrací v místě probíhající infekce.

KLÍČOVÁ SLOVA: antibiotický stewardship - dialyzovaný pacient - infekce cévního přístupu - rezistence

Antibiotický stewardship

Objevení se a rychlé šíření rezistentních bakterií během posledních dvou dekád nám odhalilo hloubku našich neznalostí o evoluci bakteriální rezistence a ekologických procesech uvnitř mikrobiální populace. Masivní nárůst rezistence v posledních letech spolu s omezeným spektrem nových účinných antibiotik je důvodem zamyslet se nad racionálním přístupem k antiinfekční terapii.¹

Determinanty rezistence cirkulují v mikrobiomu miliony let a existovaly i před érou komerčně připravovaných antibiotik, jak dokládají metagenomické analýzy pravěké DNA z permafrostu, které identifikovaly geny kódující rezistenci na betalaktamy, tetracykliny a glykopeptidy; a tyto geny jsou velmi podobné genům dnes izolovaným od rezistentních bakterií vyvolávajících infekce spojené s poskytovanou zdravotní péčí.²

Problém narůstající rezistence je alarmující o to více, že v preklinickém výzkumu je jen velmi málo nových účinných molekul, a nelze proto v blízké budoucnosti očekávat zásadní rozšíření současného spektra dostupných antibiotik.³

Evoluce bakteriální rezistence je složitá a to, že ji plně nechápeme, je dáno především naší primární neznalostí role antibiotik v přírodě.⁴

My víme, co mohou antibiotika udělat pro nás (boj s infekčními chorobami), ale proč jsou důležitá pro produkující mikroorganismy? Dle nejnovějších studií je patrné, že v koncentracích výrazně nižších, než jsou nutné k inhibici

růstu ostatních bakterií, mohou antibiotika modulovat transkripční profil cílových bakterií. Tudiž lze označit za signální molekuly, které dokážou „zabít“ bakterie, jsou-li aplikovány v nepřírozeně vysokých koncentracích. Z tohoto úhlu pohledu produkty genů rezistence spíše tlumí vysílanou informaci, než že by poskytovaly nějakou ochranu dané bakterii. Krátce řečeno, nevíme nic o ekologické roli molekul, které nazýváme antibiotiky.⁵

Pojem antibiotický stewardship (ABS) je používán stále častěji a v různém kontextu od antibiotických stewardship programů v nemocnicích i komunitě přes veterinární antibiotický stewardship až po globální rámec Světové zdravotnické organizace týkající se stewardshipu.⁶

Ačkoliv je termín „antibiotický stewardship“ již všeobecně akceptován, přesto zde jsou výzvy s tím spojené. Rápidní nárůst používání tohoto pojmu bez jeho přesné definice vedl ke vzniku mnoha zmatků, k lokálním interpretacím a domněnkám o tom, co je a co není ABS a jaká je role lékařů v něm. Především těch lékařů, kteří se nespécializují na infekční choroby, protože pojem „stewardship“ není užíván v jiných oborech medicíny. Nepoužívá se spojení např. „stewardship antihypertenziv“ nebo „stewardship antidiabetik“ a je to logické, protože antibiotika jsou zcela unikátní skupinou léků, která má dopad jak na konkrétního pacienta, tak na celou společnost ve smyslu epidemiologické bezpečnosti. Další komplikací v uchopení pojmu ABS je jeho obtížný překlad z angličtiny do jiných jazyků, kde pro něj není odpovídající pojem.

Poprvé se v odborné literatuře pojem ABS objevil v roce 1996, v dalších letech vycházely sporadické články na toto téma s četností do 10 za rok v roce 2005, 100 za rok v roce 2011. Exponenciální růst vidíme v posledních pěti letech, kdy jsou publikovány stovky článků skloňujících stewardship ve všech možných kombinacích.

První článek zmiňující pojem antimikrobiální stewardship publikovali John E. McGowan Jr a Dale N. Gerding v USA.⁷ Chtěli upozornit na to, že bychom měli k antibiotikům přistupovat jako ke vzácnému neobnovitelnému přírodnímu zdroji, a proto použili pojem „antibiotický stewardship“, který podle nich zahrnoval jak přiměřené používání antibiotik, když je to potřeba, tak vyvarování se jejich zbytečného podávání „pro jistotu“.

Pacient vyžadující hemodialýzu

Pacienti vyžadující hemodialýzu jsou kvůli opakovaným vstupům do krevního řečiště v riziku infekčních komplikací a léčba antibiotiky se stává u těchto pacientů výzvou pro ošetřujícího lékaře, neboť asi polovina antibiotik je metabolizována ledvinami, a tudíž jejich dávkování je mnohem obtížnější než u pacientů bez renálního postižení. Dalším aspektem, který je třeba vzít v potaz, je oddialyzovatelnost antibiotik, která se opět liší jak mezi jednotlivými skupinami antibiotik, tak je závislá na typu použité dialyzační membrány. Situaci neulehčuje ani fakt, že zatím nejsou k dispozici národní doporučené postupy pro léčbu infekcí u dialyzovaných pacientů a mezinárodní guidelines nereflktují lokální epidemiologická data, a navíc obsahují i doporučení, která si logicky odporují.

Infekce cévního přístupu (CP) je nejčastější infekcí v dialyzované populaci a je druhou nejčastější příčinou úmrtí dialyzovaného pacienta. V sestupném pořadí jsou v riziku infekce centrální žilní katétr (CŽK), protetické arteriovenózní zkraty (AVG) a nativní arteriovenózní zkraty (AVF). Typ CP, doba od založení/zavedení, rozsah infekce a stav pacienta určují rozsah a povahu nutného řešení a délku antibiotické terapie. Prevence infekce CP by měla být vždy prioritou.

Infekce asociované se zavedeným dialyzačním CŽK představují pro pacienty jednu z nejzávažnějších komplikací. Incidence infekčních komplikací dialyzačních katétrů se dle různých zdrojů uvádí 1,1–5,5 epizody na 1 000 katédrodnů. Riziko infekce u dočasných dialyzačních katétrů je 2–3krát vyšší než u tunelovaných.

Mezi nejčastější původce infekcí nejenom cévních zkratů, katétrů, ale i infekcí krevního řečiště s tím spojených patří stafylokoky. *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* a další koaguláza-negativní stafylokoky tvoří více než polovinu kultivačních nálezů. V mnohem menší míře jsou zastoupeny gramnegativní bakterie. *S. aureus* má největší virulentní potenciál, a proto je také častou příčinou komplikací, které se mohou při infekci cévního zkratu rozvinout, jako je endokarditida, osteomyelitida, septická artritida či infekce implantátů. Zásadním faktorem patogenity většiny vyvolávajících agens je schopnost tvorby biofilmu na umělých površích.⁸

Diagnóza infekce cévního vstupu/zkratu a krevního řečiště

Prokázání infekce vstupu, tzv. exit site infekce, či samotného zkratu není obtížné. Klinické známky zánětu spolu s laboratorními markery a kultivačními nálezy jsou dostatečnými podklady pro stanovení diagnózy a zahájení antibiotické léčby. V případě infekce krevního řečiště (IKŘ) je však třeba řádně vyšetřit příčinnou souvislost mezi přítomností cévního zkratu (katétru) a IKŘ, aby bylo možné stanovit diagnózu katérové infekce krevního řečiště a označit katétr jako zdroj infekce. Infekce krevního řečiště v důsledku přítomnosti zavedeného cévního vstupu je definována jako bakteriemie/fungemie u pacienta se zavedeným cévním vstupem; s více než jednou pozitivní hemokulturou odebranou z periferní žíly; klinickými známkami infekce a nepřítomností jiného zdroje infekce. Zároveň musí být splněno alespoň jedno z následujících kritérií: pozitivní kultivační nález stejného mikroorganismu z 5cm segmentu katétru semikvantitativní (> 15 colony forming units [CFU]/segment) nebo kvantitativní metodou (> 10³ CFU/segment) a z hemokultury; různý čas positivity hemokultury (tj. pozitivita krve odebrané cestou zavedeného cévního vstupu je detekována automatickým systémem minimálně o dvě hodiny dříve než vzorek o stejném objemu simultánně odebraný z periferie). Tato pravidla platí pro klasické cévní vstupy, avšak v případě dialyzovaných pacientů je nelze zcela aplikovat. Především odběr krve z periferie jde proti principu zachování cév pro možný budoucí přístup. V současné době neexistují jasná definiční kritéria pro určení IKŘ spojené se zavedeným vstupem pro pacienty podstupující hemodialýzu.⁹

Infekční komplikace dialyzačního vstupu signifikantně zvyšují riziko morbidit a mortality. Arteriovenózní zkrat zůstává přístupem s nejnižším rizikem rozvoje infekce, katétrů naopak mají riziko vzniku infekce nejvyšší a jejich management ve vztahu k IKŘ je stále kontroverzní. Cévní protéza představuje alternativu k tunelizovaným katétrům s nižším, ale přesto existujícím rizikem infekce.¹⁰

Průkaz agens v krvi nemocného při infekci se systémovými projevy je jedním z nejdůležitějších vyšetření, od kterého lze očekávat nejpřínosnější výsledky. Provádí se hemokultivačním vyšetřením – pacientovi se asepticky odebere několik vzorků krve (optimálně tři vzorky). Velmi důležitá je především interpretace kultivačních nálezů, aby pacient nebyl zbytečně vystaven podávání antibiotik, která pouze ovlivní jeho mikrobiotu a sníží obranyschopnost, ale nebude kauzální léčbou. Polymikrobiální nález svědčí pro kontaminaci, stejně jako nález *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp. a v neposlední řadě i nález koaguláza-negativních stafylokoků, který je třeba verifikovat. Stejně tak nález *Aspergillus* spp. je třeba verifikovat, většinou se jedná o kontaminaci.

Terapie

Antibiotika jsou jedním z pilířů léčby infekčních komplikací cévních vstupů spolu s chirurgickou intervencí. Iničiální empirická antibiotická terapie by měla být pri-

márně zaměřena na grampozitivní bakterie, které jsou nejčastějšími původci.

Hemodialyzační střediska jsou velmi často rizikovým místem pro kontakt s rezistentními bakteriemi. Téměř třetina pacientů podstupujících dialýzu je kolonizována multirezistentními bakteriemi, jako jsou meticilin-rezistentní *S. aureus* (MRSA), vankomycin-rezistentní enterokoky (VRE) či multirezistentní gramnegativní bakterie. Pacienti kolonizovaní MRSA mají třikrát vyšší riziko mortality, pětkrát vyšší riziko mortality vztažené k infekci a třikrát vyšší riziko rekurence infekce než pacienti bez známé kolonizace. Z tohoto důvodu je nezbytné provést mikrobiologické vyšetření pro stanovení původce a jeho

citlivosti na antibiotika, aby mohla být léčba cílená a pacient nebyl poškozen nevhodně nasazeným lékem.¹¹

Závěr

Vzhledem k tomu, že v etiologii infekcí cévních vstupů u dialyzovaných pacientů v České republice převládají grampozitivní bakterie, kde v porovnání s gramnegativními není tak katastrofální situace s rezistencí, možnosti účinné léčby jsou relativně široké. Problém je ale s dávkováním a monitorováním účinných koncentrací. Česká společnost pro cévní přístup připravuje národní doporučený postup pro diagnostiku a léčbu infekcí cévního přístupu, který bude zveřejněn na webových stránkách společnosti.

LITERATURA

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T* 2015;40:277–283.
2. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011;477:457–461.
3. Theuretzbacher U, Outterson K, Engel A, Karlén A. The global pre-clinical antibacterial pipeline. *Nat Rev Microbiol* 2020;18:275–285.
4. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74:417–433.
5. Wenciewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol* 2019;431:3370–3399.
6. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 2011;25:245–260.
7. McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz* 1996;4:370–376.
8. Hymes JL, Mooney A, Van Zandt C, et al. Dialysis Catheter-Related Bloodstream Infections: A Cluster-Randomized Trial of the Clear-Guard HD Antimicrobial Barrier Cap. *Am J Kidney Dis* 2017;69:220–227.
9. Kumber L, Yee J. Current Concepts in Hemodialysis Vascular Access Infections. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:16–22.
10. Farrington CA, Allon M. Management of the Hemodialysis Patient with Catheter-Related Bloodstream Infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:611–613.

11. Wang TZ, Kodiyankal RPL, Calfee DP. Antimicrobial resistance in nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:463–481.