

Úspešnosť sekvenčnej antibiotickej liečby akútnej pyelonefritídy cefalosporínmi

MUDr. Viktor Jankó, prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Odporúčania na liečbu infekcie močových ciest (IMC) prešli v ostatnom období výraznými zmenami. Stále sa však zachováva výrazná individuálnosť vo výbere, dĺžke a spôsobe podávania antibiotickej liečby. Cieľom danej práce bolo hodnotiť úspešnosť 14-dňovej sekvenčnej antibiotickej liečby cefalosporínmi 3. generácie (ceftizoxim i. v. a cefixim p. o.) u 141 detí s nekomplikovanou akútnou pyelonefritídou a zistiť spektrum rezistencie kmeňov *E. coli* na antibiotiká. Uvedená antibiotická liečba bola efektívna u 95 % pacientov, zmena liečby bola potrebná len u 7 pacientov (5 %), u každého z nich bol dokázaný *Enterococcus species*, ktorý je prirodzene rezistentný na cefalosporíny. Najvyššiu rezistenciu kmeňov *E. coli* na antibiotiká sme zaznamenali pre aminopenicilíny – až 80 %. Počas 6-mesačného sledovania došlo k recidíve infekcie močových ciest iba v 8,2 % prípadov. Naše výsledky ukazujú, že sekvenčná ATB liečba cefalosporínmi je vysokoefektívna v liečbe akútnej pyelonefritídy. Dlhodobá nízka rezistencia na cefalosporíny je zárukou ich vynikajúceho liečebného potenciálu v terapii nekomplikovanej infekcie horných močových ciest. Dĺžka antibiotickej liečby môže byť kľúčová v prevencii recidív IMC.

Kľúčové slová: infekcia močových ciest, sekvenčná antibiotická liečba.

The effect of sequential antibiotic treatment with cephalosporins of acute pyelonephritis

Guidelines for treatment of urinary tract infections (UTI) have undergone significant changes in recent years. Despite some rules there is still significant individuality in selection, duration and route of administration of the antibiotic therapy. The aim of the study was to assess the success of sequential 14-day-long sequential antibiotic treatment of third-generation cephalosporins (ceftizoxime and in the cefixime) in 141 children with uncomplicated acute pyelonephritis and to determine the spectrum of strains of *E. coli* resistance to antibiotics. Our preferred antibiotic treatment was effective in 95 % of patients. Only in 7 cases (5 %) we changed the empiric treatment. In all cases *Enterococcus species* was proven in the urine, which is naturally resistant to cephalosporins. The greatest resistance of strains of *E. coli* was recorded to aminopenicilins (80 %). The incidence of recurrence after our treatment during the 6 month follow-up was only 8,2 %. Our results suggest, that sequential treatment with cephalosporins is highly effective (95 %) in the treatment of acute pyelonephritis. Persistently low resistance to these agents allows their excellent therapeutic potential. The length of antibiotic treatment may be crucial in preventing recurrences of infections of the upper urinary tract UTI.

Key words: urinary tract infections, sequential antibiotic treatment.

Pediatr. prax, 2014, 15(4): 163–166

Infekcia močových ciest (IMC) patrí medzi najčastejšie bakteriálne infekcie v detstve. Určenie diagnózy je obzvlášť zložitú u malých detí a dojčiat, u ktorých sa IMC často prejavuje nešpecifickými klinickými príznakmi (ako je napríklad horúčka, podráždenosť a vracanie) a u ktorých je častá kontaminácia moču (1).

Za ostatné desaťročia sa prirodzený priebeh infekcie močových ciest u detí výrazne zmenil vďaka pokroku v diagnostike a zavedeniu účinnej antibakteriálnej terapie. Dostupnosť diagnostických prúžkov na ambulanciách prvého kontaktu umožnila rýchle rozlíšenie pacientov s podozrením na IMC. Definitívna diagnóza sa určuje až na základe výsledkov mikrobiologického vyšetrenia.

V snahe zjednotiť postupy v liečbe infekcie močových ciest boli vytvorené viaceré národné odporúčania (2 – 6). Pre priaznivý a nekomplikovaný priebeh ochorenia je dôležitá skorá empirická antibiotická liečba začatá za ideálnych podmienok do 24 hodín od prvého výstupu telesnej teploty. Hoci drvivá väčšina detí sa rýchlo zotaví

po infekciách močových ciest bez zvyškového poškodenia zdravia, existuje podskupina pacientov, u ktorých oneskorene nasadená a nedostatočne dlhá antibiotická liečba môže viesť k zvýšenej chorobnosti a vzniku dlhotrvajúcich komplikácií. Preto je včasná a empirická ATB liečba v terapeutickom postupe akútnej pyelonefritídy veľmi dôležitá. Tá môže byť úspešná s vysokou pravdepodobnosťou len vtedy, keď poznáme výskyt rezistentných mikroorganizmov v danom regióne.

Cieľom našej práce bolo hodnotiť úspešnosť sekvenčnej antibiotickej liečby cefalosporínom 3. generácie u pacientov s nekomplikovanou akútnou pyelonefritídou a zistiť spektrum rezistencie kmeňov *E. coli* na antibiotiká.

Metódy

Do štúdie sme zaradili deti vo veku od 0,5 do 18 rokov, ktoré boli prijaté na našu kliniku od roku 2010 do roku 2012 s teplotou nad 38 °C, CRP nad 20 mg/l, sedimentáciou červených krviniek nad 25 mm/hod., pozitívnym testom na

leukocytovú esterázu a/alebo na nitrity a signifikantnou bakteriúriou spôsobenou jedným patogénom. U každého z nich bolo sonografické vyšetrenie obličiek a močových ciest bez známok dilatácie dutého systému a abnormalít močového mechúra.

Bezprostredne po prijatí, po dôkladnej hygiene genitálií sa zbierala vzorka moču na kultivačné vyšetrenie a vzápätí sa nasadila empirická 14-dňová sekvenčná antibiotická terapia. Z hľadiska liečby sa deti podľa ich veku zaradili do dvoch terapeutických skupín: a) do prvej vekovej skupiny boli zaradené deti vo veku 6 – 12 mesiacov. Dostávali 5 dní parenterálnu antibiotickú liečbu cefalosporínom 3. generácie (ceftizoxim v dávke 100 mg/kg/deň v dvoch dávkach) a vzápätí sa pokračovalo 9-dňovou perorálnou liečbou cefalosporínom 3. generácie (cefixim 8 mg/kg/deň v dvoch dávkach), b) druhú vekovú skupinu tvorili pacienti starší ako 1 rok. Dostávali 3 dni parenterálnu ATB liečbu cefalosporínom 3. generácie (ceftizoxim v dávke 100 mg/kg/deň v dvoch dávkach, maximálne 2 x 1 g) a následne

sa pokračovalo v 11-dňovej perorálnej liečbe (cefixim 8 mg/kg/deň v dvoch dávkach).

Indikáciou na zmenu ATB liečby bola rezistencia vykultivovaných mikroorganizmov na zvolené antibiotiká alebo pretrvávajúce febrilita po 48 hodinách antiinfekčnej terapie.

Citlivosť mikroorganizmov na antibiotiká sa hodnotila pomocou Vitek 2 Antimicrobial Susceptibility Testu (ASTB-106) (BioMérieux) podľa odporúčania výrobcu. Hodnotila sa citlivosť na 15 antibiotík (ampicilín, amoxicilín s kyselinou klavulónovou, aztreónam, cefalexín, cefotaxím, ceftazidím, ciprofloxacín, ertapenem, gentamicín, mecillinam, nalidixín, nitrofurantoin, piperacilín/tazobactam, tobramycín a trimetoprim). Izoláty *E. coli* rezistentné na tri a viac skupín ATB sa považovali za multirezistentné.

Výsledky

Do súboru sme zaradili 141 detí s priemerným vekom 5,1 roka (medián 2,08 roka). V prvej terapeutickú skupinu bol pomer chlapcov a dievčat vo veku od 6 do 12 mesiacov života vyrovnaný (15 chlapcov verus 17 dievčat). V skupine starších detí (viac ako 12 mesiacov) dominovalo ženské pohlavie (27 chlapcov verus 82 dievčat).

Do 1. terapeutickú skupiny (6 – 12 mesiacov) sme zaradili 32 pacientov. Empiricky nasadená antibiotická liečba bola úspešná u 30 z nich (93,7 %). V dvoch prípadoch pre nález *Enterococcus species* v mikrobiologickom vyšetrení bola zmenená ATB liečba na ampicilín podľa citlivosti.

Do druhej terapeutickú skupiny patrilo 109 pacientov starších ako 1 rok. Empiricky zvolená ATB liečba bola u 104 z nich (95,4 %) úspešná. V 5 prípadoch pre nález *Enterococcus species* v mikrobiologickom vyšetrení bola zmenená ATB liečba podľa citlivosti – u 1 dieťaťa na ciprofloxacín a u štyroch pacientov na ampicilín.

Nepozorovali sme rozdiel v trvaní febrilita po nasadení ATB liečby medzi jednotlivými vekovými a terapeutickými skupinami ($p = 0,45$). Teploty pretrvávali maximálne dva dni u 95 % detí. U 7 pacientov (5 %) trval febrilný interval viac ako 48 hodín. U všetkých z nich bol dokázaný vyvolávateľ *Enterococcus species*, bola zmenená ATB liečba podľa citlivosti patogénu. U všetkých z nich došlo k poklesu teplôt do 48 hodín od nasadenia cieľenej antibiotickej liečby.

V celom súbore dominovali G-mikroorganizmy (95 %). Najčastejším pôvodcom akútnej pyelonefritídy bol *E. coli* (87,2 %). *Klebsiella* (8 prípadov) a *Proteus* (3 prípady) boli zastúpené u 7,8 % vyšetrených. G+ mikroorganizmy boli zachytené u 7 pacientov (5 %), u všetkých z nich bol potvrdený *Enterococcus species*.

V našom súbore neboli zachytené multirezistentné kmene *E. coli*. Najvyššiu rezistenciu sme zaznamenali na aminopenicilíny, a to až takmer u 80 % izolátov *E. coli* (98 prípadov). Citlivosť na ostatné testované ATB bola veľmi dobrá vrátane citlivosti na trimetoprim, na ktorý bolo rezistentných len 6 kmeňov (4,8 %) *E. coli*.

Diskusia

Infekcia močových ciest je jednou z najčastejších bakteriálnych infekcií, s ktorou sa stretávajú pediatri v dennej praxi. Infekciu horných močových ciest prekoná 1,1 % chlapcov a 3 % dievčat vo veku do 11. roku života (7). Táto vysoká prevalencia je spojená aj s vysokými nákladmi na diagnostiku a liečbu. Napríklad, v Spojených štátoch amerických si diagnostika a liečba IMC u detí vyžaduje ročne vyše 50 000 vyšetrení na urgentnom príjme, 50 000 hospitalizácií a takmer milión ambulantných vyšetrení s celkovými nákladmi presahujúcimi 8 miliárd dolárov.

Terapeutické a diagnostické odporúčania infekcie močových ciest prešli v ostatnom období výraznými zmenami s primárnym cieľom znížiť riziko vzniku jej chronických komplikácií, ako sú napríklad hypertenzia, renálne zjazvenie a chronická renálna insuficiencia. Niektoré aspekty manažmentu stále zostávajú predmetom diskusie. K nim patria najmä otázky výberu, spôsobu a dĺžky podávania antibakteriálnej terapie (8, 9). V danej práci sa pokúsime na základe analýzy série vlastných pozorovaní a prehľadu relevantných literárnych údajov podať návrh na jednotný, konsenzuálny postup terapie nekomplikovanej infekcie močových ciest u detí.

Keďže doteraz chýbajú efektívne postupy prevencie infekcie močových ciest, jej manažment sa naďalej opiera o včasnú diagnostiku pomocou testovacích papierikov. Definitívna diagnostika sa určuje na základe mikrobiologického vyšetrenia nekontaminovanej vzorky moču, pričom diagnózu potvrdzuje signifikantná bakteriúria spôsobená jedným patogénom, čo i umožní cieľenú antibakteriálnu liečbu. Zložitosť odberu nekontaminovanej vzorky moču, najmä u dojčiat a batoliat, a relatívne dlhý časový odstup do získania výsledku o citlivosti prípadných patogénov, si vyžaduje neodkladne začať iniciálnu empirickú antibakteriálnu liečbu, ktorá sa v prípade potreby môže modifikovať podľa výsledkov kultivačného vyšetrenia.

Oneskorené nasadenie, ako aj zlyhanie iniciálnej antibakteriálnej liečby, zvyšuje riziko zjazvovania obličiek. Preto má voľba antibiotika vychádzať z poznania regionálnej epidemiologickej situácie

a citlivosti patogénov na jednotlivé antibiotiká. V tejto súvislosti je známa stúpajúca rezistencia kmeňov *E. coli* voči klasickým antibiotikám (ako napríklad potenciovane aminopenicilíny), ale aj voči chemoterapeutikám vrátane chinolónu či kotrimoxazolu (2). V Španielsku je až 20 % kmeňov *E. coli* rezistentných voči chinolónom, ktoré sú najčastejšie používajú v liečbe infekcií močových ciest u dospelých. Podľa údajov z roku 2006 bolo na Slovensku 10 % kmeňov *E. coli* rezistentných na cefalosporíny 2. a 3. generácie, 11 % na ciprofloxacín a až 25 % na kotrimoxazol a potenciovane aminopenicilíny (10, 11). Vzhľadom na ostatné údaje sme sa rozhodli pre sekvenčnú antibakteriálnu terapiu cefalosporínmi (ceftizoxim intravenózne s následným podávaním perorálneho cefiximu) v liečbe nekomplikovaných infekcií močových ciest. Klinický efekt, ako aj priebežné monitorovanie citlivosti mikroorganizmov na antibiotiká potvrdili správnosť tejto voľby. Nami zvolený ceftizoxim patrí medzi menej často používané ATB a na základe dosiahnutej vyše 93 % úspešnosti môžeme konštatovať jeho vynikajúci liečebný potenciál. Pri jeho používaní sme nezaznamenali žiadne vedľajšie účinky a komplikácie súvisiace s jeho podávaním. Navyše, všetky patogénne kmene *E. coli* boli citlivé na cefalosporíny. Na rozdiel od toho, v sledovanom súbore bolo až 80 % kmeňov *E. coli* rezistentných na aminopenicilíny. Príčinou tejto vysokej rezistencie môže byť ich častá preskripcia v liečbe infekcií horných dýchacích ciest. Na Slovensku sa často udáva aj vysoká rezistencia močových patogénov na trimetoprim, tá sa však v sledovanom súbore nepotvrdila. Možným vysvetlením je citeľný odklon od jeho používania v našom regióne v ostatných rokoch. Je známe, že kombinácia trimetoprim/sulfametoxazol, ale čiastočne aj samotný trimetoprim podporujú vznik rezistencie kmeňov *E. coli* voči sebe. Novšie výsledky však ukázali, že táto rezistencia je skôr prechodná a trvá v priemere 3 mesiace od jeho posledného podávania (12).

Ďalšou otvorenou otázkou je porovnanie účinnosti antibakteriálnej terapie podľa spôsobu jej podávania (perorálne, parenterálne alebo sekvenčne). Doterajšie práce nedokázali prioritu ani jednej z týchto liečebných modalít (8, 9). Perorálna liečba je ekonomicky veľmi výhodná a dá sa aplikovať aj ambulantne, kým výhodou intravenózne liečby je skoré vpravenie dostatočného množstva antibiotík do krvného obehu a rýchle dosiahnutie „pikovej“ terapeutickú hladiny v sére. Na našej klinike preferujeme sekvenčnú antibakteriálnu terapiu, ktorá kombinuje výhody intravenózneho a perorálneho podávania. V úvode sa aplikuje antibiotikum

intravenózne 3 dni (u dojčiat a batoliat 7 dní vzhľadom na problémy perorálneho podávania antibiotík aj na zvýšené riziko zjazvenia obličiek), a potom liečba pokračuje perorálne do celkovej terapeutickú dĺžky 14 dní. Úspešnosť sekvenčnej antibakteriálnej terapie bola u dojčiat a batoliat vo veku od 6 mesiacov do 1 roku 93,7 %. U dvoch pacientov (6,3 %) bola potrebná zmena ATB liečby, vždy to bolo spôsobené prirodzenou rezistenciou enterokokov na cefalosporíny. U detí starších ako 12 mesiacov bola úspešnosť sekvenčnej ATB liečby 95,1 %. U 5 pacientov boli izolované kmene *Enterococcus species* prirodzene rezistentné na cefalosporíny, preto bola potrebná zmena antibiotík. Febrilný interval po nasadení ATB liečby bol menej ako 2 dni u 80 % a táto hodnota je porovnateľná s publikovanými údajmi (13).

Nakoniec, poslednou nedoriešenou otázkou je dĺžka antibiotickej liečby u pacientov s infekciou horných močových ciest. Vo svetle nových poznatkov o schopnostiach niektorých kmeňov *E. coli* dlhodobo prežívať v močových cestách sa otvára otázka, či krátka (do 7 dní), alebo stredne dlhá (7 – 10 dní) antiinfekčná liečba je skutočne dostačujúca aj na eradikáciu spomínaných kmeňov (14). V rozvojových krajinách, kde je antibiotická liečba slabo kontrolovaná, vysvetľujú stúpajúcu rezistenciu mikroorganizmov na antibiotiká práve krátko trvajúcou antiinfekčnou liečbou a existenciou týchto dlhodobo prežívajúcich kmeňov. Pričom sa zistilo, že rovnaké dlhodobo prežívajúce kmene *E. coli* sa vyskytujú aj v prevažnej väčšine IMC na Slovensku (6). Snaha zabrániť dlhodobému prežívaniu

E. coli v močových cestách po liečbe IMC, a tým predísť vzniku recidívy ochorenia, nás viedla k voľbe dlhšej, celkovo 14-dňovej antibiotickej liečby. Dosiahnuté výsledky potvrdili správnosť tejto úvahy. Ukázalo sa, že dlhšie trvajúca antiinfekčná liečba je spojená s redukciami rizika výskytu recidív ochorenia o tretinu v porovnaní s literárnymi údajmi (10).

Záver

Dlhodobá nízka rezistencia na cefalosporíny umožňuje ich veľmi efektívne používanie pri liečbe IMC. Nami preferovaná sekvenčná antibiotická liečba (v úvode ceftizoxim i. v. a následne cefixim p. o.) minimalizuje vplyv pacienta (napríklad nechutenstvo, vracanie) a rodičov (napríklad nízka compliance) na terapiu a zabezpečuje rýchle dosiahnutie terapeutickú hladiny antibiotika v sére. Naše skúsenosti potvrdili, že včasné empirické nasadenie tejto liečby je spojené s vysokou 95 %-nou efektivitou u pacientov s akútnou nekomplikovanou pyelonefritídou. Podľa vlastných skúseností a literárnych údajov sa domnievame, že dĺžka antibiotickej liečby môže byť kľúčovým momentom v prevencii recidív akútnej pyelonefritídy na Slovensku.

Literatúra

1. Kovács L, et al. Infekcia močových ciest u detí. *Pediatrica pre prax*. 2008;4:220–224.
2. Mori R, et al. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;335:395–397.
3. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Stein R, Dogan HS. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. European Association of Urology. *Eur Urol*. 2012;62:534–42.

4. Subcommittee on urinary tract infection: Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*. 2011;128:585–610.
5. Tullus K. Barn med urinvägsinfektion – nya riktlinjer för utredning och terapi. *Läkartidningen nr*. 2007;45:3359–3360.
6. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Ček M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F. *Guidelines on Urological Infections*. European Association of Urology. 2011: 109.
7. Jakobsson B, et al. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics*. 1999;104:222–226.
8. Vilaichone A, et al. Oral ceftibuten switch therapy for acute pyelonephritis in children. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(Suppl 1):S61–67.
9. Benador D, et al. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring. *Arch Dis Child*. 2001;84:241–246.
10. Ramos NL, et al. Characterisation of uropathogenic *Escherichia coli* from children with urinary tract infection in different countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:1587–1593.
11. Koren J, et al. Involvement of virulence properties and antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains causing pyelonephritis in children. *Folia Microbiol (Praha)*. 2013;58:53–9.
12. Duffy MA, et al. Trimethoprim prescription and subsequent resistance in childhood urinary infection: multilevel modelling analysis. *Br J Gen Pract*. 2013;63:e238–43.
13. Hewitt IK, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics*. 2008;122:486–490.
14. Michael M, et al. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1): p CD003966.



MUDr. Viktor Jankó
2. detská klinika LF UK a DFNSp
Limbová 1, 833 40 Bratislava
janko@dfnsp.sk