

# Problematika antibiotické léčby u pacientů s covidem-19

Milan Kolář<sup>1</sup>, Lenka Doubravská<sup>2</sup>, Petr Jakubec<sup>3</sup>, Miroslava Htoutou Sedláková<sup>1</sup>, Kateřina Fišerová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav mikrobiologie, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>2</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>3</sup>Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc

Pandemie covidu-19 může zvýšit stávající hrozbu antimikrobiální rezistence a zesílit další, spíše tichou pandemii, kterou představuje rostoucí frekvence multirezistentních bakteriálních patogenů a s tím spojená možnost ztráty účinných antibiotik. U pacientů hospitalizovaných pro covid-19 byla často aplikována antibiotická léčba z důvodu obav z možné bakteriální koinfekce, což potvrzovaly i předchozí zkušenosti s virovými respiračními infekcemi, například H1N1 chřipkou, SARS a MERS. Obavy nebo neznámé související s pandemií covid-19 rovněž ovlivnily chování lékařů, včetně používání antibiotik. Nicméně vysoká míra aplikace antibiotik u pacientů, především s mírným nebo středně závažným onemocněním covid-19, je v rozporu s reálným výskytem bakteriálních koinfekcí a/nebo sekundárních respiračních infekcí. Je tedy zřejmé, že je nutné pečlivé posouzení role antibiotické léčby u pacientů hospitalizovaných pro covid-19. Dle aktuálního doporučení WHO je aplikace antibiotik vhodná především u pacientů se závažným/kritickým stupněm respirační insuficience vyžadujícím intenzivní oxygenoterapii, umělou plicní ventilaci či podporu extrakorporální membránovou oxygenací.

**Klíčová slova:** covid-19, bakterie, pneumonie, antibiotika.

## Antibiotic treatment issues in patients with COVID-19

The COVID-19 pandemic may increase the current threat of antimicrobial resistance and exacerbate another, rather silent, pandemic posed by the increasing frequency of multidrug-resistant bacterial pathogens and the associated potential for loss of effective antibiotics. Antibiotic treatment has often been used in patients hospitalized for COVID-19 due to concerns about possible bacterial co-infection, as confirmed by previous experience with viral respiratory infections such as H1N1 influenza, SARS and MERS. Concerns or unknowns related to the COVID-19 pandemic have also affected physicians' behavior, including the use of antibiotics. However, the high rate of antibiotic use in patients, especially those with mild to moderate COVID-19 disease, is inconsistent with the actual incidence of bacterial co-infections and/or secondary respiratory infections. Thus, it is clear that a careful assessment of the role of antibiotic treatment in patients hospitalized for COVID-19 is required. According to the current WHO recommendation, the application of antibiotics is especially suitable for patients with severe/critical degree of respiratory insufficiency requiring intensive oxygen therapy, artificial lung ventilation or support by extracorporeal membrane oxygenation.

**Key words:** COVID-19, bacteria, pneumonia, antibiotics.

Současné zdravotnictví se stále potýká se světovou pandemií vyvolanou virem SARS-CoV-2. V souvislosti s infekcí covid-19 se otevírá další důležitá otázka, a to indikace antibiotické léčby. SARS-CoV-2 může způsobit široké spektrum onemocnění, od velmi mírných příznaků infekce horních cest dýchacích až po život ohrožující pneumonii. Je

tedy zřejmé, že pandemie covid-19 vedla k dramatickému nárůstu hospitalizovaných pacientů splňujících kritéria pro komunitní pneumonii (CAP). Současně je nutné konstatovat, že těžce probíhající tzv. „kovidová pneumonie“ je často spojena s vysokou hladinou zánětlivých markerů. Je proto náročné definovat, zdali pacient splňující kritéria pro těžkou

CAP, který je pozitivní na SARS-CoV-2, má při přijetí bakteriální koinfekci, či nikoliv. Rovněž během hospitalizace může být obtížné rozlišit mezi závažným onemocněním covid-19 a rozvojem sekundární bakteriální pneumonie. Aplikace antibiotik dále vycházela ze skutečnosti, že sekundární bakteriální infekce byly častou příčinou úmrtí u pacientů s těžce probíhající chřipkou H1N1 (1, 2). Současné doporučení americké odborné společnosti Infectious Disease Society of America však uvádí, že nejsou k dispozici žádné údaje podporující účinnost antibiotik v prevenci bakteriálních komplikací u pacientů s chřipkou (3). Retrospektivní studie provedená ve Wuhanu u 191 hospitalizovaných pacientů dokumentuje rozvoj sekundárních bakteriálních infekcí u 15 % případů, přičemž výskyt bakteriálních komplikací byl u přeživších pacientů významně nižší (< 1 %) ve srovnání s pacienty, kteří nepřežili (50 %) (4). Zhou et al. dále uvádějí, že rozvoj ventilátorové pneumonie byl zaznamenán u 31 % pacientů na umělé plicní ventilaci (UPV) (4). Zdálo se tedy, že aplikace antibiotik bude hrát v léčbě hospitalizovaných pacientů s covid-19 významnou roli. V tomto přehledném sdělení se zabýváme aplikací antibiotik u pacientů hospitalizovaných pro covid-19. Úvodem je vhodné definovat klinická stadia covid-19 a termíny bakteriální koinfekce a sekundární infekce (Tabulka 1).

Pandemie vyvolaná virem SARS-CoV-2 jasně ukázala na poněkud podceňovaný problém infekčních nemocí a prokázala jejich zásadní negativní dopad na národní zdravotnické systémy a ekonomiky. Na začátku pandemie covid-19 bylo, bez jasného důkazu účinnosti, použito k léčbě řady léčiv, včetně antibiotik. Přínos prvního doporučeného postupu založeného na kombinaci azitromycinu a hydroxychlorochinu nebyl prokázán (5–7).

Postupně se v odborné literatuře začaly objevovat studie poukazující na rozpor mezi masivní antibioterapií a výskytem bakteriálních infekcí. Studie Yanga et al. u kriticky nemocných pacientů s covid-19 uvádí, že sekundární bakteriální infekce byla prokázána u 14 % pacientů, přičemž antibiotická léčba byla nasazena u 94 % (8). Další studie zahrnující 99 pacientů, z nichž u 71 % byla podávána antibiotika, prokázala současnou bakteriální infekci pouze u jednoho pacienta (9). Nori et al. v retrospektivní studii uvádějí nesoulad mezi antibiotickou léčbou u 71 % pacientů a výskytem bakteriální infekce pouze u 4 % (10). Systematické review a metaanalýza 31 studií ukázala, že pouze 7 % pacientů hospitalizovaných s covid-19 mělo současně probíhající bakteriální infekci, naproti tomu však více než 90 % pacientů bylo léčeno antibiotiky (11). Podobně práce Vaughna et al. na souboru 1705 pacientů uvádí, že 57 % pacientů dostalo při hospitalizaci antibiotika, ale jen u 59 (4 %) byla prokázána bakteriální komunitní pneumonie, resp. koinfekce (12). Buetti et al. retrospektivně hodnotili 48 intubovaných pacientů s covid-19 s cílem určit, zdali časná antibiotická léčba snižuje mortalitu (13). Antibiotika byla nasazena při přijetí u 19 pacientů, přičemž nebyl prokázán rozdíl v mortalitě mezi pacienty s antibioterapií (26 %) a bez ní (24 %) (13). Nízký podíl pacientů s covid-19 se souběžnou koinfekcí nebo sekundární bakteriální infekcí odpovídá dalším zjištěním. Ve Španělsku z 989 po sobě jdoucích pacientů s covid-19 byla bakteriální infekce potvrzena pouze u 7 % (14). Chedid et al. publikovali v květnu 2021 review zahrnující devatenáct studií s 2834 hospitalizovanými pacienty (15). Souhrnná úmrtnost byla 14 % (405 pacientů z 2834), 36 % pacientů bylo klasifikováno jako závažní pacienti (15). Charakteristiky pacientů z těchto studií jsou shrnuty v Tabulce 2.

**Tab. 1.** Definice základních termínů

Klasifikace tíže onemocnění covidem-19 dle WHO	
<b>Asymptomatická forma nebo presymptomatická fáze</b>	Dospělí, pozitivně testovaní na SARS-CoV-2 pomocí virologických testů (PCR, antigenní test) bez klinických příznaků covid-19
<b>Mírný průběh</b>	Dospělí bez klinických příznaků covid-19, které by naznačovaly středně závažné nebo závažné onemocnění nebo komplikovaný průběh Charakteristika: • žádné příznaky • mírné příznaky horních cest dýchacích • kašel, nově vzniklá myalgie nebo astenie bez nově vzniklé dušnosti nebo snížení saturace kyslíkem
<b>Středně těžký průběh</b>	Stabilní dospělý pacient s respiračními a/nebo systémovými příznaky (např. horečka, kašel, bolest v krku, malátnost, bolest hlavy, bolest svalů, nevolnost, zvracení, průjem, ztráta chuti a čichu), schopnost udržet nasycení kyslíkem nad 92 % (nebo nad 90 % u pacientů s chronickým plicním onemocněním) s až 4 l/min kyslíku pomocí nosních brýlí Charakteristika: • vyčerpání, těžká astenie, horečka > 38 °C nebo přetrvávající kašel • klinické nebo radiologické příznaky poškození plic • chybí klinické nebo laboratorní známky svědčící pro těžší stupeň respiračního poškození
<b>Těžký průběh</b>	Dospělý pacient splňující některá z následujících kritérií: • dechová frekvence $\geq 30$ dechů/min • nasycení kyslíkem $\leq 92$ % v klidovém stavu • Horowitzův index (arteriální parciální tlak kyslíku (PaO <sub>2</sub> ) / frakce inspirovaného kyslíku FiO <sub>2</sub> ) $\leq 300$
<b>Kritický průběh</b>	Dospělý pacient splňující některá z následujících kritérií: • výskyt závažného respiračního selhání (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200), respirační tísně nebo syndromu akutní respirační tísně (ARDS), patří sem pacienti, kteří se zhoršují navzdory pokročilým formám respirační podpory (neinvasivní ventilace (NIV), vysokoprůtoková nazální kyslíková (HFNOT)) nebo pacienti vyžadující mechanickou ventilaci • jiné známky významného zhoršení klinického stavu (hypotenze nebo šok, zhoršení vědomí, selhání jiných orgánů)
Definice bakteriální koinfekce a sekundární bakteriální pneumonie	
<b>Bakteriální koinfekce</b>	Bakteriální infekce přítomná v době začátku hospitalizace pacienta s covid-19 (pacient přichází z komunitního prostředí)
<b>Sekundární bakteriální pneumonie</b>	Nozokomiální bakteriální pneumonie vzniklá v průběhu hospitalizace pacienta s covid-19, minimálně 48 hodin od zahájení hospitalizace

Chedid et al. ve svém review uvádějí průměrnou aplikaci antibiotik u 74 % hospitalizovaných pacientů s covid-19. Nejčastěji používanými antibiotiky byly fluorochinolony, makrolidy, cefalosporiny, meropenem a piperacilin/tazobaktam (15). Pouze 3 studie současně uvedly délku antibiotické léčby, He et al. 3 až 17 dnů s mediánem 5 dnů, Borba et al. uvádějí 7 dní aplikace ceftriaxonu a 5 dní u azithromycinu, Pedersen et al. upřesňují, že klaritromycin byl vysazen po vyloučení etiologické role atypických bakterií, zatímco meropenem nebo piperacilin/tazobaktam byly aplikovány alespoň osm dní (19, 27, 28). Velice zajímavé jsou údaje týkající se výskytu bakteriálních koinfekcí a sekundárních infekcí. Pouze u 18 % pacientů, kteří dostávali antibiotika, byla prokázána sekundární bakteriální infekce (15). Dalším zajímavým údajem je skutečnost, že polovina pacientů, kterým byla podávána antibiotika, neměla závažný průběh infekce covid-19 (15). Tyto výsledky svědčí o významné tendenci zahajovat antibiotickou léčbu i v případě mírných nebo středně těžkých pacientů. Některé studie však poukazují na vyšší míru aplikace antibiotik u pacientů s těžkým průběhem covid-19. Například Guan et al. uvádějí aplikaci antibiotik u 80 % pacientů s těžkým průběhem covid-19 v porovnání s 50 % u pacientů bez závažných obtíží (30). V případě 5 studií s údaji výhradně od závažných nebo kritických pacientů je dokumentována aplikace antibiotik u více než 90 %, kromě studie He et al. s aplikací antibiotik v případě 75 % pacientů (19, 8, 25, 27, 28). Některé studie blíže charakterizují mortalitu pacientů ve vztahu k bakteriálním infekcím. He et al. dokumentují, že mortalita u pacientů se sekundárními infekcemi byla 15 % oproti 7 % u pacientů bez sekundárních infekcí (19). Wang et al. poznamenali, že u pacientů, kteří nepřežili, bylo podstatně více bakteriálních infekcí než u přeživších (17). Zhou et al. uvedli, že 50 % úmrtí lze přičíst sekundárním infekcím (4). Ačkoliv ve většině uvedených studií chybí podrobné klinické odůvodnění předepisování antibiotik, lze definovat následující obecné tendence:

- pouze u 18 % pacientů s aplikací antibiotik byla prokázána bakteriální infekce, což naznačuje velkou míru zbytečné aplikace antibakteriálních přípravků, za zmínku však stojí možnost limitovaného přístupu k mikrobiologickému vyšetření z důvodu přetíženosti zdravotnických systémů (30),
- léčba antibiotiky byla preferována u závažnějších pacientů, nicméně polovina pacientů, kteří dostávali antibiotika, neměla závažný průběh infekce covid-19,
- fluorochinolony byly nejčastěji aplikovanými antibiotiky, což vzhledem k jejich tendenci stimulovat šíření bakteriální rezistence a možným nežádoucím účinkům není optimální,
- nebyl zkoumán typ antibiotické léčby podle závažnosti pacienta.

Z výše uvedených údajů je zřejmá naléhavá potřeba dalšího výzkumu, od vypracování doporučených postupů založených na důkazech, přehodnocení role antibiotické léčby u pacientů s covidem-19, porozumění výhodám a nevýhodám používání antibiotik, posouzení širšího dopadu pandemie vyvolené virem SARS-CoV-2 na vývoj antimikrobiální rezistence (AMR). Účinnost antibiotik by měla být u pacientů s covidem-19 dále studována především z důvodu, aby se minimalizovalo jejich nerelevantní použití. Současně jsou nutné další studie hodnotící úlohu biochemických a mikrobiologických vyšetření s cílem definovat jejich výpovědní hodnotu a roli v rozhodovacím algoritmu pro zahajování, řízení a délku antibiotické léčby. Dopad covid-19 na AMR je v současné době intenzivně studován, především z důvodu, že většina studií uvádí masivní empirické použití antibiotik, které je v kontrastu s relativně nízkou frekvencí souběžné bakteriální koinfekce a sekundárních bakteriálních infekcí. Je nutné zdůraznit, že aplikace antibiotik byla prokázána jako rizikový faktor pro zvyšování AMR a vznik

**Tab. 2.** Údaje z vybraných studií týkajících se charakteristik covid-pozitivních pacientů a aplikace antibiotik

Autor	Počet pacientů	Procento pacientů s aplikací antibiotik	Procento pacientů s bakteriální koinfekcí nebo sekundární infekcí	Aplikovaná antibiotika
Wang et al. (16)	138	64	neuveďeno	moxifloxacin, ceftriaxon, azitromycin
Wang et al. (17)	107	80	5	neuveďeno
Z. Wang et al. (18)	69	99	7	moxifloxacin
He et al. (19)	65	75	7	fluorochinolony, cefalosporiny, kombinované aminopeniciliny, azitromycin, ornidazol
Zhou et al. (4)	191	95	26 u nepřeživších 1 u přeživších	neuveďeno
Yang et al. (8)	52	94	14	neuveďeno
Huang et al. (20)	41	100	10	neuveďeno
Chen et al. (21)	21	100	27 (v závažných případech)	moxifloxacin, cefalosporiny
Chen et al. (9)	99	71	neuveďeno	cefalosporiny, fluorochinolony, tigecyklin
Chen et al. (22)	274	91	neuveďeno	moxifloxacin, cefoperazon, azitromycin
Chen et al. (23)	9	100	neuveďeno	neuveďeno
Xu et al. (24)	62	45	neuveďeno	fluorochinolony, cefalosporiny II. generace
Cao et al. (25)	199	95	7	neuveďeno
Zhao et al. (26)	91	99	neuveďeno	cefalosporiny, fluorochinolony, karbapenemy
Borba et al. (27)	81	100	neuveďeno	ceftriaxon, azitromycin
Pedersen et al. (28)	16	100	6	meropenem, klaritromycin, piperacilin/tazobaktam, vankomycin
Aggarwal et al. (29)	16	43	neuveďeno	azitromycin

nozokomiálních infekcí s etiologickou rolí multirezistentních (MDR) bakterií (31-33). Dále je zřejmé, že u pacientů se změněnou střevní mikroflórou vlivem širokospektré antibiotické léčby se mohou projevit závažnější příznaky covidu-19 (34). Zvýšené používání antibiotik rovněž zvyšuje riziko rozvoje infekce vyvolané *Clostridioides difficile* (CDI) (35, 36).

Z dosavadních studií vyplývá závěr, že pacientům s covidem-19 byla často podávána antibiotika bez ohledu na závažnost onemocnění. V současné době WHO nedoporučuje aplikaci antibiotik u pacientů s mírným nebo středně závažným onemocněním covid-19, pokud nejsou přítomny klinické a laboratorní známky bakteriální infekce. U závažných/kritických fází covidu-19 lze antibiotika aplikovat, ale je doporučeno každodenní posouzení klinického stavu, biochemických markerů a mikrobiologických výsledků s cílem včasné deeskalace nebo ukončení antibiotické léčby (37). Dle konsenzuálního doporučení britského NICE rovněž nejsou antibiotika k prevenci nebo léčbě u pacientů s covidem-19 primárně indikována a jejich aplikace je opodstatněná pouze u pacientů s klinickým podezřením na souběžnou bakteriální infekci a/nebo těžkých/kriticky nemocných pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje sekundárních bakteriálních infekcí, například v důsledku imunosuprese (38). Odlišení bakteriální infekce od závažné zánětlivé reakce vyvolané virem SARS-CoV-2 je však klinicky obtížné. Diagnostické potvrzení bakteriálních infekcí mikrobiologickým vyšetřením je navíc časově náročné a není k dispozici v prvních hodinách hospitalizace pacienta s covidem-19 (s určitými výjimkami, např. průkaz pneumokokového antigenu v moči či PCR průkaz bakteriálních patogenů v klinických vzorcích z dýchacích cest), což rozhodování o zahájení antibiotické léčby značně ztěžovalo a nadále ztěžuje. Cong et al. uvádějí, že pacienti, kterým byla poskytnuta antibiotika s klinickým zdůvodněním, ve srovnání s těmi, kterým byla podávána antibiotika bez klinických příznaků bakteriální infekce, vykazovali nižší úmrtnost (9 % vs. 13 %) a kratší dobu hospitalizace (9 dnů vs. 12 dnů) (39). Tyto údaje podporují a posilují současná doporučení neaplikovat antibiotika pacientům s covidem-19 bez potvrzené nebo velmi pravděpodobné (na základě klinických/mikrobiologických parametrů) bakteriální infekce. Tento postup je v souladu s výsledky retrospektivní studie zkoumající výsledky léčby u 1123 pacientů s covidem-19 z Wuchanu, která srovná-

vala léčbu antibiotiky mezi pacienty s podezřením na bakteriální infekci ve srovnání s těmi, u nichž nebyla prokázána bakteriální infekce. Bylo zjištěno, že antibiotická léčba byla u pacientů bez známek bakteriální infekce spojena se zvýšenou mortalitou a autoři dospěli k závěru, že většina pacientů bez podezření na bakteriální infekci neměla prospěch z léčby antibiotiky (40). Retrospektivní studie, která přezkoumala 48 kriticky nemocných a intubovaných pacientů s covidem-19 v intenzivní péči přijatých v období od dubna do května 2020 ve Švýcarsku, rovněž uvádí, že časně podaná antibiotika nijak zásadně neovlivňují mortalitu a ani neoddalují event. rozvoj nozokomiální infekce (13).

Ačkoliv je aplikace antibiotik u těžkých/kritických pacientů s covidem-19 dle WHO a NICE doporučena, nemusí to přinést očekávané výhody (37, 38). Sieswerda et al. uvádí bakteriální koinfekci při přijetí u cca u 4 % pacientů, rozvoj bakteriální respirační infekce během hospitalizace u 15 % (36). Lze tedy doporučit omezení aplikace antibiotik, zejména při přijetí, a vynaložení maximálního úsilí na mikrobiologická vyšetření, především vzorků sputa, hemokultur a také k testování pneumokokového antigenu v moči. U pacientů se zahájenou antibiotickou léčbou při přijetí bezodkladně vysadit antibiotika, pokud jsou mikrobiologická vyšetření negativní po 48 hodinách. V případě prokázání nebo alespoň vysoce pravděpodobného rozvoje sekundární bakteriální pneumonie (HAP) je vhodné dodržovat doporučené klinické postupy týkající se antibiotické léčby u pacientů s HAP. Při zlepšení klinického stavu a poklesu zánětlivých markerů lze antibiotickou léčbu ukončit po 5–7 dnech. Jelikož neexistují důkazy, které by podporovaly použití specifické antibiotické strategie u pacientů s covidem-19 a bakteriální pneumonií, je doporučeno dodržovat místní a/nebo národní směrnice pro antibakteriální léčbu CAP/HAP (41, 42). V případě rozvoje HAP u hospitalizovaného pacienta s covidem-19 v České republice, je vhodné postupovat podle Klinického doporučeného postupu Nozokomiální pneumonie – antibiotická léčba (43). Tabulka 3 dokumentuje hlavní zásady pro aplikaci antibiotik u hospitalizovaných covid-19 pozitivních pacientů.

V případě covid-19 pozitivních pacientů se závažným/kritickým stupněm pneumonie vyžadujícím vysokoprůtokovou nazální kyslíkovou terapii (HFOT), umělou plicní ventilaci (UPV) či dokonce podporu

**Tab. 3.** Hlavní zásady pro aplikaci antibiotik u hospitalizovaných pacientů s covidem-19

Restrikce v aplikaci antibiotik u pacientů s mírným až středně těžkým průběhem onemocnění covid-19.
Výjimky z restrikce používání antibakteriálních léčiv se týkají pacientů, kteří mají radiologický nález a/nebo zánětlivé markery kompatibilní s bakteriální koinfekcí, další výjimkou jsou pacienti se závažným až kritickým průběhem onemocnění a/nebo oslabenou imunitou.
Iniciální antibiotická léčba musí zohledňovat závažnost klinického stavu pacienta, jednotlivé režimy by měly být v souladu s lokálními a/nebo národními doporučeními pro antibakteriální léčbu CAP.
Pneumonie způsobená atypickými patogeny, jako souběžná infekce covid-19, se vyskytuje s nižší frekvencí. Není tedy nutná aplikace makrolidů či fluorochinolonů v iniciální antibiotické léčbě. Léčbu zahájit až při potvrzení etiologické role <i>Chlamydia pneumoniae</i> či <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .
Co nejrychlejší odeslání materiálu z dolních cest dýchacích (sputa, endosekretu) a současně i hemokultur k mikrobiologickému vyšetření, současně testovat pneumokokový antigen v moči (optimálně před zahájením antibiotické terapie) a provést sérologické či PCR vyšetření na respirační atypické patogeny.
Bezodkladně zastavit podávání antibiotik, pokud jsou vzorky z dýchacích cest, hemokultury, stanovení pneumokokového antigenu v moči a vyšetření na atypické patogeny negativní (optimálně do 48 hodin po zahájení antibiototerapie z důvodu předpokládané bakteriální koinfekce).
Velmi pečlivě zvažovat mikrobiologické výsledky výtěrů z horních cest dýchacích, a to pouze v případě prokázání nebo vysoce pravděpodobného rozvoje HAP.
V případě rozvoje sekundární HAP dodržovat lokální a/nebo národní doporučení pro antibakteriální léčbu, resp. postupovat podle KDP Nozokomiální pneumonie – antibiotická léčba, který je k dispozici na Národním portálu KDP ( <a href="https://kdp.uzis.cz/">https://kdp.uzis.cz/</a> ).
Ukončit antibiotickou léčbu komplikující HAP po 5–7 dnech (za předpokladu klinického zlepšení) v souladu s KDP Nozokomiální pneumonie – antibiotická léčba.

**Tab. 4.** Doporučený postup u pacientů s covid-19 hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc

Covid+ pacienti s těžkým/kritickým průběhem infekce – postup při přijetí		
nízké riziko bakteriální koinfekce (CRP < 100 a/nebo PCT < 1) při přijetí	antibiotickou léčbu nenasazovat	indikovat následující mikrobiologická vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ kulturační vyšetření endosekretu nebo sputa, v případě nemožnosti získat materiál z dolních cest dýchacích alespoň kulturační vyšetření výtěru z nosohltanu</li> <li>■ stanovení pneumokokového antigenu v moči</li> <li>■ kulturační vyšetření krve (alespoň 2 páry hemokultur odebraných ve 20min. intervalech) u pacientů s podezřením na sepsi, oběhovou nestabilitou a/nebo s vysokými zánětlivými parametry</li> <li>■ sérologické či PCR vyšetření na atypické patogeny</li> <li>■ vyšetření na CDI při klinickém podezření (screeningové vyšetření není doporučeno)</li> <li>■ sérologické či PCR vyšetření na HSV a CMV indikovat při nelepším se klinickým stavu</li> </ul>
vysoké riziko bakteriální koinfekce (CRP ≥ 100 a/nebo PCT ≥ 1)	amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3–4 × 1,5 g i. v. makrolid (klaritromycin nebo azitromycin) nasadit při pozitivním sérologickém či PCR vyšetření na atypické respirační patogeny	
Covid+ pacienti s těžkým/kritickým průběhem infekce – postup v průběhu 3. dne hospitalizace		
v případě nasazené antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce ukončit antibiotickou léčbu	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ při podezření na rozvoj CDI aplikovat vankomycin 4 × 125 mg do NGS nebo p. os (event. + metronidazol 3 – 4 × 500 mg i. v.)</li> <li>■ délka antibiotické léčby (obecně 5 dní v případě zahájení antibioterapie v den hospitalizace) závisí na vývoji klinického stavu, zánětlivých markerů a mikrobiologických výsledcích</li> <li>■ není důvod pro prodlužování aplikace antibiotik s výjimkou potvrzené etiologické role atypických bakterií (<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>), kdy je nutné aplikovat klaritromycin 14 a azitromycin 10 dní</li> <li>■ prodlužování antibiotické léčby zvyšuje pravděpodobnost selekce multirezistentních bakterií a rozvoje nozokomiální pneumonie s etiologickou rolí těchto bakterií</li> </ul>
	při zhoršení klinického stavu a vysokém riziku bakteriální infekce (platí i pro 2. den hospitalizace) posoudit mikrobiologické výsledky a upravit cíleně antibiotickou léčbu	
v případě pacienta bez antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce nadále antibiotickou léčbu neaplikovat	
	při negativním mikrobiologickém vyšetření, zhoršení klinického stavu a pravděpodobné bakteriální koinfekci nasadit amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3–4 × 1,5 g i. v.	
	při pozitivním mikrobiologickém vyšetření a zhoršení klinického stavu aplikovat cílenou antibiotickou léčbu	
Covid+ pacienti s těžkým/kritickým průběhem infekce – postup při rozvoji HAP/VAP		
Postupovat dle výsledků mikrobiologických vyšetření a zahájit cílenou 5–7denní antibiotickou léčbu, pro posouzení délky antibiotické léčby lze použít vývoj PCT		
Covid+ pacienti s lehkým až středně těžkým průběhem infekce – postup při přijetí		
primárně antibiotickou léčbu nenasazovat		
vysoké riziko bakteriální koinfekce (CRP ≥ 100 a/nebo PCT ≥ 1)	amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3–4 × 1,5 g i. v.  makrolid (klaritromycin nebo azitromycin) nasadit při pozitivním sérologickém či PCR vyšetření na atypické respirační patogeny	indikovat následující mikrobiologická vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ kulturační vyšetření sputa, v případě nemožnosti získat materiál z dolních cest dýchacích alespoň kulturační vyšetření výtěru z nosohltanu</li> <li>■ sérologické či PCR vyšetření na atypické patogeny</li> <li>■ stanovení pneumokokového antigenu v moči</li> </ul>
Covid+ pacienti s lehkým a středně těžkým průběhem infekce – postup v průběhu 3. dne hospitalizace		
v případě nasazené antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce ukončit antibiotickou léčbu	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ při podezření na rozvoj CDI indikovat vyšetření na antigen/toxin <i>Clostridioides difficile</i> ve stolici a v případě pozitivního výsledku aplikovat vankomycin 4 × 125 mg p.os (event. + metronidazol 3 – 4 × 500 mg i. v.)</li> <li>■ u pacientů s předpokládanou bakteriální koinfekcí při přijetí a dobrou odpovědí na antibiotickou léčbu (ústup klinických potíží, pokles zánětlivých markerů) aplikovat antibiotickou léčbu 5 dní</li> <li>■ není důvod pro prodlužování aplikace antibiotik s výjimkou potvrzené etiologické role atypických bakterií (<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>), kdy je nutné aplikovat klaritromycin 14 a azitromycin 10 dní</li> <li>■ prodlužování antibiotické léčby zvyšuje pravděpodobnost selekce multirezistentních bakterií a rozvoje nozokomiální pneumonie s etiologickou rolí těchto bakterií</li> </ul>

	při zhoršení klinického stavu a vysokém riziku bakteriální infekce (platí i pro 2. den hospitalizace) posoudit mikrobiologické výsledky a cíleně upravit antibioterapii	
v případě pacienta bez antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce nadále bez aplikace antibiotik	
	při negativním mikrobiologickém vyšetření, zhoršení klinického stavu a pravděpodobné bakteriální koinfekci nasadit amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3–4 × 1,5 g i. v.	
	při pozitivním mikrobiologickém vyšetření a zhoršení klinického stavu aplikovat cílenou antibiotickou léčbu	
<b>Covid+ pacienti s lehkým až středně těžkým průběhem infekce – postup při rozvoji HAP</b>		
Postupovat dle výsledků mikrobiologických vyšetření a zahájit cílenou 5–7denní antibiotickou léčbu, pro posouzení délky antibiotické léčby lze použít vývoj PCT		
<i>Legenda: CRP – C reaktivní protein, PCT – prokalcitonin, CDI – Clostridioides difficile infection, HAP – nozokomiální pneumonie, CAP – komunitní pneumonie</i>		

extrakorporální membránovou oxygenací (ECMO) je dle doporučení WHO aplikována antibiotická léčba (37). Dostupné důkazy naznačují u vážně/kriticky nemocných pacientů 20–30% riziko rozvoje HAP, především u ventilovaných pacientů (4, 36). Je doporučeno u pacientů s covid-19 a podezřením na sekundární bakteriální HAP postupovat v souladu s místními a/nebo národními doporučeními (43). Současně je nutné zdůraznit potřebu vhodné deeskalace, aby se co nejvíce omezilo zbytečné používání širokospektré antibiotické léčby. Role antibiotické léčby u této nejzávažnější skupiny covid-19 pozitivních pacientů však zůstává stále nejasná a je zřejmé, že incidence sekundárních bakteriálních infekcí je nižší, než byl původní předpoklad vycházející z předchozích epidemií virových respiračních onemocnění (SARS, MERS, H1N1 chřipka) (1, 2). Stále přetrvávají otázky, zdali je nutné při hospitalizaci pacienta s covidem-19, vyžadujícího napojení na invazivní oxygenoterapii, UPV či ECMO, antibakteriální léčbu ihned nasadit, či nikoliv. Doporučení zahájit antibiotickou léčbu vychází z obavy jejího pozdního zahájení, což by mohlo mít pro pacienta závažné následky, včetně rozvoje sepse a související vyšší mortality (44). Současně je nutné zdůraznit, že zhodnocení přítomnosti bakteriální respirační superinfekce u pacientů s těžkým/kritickým průběhem covidu-19 se ukázalo jako problematické. Klasická kritéria (klinické příznaky, radiologický nálezy, celkové a laboratorní známky infekce/zánětu) jsou u pacientů s hypoxemickým selháním a/nebo ARDS obtížně aplikovatelná. Radiologický nálezy je v terénu obrazu tzv. „kovidové plicce“ obtížně hodnotitelný a klinická kritéria (poslechový nálezy a produkce sputa) jsou obecně v intenzivní péči u pacientů na UPV málo senzitivní či specifická. Význam zánětlivých markerů je nejasný a na základě

mikrobiologických vyšetření, především tracheálních endosekretů, je obtížné rozhodnout, zdali se jedná o bakteriálního původce infekce či pouhou kolonizaci. Je tedy zřejmé, že lze v této otázce očekávat další specifikace na základě dalších studií. Tabulka 4 uvádí pro názornost stávající indikace a režimy antibiotické léčby u pacientů s covidem-19 hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc.

## Závěr

Názory na antibiotickou léčbu u hospitalizovaných pacientů s covid-19 se postupně vyvíjely. Je nutné zdůraznit, že aplikace antibiotik, resp. jejich selekční tlak, spolu s intenzivní oxygenoterapií nebo umělou plicní ventilací, event. napojením na ECMO, představují riziko pro rozvoj nozokomiální infekce, především HAP s etiologickou rolí MDR bakterií. Dále může docházet k šíření MDR bakterií mezi pacienty, včetně *Clostridioides difficile*. Je vhodné připomenout, že v souvislosti s nástupem pandemie covid-19 a prudkým nárůstem počtu hospitalizovaných pacientů byla většina nemocnic nucena provést změny v organizaci i prostorovém uspořádání, aby byly schopny pokrýt zvýšené požadavky na poskytování zdravotní péče, což mohlo ovlivnit účinnost standardních hygienicko-epidemiologických režimů a usnadnit šíření MDR bakterií mezi pacienty. V současné době není aplikace antibiotik u pacientů s mírným nebo středně závažným onemocněním covid-19 doporučena. V případě závažných/kritických fází covidu-19 lze antibiotika aplikovat, ale je vhodné denně posouzení klinického stavu, biochemických markerů a mikrobiologických výsledků s cílem včasné deeskalace nebo ukončení antibiotické léčby.

*Podpořeno projektem DRO FNOL 00098892.*

## LITERATURA

- Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 2012; 40(5): 1487–1498. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182416f23>>.
- Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC et al. Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza: Incidence and impact among 507 U.S. patients, 2013–2014. *J Clin Virol* 2016; 80: 12–19. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.04.008>>.
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68(6): e1–e47. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>>.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)>.
- Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 97: 396–403. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>>.
- Chen J, Liu D, Liu L et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49(2): 215–219. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>>.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(1): 105949. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>>.
- Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 475–481. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)>.

9. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507–513. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)>.
10. Nori P, Cowman K, Chen V, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42(1): 84–88. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1017/ice.2020.368>>.
11. 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. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>>.
12. Vaughn VM, Gandhi T, Petty LA et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Co-infection in Patients Hospitalized with COVID-19: A Multi-Hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; 72(10): e533–e541. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>>.
13. Buetti N, Mazzuchelli T, Lo Priore E et al. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81(2): e148–e149. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.004>>.
14. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(1): 83–88. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>>.
15. Chedid M, Waked R, Haddad E et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health* 2021; 14(5): 570–576. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.02.001>>.
16. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–1069. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>>.
17. Wang D, Yin Y, Hu C et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care* 2020; 24(1): 188. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02895-6>>.
18. Wang Z, Yang B, Li Q et al. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 769–777. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>>.
19. He Y, Li W, Wang Z, et al. Nosocomial infection among patients with COVID-19: a retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan, China. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; 41(8): 982–983. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1017/ice.2020.126>>.
20. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497–506. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)>.
21. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130(5): 2620–2629. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1172/JCI137244>>.
22. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1295. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.m1295>>.
23. Chen H, Guo J, Wang C et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395(10226): 809–815. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)>.
24. Xu XW, Wu XX, Jiang XG et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020; 368: m606. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.m606>>.
25. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(19): 1787–1799. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>>.
26. Zhao XY, Xu XX, Yin HS et al. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 311. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05010-w>>.
27. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(4): e208857. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>>.
28. Pedersen HP, Hildebrandt T, Poulsen A, et al. Initial experiences from patients with COVID-19 on ventilatory support in Denmark. *Dan Med J* 2020; 67(5): A04200232. PMID: 32351196.
29. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G et al. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis* 2020; 7(2): 91–96. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1515/dx-2020-0046>>.
30. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–1720. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>>.
31. Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, et al. Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(2): 61–66.
32. Urbánek K, Kolar M, Loveckova Y et al. Influence of 3rd generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32(4): 403–408. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00836.x>>.
33. Kolar M, Urbánek K, Latal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(5): 357–363. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00317-X](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00317-X)>.
34. Kim HS. Do an altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity? *mBio* 2021; 12(1): e03022-20. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1128/mBio.03022-20>>.
35. Martin E, Philbin M, Hughes G et al. Antimicrobial stewardship challenges and innovative initiatives in the acute hospital setting during the COVID-19 pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(1): 272–275. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/jac/dkaa400>>.
36. Sieswerda E, De Boer MGJ, Bonten MM et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – An evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(1): 61–66. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>>.
37. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance. WHO. [cit. 2021-09-01]. Dostupné z WWW: <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>>.
38. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. NICE. [cit. 2021-09-01]. Dostupné z WWW: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>>.
39. Cong W, Poudel AN, Alhusein N et al. Antimicrobial Use in COVID-19 Patients in the First Phase of the SARS-CoV-2 Pandemic: A Scoping Review. *Antibiotics* 2021; 10(6): 745. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/antibiotics10060745>>.
40. Liu C, Wen Y, Wan W et al. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2021; 90: 107157. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107157>>.
41. Kolář M. Respirační infekce a jejich léčba. Maxdorf: Praha 2016. ISBN 978-80-7345-481-4.
42. Kolář M, Barďoň J, Rejman D. Zásady antibiotické léčby. VÚP: Olomouc 2020. ISBN 978-80-244-5740-6.
43. Kolář M, Beneš J, Kolek V, et al. Klinický doporučený postup Nozokomiální pneumonie – antibiotická léčba. Národní portál klinických doporučených postupů [cit. 2021-09-01]. Dostupné z WWW: <<https://kdp.uzis.cz>>.
44. Torres A, Niederman M, Chastre J et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50(3): 1700582. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>>.