

Sekvenční terapie antibiotiky

Pavel Dlouhý

Infekční oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a. s.

Práce přináší souhrn informací o sekvenční antibiotické léčbě, tedy přechodu z parenterálního na perorální podávání antibiotik. Cílem tohoto postupu je zlepšení komfortu pacienta, zkrácení délky hospitalizace, omezení komplikací spojených s nitrožilními vstupy a snížení nákladů, a to za stejného výsledku léčby. Jsou uvedeny podmínky na straně pacienta, vhodné klinické situace a dostupná perorální antibiotika.

Klíčová slova: antibiotika, sekvenční léčba, pneumonie, endokarditida, osteomyelitida.

Sequential antibiotic therapy

The article summarizes information on sequential antibiotic therapy, i.e. the transition from parenteral to oral administration of antibiotics. The aim of this approach is to improve patient comfort, reduce the length of hospital stay, limit complications associated with intravenous access, and decrease costs, all while achieving the same treatment outcomes as in parenteral antibiotic therapy. The review also outlines the conditions on the patient's side, suitable clinical situations, and available oral antibiotics.

Key words: antibiotics, sequential treatment, pneumonia, endocarditis, osteomyelitis.

Rostoucí náklady na zdravotní péči nutí k hledání levnějších způsobů léčby při zachování její účinnosti. Jednou z možností je zkracování délky hospitalizace, která je v ČR významně delší než v jiných vyspělých zemích. Překážkou předání pacienta do domácí péče může být parenterální podávání antibiotik. Moderní řešení je trojí: zkrácení tradičně používané délky antibiotické léčby vede v řadě klinických situací ke stejným výsledkům (1). Pokud musí léčba pokračovat parenterální formou, je výhodné zvolit ambulantní aplikaci (OPAT – outpatient parenteral antibiotic treatment) (2).

Třetí možností je **sekvenční antibiotická terapie** (dále SAT), tedy časný přechod od parenterálního podávání k perorální formě téhož antibiotika. **Switch terapií** se rozumí přechod od parenterální formy k perorálně podávanému antibiotiku ze stejné třídy (skupiny) antibiotik. Oba pojmy se někdy zaměňují a jsou založeny na skutečnosti, že přechod k alternativní perorální terapii poskytuje stejné léčebné výsledky, jakých by bylo dosaženo při pokračování v parenterální aplikaci. Pojem step-down léčba se někdy používá při přechodu z injekční formy na zcela jinou třídu perorálních antiinfektiv (například z ceftazidimu i. v. na ciprofloxacin p. o.) nebo na perorální přípravek ze stejné skupiny, ale

s užším spektrem antimikrobiální účinnosti (například z piperacilin-tazobaktamu i.v. na amoxicilin-klavulanát p. o.) (3).

Intravenózní podávání antibiotik představuje standardní postup u většiny infekcí léčených za hospitalizace. Parenterální forma se používá (4):

- při potřebě podávat velké dávky a dosáhnout dostatečné koncentrace antibiotika v místě infekce, kam léčivo obtížně proniká (např. v kostech, za hematoencefalickou bariérou, v abscesu) nebo při snížené citlivosti původce,
- u závažných infekcí, kdy je třeba rychlého nástupu účinku (např. u purulentní meningitidy nebo septického šoku),
- při nutnosti kombinace antibiotik (k dosažení širšího spektra u empirické léčby nebo u smíšených infekcí, k využití synergického účinku či zábraně vzniku rezistence v průběhu léčby),
- při neschopnosti pacienta přijímat antibiotikum orálně.

Moderní přístup k antiinfekční léčbě zahrnuje její časné a pravidelné přehodnocování, poprvé by k němu mělo dojít nejpozději po 72 hodinách od první dávky (5):

- jedná se skutečně o infekci a vyžaduje tato infekce celkové podávání antibiotik?
- odpovídá empirická léčba původci zjištěnému kultivací, je možný přechod od širokospektrého antibiotika k cílenému přípravku s užším spektrem („deeskalace“)?
- je možné časně ukončení léčby?
- je možný přechod na OPAT nebo sekvenční léčbu perorální formou?

Výhody SAT nejsou jen ekonomické (nižší cena perorální formy, nižší materiálové a personální náklady na přípravu, podávání, monitorování a řešení komplikací parenterální aplikace). Zásadní je zvýšení komfortu pacienta (6). Perorální podávání omezí výskyt komplikací z nitrožilních vstupů (výskyt tromboflebitid a katérových sepsí roste s délkou zavedení katétru), nahradí bolestivé intramuskulární injekce nebo venepunkce, umožní mobilizaci a rehabilitaci pacienta a pokračování léčby v domácím prostředí. Dostupnost nových perorálních širokospektrých antibiotik se zlepšenou farmakokinetikou umožňuje i u vážnějších infekcí dřívější přechod od parenterálních forem k perorální léčbě.

Naopak přechod na perorální terapii u nevhodného pacienta a v nevhodnou chvíli může vést k selhání či prodloužení léčby, relapsu infekce, zvýšení nákladů a zhoršení kvality péče. Každá nemocnice by proto měla mít vypracovány standardy sekvenční léčby a programy kontroly jejich realizace (audity a monitorování spotřeby jednotlivých skupin antibiotik) jako součást tzv. antibiotického stewardshipu (5).

Kritéria pro výběr pacientů vhodných k sekvenční perorální léčbě antibiotiky (3, 6):

1. Nejedná se o infekci vyžadující parenterální léčbu, která je nezbytná například v těchto klinických situacích:

- empirická či cílená léčba infekce u pacienta s febrilní neutropenií (neutrofily $< 500 /\text{mm}^3$)
- závažná infekce u imunokompromitovaného pacienta
- septický šok (včetně meningokokové sepsy)
- infekce CNS (meningitida, encefalitida, absces mozku)
- endokarditida
- osteomyelitida
- systémová (ne mukokutánní) virová infekce (např. herpetická)

U některých výše uvedených klinických situací je ale u vybraných pacientů možný přechod na perorální formu v průběhu léčby (typicky u endokarditidy či osteomyelitidy).

2) léčená infekce není v danou chvíli považována za těžkou či život ohrožující

3) klinické projevy infekce se zlepšily či ustoupily; není nevysvětlitelná tachykardie a tachypnoe

4) pacient je afebrilní nebo se teploty významně snížily v posledních 24 hodinách; některá doporučení požadují teplotu $\leq 38^\circ\text{C}$ v posledních 24–48 hodinách (i s vědomím, že perzistující horečka není sama o sobě indikací k antibiotické léčbě a důvodem k i. v. podání)

5) došlo k poklesu laboratorních ukazatelů zánětu: normalizace či pokles leukocytů, C-reaktivního proteinu (CRP) a prokalcitoninu (PCT)

6) lze předpokládat normální absorpci léčiva v zažívacím traktu, nejméně posledních 12 hodin pacient:

- nemá nauzeu a nevrací
- přijímá bez problémů jiné perorální léky
- konzumuje stravu a dobře toleruje podávané jídlo a tekutiny, je schopen žvýkat a polykat
- je při vědomí a spolupracuje (neplatí pro pacienty se zavedenou sondou)
- přijímá tekutiny, výživu a léčiva nazogastričnou nebo enterální sondou, nemá sondu na spád
- nejsou známy významné abnormity gastrointestinálního traktu, neexistují současné ani potenciální problémy s malabsorpcí, není gastrointestinální krvácení, ileus, stav po parciální či totální gastrektomii, syndrom krátkého střeva
- vstřebávání ze zažívacího traktu není omezeno narušením oběhu (městnání, hypoxie, šok, potřeba podpory oběhu vazopresory)

Součástí postupu je také přehodnocení potřeby jiné perorální léčby a vysazení všech léčiv, která nejsou v daný okamžik nezbytně nutná a mohou zhoršovat toleranci antibiotik zažívacím traktem. Zásadní je compliance pacienta, tedy jeho schopnost a ochota užívat perorální formu antibiotik v potřebných dávkách a intervalech, aby byla účinná.

7) parenterálně podávané antiinfektivum je k dispozici v perorální formě nebo má vhodnou perorální alternativu

8) pokud má léčba pokračovat ambulantně, musí mít pacient vhodné domácí prostředí, být soběstačný nebo se zajištěnou domácí péčí, s naplánovanými kontrolami zdravotního stavu

Farmakokinetické aspekty, vhodná antibiotika

Perorální antibiotika vhodná k sekvenční terapii musejí mít dobrou antimikrobiální účinnost, vysokou biologickou dostupnost (podíl léčiva, které se po perorálním podání dostane do systémového oběhu), málo nežádoucích účinků a lékových interakcí. Výhodné je, pokud se rychle vstřebávají ze zažívacího traktu, dosahují vysokých koncentrací v krvi, dobře pronikají do tkání a mají dlouhý poločas, který umožňuje uživatelsky příjemné dávkování (4).

Také u sekvenční terapie je třeba respektovat základní pravidla antibiotické léčby a zejména u beta-laktamových antibiotik (peniciliny a cefalosporiny) najít vhodný kompromis mezi potřebou udržovat dostatečně dlouhou dobu koncentraci antibiotika v místě infekce nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC) a volbou dávkování, které bude pacient schopen a ochoten dodržet. Z hlediska SAT je významné, že účinnost beta-laktamových antibiotik závisí na času, po

Tab. 1. Klinické podmínky sekvenční terapie na straně pacienta

teplota $\leq 37^\circ\text{C}$, event. pokles teplot $\leq 38^\circ\text{C}$ v posledních 24–48 hodinách
systolický tlak ≥ 90 mm Hg, nejsou potřebné vazopresory
pulz $< 100/\text{min}$
počet dechů $< 24/\text{min}$
SO ₂ (kyslíková saturace) $\geq 90\%$, pacient bez oxygenoterapie
schopnost perorálního příjmu
pokles ukazatelů zánětu (leukocyty, CRP, PCT)

který je jejich koncentrace nad MIC, ale vyšší sérové hladiny (tedy vyšší dávky) již nejsou účinnější (7).

Flukloxacilin dosahuje hodinu po podání 500 mg p. o. vrcholové hladiny 14,5 mg/l, ještě po 4 hodinách je plasmatická hladina 2,2 mg/l, po 6 hodinách klesá pod 1,0 mg/l. Kmeny *S. aureus* citlivé k meticilinu (MSSA) mají obvyklé hodnoty MIC 0,1–0,5 mg/l, beta-hemolytické streptokoky mívají MIC 0,05–0,1 mg/l. Biologická dostupnost se udává 55–80 %, až 95 % je vázáno na plazmatické bílkoviny.

Amoxicilin dosahuje 2 hodiny po užití 500 mg vrcholové hladiny 8–10 mg/l, obvyklá MIC beta-hemolytických streptokoků je 0,01 mg/l, u *Enterococcus faecalis* 0,5 mg/l. Biologická dostupnost amoxicilinu je 75–90 %, vazba na plazmatické bílkoviny nízká (17–20 %). Je zřejmé, že po velkou část dávkovacího intervalu přesahuje hladina flukloxacilinu resp. amoxicilinu MIC, ještě přesvědčivější je tato skutečnost při dávkách 1 g.

Amoxicilin-klavulanát má biologickou dostupnost 80 %, hodinu po dávce 625 mg p. o. dosáhne v séru hladiny 7,2 mg/l (amoxicilin) resp. 2,4 mg/l (klavulanát). Poločas je 1,3 (resp. 1,0) hodiny, vazba na plazmatické proteiny 18 (resp. 25) %.

Cefuroxim-axetil je prodrug s dobrou biologickou dostupností (cca 50 %), pokud je podáván s jídlem. Ve střevní sliznici dochází k de-esterifikaci na cefuroxim, po dávce 500 mg p. o. dosahuje vrcholové hladiny 10 mg/l a přetrvává v terapeutické sérové hladině nad 2 mg/l po cca 40 % dávkovacího intervalu, ve sputu a bronchiální mukóze o něco déle. Výhodnější perorální variantou cefalosporinu 2. generace

je **cefprozil**, jehož vstřebávání je nezávislé na jídle a biologická dostupnost až dvakrát vyšší.

Kotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol) má biologickou dostupnost 85 % a je vhodným přípravkem pro SAT. Úvodní nitrožilní aplikace by měla být převedena na perorální podávání hned, jak je to možné. Parenterální léčba je zpočátku nezbytná při nemožnosti perorálního příjmu, ale také u závažných infekcí vyžadujících vysoké dávky: např. u pneumocystové pneumonie u pacientů s AIDS a u jiných imunokompromitovaných osob (s dávkou 15–20 mg/kg/den trimetoprimové komponenty) nebo u závažných infekcí vyvolaných *Stenotrophomonas maltophilia* (15 mg/kg/den). Tabletová forma se obvykle dává 960 mg každých 12 hodin, ale pacienti tolerují i vyšší dávky. U pacientů s renální insuficiencí či na terapii léky zvyšujícími hladinu draslíku je riziko vzniku hyperkalémie, a to zejména při déle trvající léčbě kotrimoxazolem nebo při použití vyšších dávek. V takovém případě je nutné kontrolovat i krevní obraz pro možnou hematotoxicitu.

Biologická dostupnost **klindamycinu** je 90 %. Použití pro SAT doložily observační studie a rozsáhlá klinická zkušenost, zejména u infekcí ve stomatologii, ORL, při postižení kůže a měkkých částí, kostí, u ranných infekcí, v břišní chirurgii a u infekcí diabetické nohy. Maximální perorální dávka je omezena gastrointestinální tolerancí a nepřesahuje 1800 mg denně.

Doxycyklin je v současnosti používán zejména k léčbě sexuálně přenosných infekcí (způsobených *Chlamydia trachomatis*, u syfilis

Tab. 2. Parenterální antiinfektiva s možnými alternativami pro perorální podávání

i. v. léčivo	dávkování i. v.	p. o. léčivo	biologická dostupnost	dávkování p. o.
penicilin G	4x 5–10 mil. j.	penicilin V	60–70 %	1,2–1,5 mil.j. 3–4x denně *
ampicilin	4x 1–3 g	amoxicilin	75–90 %	3x 500 mg až 4x 1 g
oxacilin	4x 2 g až 6x 2 g	flukloxacilin	55–80 %	3x 500 mg až 1 g *
flukloxacilin	4x 2 g			
amoxicilin-klavulanát	3x 1,2 g	amoxicilin-klavulanát	80 %	2x 1 g, 3x 625 mg, 3x 1 g
ampicilin-sulbaktam	3x 1,5 g až 4x 3 g	ampicilin-sulbaktam	80 %	2x 750–1500 mg
piperacilin-tazobaktam	3x 4,5 g až 4x 4,5 g	amoxicilin-klavulanát	80 %	2x1 g, 3x 625 mg, 3x 1 g
cefazolin	4x 1 g	cefadroxil	90–95 %	2x 500 mg až 3x 1 g
cefuroxim	3x 1,5 g	cefuroxim-axetil	40–50 %	2x 500 mg **
		cefprozil	95 %	2x 500 mg
ceftriaxon	2x 2 g	cefprozil	95 %	2x 500 mg
cefotaxim	3x 2 g	cefprozil	95 %	2x 500 mg
ceftazidim	3x 2 g	ciprofloxacin	70 %	2x 750 mg
ciprofloxacin	2x 400 mg	ciprofloxacin	70 %	2x 500 mg až 750 mg
levofloxacin	2x 500 mg	levofloxacin	přes 95 %	2x 500 mg
moxifloxacin	1x 400 mg	moxifloxacin	86 %	1x 400 mg
klindamycin	3x 600 mg až 4x 1,2 g	klindamycin	90 %	3x 300–600 mg
azitromycin	1x 500 mg	azitromycin	37 %	500 mg *
klaritromycin	2x 500 mg	klaritromycin	55 %	2x 500 mg
kotrimoxazol	2x 960 mg	kotrimoxazol	85 %	2x 960 mg až 1440 mg
linezolid	2x 600 mg	linezolid	100 %	2x 600 mg
—	—	doxycyklin	90 %	2x 100 mg, 3x 100 mg, 2x 200 mg **
metronidazol	3–4x 500 mg	metronidazol	80–90 %	3x 500 mg
rifampicin	1x 600 mg	rifampicin	90 %	2x 300 mg nebo 1x 600 mg *
flukonazol	2x 400 mg	flukonazol	90 %	1–2x 100 mg
vorikonazol	2x 4 mg/kg*	vorikonazol	96 %	2x 200 mg* *

(Pozn.: uvedené dávkování je orientační, vždy je třeba zohlednit SPC léčiva, aktuální klinickou situaci a charakteristiky pacienta, včetně případné renální insuficience (4,7))

* první den nasyčovací dávka 2 x 6 mg/kg i. v. resp. 2 x 400 mg p. o.; # užívat nalačno; ## užívat po jídle

u pacientů alergických k penicilinu), jako lék první volby u lymeské borreliózy a k léčbě respiračních infekcí způsobených atypickými bakteriemi (*Chlamydomydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* a další). Tetracykliny nemají již dlouho parenterální formu, ale pro SAT se hodí u infekcí vyvolaných citlivými původci, a to včetně některých kmenů meticilin rezistentních *S. aureus* (MRSA) nebo producentů širokospektrých betalaktamáz (ESBL). Výborné jsou účinky u infekcí kůže a měkkých tkání. Obvyklé dávkování 2×100 mg nemusí být dostatečné a lze volit i vyšší dávky (3×100 mg až 2×200 mg). Limitem může být gastrointestinální nesnášenlivost – doxycyklin se proto nemá podávat nalačno (současné s antibiotikem se však nemají konzumovat mléčné výrobky, jelikož vápník v nich obsažený snižuje vstřebávání tetracyklinů). U ambulantních pacientů je třeba upozornit na fotosenzibilizaci a zákaz slunění.

Fluorochinolony se vyznačují skvělou biologickou dostupností, výborným průnikem do tkání a zajímavým spektrem účinnosti. Jejich široké používání vedlo k významnému nárůstu rezistence, takže se nehodí k empirické léčbě. Byla vydána také četná varování před nežádoucími účinky (zejména u seniorů, například ruptura Achillovy šlachy, dysglykemie, neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) a lékovými interakcemi. Při užití do sondy musí být sondová výživa přerušena 1–2 hodiny před i po podání ciprofloxacinu.

Linezolid je rezervní antibiotikum určené k léčbě rezistentních gram pozitivních infekcí včetně MRSA a vankomycin rezistentních enterokoků (VRE). Vyznačuje se výborným průnikem do tkání včetně kostí, plic a CNS. Biologická dostupnost perorální formy je srovnatelná s nitrožilní formou. Nevýhodou je hematotoxicita a možnost vzniku rezistence v průběhu léčby, zvláště při déletrvajícím podávání, které by nemělo přesáhnout 4 týdny. Při současném podávání antidepresiv ze skupiny SSRI se vzácně může vyskytnout tzv. serotoninový syndrom.

Flukonazol má výbornou biologickou dostupnost, a je proto vhodný k SAT všude tam, kde není nutná léčba kandidových infekcí echinokandiny. Velmi dobře se k SAT hodí také vorikonazol, který se používá k doléčení aspergilózy a u infekcí způsobených citlivými non-albicans druhy kvasinek.

Klinické situace vhodné pro sekvenční léčbu

SAT se začala prosazovat v 90. letech, a to zejména s novou dostupností vhodných perorálních alternativ účinných parenterálních antibiotik – amoxicilin-klavulanátu, cefuroxim-axetilu a ciprofloxacinu. V té době vznikla řada studií, která prokázala shodnou účinnost a bezpečnost SAT u některých komunitních infekcí (např. pneumonie, akutní exacerbace chronické bronchitidy, pyelonefritidy, infekce diabetické nohy), pokud vyžadovaly počáteční hospitalizaci pro akutní zhoršení stavu, dehydrataci, neschopnost sebeobsluhy, příjmu potravy či dušnost (8, 9, 10). Teprve později se klinické studie, metaanalýzy a přehledové články soustředily na možnosti sekvenční léčby u infekcí, u nichž se antibiotika tradičně podávají 3–6 týdnů (endokarditidy, osteomyelitidy).

Komunitní pneumonie, akutní exacerbace chronické bronchitidy

Iniciální terapie je obvykle empirická a u pacientů vyžadujících hospitalizaci podávána parenterálně. U středně závažných infekcí je volen

potencovaný aminopenicilin (amoxicilin-klavulanát, ampicilin-sulbaktam, event. piperacilin-tazobaktam) nebo cefalosporin 2. generace (cefuroxim), parenterální aplikace vede k vysokým koncentracím v respiračním traktu. Pokud je léčba úspěšná, dochází ke zlepšení příznaků (horečka, dušnost, kašel) a poklesu zánětlivých ukazatelů (leukocytóza, CRP) během prvních 48–72 hodin, pak je možný přechod na perorální formy výše uvedených antibiotik. Naopak rentgenové nálezy se normalizují mnohem pomaleji a nejsou k rozhodování o SAT dostatečně citlivé (10).

U těžkých komunitních pneumonií se doporučuje kombinace beta-laktamového antibiotika s makrolidem nebo flurochinolonem. Také zde je možný přechod na perorální formy, ale častější bude jejich časné vysazení po vyloučení legionelózy a chlamydiové či mykoplasmové etiologie.

Akutní infekce močových cest a pyelonefritida

Doporučené postupy Evropské urologické asociace uvádějí, že po zlepšení klinických příznaků pyelonefritidy se přechází z intravenózního na perorální podání, pokud pacient toleruje orálně tekutiny (11). V případě přítomnosti obstrukce, abscesu či cizího tělesa (litiázy, katétu) je vždy nutná chirurgická kontrola zdroje uroinfekce, tedy drenáž a odstranění cizorodého materiálu (12).

Sekvenční terapii uroinfekcí usnadňuje skutečnost, že ve většině případů je záhy znám původce a jeho citlivost k antibiotikům. Mnohá antibiotika dosahují vysokých koncentrací v moči, protože se vylučují ledvinami. Naopak některá antiinfektiva nejsou pro léčbu infekcí vývodných močových cest vhodná, protože jsou vylučována jiným způsobem (makrolidy, doxycyklin, klindamycin, linezolid, vorikonazol).

Jsou k dispozici klinické studie, které také v případě sekvenční terapie uroinfekcí prokazují zkrácení hospitalizace, snížení celkové spotřeby antibiotik a úsporu nákladů, a to se shodnými klinickými výsledky z hlediska selhání léčby, mortality a rehospitalizací. Recentní maďarská analýza reálné praxe ale ukazuje, že k přechodu z i.v. na perorální režim došlo jen v 6,5 % případů, s mediánem 2 dny (13).

Bakteriální endokarditida

Doporučené postupy počítají s tradiční intravenózní antibiotickou léčbou endokarditidy v délce 4–6 týdnů. Kromě studií na zvířatech vedla k tomuto přístupu skutečnost, že vegetace na chlopni obsahují bakterie ve velké denzitě (tzv. efekt inokula), jsou obklopené obtížně prostupnou bariérou případně biofilmem, a účinná léčba vyžaduje vysoké dávky / koncentrace antibiotik dosažitelné pouze parenterálně. Dnes jsou ale k dispozici randomizované studie, observační studie a řada kazuistických sdělení, které dokládají, že u části pacientů je přechod na perorální formu antibiotické léčby účinný a bezpečný (14).

Studie POET (Partial Oral Treatment of Endocarditis) randomizovala stabilizované pacienty s levostrannou infekční endokarditidou po 10 dnech parenterální léčby k perorálním antibiotikům ($n = 240$; 43 %) nebo k pokračování v konvenční i. v. terapii ($n = 322$; 57 %), a to dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře na základě předem daných pravidel (Guideline-driven implementation of the oral step-down POET regimen). Infekce byly vyvolané *S. aureus*, *E. faecalis*, *Streptococcus spp.* a koaguláza-negativní stafylokoky. V i. v. skupině bylo více infekcí *S. aureus*,

intrakardiálních abscesů, více pacientů s pacemakerem nebo předchozí kardiokirurgickou léčbou. Studie prokázala noninferioritu s ohledem na embolické příhody, potřebu neplánovaného kardiokirurgického výkonu, relaps bakteremie původního agens a mortalitu ze všech příčin po 6 měsících. Autoři shrnují, že po implementaci POET režimu byla téměř polovina možných kandidátů léčena s využitím step-down perorální terapie, která se ukázala jako použitelná v klinické praxi a bezpečná, vedoucí k významnému zkrácení hospitalizace. Je třeba upozornit, že v intravenózní větvi bylo více rizikových faktorů pro negativní výsledek a že z celkového počtu úvodně skrývaných pacientů bylo do studie vybráno pouze 20 % nemocných, kteří byli klinicky stabilní a indikováni k perorální léčbě (15). Postupy studie POET ověřili v reálné praxi další autoři se shodnými výsledky (16).

Z observačních studií je z praktického hlediska nejzajímavější kohorta 426 pacientů s endokarditidou (85 % kultivačně prokázaný původce, převážně streptokoky a stafylokoky), z nichž bylo 214 převedeno dle lokálního protokolu na perorální léčbu (medián 21 dnů, na monoterapii či kombinaci zahrnující amoxicilin, klindamycin, linezolid, fluorochinolony nebo rifampicin). Obě skupiny se nelišily v počtu relapsů či mortalitě. Porovnání je třeba interpretovat s vědomím selekce pacientů pro perorální léčbu na základě příznivých prognostických faktorů, což ale odpovídá reálné praxi (17).

Observační studie se věnovaly endokarditidě u nitrožilních uživatelů drog (IUD), u nichž je obvykle obtížné udržet žilní vstup po delší čas (18). V souboru 35 případů endokarditidy vyvolané *S. aureus* bylo 29 ze skupiny IUD. Pacienti dostávali i. v. léčbu v průměru 16,4 dne a byli převedeni na perorální antibiotika (dikloxacin, oxacilin, klindamycin nebo penicilin V), když byli klinicky stabilní, afebrilní, měli negativní hemokultury a / nebo nebylo možné zajistit žilní vstup. Celková délka léčby byla 42 dnů a všichni pacienti se vyléčili (19).

Lze tedy shrnout, že po úvodní fázi intravenózní antibiotické léčby endokarditidy (trvající nejméně 10 dnů) je možný přechod na perorální léčbu u vybrané skupiny asi jedné pětiny hemodynamicky stabilních pacientů (bez srdečního selhání, bez závažné valvulární regurgitace), s vegetacemi menšími než 10 mm, bez přítomnosti srdečního abscesu či septických embolů (včetně embolizace do CNS), afebrilních, s poklesem zánětlivých parametrů, ideálně se známým agens s dobrou citlivostí k vhodnému perorálnímu antibiotiku a po provedení kontrolní transtorakální echokardiografie. Perorální léčba má být zvažována zejména u pacientů s jednostrannou infekční endokarditidou vyvolanou *Streptococcus spp.*, *E. faecalis*, *S. aureus* nebo koaguláza negativními stafylokoky. SAT není vhodná v případě průkazu obtížně léčitelných / rezistentních mikroorganismů (20).

V úvodní fázi je proveden kardiokirurgický zákrok, pokud je indikován, jsou odstraněna infikovaná cizí tělesa a drénována srdeční i extrakardiální abscesy. Srdeční operace není překážkou SAT, ale přechod na perorální terapii je možný s odstupem nejméně 7 dnů a pokud nedošlo k pooperačním komplikacím (21).

Osteomyelitida, diabetická noha, spondylodiscitida

Také v případě osteomyelitidy je standardním léčebným postupem 4–6 týdnů intravenózní aplikace antibiotik. Hlavní výhradou

k perorální léčbě byla obava z nedostatečné penetrace a nízké koncentrace antibiotika v kosti, pokud nejsou podávány dostatečné dávky. Klinické studie i kazuistická sdělení ukazují, že existuje řada antibiotik vhodných pro perorální léčbu osteomyelitidy: amoxicilin, amoxicilin-klavulanát, klindamycin, linezolid, doxycyklin, kotrimoxazol, rifampicin, fluorochinolony, metronidazol. Obvykle je třeba volit vyšší dávky než v případě sekvenční léčby běžných komunitních infekcí (např. 3–4 g amoxicilinu denně). Volba by měla respektovat výsledek kultivace – osteomyelitida obvykle nepředstavuje urgentní situaci a získání validního materiálu pro mikrobiologické vyšetření musí být prioritou. Zdůrazňuje se také úvodní chirurgické řešení – odstranění hnisu a nekrotické tkáně (debridement). Ohled je třeba brát na celkový stav pacienta a komorbiditu (diabetes, neuropatie, obezitu apod.) (22).

Rozhodnutí o přechodu na perorální léčbu není v případě osteomyelitidy snadné – zánětlivé parametry nemusejí být vysoké a známky reparační při zobrazovacích vyšetřeních jsou opožděné. Obvykle je doporučováno provést tuto změnu po 2 týdnech i. v. léčby.

Multicentrická randomizovaná studie OVIVA (Oral Versus IV Antibiotics for bone and joint infections) porovnávala i. v. a perorální antibiotickou léčbu v prvních 6 týdnech u 1054 pacientů a prokázala, že perorální terapie je noninferiorní. Pacienti s i. v. léčbou měli více komplikací, delší pobyt v nemocnici, shodný výskyt klostridiových kolitid a selhání léčby (23). OVIVA protokol byl zaveden na řadě pracovišť a britská studie potvrdila, že to vedlo ke zkrácení hospitalizace a snížení nákladů bez signifikantního rozdílu v klinickém výsledku. Nejčastěji byla používána antibiotika s vysokou biologickou dostupností, dobrým průnikem do kosti a biofilmu (24).

V metaanalýze 25 prospektivních studií srovnávajících i. v. léčbu s i. v. léčbou doplněnou step-down přechodem na perorální antibiotika pro infekce krevního oběhu a kostí nebyl rozdíl v klinické účinnosti obou postupů (25).

U běžné osteomyelitidy bývá jediný původce, nejčastěji se jedná o *S. aureus*, a léčba se u meticilin senzitivních kmenů zahajuje nitrožilním podáváním oxacilinu, flukloxacilinu, cefazolinu případně klindamycinu. Při přechodu na perorální podávání lze použít flukloxacilin, vyšší dávky cefadroxilu, klindamycin, doxycyklin, kotrimoxazol nebo linezolid. U diabetické nohy je třeba počítat s polymikrobiální infekcí, která může zahrnovat i anaerobní floru, a tomu přizpůsobit volbu perorálního antibiotika či jejich kombinace. Retrospektivní analýza 794 infekcí diabetické nohy (včetně 339 případů osteomyelitidy) ukázala, že perorální amoxicilin-klavulanát je stejně účinný jako jiné režimy, protože účinkuje na meticilin senzitivní stafylokoky, streptokoky, enterokoky, mnohé gramnegativní tyčinky a anaeroby (26).

Kontroverzní je otázka přínosu rifampicinu v léčbě infekcí spojených s biofilmem – smysl má v případě přítomnosti cizího tělesa (ponechaného implantátu) a nikdy nesmí být použit samotný pro riziko vzniku rezistence v průběhu léčby. Musí být podáván striktně nalačno a je třeba zohlednit lékové interakce, například nikdy nekombinovat s klindamycinem (indukce cytochromu p450 rifampicinem vede k rychlejší degradaci klindamycinu). Oblíbené jsou kombinace s linezolidem, kotrimoxazolem, ciprofloxacinem nebo moxifloxacinem (27, 28). Současné podávání linezolidu s rifampicinem může také vést ke snížené koncentraci linezolidu.

Závěr

Sekvenční antibiotickou léčbu by si měli osvojit internisté i další nemocniční lékaři jako užitečnou metodu ověřenou klinickými studiemi a mnohaletou praxí. Při použití léčiva s vysokou perorální biologickou

dostupností u vhodného pacienta je klinicky efektivním, bezpečným a náklady šetřícím postupem. Zlepšuje komfort pacienta, předchází komplikacím z nitrožilní aplikace a umožňuje časnější propuštění do ambulantní péče.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Štefan M. Délka antibiotické terapie nejčastějších bakteriálních infekcí. *Vnitř Lék.* 2024;70(5):284-288.
2. Štefan M, Dlouhý P: OPAT – ambulantní parenterální antimikrobiální terapie. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (17. 5. 2023). Available from: https://infektologie.cz/Standardy/OPAT_DP_2023_05_17-2.pdf.
3. Barlow GD, Nathwani D. Sequential antibiotic therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2000;13(6):599-607.
4. Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (Eds). Antibiotic and Chemotherapy (Ninth Edition), W.B.Saunders 2011, ISBN 9780702040641.
5. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-e77.
6. Mandell LA, Bergeron MG, Gribble MJ, et al. Sequential antibiotic therapy: Effective cost management and patient care. *Can J Infect Dis.* 1995;6(6):306-15.
7. Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Grada 2018, ISBN 9788027106363
8. Gangji D, Jacobs F, de Jonckheer J, et al. Brief report: randomized study of intravenous versus sequential intravenous/oral regimen of ciprofloxacin in the treatment of gram-negative septicemia. *Am J Med.* 1989;87(5):S206-S208.
9. Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S, et al. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1995;155:1273-1276.
10. Shalit I, Dagan R, Engelhard D, et al. Cefuroxime efficacy in pneumonia: sequential short-course IV/oral suspension therapy. *Isr J med Sci.* 1994;30:684-689.
11. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. EAU Guidelines on urological infections. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2024.pdf>.
12. Rieger K, Boss JA, MacVan SH, et al. Intravenous-only or intravenous transitioned to oral antimicrobial for Enterobacteriaceae-associated bacteremic urinary tract infection. *Pharmacother.* 2017;37:1479-1483.
13. Fésüs A, Matuz M, Papfalvi E, et al. Evaluation of the diagnosis and antibiotic prescription pattern in patients hospitalized with urinary tract infections: Single-center study from a university-affiliated hospital. *Antibiotics.* 2023;12:1689.
14. Spellberg B, Chambers HF, Musher DM, et al. Evaluation of a paradigm shift from intravenous antibiotics to oral step-down therapy for the treatment of infective endocarditis: A narrative review. *AMA Intern Med.* 2020;180(5):769-777.
15. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med.* 2019;380:415-24.
16. Pries-Heje MM, Hjulmand JG, Lenz IT, et al. Clinical implementation of partial oral treatment in infective endocarditis: the Danish POETry study. *Eur Heart J* 2023;44(48):5095-5106.
17. Mzabi A, Kerneis S, Richaud C, et al. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:607-12.
18. Brown A, Jefferson HL, Daley P, et al. Partial oral versus full intravenous antibiotic treatment of endocarditis in people who inject drugs: A systematic review. *Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2024;8(4):253-261.
19. Parker RH, Fossieck BE. Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. *Ann Intern Med.* 1980;93:832-4.
20. Delgado V, Marsan AJ, deWaha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;44:3948-4042.
21. Brown E, Gould FK. Oral antibiotics for infective endocarditis: a clinical review. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:2021-2027.
22. Haddad N, Ajaz J, Mansour L, et al. A review of the clinical utilization of oral antibacterial therapy in the treatment of bone infections in adults. *Antibiotics.* 2024;13,4.
23. Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N Engl J Med.* 2019;380:425-436.
24. Azamgarhi T, Shah A, Warren S. Clinical experience of implementing oral versus intravenous antibiotics (OVIVA) in a specialist orthopedic hospital. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e2582-e2588.
25. Wald-Dickler N, Holtom PD, Phillips MC, et al. Oral is the new IV. Challenging decades of blood and bone infection dogma: A systematic review. *Am J Med.* 2022;135:369-379.e1.
26. Gariani K, Lebowitz D, Kressmann B, et al. Oral amoxicillin-clavulanate for treating diabetic foot infections. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1483-1486.
27. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS* 2017;125:353-364.
28. Štefan M. Antibiotika v klinické praxi. Třetí, přepracované a rozšířené vydání. 344 s. Galén 2024, ISBN 978-80-7492-710-2.