

19. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2015

## Beta-laktamová antibiotika, echinokandiny a uroinfekce



# SBORNÍK PŘEDNÁŠEK

### Pořadatelé

Lékařská fakulta  
Univerzity Palackého v Olomouci  
Spolek lékařů ČLS JEP v Olomouci

### Produkce

**B/P/P**, Bořek Procházka  
K Dálnici 593, 760 01 Zlín 1  
tel.: 577 219 803, fax: 577 001 465  
e-mail: prochazka@bpp.cz

19. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2015

# Beta-laktamová antibiotika, echinokandiny a uroinfekce

*Sborník přednášek*



Výkonný redaktor - **prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.**

Odpovědná redaktorka - **Mgr. Jana Kreiselová**

Autor obálky - **B/P/P Zlín**

Vydala Univerzita Palackého v Olomouci

Křížkovského 8, 771 47 Olomouc

[www.upol.cz/vup](http://www.upol.cz/vup)

Vytiskl Tigris s. r. o.

Nábřeží 599, 760 01 Zlín

Olomouc 2015

Vydání I.

Editor © Milan Kolář, 2015

© Univerzita Palackého v Olomouci, 2015

Tato publikace neprošla redakční jazykovou úpravou  
Neprodejné

ISBN 978-80-244-4699-8

# 19. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2015

## OBSAH

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>VALIDITA ODBĚRŮ V DIAGNOSTICE PŮVODCE NOZOKOMIÁLNÍ PNEUMONIE</b> .....   | <b>5</b>  |
| Gabrhelík T.  |           |
| <b>MOŽNOSTI BETA-LAKTAMOVÝCH ANTIBIOTIK V LÉČBĚ NOZOKOMIÁLNÍCH PNEUMONIÍ</b> .....                                  | <b>8</b>  |
| Htoutou Sedláková M.  |           |
| <b>GENETICKÝ POTENCIÁL VIRULENCE A REZISTENCE K ANTIBIOTIKŮM<br/>U TERMOTOLERANTNÍCH KAMPYLOBAKTERŮ V ČR</b> .....  | <b>11</b> |
| Bardoň J.   |           |
| <b>ROSTLINY A JEJICH ANTIMIKROBIÁLNÍ ÚČINKY II.</b> .....   | <b>13</b> |
| Čermák P.   |           |
| <b>PROBLEMATIKA REZISTENCE <i>ESCHERICHIA COLI</i> K FLUOROCHINOLONŮM</b> .....                                     | <b>17</b> |
| Kolář M.  |           |
| <b>REZISTENCIA <i>ACINETOBACTER SP.</i> ŽIVOČIŠNEHO PŮVODU KU KARBAPENEMÓM<br/>V ČESKEJ REPUBLICE</b> .....         | <b>21</b> |
| Mlynářčík P.  |           |
| <b>PERSONIFIKOVANÁ PROFYLAXE U PACIENTŮ S NÁHRADOU JÍCNU PRO KARCINOM</b> .....                                     | <b>24</b> |
| Horáková M.   |           |
| <b>BETA-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA V INTENZIVNÍ PÉČI Z POHLEDU MIKROBIOLOGA</b> .....                                    | <b>25</b> |
| Kolář M.  |           |
| <b>BETA-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA V INTENZIVNÍ PÉČI Z POHLEDU FARMAKOLOGA</b> .....                                     | <b>30</b> |
| Suchánková H.   |           |
| <b>FARMAKOKINETIKA IMPENEMU PŘI PODÁVÁNÍ STANDARDNÍ A PRODLOUŽENÉ INFÚZE</b> .....                                  | <b>31</b> |
| Suchánková H.   |           |
| <b>MANAGEMENT NOZOKOMIÁLNÍCH INFEKČÍ Z POHLEDU INTENZIVISTY</b> .....   | <b>32</b> |
| Blahut L.   |           |
| <b>SEPSE V SOUVISLOSTI S TĚHOTENSTVÍM. NOVÉ DOPORUČENÉ POSTUPY.</b> .....   | <b>33</b> |
| Pařízek A.  |           |
| <b>SOUČASNÁ STRATEGIE POUŽÍVÁNÍ ANTIBIOTIK V UROLOGII</b> .....   | <b>34</b> |
| Bartoničková K.   |           |
| <b>TREND VE VÝVOJI BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE UROPATOGENŮ U PACIENTŮ V POSTAKUTNÍ FÁZI<br/>PO MÍŠNÍM PORANĚNÍ</b> ..... | <b>37</b> |
| Kříž J.   |           |
| <b>ABSCESSY LEDVIN U DĚTÍ S PYELONEFRITIDOU</b> .....   | <b>38</b> |
| Flögelová H.  |           |
| <b>ECHINOKANDINY Z POHLEDU MIKROBIOLOGA</b> .....   | <b>40</b> |
| Mallátová N.  |           |

# 19. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2015

## OBSAH

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ECHINOKANDINY NA ICU – VLASTNÍ ZKUŠENOSTI</b> .....                                   | <b>44</b> |
| Tichý J.   |           |
| <b>PROBLEMATIKA KANDIDÉMÍÍ V IKEM</b> .....  | <b>46</b> |
| Skružná M.   |           |
| <b>AKTUÁLNÍ PROBLEMATIKA CDI</b> .....   | <b>50</b> |
| Nyč O.   |           |
| <b>KAZUISTIKA ZÁVAŽNÉ STAFYLOKOKOVÉ ENDOKARDITIDY</b> .....                              | <b>51</b> |
| Vágnerová I.   |           |
| <b>INFEKCE MOČOVÝCH CEST (KOMUNITNÍ) VYVOLANÉ REZISTENTNÍMI KMENY - KAZUISTIKY</b> ..... | <b>52</b> |
| Tejkalová R.   |           |
| <b>CEFALOSPORIN V. GENERACE A JEHO UŽITÍ V KLINICKÉ DIAGNOZE</b> .....                   | <b>53</b> |
| Horová B.  |           |

# VALIDITA ODBĚRŮ V DIAGNOSTICE PŮVODCE NOZOKOMIÁLNÍ PNEUMONIE

Gabrhelík T.<sup>1</sup>, Hanulík V.<sup>2</sup>, Jakubec P.<sup>3</sup>, Uvízl R.<sup>1</sup>, Doubravská L.<sup>1</sup>, Röderová M.<sup>2</sup>, Adamus M.<sup>1</sup>, Kolek V.<sup>3</sup>, Kolář M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FNOL a LF UP v Olomouci

<sup>2</sup> Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci

<sup>3</sup> Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FNOL a LF UP v Olomouci

---

## Úvod

Nozokomiální pneumonie (HAP) patří k nejvýznamnějším infekcím v intenzivní medicíně. Nejčastějšími původci jsou gramnegativní bakterie, především *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*, přičemž velmi často se jedná o multirezistentní bakteriální kmeny (1,2). Kurčení bakteriálních původců se nejčastěji používá odběr sputa a aspirát z endotracheální trubice (endosekret). Protože se v podmínkách intenzivní péče jedná často o těžce nemocné pacienty, může být validita vzorku sputa ovlivněna kontaminací vzorku bakteriemi z horních cest dýchacích. Vzorky endosekretu přicházejí v úvahu u intubovaných pacientů a i zde je možnost kontaminace vzorku. Bronchoskopický odběr materiálu z dolních cest dýchacích pomocí krytého kartáčku (PSB) je považován za nejvíce cílenou a specifickou metodu odběru biologického materiálu k mikrobiologickému vyšetření v diagnostice pneumonie.

Cílem této studie bylo porovnání validity vzorků endosekretu a bronchoskopického odběru metodou PSB pro stanovení bakteriálního původce HAP.

## Materiál a metody

Do studie byli zařazeni pacienti hospitalizovaní na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Olomouc s projevy HAP, kteří splnili následující vstupní kritéria:

- přítomnost nově vzniklého nebo progredujícího infiltrátu na skiagramu nebo CT hrudníku pacienta po minimálně 48 hodinách hospitalizace;
- nejméně dvě další známky infektu respiračního traktu: teplota > 38 °C, hnisavé sputum, leukocytóza >  $12 \times 10^3/\text{mm}^3$  nebo leukopenie <  $4 \times 10^3/\text{mm}^3$ , zánětlivý poslechový nález na plicích, kašel a/nebo respirační insuficience s hodnotou hypoxemického (Horowitz) indexu  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mm Hg.

U zařazených pacientů byl proveden odběr následujících vzorků biologického materiálu pro mikrobiologické vyšetření:

- odsátí endosekretu z orotracheální kanyly odsávací cévkou;
- bronchoskopicky asistovaný odběr krytým kartáčkem z místa největšího postižení plicní tkáně (verifikováno CT).

Izolace a identifikace mikroorganismů byly prováděny standardními mikrobiologickými postupy za využití automatizovaného systému MALDI-TOF (Bruker Daltonics). Pro stanovení podobnosti, resp. identity, bakteriálních izolátů z endosekretu a PSB byla použita metoda pulzní gelové elektroforézy.

## Výsledky

Do studie bylo zařazeno 30 pacientů, od kterých bylo získáno a zpracováno 30 párových odběrů endosekretu a PSB. Celkem bylo získáno celkem 36 bakteriálních původců HAP. Mezi nejčastěji izolované bakteriální kmeny patřily *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* sp. a *Burkholderia cepacia* komplex. Odběrem endosekretu bylo získáno alespoň jedno etiologické agens u 23 pacientů (77 %). PSB byly pozitivní u 15 pacientů (50 %) a současně byl vždy pozitivní i endosekret, přičemž ve všech případech se jednalo o geneticky identické izoláty. Zastoupení jednotlivých patogenů u sledovaných pacientů je uvedeno v tabulce č. 1.

| Pacient č. | Patogen                             | Endosekret | PSB | Identita |
|------------|-------------------------------------|------------|-----|----------|
| 1          | <i>Staphylococcus aureus</i>        | ano        | ano | ano      |
| 1          | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | ano        | ano | ano      |
| 2          | <i>Staphylococcus aureus</i>        | ano        | ano | ano      |
| 2          | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | ano        |     |          |
| 3          | <i>Staphylococcus aureus</i>        | ano        | ano | ano      |
| 3          | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | ano        |     |          |
| 4          | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | ano        | ano | ano      |
| 5          | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | ano        |     |          |
| 5          | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | ano        |     |          |
| 6          | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | ano        | ano | ano      |
| 7          | <i>Enterobacter aerogenes</i>       | ano        | ano | ano      |
| 7          | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | ano        | ano | ano      |
| 8          | <i>Enterococcus</i> sp.             | ano        |     |          |
| 8          | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | ano        |     |          |
| 9          | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | ano        | ano | ano      |
| 10         | <i>Enterococcus</i> sp.             | ano        |     |          |
| 11         | nezjištěn                           |            |     |          |
| 12         | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | ano        | ano | ano      |
| 13         | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | ano        |     |          |
| 14         | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | ano        |     |          |
| 14         | <i>Escherichia coli</i>             | ano        |     |          |
| 15         | nezjištěn                           |            |     |          |
| 16         | <i>Enterobacter aerogenes</i>       | ano        | ano | ano      |
| 16         | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | ano        |     |          |
| 17         | <i>Enterococcus</i> sp.             | ano        |     |          |
| 17         | <i>Burkholderia cepacia</i> komplex | ano        |     |          |
| 18         | nezjištěn                           |            |     |          |
| 19         | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | ano        |     |          |

|    |                                    |     |     |     |
|----|------------------------------------|-----|-----|-----|
| 19 | <i>Escherichia coli</i>            | ano |     |     |
| 20 | <i>Burholderia cepacia</i> komplex | ano |     |     |
| 21 | <i>Enterococcus</i> sp.            | ano | ano | ano |
| 22 | <i>Klebsiella pneumoniae</i>       | ano |     |     |
| 22 | <i>Burholderia cepacia</i> komplex | ano | ano | ano |
| 23 | nezjištěn                          |     |     |     |
| 24 | <i>Enterococcus</i> sp.            | ano | ano | ano |
| 25 | negativní                          |     |     |     |
| 26 | <i>Proteus mirabilis</i>           | ano |     |     |
| 26 | <i>Burholderia cepacia</i> komplex | ano |     |     |
| 27 | nezjištěn                          |     |     |     |
| 28 | <i>Serratia marcescens</i>         | ano |     |     |
| 29 | <i>Klebsiella pneumoniae</i>       | ano |     |     |
| 29 | <i>Proteus mirabilis</i>           | ano | ano | ano |
| 30 | nezjištěn                          |     |     |     |

### Diskuze

HAP se významně podílí na mortalitě kriticky nemocných pacientů. Pro včasnou diagnostiku mají velmi důležitou roli validní odběr biologického materiálu a správné určení etiologického agens (3).

V naší studii byly odběry metodou PSB pozitivní u 15 pacientů (50 %), odběrem endosekretu bylo získáno alespoň jedno etiologické agens u 23 pacientů (77 %). U všech pozitivních odběrů metodou PSB bylo molekulárně genetickými metodami prokázáno identické etiologické agens HAP i ve vzorku endosekretu. Je tedy zřejmé, že odběr vzorků endosekretu umožnil identifikovat všechny patogeny, které byly identifikovány na základě PSB. Na základě výsledků lze doporučit u pacientů s HAP vyšetřování endosekretu, který lze získat mnohem snadněji v porovnání s PSB.

*Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NT14382.*

### Literatura

1. Jones RF. Microbial etiologies of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. Clin Inf Dis 2010;51(1 Suppl):81-87.
2. Hanulík V, Uvzl R, Husičková V, Htoutou Sedláková M, Kolář M. Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči. Klin Mikrobiol Inf Léč 2011;17:135-140.
3. Jakubec P, Kolek V, Kolář M. Klinické doporučení diagnostiky a léčby těžké pneumonie. Praha, Dashofer; 2009.

# MOŽNOSTI BETA-LAKTAMOVÝCH ANTIBIOTIK V LÉČBĚ NOZOKOMIÁLNÍCH PNEUMONIÍ

Htoutou Sedláková M.<sup>1</sup>, Kolář M.<sup>1</sup>

Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci

---

## Úvod

Nozokomiální pneumonie (HAP) je v současnosti jednou z nejčastějších nozokomiálních nákaz (27 % - 47 % všech nemocničních infekcí na jednotkách intenzivní péče) [1,2]. Je to přední příčina úmrtí pacientů s nozokomiálními infekcemi s hlášenou mortalitou mezi 30 – 70 % [3,4]. Je prokázáno, že rozvinutí HAP zhoršuje prognózu nemocných, zvyšuje mortalitu, prodlužuje pobyt v nemocnici a zvyšuje náklady na hospitalizaci [4].

## Bakteriální etiologie nozokomiální pneumonie a vzorce rezistence u nejčastějších etiologických agens

V uplynulém roce byly prezentovány výsledky multicentrické studie prováděné od 1. 5. 2013 v České republice (Praha, Brno, Hradec Králové, Olomouc) zaměřené na pacienty v intenzivní péči s nozokomiální pneumonií. Nejčastějšími původci HAP v České republice jsou jednoznačně gramnegativní bakterie z čeledi Enterobacteriaceae a gramnegativní nefermentující tyčky (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Escherichia coli* tvoří celkem 45 % všech bakteriálních izolátů). Čtvrtým nejčastějším původcem je *Staphylococcus aureus*, jehož podíl na etiologii HAP činí pouze 9 %.

V případě *Pseudomonas aeruginosa* byla zaznamenána vysoká rezistence k ciprofloxacinu (50 %), meropenemu (50 %), piperacilin/tazobaktamu (42 %) a ceftazidimu i cefepimu (až 40 %). Relativně dobrou účinnost na toto species vykazují aminoglykosidy. Ke kolistinu, stejně jako v případě *Klebsiella pneumoniae*, je citlivých 100 % kmenů. Rezistence kmenů *Klebsiella pneumoniae* k většině antibiotik, tj. cefalosporinům 3. a 4. generace, fluoro-chinolonům, gentamicinu, kotrimoxazolu a piperacilin/tazobaktamu přesahuje 50% hranici. Dobrou citlivost si toto species zachovává k meropenemu, kolistinu a relativně i amikacinu a tigecyklinu. Co se týče *Escherichia coli*, vysokou rezistenci vykazují kmeny k aminopenicilinům, včetně kombinací s inhibitory bakteriálních beta-laktamáz, (79 %, resp. 39 %), piperacilinu (68 %) a kotrimoxazolu (42 %). Méně než pětina kmenů je odolných k cefalosporinům 3. i 4. generace, aminoglykosidům a fluoro-chinolonům. K meropenemu, tigecyklinu a kolistinu jsou citlivé všechny kmeny *Escherichia coli*.

Produkce širokospektrých beta-laktamáz typu ESBL a AmpC byla detekována u 37 % enterobakterií.

V případě *Staphylococcus aureus* byly všechny kmeny citlivé ke všem testovaným antibiotikům, pouze jeden izolát vykazoval rezistenci k tetracyklinu.

## Adekvátní antibiotická terapie

Bylo prokázáno, že neadekvátní iniciální antibiotická léčba a/nebo zpoždění antibioterapie má rozhodující vliv na přežití pacientů a může vést ke zvýšené morbiditě a prodloužení pobytu pacienta v nemocnici [4]. Neadekvátní iniciální terapie je zapříčiněna především rezistencí bakteriálních patogenů vyvolávajících nozokomiální pneumonie.



Vzhledem k vysokému procentu rezistentních gramnegativních bakterií způsobujících nozokomiální pneumonie je doporučováno, aby iniciální antibiotická terapie byla včasná, širokospektrá a v optimálním dávkování. Pod pojmem „včasnost“ se skrývá podání antibiotika nejpozději do 4 hodin stanovení diagnózy nozokomiální pneumonie.

Po získání výsledku bakteriologické kultivace a informace o citlivosti vykultivovaného agens je žádoucí de-eskalovat původní antibioterapii, pokud je to možné, aby se zabránilo nárůstu rezistence, která se zvyšuje po zbytečném či prodlouženém podání antibiotika. Délka antibioterapie by měla být omezena na co nejkratší dobu pro snížení rizika vzniku rezistence. Bylo prokázáno, že krátkodobé podávání antibiotika (8 dní) má stejný klinický efekt jako prodloužená léčba (15 dní). Rovněž bylo prokázáno, že nová kolonizace rezistentním patogenem se objevuje především v druhém týdnu léčby antibiotikem [5]. Je tedy odůvodněné, aby antibiotická terapie u pacientů s HAP trvala 7 dní, pokud dojde k vymizení klinických známek infekce; výjimku tvoří etiologie *Pseudomonas aeruginosa*, popř. jiné gramnegativní nefermentující bakterie, kde se doporučuje delší trvání léčby.

### Postavení beta-laktamů v terapii nozokomiální pneumonie

Beta-laktamová antibiotika jsou pro jejich výhodné vlastnosti, jako jsou baktericidie, široké spektrum přípravků, nízká toxicita, příznivá farmakokinetika, snadné podání, nezastupitelné v iniciální i cílené antibiotické léčbě nozokomiálních pneumonií. V iniciální antibiototerapii je možné kombinovat beta-laktam s aminoglykosidy nebo fluorochinolony. Kombinace je výhodnější v tom, že pokrývá širší spektrum species a tím zvyšuje pravděpodobnost účinku na multirezistentní etiologické agens. Přestože fluorochinolony lépe pronikají do plicní tkáně a mají nižší potenciál nefrotoxicity než aminoglykosidy, byla v naší studii zjištěna tak vysoká rezistence k těmto antibiotikům (*Pseudomonas aeruginosa* 50 %, *Klebsiella pneumoniae* 60 %), že není vhodné zařadit tato antibiotika do iniciální antibioterapie. Tabulka 1 ukazuje možné antibiotické režimy u pacientů s menším a větším rizikem etiologické role multirezistentních bakterií.

**Tabulka 1.** Možnosti antibiotické léčby u časně a pozdní nozokomiální pneumonie

| Typ pneumonie  | Terapie  |
|--|--|
| <b>Nozokomiální pneumonie časná</b>  | Kombinovaný aminopenicilin (+ gentamicin)  |
| <b>nozokomiální pneumonie pozdní</b><br>(nebo s rizikovými faktory pro multirezistentní etiologická agens) | Protipseudomonádový kombinovaný penicilin + gentamicin<br>Protipseudomonádový cefalosporin + gentamicin<br>Protipseudomonádový karbapenem + gentamicin<br><br>v odůvodněných případech kolistin (parenterálně a inhalačně) |

Po stanovení etiologického agens je nutné antibioterapii deeskalovat. Pokud je potvrzena citlivost na beta-laktamové antibiotikum, je vhodné vysadit gentamicin. V případě etiologické role enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz je možná aplikace ertapenemu z důvodu nižšího selekčního tlaku na vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* ke karbapenemům.

## **Závěr**

Pro účely včasné a adekvátní antibioterapie byla v řadě zemí vypracována doporučení, která po zhodnocení mnoha faktorů zařazují pacienta do určité rizikové skupiny z hlediska osídlení rezistentními bakteriálními patogeny a doporučují iniciální antibiotickou léčbu [5]. Podařilo se prokázat, že pokud jsou pacienti léčeni podle těchto doporučených postupů, je terapie adekvátní v 79 - 94 %, což je značně více než 51 % ve studii proběhlé v letech 2013-2014 v naší republice [6,7,3]. Bylo by praktické, kdyby byla vytvořena podobná doporučení i v českém prostředí, což by mohlo přispět ke zvýšení úspěšnosti léčby pacientů s HAP.

*Práce byla podpořena grantem IGA č. NT/14263.*

## **Literatura**

1. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. The National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999;27:887–892.
2. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995; 274:639-644.
3. Htoutou Sedláková M, Husičková V, Kolář M, et al. Bakteriální původci nozokomiálních pneumonií – multicentrická studie v České republice. *Klin mikrobiol inf lek.* 2015; v tisku.
4. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388-416.
5. Kollef MH. Appropriate Empiric Antimicrobial Therapy of Nosocomial Pneumonia: The Role of the Carbapenems. *Respir Care.* 2004;49:1530 –1541.
6. Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer M, et al. Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J.* 2003;22:876–882.
7. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29(6):1109–1115.

# GENETICKÝ POTENCIÁL VIRULENCE A REZISTENCE K ANTIBIOTIKŮM U TERMOTOLERANTNÍCH KAMPYLOBAKTERŮ V ČR

Bardoň J.<sup>1,2</sup>, Pudová V.<sup>2</sup>, Röderová M.<sup>2</sup>, Kolář M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Státní veterinární ústav Olomouc, Národní referenční laboratoř pro kampylobaktery

<sup>2</sup> Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta UP v Olomouci

---

## Úvod

Bakterie rodu *Campylobacter* jsou hlavním původcem akutních bakteriálních enteritid člověka na světě. Většina infekcí je vyvolána druhem *Campylobacter jejuni*, následuje *C. coli*. Alimentární infekce způsobené *C. lari* a *C. upsaliensis* jsou sporadické. K vlastnostem kampylobakterů, které jsou nezbytné pro vyvolání infekce člověka, patří zejména jejich schopnost adheze, kolonizace, invaze do střevní stěny a produkce toxinů. Tyto faktory jsou kódovány řadou genů, které tak zodpovídají za virulenci kmenů *Campylobacter* spp., např. geny *flaA*, *cadF*, *racR*, a *dnaJ* jsou spojeny s adherencí a kolonizací střeva. Geny *virB11*, *ciaB*, *iam* a *pldA* jsou zodpovědné za invazivitu. Schopnost produkovat tzv. CDT (cytolethal distending toxin) je způsobena přítomností genů *cdtA*, *cdtB* a *cdtC*. Gen *wlaN* zodpovídá za mimikry, které vedou k postinfekčním komplikacím ve formě Guillian-Barré syndromu.

Léčba kampylobakterových infekcí člověka je většinou symptomatická, v případě nutnosti antibiotické terapie se doporučují makrolidová antibiotika.

## Materiál a metodika

Od května 2013 do prosince 2014 byly pravidelně, ve dvouměsíčních intervalech, odebírány vzorky chlazených kuřat, mražených kuřat, chlazených vepřových jater a syrového kravského mléka ke kvalitativnímu a kvantitativnímu vyšetření, které bylo zaměřeno na *Campylobacter* spp. Humánní izoláty *Campylobacter* spp. byly získány z laboratoří, které v rámci komunity moravského regionu v České republice vyšetřují průjmová onemocnění a z nemocničních laboratoří.

K testování výskytu sledovaných genů virulence bylo vybráno 94 izolátů z člověka (*C. jejuni* – 73, *C. coli* – 21) a 123 izolátů z potravin (*C. jejuni* – 70, *C. coli* – 53). Izoláty z potravin pocházely pouze od drůbeže a vepřových jater, ve vzorcích mléka *Campylobacter* spp. prokázán nebyl. Analýzy byly zaměřeny na průkaz následujících devíti genů, které se spolupodílejí na virulenci kampylobakterů: *cdtA*, *cdtB*, *cdtC*, *virB11*, *wlaN*, *iam*, *dnaJ* a *racR*. K testování výskytu sledovaných genů rezistence k antibiotikům bylo vybráno 82 izolátů z člověka (*C. jejuni* – 59, *C. coli* – 23) a 93 izolátů z potravin (*C. jejuni* – 50, *C. coli* – 43). Sledovali jsme geny *bla<sub>OXA-61</sub>*, *tet(O)*, *cmeB*, *aphA* a *addE*.

## Výsledky

Izoláty *C. jejuni* z člověka i potravin nesly ve vysokém procentu toxinogenní geny *cdtA*, *cdtB* a *cdtC*. Naopak prevalence těchto genů u *C. coli* izolovaných ze všech sledovaných komodit vzorků byla nízká. Vysoký výskyt genů *ciaB*, *dnaJ* a *racR* jsme zaznamenali u izolátů *C. jejuni* z člověka i potravin. Izoláty *C. jejuni* v porovnání s *C. coli* v naší studii vykazovaly výrazně vyšší

prevalenci sledovaných genů virulence, tato skutečnost byla patrná zejména u genů *dnal* a *racR*. Jedinou výjimkou byl gen *iam*, který byl identifikován pouze u *C. coli*.

Vysoká prevalence genů kódujících rezistenci k antibiotikům byla současně u obou druhů kampylobakterů zaznamenána u genů *bla*<sub>OXA-61</sub> a *tet(O)*. V prevalenci ostatních sledovaných genů byly mezi *C. jejuni* a *C. coli* prokázány velké rozdíly. Gen *addE* nebyl detekován u žádného z testovaných izolátů.

Předložená studie je první prací v ČR, která sledovala výskyt genů virulence a rezistence k antibiotikům u kampylobakterů izolovaných z člověka a potravin v ČR.

*Tato práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví IGA č. NT/14392.*

**Adresa pro korespondenci:**

doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA

email: [jbardon@svuol.cz](mailto:jbardon@svuol.cz)

# ROSTLINY A JEJICH ANTIMIKROBIÁLNÍ ÚČINKY II.

Čermák P.

*Thomayerova nemocnice Praha*

---

Pro pochopení problematiky antimikrobiálních účinků rostlin je nutné si předem zopakovat základní fakta. Pokud rozdělíme živé organismy na mikroorganismy, živočichy a rostliny, můžeme se zabývat velmi složitými a spletitými vztahy mezi těmito třemi zcela odlišnými světy. Zjednodušeně lze hovořit o vztazích synergismu až po naprostý antagonismus. Každý ze zmiňovaných systémů má svoje nástroje sloužící k útoku, agresi a naopak mechanismy obrany. V případě agrese mikroorganismů vůči živočichům a rostlinám hovoříme o faktorech patogenity a virulence. Bakterie a plísně používají jako jeden z mechanismů agrese vůči jiným bakteriím a plísním produkci látek s inhibičními nebo cidními účinky, které uvolňují do svého okolí. Tyto látky a zejména jejich deriváty se používají v široké klinické praxi pod společným názvem antibiotika (ATB) a moderní medicína je na nich zásadním způsobem závislá. Svým plošným účinkem mají analogii v chemických zbraních – účinkují v celém prostoru svého šíření v závislosti na koncentraci na všechnu živou hmotu obsahující vazebné receptory pro dané antibiotikum. Pro terapii bakteriálních infekčních procesů je možné využít pouze takové látky, které působí na struktury, které živočišná buňka nemá, anebo jsou tak rozdílné, že nemají receptory pro vazbu ATB, popřípadě jejich vazba nezpůsobuje závažné poškození živočišné buňky. Vůči zevní agresi mají všechny tři formy živé hmoty vyvinuty obranné mechanismy. Mechanismy bakteriální rezistence vůči antibiotikům jsou příčinou současného selhávání ATB a jsou předmětem intenzivního zkoumání. Vzhledem k tomu, že bakterie mají značný časový náskok v evoluci a velkou část této doby bojovaly pouze samy proti sobě, lze předpokládat, že genofond těchto prostředků bude tak široký, že bude velmi obtížné až nemožné nalézt účinnou látku, proti které by neměly odpovídající mechanismus rezistence. Této myšlence odpovídá i vývoj imunitních systémů u vyšších živočichů. Obrana proti bakteriální invazi je specifická, zaměřená proti konkrétnímu agens ať už plošně (humorální imunita) nebo přímo prostorově cílená (buněčná imunita). To že nemáme žlázu produkující v případě napadení bakteriemi amikacin s meropenemem, nýbrž brzlík a další orgány imunitního systému nepřímo svědčí o tom, že používání antibiotik není z dlouhodobého hlediska efektivní. Do doby, než se podaří zásadním způsobem ovlivňovat imunitní systém, je nutné hledat další terapeutické možnosti. Jednou z cest je využívání rostlin a jejich produktů.

## **Obranné mechanismy rostlin proti mikroorganismům**

Principiálně se jedná o zcela odlišný systém, než jaký se vyvinul u živočichů. Je možné jej charakterizovat jako kombinaci apoptózy (programovaná buněčná smrt) s dalšími mechanismy, které se podobají některým bakteriálním obranným mechanismům. Patří sem:

- Strukturální bariéry zabraňující mechanicky mikrobiální invazi (např. lignin, vosk)
- Fytoanticipiny = látky se silnými antibakteriálními účinky obsažené v rostlině ještě před napadením
- Sekundární metabolity = vysoce účinné látky syntetizující se až na základě poškození tkáně.

Celý mechanismus obrany je v podstatě založen na dvou základních principech. Je to kombinace odumrtí napadené tkáně s účinkem vysoce toxických látek nebo jejich prekursorů, které jsou odděleně od buněk a uvolňují se při poškození nebo jsou syntetizovány až po poškození tkáně. Jde tedy o využití nesespecifických látek, které jsou toxické i pro vlastní rostlinu. Ta si ale může dovolit ztrátu vlastních tkání, které postupně nahrazuje (růst stonků, větví, listů atd.).

Obecně lze tedy říci, že každá rostlina musí mít obranné mechanismy proti mikrobiální invazi. Jejich struktura je individuální pro každou rostlinu. Některé z nich se staly základem lidového léčitelství a nepřeberného množství různých populárních publikací.

## ROSTLINY ROSTOUCÍ NA ÚZEMÍ ČESKÉ REPUBLIKY

### Česnek kuchyňský (*Allium sativum*)

Pochází z Mongolska a Kirgizské stepi. Oblíbený od starověku (Egypt, Římané jím krmili otroky, oblíbený u Židů).

Účinné látky:

Alicin  $C_6H_{10}OS_2$  (2-propen-1-sulfothionová kyselina,  $CH_2=CHCH_2S(O)SCH_2CH=CH_2$ ). Vzniká enzymatickou reakcí aliinázy (enzym ve vakuole rostliny) s aminokyselinou aliinem vyskytujícím se v cytoplasmě. Stabilnější ve vodě, trvanlivost 16 hodin při 23 °C. Aliináza je deaktivována při pH pod 3. Prokázány antibakteriální a fungicidní účinky. Silné antioxidační účinky dané rozpadem na kyselinu 2-propensulfenovou. Prokázáno poškození buněk střevní sliznice silnou antioxidační reakcí<sup>1</sup>. Antimikrobiální účinky na Gram pozitivní i Gram negativní bakterie včetně multirezistentních a enterotoxigenických *E. coli*, částečné účinky na *Candida albicans*, antiparazitární účinky včetně *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, antivirové účinky. Mechanismus účinku – reakce s thiolovou skupinou různých enzymů (alkohol dehydrogenáza, RNA polymeráza...), Popsány účinky vodného extraktu alicinu na MRSA. MIC<sub>90</sub> byla 16 mg/l, MBC<sub>90</sub> 256 mg/l. účinnost alicinu v hydratačním krému byla nižší, přesto koncentrace 500 mg/l byla stejně klinicky účinná jako mupirocin.

Esenciální oleje – účinky na *S. aureus*, *S. enteritidis*, *Aspergillus niger*, *Penicillium cyclopium* a *Fusarium oxysporum*<sup>4</sup>.

### Cibule (*Allium sepa*)

Pochází ze střední Asie, záznamy jsou už od Sumerů. Obsahuje alicin, v menší míře než česnek. Při poškození (krájení) se enzymatickou přeměnou aminokyselin uvolňuje syn-propanthial-S-oxid  $CH_3CH_2CHSO$ . Váže se na nervová vlákna rohovky a vyvolává aktivaci slzných žláz.

### Heřmánek (*Matricaria chamomilla*)

Obsahuje značné množství látek – terpeny, aromatické kyseliny, polysacharidy, kumariny, steroidy, flavonoidy, glykosidy. Polysacharidům se připisují antibakteriální a protivirové účinky. Byl popsán účinek esenciálních olejů na *H. pylori* (MIC 90 a MIC 50 125 g/l a 62,5 g/l)<sup>5</sup>.

### Řepík lékařský (*Agrimonia eupatoria*)

Znám od dob Plinia staršího. Využíván v lidové medicíně, čarodějnictví. Popsán účinek na *H. pylori* a virus hepatitidy B<sup>6,7</sup>.

### **Měsíček lékařský (*Calendula officinalis*)**

Obsahuje saponín, silice, flavony, karoteny, terpeny, glykosidy, xantofyly, tokoferol, fenoly a mnohé další účinné látky. Popsány účinky na Gram pozitivní i Gram negativní klinické patogeny<sup>8</sup>. Prokázány účinky vodního extraktu na *E.coli*, salmonelly, shigely, *P. aeruginosa*, enterokoky, stafylokoky i kvasinky. Rovněž bylo zjištěno výrazné snížení adherence testovaných bakterií na skleněné a polystyrénové povrchy. Je pravděpodobné, že výrazně ovlivňuje tvorbu biofilmu<sup>9,10</sup>.

### **Šalvěj (*Salvia officinalis*)**

Pochází ze středomoří, do Čech se dostala v 9. Století. Obsahuje silice, tujon, kafr borneol, flavonoidy, polysacharidy, třísloviny, organické kyseliny. Byla publikována řada prací prokazujících účinky esenciálních olejů na Gram pozitivní i Gram negativní bakterie a kandidy.

### **Souhrn**

Rostliny používané v lidovém léčení jsou povětšinou již na první pohled nápadné tím, že produkují látky, které nějakým způsobem dráždí lidský organismus, například silice. Většinou obsahují řadu dalších látek s různými účinky, které lze terapeuticky využít v řadě medicínských oborů. Látek s prokázanými antimikrobními účinky je relativně málo, např. alicin. Jejich využití při terapii infekčních onemocnění je problematické. Samy o sobě jsou vysoce toxické, takže i rostlina je syntetizuje jako prekursory, popřípadě enzymy používající jako substrát látky přítomné v cytoplasmě. Tento mechanismus v případě alicinu omezuje využití pouze na lokální povrchové infekce. V případě požití se celý systém tvorby účinné látky blokuje nízkým pH v žaludku. Díky tomuto mechanismu jsou vlastně česnek a cibule požitelné. Různé recepty na přípravu léčivých extraktů uveřejňované v hojném množství v populárních zdrojích jsou ve světle těchto poznatků neúčinné, zejména ve smyslu celkových antimikrobních účinků.

Přes obrovské množství publikací je vědeckých článků seriózně se zabývajících látkami rostlinného původu s antibakteriálními účinky velmi málo. V řadě případů jde pouze o zjišťování antibiotických účinků různých rostlinných extraktů bez rozboru na jednotlivé účinné látky. Tento stav je celkem logický, protože až donedávna se hlavní výzkumné úsilí věnovalo antibiotikům. Látky rostlinného původu mohou být významným doplňkem k terapii antibiotiky. Pravděpodobně jich bude značné množství. Každá rostlina se teoreticky musí bránit mikrobiální invazi, zejména při poškození. Sama povaha dosud objevených látek ale vyžaduje principiálně odlišné způsoby aplikace. Vysoká toxicita a fyzikálně chemické vlastnosti (pryskyřice) vyžadují transportní mechanismy, které by byly schopné dopravit účinnou látku do místa infekce, kde by se teprve aktivovala do účinné formy.

### **Literatura**

1. Banerjee SK, Mukherjee PK, Maulik SH. Garlic as an antioxidant: the good, the bad and the ugly. *Phytotherapy Research* .2001;**17** (2): 97–106.
2. Ankri, S; Mirelman D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes Infect* .1999;**2**(2): 125–9.
3. Cutler RR, Wilson P. Antibacterial activity of a new stable, aqueous extract of allicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *British Journal of Biomedical Science*.2004; **61** (2): 71–4.
4. Benkeblia N. Antimicrobial activity of essential oil extracts of various onions (*Allium cepa*) and garlic (*Allium sativum*). *Food Science and Technology*.2004;**37**(2):263-268.

5. Shikov AN, Posharitskaya ON, Makarov VG, Kvetnaya AS. Antibacterial activity of Chamomilla recutita oil extract against Helicobacter pylori. *Phytother Res.*2008;2(2):252-253.
6. Copland A, Naharb L, Tomlinson C, Hamilton V, Middleton M, Kumarasamy Y, Sarkera S. Antibacterial and free radical scavenging activity of the seeds of Agrimonia eupatoria. *Fitoterapia.*2003;74:133-135 .
7. Kwon DH, Kwon HY, Kim HJ, Chang EJ, Kim MB, Yoon SK, Song EY, Yoon DY, Lee YH, Choi IS, Choi YK. Inhibition of hepatitis B virus by an aqueous extract of Agrimonia eupatoria L., *Phytother Res.*2005; : 355-358.
8. Efstratiou E, Husain Aj, Nigam PS, Moore JE, Avub MA, Rao JR. Antimicrobial activity of Calendula officinalis petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. *Complement Ther Clin Pract.* 2012;18(3):173-176.
9. Kais KG, Shaymaa FR, Entissar FA. Antibiofilm, antibacterial and antioxidant activities of water extract of Calendula officinalis flowers 2013;4(7):465-470.
10. Goyal M, Goyal R, Goyal M. Antimicrobial and phytochemical estimation of Calendula officinalis against human pathogenic microorganisms. *International Journal of Innovations in Bio-Sciences* 2011;1:1-10.
11. Zhiming F, Hang W, Xiaofei H, Zhaolin S, Chunchao H. The pharmacological properties of Salvia essential oils. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2013;3(7):122-127.



# PROBLEMATIKA REZISTENCE *ESCHERICHIA COLI* K FLUOROCHINOLONŮM

Kolář M.<sup>1</sup>, Röderová M.<sup>1</sup>, Hricová K.<sup>1</sup>, Bardoň J.<sup>2</sup>, Pudová V.<sup>1</sup>, Hanulík V.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>2</sup> Státní veterinární ústav Olomouc

---

## Úvod

Mezi významné problémy současné medicíny bezpochyby patří narůstající odolnost bakteriálních patogenů k antibiotické léčbě. Tato skutečnost je spojena s vyšší mortalitou a morbiditou infekcí způsobených multirezistentními bakteriemi. Bakteriální rezistence k antibiotikům ohrožuje úspěšnou terapii pacientů a zároveň ji prodražuje. V zájmu ochrany zdravé populace je proto nutno udělat vše pro zachování účinnosti antibiotik.

*Escherichia coli*, jako běžný komenzál střevního traktu člověka a zvířat, může za určitých okolností vyvolat závažná onemocnění. U člověka způsobuje velmi často postižení gastrointestinálního traktu a močové infekce. Závažné jsou především mimostřevní infekce a komplikace způsobené kmeny, které produkují toxiny. Rovněž v animální oblasti mohou kmeny *E. coli* způsobovat řadu onemocnění, například infekce gastrointestinálního a respiračního traktu (1, 2).

Do skupiny antibiotik, která mohou být použita k léčbě onemocnění způsobených kmeny *E. coli* patří novější chinolony s přidaným atomem fluoru, tzv. fluorochinolony. Ze skupiny baktericidně působících chinolonových antibiotik byla do praxe jako první uvedena kyselina nalidixová, a to v 60. letech 20. století (3). Přidáním atomu fluoru a dalších složek do základní struktury chinolonů v 80. letech dvacátého století došlo ke zvýšení aktivity a rozsahu působení na další mikroorganismy (4). Dnes můžeme tyto antimikrobiální látky rozdělit do čtyř skupin (generací), a to podle doby vzniku, spektra účinku a farmakologických vlastností. Hlavní mechanismus účinku fluorochinolonů spočívá v zabránění syntézy bakteriální DNA inhibicí bakteriálních topoizomeráz, konkrétně DNA gyrázy (topoizomerázy II) u gramnegativních bakterií a topoizomerázy IV u grampozitivních mikroorganismů (5, 6).

Vznik a vývoj bakteriální rezistence k fluorochinolonům představuje multifaktoriální proces, který může být chromozomálního i plazmidového původu (7). Chromosomově determinované mechanismy rezistence jsou realizovány především prostřednictvím bodových mutací alterujících primární strukturu topoizomeráz, což má za následek sníženou afinitu k antibiotiku. Dalšími mechanismy přispívajícími ke vzniku rezistence jsou snížená akumulace antibiotika uvnitř bakteriální buňky, podmíněná sníženou expresí vnějších membránových proteinů, a nadměrná exprese efluxních pump (8). Od konce 90. let jsou popisovány tři mechanismy zodpovědné za plazmidově zprostředkovaný typ rezistence. Jedná se o tzv. *qnr* geny (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*), kódující Qnr proteiny, schopné chránit topoizomerázy II a IV, dále o efluxní pumpy *qepA1* a *qepA2* a v neposledním řadě o variantu aminoglykosidové N-acetyltransferasy AAC(6')-Ib-cr, schopné modifikovat strukturu ciprofloxacinu a norfloxacinu (9).

Důvodem pro použití fluorochinolonů v praxi je jejich široké spektrum účinku, výborné farmakokinetické vlastnosti a intenzivní baktericidní účinek. Pro tyto vlastnosti jsou fluorochinolony hojně používány v humánní medicíně. Ve veterinární sféře patří tyto antibiotika do skupin léčiv s tzv. „indikačním omezením“. Pokud má přípravek indikační

omezení, znamená to, že by se měl použít pouze pro léčbu závažných infekcí a to jen v případě, kdy bylo identifikováno kausální bakteriální agens, které bylo testováno na citlivost k různým antibiotikům a z výsledků bylo zřejmé, že pro daný účel není k dispozici jiný vhodný léčivý přípravek, pro který toto omezení není stanoveno (10).

Cílem této studie bylo stanovení výskytu fluorochinolon-rezistentních kmenů *E. coli* ve vzorcích klinického materiálu v nemocničním a komunitním prostředí Olomouckého kraje a ve vzorcích animální populace Olomouckého a Jihomoravského kraje.

### Metodika

V období 1. 5. 2013 - 31. 12. 2014 byly z klinického materiálu pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici v Olomouci získávány izoláty *E. coli*. Přednostně se jednalo o vzorky moče, doplněné o další druhy materiálu. V stejném období byly izolovány kmeny *E. coli* pocházející ze vzorků moče ambulantně vyšetřených pacientů Olomouckého kraje.

Vyšetřovaný materiál z animální oblasti pocházel z regionů Olomouckého a Jihomoravského kraje. Na drůbežích farmách byly v období 1.5.2013 - 31.3.2015 odebírány vzorky prostředí pomocí gázových návleků na obuvi pracovníka, který prošel halou. Návleky byly v laboratoři zality peptonovou vodou, protřepány a inkubovány 24 hodin aerobně při 37 °C. Následně byla peptonová voda vyočkována na MacConkey agar s ciprofloxacinem (MCA s CIP) o koncentraci 0,05 mg/l média (Trios, ČR), který byl inkubován 24 hodin aerobně při 37 °C. Suspektní izoláty *E. coli*, které narostly na půdě s ciprofloxacinem, byly druhově identifikovány metodou MALDI-TOF MS (Biotyper Microflex, Bruker). Dále byly odebrány kloakální výtěry jatečných krůt, které byly inokulovány přímo MCA s CIP. Další postup byl shodný jako v případě suspektních izolátů získaných z návleků.

Citlivost k antibiotikům byla u všech izolátů stanovena standardní diluční mikrometodou (11, 12). K protokolované kontrole kvality sloužily referenční kmeny *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218 a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 21853.

### Výsledky

Tabulky 1 a 2 uvádí přehled nejčastěji zpracovaného materiálu, včetně počtu získaných izolátů *E. coli* z nemocničního prostředí, z prostředí drůbežích farem a kloakálních výtěrů jatečných krůt. Z komunitní oblasti Olomouckého kraje bylo získáno 83 izolátů. Výsledky stanovení citlivosti k jednotlivým antibiotikům uvádí obrázek 1.

**Tabulka 1:** Přehled nejčastěji zpracovaného humánního materiálu, včetně počtu získaných izolátů *E. coli*

| Vyšetřovaný materiál    | Počet vyšetřených vzorků* | Počet vzorků s nálezem <i>E. coli</i> | Počet vzorků s nálezem <i>E. coli</i> rezistentní k FQ** |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--|
| Moč                     | 12657                     | 2977                                  | 427  |
| Hemokultura             | 1711                      | 70                                    | 17   |
| Stolice                 | 3001                      | 309                                   | 29   |
| Žluč                    | 147                       | 44                                    | 8  |
| Sputum                  | 864                       | 37                                    | 7  |
| Bronchoalveolární laváž | 461                       | 47                                    | 7  |
| Hnis                    | 113                       | 37                                    | 6  |
| Celkem                  | 18954                     | 3521                                  | 501  |

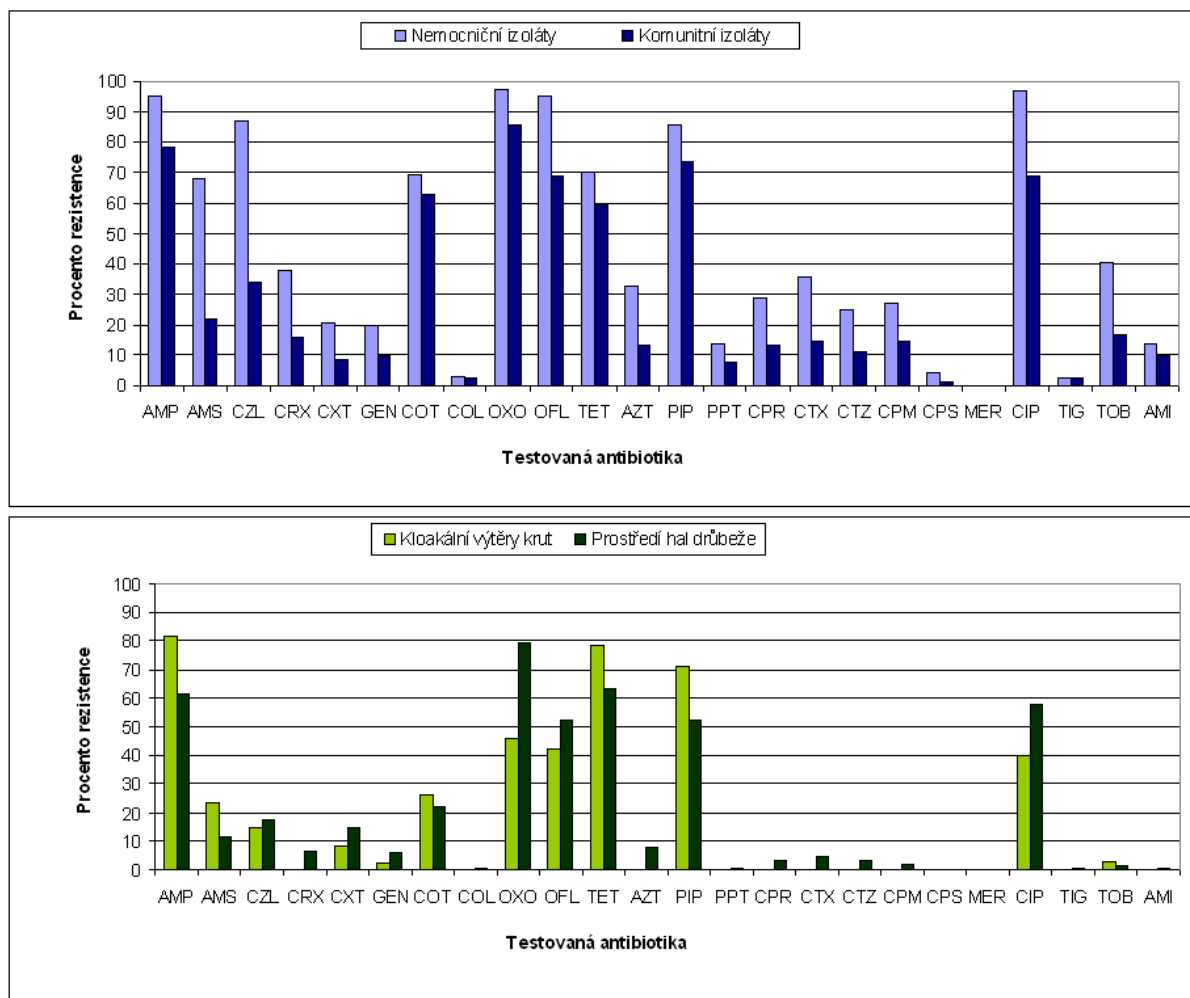
\* Vzorek od pacienta se započítával vždy jen jednou

\*\* Hodnoceno pro ciprofloxacin

**Tabulka 2:** Přehled zpracovaného animálního materiálu, včetně počtu získaných izolátů *E. coli*

| Vyšetřovaný materiál  | Počet vyšetřených vzorků | Počet vzorků s nálezem <i>E. coli</i> na MCA s CIP |
|-----------------------|--------------------------|--|
| Prostředí hal drůbeže | 2628                     | 174  |
| Kloakální výtěry krut | 120                      | 107  |
| Celkem                | 2808                     | 281  |

**Obrázek 1:** Rezistence izolátů *E. coli* k vybraným antibiotikům v procentech



**Legenda:** AMP - ampicilin; AMS - ampicilin+sulbaktam; CZL - cefazolin; CRX - cefuroxim; CXT - cefoxitin; GEN - gentamicin; COT - kotrimoxazol; COL - kolistin; OXO – kys. oxolinová; OFL - ofloxacin; TET - tetracyklin; AZT - aztreonam; PIP - piperacilin; PPT - piperacilin+tazobaktam; CPR - cefoperazon; CTX - cefotaxim; CTZ - ceftazidim; CPM - cefepim; CPS - cefepim+sulbaktam; MER - meropenem; CIP - ciprofloxacín; TIG - tigecyklin; TOB - tobramycin; AMI - amikacin

### Diskuze a závěr

Z výsledků naší studie vyplývá poměrně vysoký záchyt kmenů *E. coli* rezistentních k fluorochinolonům jak v humánní (k ciprofloxacínu 97 % pro nemocniční a 69 % pro komunitní izoláty), tak v animální oblasti (v průměru 49 % izolátů rezistentních k ciprofloxacínu). Je tedy zřejmé, že bakteriální rezistence k fluorochinolonovým antibiotikům by měla být velmi pečlivě sledována nejen v rámci jednotlivých zdravotnických

zařízení, ale také ve veterinární sféře. Jako příklad lze uvést surveillance bakteriální rezistence invazivních bakteriálních izolátů v Evropě, podle kterých prevalence izolátů *E. coli* rezistentních k fluorochinolonům dosahuje 21 % (13). Pro porovnání v sousedním Polsku je to 27 % a na Slovensku dokonce 40 %. Podle výroční zprávy EFSA (European Food Safety Authority), monitorující prevalenci rezistence u indikátorových bakterií ve státech Evropy u lidí, zvířat a v potravinách za rok 2013, byla u drůbeže (*Gallus gallus*) v evropských zemích prokázána rezistence *E. coli* k ciprofloxacinu v průměru 56 % (14). Nejvyšší hodnoty byly zaznamenány v Rakousku (65 %), Chorvatsku (89 %) a ve Španělsku (84 %). Stejně vysoké hodnoty byly pozorovány u kyseliny nalidixové, v průměru 52 %.

Z našich výsledků vyplývá, že drůbež může představovat možný zdroj kmenů *E. coli* rezistentních k fluorochinolonům. Pro objektivní zhodnocení rizik však bude nezbytné porovnat míru shody humánních a animálních izolátů molekulárně biologickými metodami. V rámci prevence přenosu rezistentních kmenů z drůbeže na člověka lze akcentovat hygienická pravidla při manipulaci se syrovou drůbeží v domácnosti spotřebitele. Zde sehrává klíčovou úlohu sekundární kontaminace prostředí domácnosti při zpracování drůbeže. Ze studií zaměřených na epidemiologii kampylobakterií je známo, že mytí syrových kuřat pod proudem tekoucí vody před jejich tepelnou úpravou díky vzniku kontaminovaného aerosolu významně zvyšuje mikrobiální zátěž okolního prostředí.

V rámci doporučení pro antibiotickou politiku je vhodné zmínit nutnost racionálního používání fluorochinolonů u lidí i zvířat, případně uvažovat o možnostech preskripčního omezení (zákazu) používání těchto antibiotik u vybraných kategorií zvířat, kterým jsou plošně aplikována do vody a krmiva, např. u drůbeže.

*Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NT 14398.*

## Literatura

1. Hopkins KL, Davies RH, Threlfall EJ. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:358-373.
2. Kroemer S, El Garch F, Galland D, et al. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2014; 37:97-108.
3. Martinez M, McDermont P, Walker R. *Vet J* 2006; 172(1):10-28.
4. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:629-640.
5. Fluit AC, Visser MR, Schmitz FJ. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:836-871.
6. Hooper DC. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7:337-341.
7. Briales A, Rodríguez-Martínez JM, Velasco C, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1266-1269.
8. Ruiz J. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1109-1117.
9. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, and Robicsek A. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:664-689.
10. ÚSVKBL, 2014: Veterinární léčivé přípravky s indikačním omezením (aktualizace 2014). Available from: <http://www.uskvbl.cz/cs/component/search/indika%C4%8Dn%C3%AD%20omezen%C3%AD/?ordering=&searchphrase=all> (online) [27 April 2015].
11. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, nineteenth informational supplement 2009; 29(3): M100-S19.
12. EUCAST. 2014. Clinical breakpoints. Available at [www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints) (online) [5 March 2014].
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available at [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/esac-net-database/Pages/database.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/database.aspx) (online) [4 May 2015].
14. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2014. EFSA Journal 2015; 13(2): 4036. Available at: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal) (online) [4 May 2015].

# REZISTENCIA *ACINETOBACTER* SP. ŽIVOČÍŠNEHO PÔVODU KU KARBAPENEMÓM V ČESKEJ REPUBLIKE

Mlynářčik P.<sup>1</sup>, Hanulík V.<sup>1</sup>, Htoutou Sedláková M.<sup>1</sup>, Procházková P.<sup>1</sup>, Tichá J.<sup>1</sup>, Bardoň J.<sup>1,2</sup>, Kolář M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup> Státní veterinární ústav Olomouc

---

## Úvod

Antimikrobiálna rezistencia baktérií sa objavila ako problém v humánnom a veterinárnom lekárstve. Karbapenémy sú považované za jeden z mála liekov určených na liečbu infekcií spôsobených multirezistentnými gram-negatívnymi baktériami. Narastajúci vývoj rezistencie ku karbapenémom u nozokomiálnych patogénov sa stáva závažným klinickým problémom hlavne kvôli veľkému spektru týchto enzýmov a obmedzenému množstvu terapeutických možností. Navyše produkciu karbapenemáz nie je možné ľahko vyvodit' z antimikrobiálneho profilu rezistencie, a tak šírenie týchto enzýmov medzi nozokomiálnymi patogénmi (napr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* a *Acinetobacter baumannii*) je hrozbou pre verejné zdravie a musí byť pozorne sledované (fenotypové alebo genetické testy).

Karbapeném hydrolyzujúce  $\beta$ -laktamázy patriace do molekulárnej skupiny A (napr. KPC, GES), triedy B (napr. IMP, VIM, SIM, NDM) a triedy D (OXA), predstavujú významný zdroj bakteriálnej rezistencie u *Acinetobacter* sp. [1-6]. Rezistencia na karbapenémy u *A. baumannii* je hlavne kvôli expresii OXA  $\beta$ -laktamáz, ako sú OXA-23, OXA-58, OXA-40 a OXA-143-príbuzných enzýmov, ako aj zvýšenej expresii OXA-51-príbuzného enzýmu [7]. Miera hydrolýzy OXA-typov karbapenemáz je slabá. Avšak gény kódujúce OXA často nesú účinné promótoary, ktoré majú za následok ich zvýšenú expresiu a teda aj zvýšenú rezistenciu voči karbapenémom [8].

Mechanizmy rezistencie u *Acinetobacter* sp. zahŕňajú - a) modifikáciu lipopolysacharidu, b) mutácie génov, c) nízku priepustnosť vonkajšej povrchovej membrány (znížená expresia povrchových proteínov – strata porínov), d) efflux pumpy a e) enzymatickú inaktiváciu (napr. AmpC, IMP a VIM typ, a OXA-príbuzné  $\beta$ -laktamázy) [2, 9-12].

Nozokomiálne infekcie sú najčastejšie pripisované *A. baumannii*. Infekcie vyvolané ostatnými druhmi *Acinetobacter*, ako napríklad *A. Iwoffii* a *A. schindleri*, sú zriedkavé a sú obmedzené na katéetrové infekcie krvného riečiska [13-15]. Nedávne správy však zvýšili znepokojenie nad šírením karbapenemázy-produkujúcich *Acinetobacter* sp. u zvierat (hovädzí dobytok, ošípaná, kôň) určených na produkciu potravín v niekoľkých krajinách v Európe a Ázii [4-6]. Bol tiež preukázaný výskyt *bla*<sub>NDM-1</sub> metalo- $\beta$ -laktamázy u *A. Iwoffii* u kurčiat v Číne určených na produkciu potravín [1]. Aj preto je potrebné určiť vplyv zdravých hospodárskych zvierat začlenených do potravinového reťazca človeka ako potenciálny zdroj baktérií produkujúcich karbapenemázy a sledovať šírenie týchto patogénov do výrobného reťazca potravín. Cieľom danej štúdie bol preto skrining výskytu karbapenemáz-produkujúcich baktérií u zdravých kurčiat.

## Metodika

Od novembra 2014 do marca 2015 (k 25.3.15) bolo odobraných a vyšetrených 450 vzoriek na dôkaz baktérií produkujúcich karbapenemázy. Jednalo sa o vzorky z prostredia hál, v ktorých je chovaná hydina (kura domáca - *Gallus gallus*). Vyšetrovaný materiál pochádzal z Moravy (Česká republika). Na hydinových farmách boli odoberané vzorky z podstielky pomocou gázových návlekov na obuvi pracovníka, ktorý prešiel halou. Návleky boli v laboratóriu zaliate peptónovou vodou (Trios), pretrepané a inkubované 24 hod. aeróbne pri teplote 37 °C. Následne bola peptónová voda vyočkovaná na platne BRILLIANCE™ CRE medium (Oxoid), ktoré boli inkubované 24 hod. aeróbne pri teplote 37 °C. Podozrivé izoláty z tohto selektívne diagnostického média boli identifikované MALDI Biotyper analýzou. Tieto baktérie boli ďalej podrobené fenotypovej a genetickej detekcii doposiaľ známych génov zodpovedných za rezistenciu voči karbapenémom a testovaniu citlivosti na antibiotiká. Testovanie citlivosti na antibiotiká bolo vykonané na bakteriálnych izolátoch použitím dilučnej mikrometódy a potvrdené prostredníctvom Etestu. Prítomnosť génov *bla*<sub>KPC</sub>, *VIM*, *IMP*, *NDM*, *OXA* bola vyšetrená pomocou jednoduchej polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) a multiplex PCR amplifikácie. V prípade pozitívneho izolátu produkujúceho karbapenemázu bolo vykonané DNA sekvenovanie amplifikovaného PCR produktu s následným porovnaním získaných sekvencií so všetkými doposiaľ popísanými génmi kódujúcich karbapenemázy (<http://www.lahey.org/studies/>; posledný prístup Február 2015) použitím databázy BLAST.

## Výsledky a diskusia

Celkovo 2,2% izolátov (10 zo 450) preukázalo karbapenemázový fenotyp (MIC pre meropeném >8 µg/ml). Jednalo sa o nasledujúce gram-negatívne baktérie – *Stenotrophomonas maltophilia*, *A. lwoffii* and *A. schindleri*. U dvoch vzoriek (0,44%, *A. lwoffii* a *A. schindleri*) z kurčiat bola potvrdená prítomnosť karbapenemáz. PCR analýza odhalila, že išlo o OXA karbapenemázy. Zatiaľ sa nám podarilo osekvenovať iba jeden PCR produkt pochádzajúci od *A. lwoffii* živočíšneho pôvodu. Nami osekvenovaný úsek (dĺžka úseku - 228 bp, 76 aminokyselín) oproti databáze ukazuje, že úsek je zhodný s OXA-361 a OXA-363 (% nukletidová zhoda je 96,2% s *bla*<sub>OXA-363</sub> a 94,5% s *bla*<sub>OXA-361</sub>; % aminokyselinová zhoda je 96,7% s OXA-361 a OXA-363). *VIM*, *KPC*, *IMP* a *NDM* gény chýbali vo všetkých testovaných izolátoch.

Podľa nášho vedomia toto je pravdepodobne prvý záchyt novej varianty oxacilinázy u *A. lwoffii* živočíšneho pôvodu v Českej republike. Aby sme však vedeli presne konkretizovať danú oxacilinázu, potrebujeme osekvenovať celý gén, čo nám potom umožní presné určenie nového typu oxacilinázy podľa Lahey databázy.

## Záver

Výskyt samotných producentov karbapenemáz u potravinových zvierat je neprijemný. Identifikácia *bla*<sub>OXA</sub> typu nesúceho kmeňa *A. lwoffii* u kurčiat naznačuje potenciál pre zoonotický prenos *bla*<sub>OXA</sub> a môže mať významný dopad na bezpečnosť potravín.

*Táto práca bola podporovaná výskumným grantom CZ.1.07/2.3.00/30.0004.*

## Literatúra

1. Wang, Y., et al., *Identification of New Delhi metallo-beta-lactamase 1 in Acinetobacter lwoffii of food animal origin*. PloS one, 2012. **7**(5): p. e37152.
2. Pomba, C., et al., *First report of OXA-23-mediated carbapenem resistance in sequence type 2 multidrug-resistant Acinetobacter baumannii associated with urinary tract infection in a cat*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2014. **58**(2): p. 1267-8.
3. Durante-Mangoni, E., R. Utili, and R. Zarrilli, *Combination therapy in severe Acinetobacter baumannii infections: an update on the evidence to date*. Future microbiology, 2014. **9**(6): p. 773-89.
4. Poirel, L., et al., *Carbapenemase-producing Acinetobacter spp. in Cattle, France*. Emerging infectious diseases, 2012. **18**(3): p. 523-5.
5. Smet, A., et al., *OXA-23-producing Acinetobacter species from horses: a public health hazard?* The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2012. **67**(12): p. 3009-10.
6. Zhang, W.-J., et al., *Complete sequence of the bla(NDM-1)-carrying plasmid pNDM-AB from Acinetobacter baumannii of food animal origin*. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2013. **68**(7): p. 1681-2.
7. Higgins, P.G., et al., *Global spread of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2010. **65**(2): p. 233-8.
8. Turton, J.F., et al., *The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in Acinetobacter baumannii*. FEMS microbiology letters, 2006. **258**(1): p. 72-7.
9. Moffatt, J.H., et al., *Colistin resistance in Acinetobacter baumannii is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010. **54**(12): p. 4971-7.
10. Adams, M.D., et al., *Resistance to colistin in Acinetobacter baumannii associated with mutations in the PmrAB two-component system*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2009. **53**(9): p. 3628-34.
11. Mussi, M.A., A.S. Limansky, and A.M. Viale, *Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of Acinetobacter baumannii: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2005. **49**(4): p. 1432-40.
12. Chiu, C.-H., et al., *Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in Acinetobacter baumannii clinical isolates in Taiwan*. International journal of antimicrobial agents, 2010. **35**(4): p. 382-6.
13. Seifert, H., et al., *Vascular catheter-related bloodstream infection due to Acinetobacter johnsonii (formerly Acinetobacter calcoaceticus var. lwoffii): report of 13 cases*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 1993. **17**(4): p. 632-6.
14. Dortet, L., et al., *Bacterial identification, clinical significance, and antimicrobial susceptibilities of Acinetobacter ursingii and Acinetobacter schindleri, two frequently misidentified opportunistic pathogens*. Journal of clinical microbiology, 2006. **44**(12): p. 4471-8.
15. Dijkshoorn, L., A. Nemec, and H. Seifert, *An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*. Nature reviews Microbiology, 2007. **5**(12): p. 939-51.

# PERSONIFIKOVANÁ PROFYLAXE U PACIENTŮ S NÁHRADOU JÍCNU PRO KARCINOM

Horáková M.<sup>1</sup>, Lubušská L.<sup>1</sup>, Kolář M.<sup>2</sup>, Vrba R.<sup>3</sup>, Neoral Č.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Intenzivní péče chirurgických oborů FNOL

<sup>2</sup> Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP

<sup>3</sup> 1. chirurgická klinika FNOL a LF UP

---

**Abstrakt:** Autoři předkládají první závěry zjištěné analýzou výskytu plicních zánětlivých komplikací u pacientů podstupujících náhradu jícnu pro tumor. Vzhledem k projevení se plicních komplikací nejčastěji do třetího pooperačního dne je pravděpodobné, že původcem mohou být potencionálně patogenní mikroorganismy pocházející z primární nebo sekundární mikroflóry a je třeba změnit přístup ke způsobu předoperačního mikrobiologického vyšetření sputa. Na základě pozitivního průkazu bakterie s vyšší mírou rezistence k antimikrobním přípravkům nebo kvasinek je nutné použít tzv. personifikovanou antibiotickou profylaxi vycházející z těchto konkrétních výsledků.

**Abstract:** Presented are the first findings from analysis of pulmonary inflammatory complications in patients undergoing esophageal replacement for cancer. Given the fact that the pulmonary complications are most frequently manifested within 3 postoperative days, they are likely to be caused by potentially pathogenic microorganisms originating from the primary or secondary microflora. The approach to preoperative sputum tests must be changed. If culture results are positive for bacteria with high resistance to antimicrobial agents or yeasts, the so-called individualized prophylaxis based on these particular results should be used.



# BETA-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA V INTENZIVNÍ PÉČI Z POHLEDU MIKROBIOLOGA

Kolář M.<sup>1</sup>, Htoutou Sedláková M.<sup>1</sup>, Štrbová P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ústav mikrobiologie, LF UP v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>2</sup> Ústav klinické farmakologie LF UP v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

---

## Úvod

Beta-laktamová antibiotika jsou často aplikovaná antimikrobní léčiva se širokým spektrem účinku zahrnujícím grampozitivní i gramnegativní bakterie. Strukturálním základem všech zástupců je beta-laktamový kruh, který podmiňuje antibakteriální účinek. Na podkladě odlišností molekulárních struktur navázaných na aktivní místo, jsou definovány 4 základní skupiny, a to peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy a karbapenemy. V souvislosti s masivním používáním těchto antibiotik však došlo k výraznému rozšíření bakteriálních mechanismů podmiňujících odolnost k jejich účinku. Nejdůležitějším mechanismem rezistence k beta-laktamovým antibiotikům jsou širokospektré beta-laktamázy typu ESBL (patřící do skupiny 2be podle schématu Jacobyho, Bushové a Medeirosa a třídy A podle Amblera) a AmpC (zařazované do skupiny 1 a třídy C) (1,2). Velmi významnými beta-laktamázami jsou v současnosti metalo-beta-laktamázy (MBL) a serinové karbapenemázy působící kromě penicilinů a cefalosporinů všech generací i na karbapenemy. Dalšími mechanismy bakteriální rezistence k beta-laktamovým antibiotikům jsou změny cílového místa (PBPs), snížení propustnosti bakteriální stěny a eflux antibiotika z bakteriální buňky.

Významnou příčinou vzniku a šíření bakteriální rezistence je aplikace antibiotik a jejich selekční tlak (3,4). Z tohoto důvodu racionální antibiotická politika, ve smyslu restrikce určitých antimikrobních přípravků a příslušných antibiotických skupin s cílem omezit jejich selekční tlak, patří k možným řešením uvedeného problému. V poslední době se však v odborné literatuře objevují sdělení dokladující, že vztah mezi aplikací vybraných antibiotik a bakteriální rezistencí nemusí být ve vzájemné přímé souvislosti a tato skutečnost se týká i beta-laktamových antibiotik. Například Haller a kol. nepotvrdili pozitivní korelaci mezi bakteriální rezistencí k cefalosporinům III. generace s jejich vlastní spotřebou (5). Rovněž Htoutou Sedláková a kol. uvádějí pokles spotřeby cefalosporinů III. generace za současného zvyšování odolnosti bakterií k těmto antibiotikům (6).

Cílem předložené práce byla analýza rezistence vybraných gramnegativních bakterií, izolovaných z hemokultur, ve vztahu ke spotřebě beta-laktamových antibiotik a posouzení jejich terapeutických indikací.

## Materiál a metody

V období od 1.1.2007 do 31.12.2014 byla u vybraných gramnegativních bakteriálních patogenů (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), izolovaných z hemokultur pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL), stanovena rezistence k antibiotikům standardní diluční mikrometodou podle kritérií EUCAST (7). Výběr kmenů byl realizován zařazením vždy jen jednoho kmene daného bakteriálního druhu, který byl izolován z hemokultury příslušného pacienta jako první v časovém intervalu 90 dní. K identifikaci byly použity standardní mikrobiologické postupy, ve vybraných případech

automatizovaný systém Phoenix (Becton Dickinson) a systém MALDI-TOF (Biotyper Microflex, Bruker Daltonics).

Absolutní spotřeba jednotlivých antibiotik byla vyjádřena v definovaných denních dávkách pomocí ATC/DDD systému a převedena na procentuální vyjádření v rámci příslušných antibiotických skupin (8).

## Výsledky

Tabulka 1 uvádí rezistenci gramnegativních invazivních bakterií s nejvyšší četností záchytu z hemokultur (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) k vybraným antibiotikům. Data o spotřebě antibiotických skupin ve FNOL jsou uvedena v tabulce 2.

**Tab. 1:** Rezistence invazivních gramnegativních bakterií k antibiotikům ve FNOL (v procentech)

| Bakteriální druh              | Rok         | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-------------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <i>Escherichia coli</i>       | Počet kmenů | 78   | 129  | 141  | 173  | 150  | 151  | 73   | 104  |
|                               | AMS         | 34,6 | 32,6 | 35,5 | 48,6 | 28,7 | 39,7 | 26,0 | 30,8 |
|                               | CRX         | 19,2 | 17,8 | 17,0 | 23,1 | 16,0 | 15,9 | 13,7 | 11,5 |
|                               | CTX         | 12,8 | 12,4 | 11,3 | 15,6 | 11,3 | 13,9 | 11,0 | 11,5 |
|                               | MER         | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |
|                               | PPT         | 12,8 | 10,1 | 12,1 | 17,9 | 14,7 | 17,2 | 8,2  | 13,5 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | Počet kmenů | 113  | 159  | 136  | 105  | 82   | 108  | 86   | 123  |
|                               | AMS         | 62,8 | 69,2 | 75,0 | 74,3 | 79,3 | 64,8 | 68,6 | 68,3 |
|                               | CRX         | 54,9 | 64,8 | 61,0 | 61,9 | 69,5 | 56,5 | 60,5 | 66,7 |
|                               | CTX         | 24,8 | 51,6 | 51,5 | 49,5 | 63,4 | 51,9 | 57,0 | 62,6 |
|                               | MER         | 0,0  | 0,6  | 0,0  | 1,0  | 0,0  | 0,0  | 1,2  | 1,6  |
|                               | PPT         | 46,9 | 55,3 | 51,5 | 57,1 | 65,9 | 54,6 | 64,0 | 63,4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Počet kmenů | 93   | 108  | 111  | 93   | 86   | 106  | 68   | 105  |
|                               | CTZ         | 26,9 | 32,4 | 33,3 | 34,4 | 30,2 | 24,5 | 39,7 | 37,1 |
|                               | MER         | 36,6 | 42,6 | 41,4 | 41,9 | 55,8 | 46,2 | 51,5 | 55,2 |
|                               | PPT         | 15,1 | 12,0 | 11,7 | 12,9 | 37,2 | 40,6 | 52,9 | 46,7 |

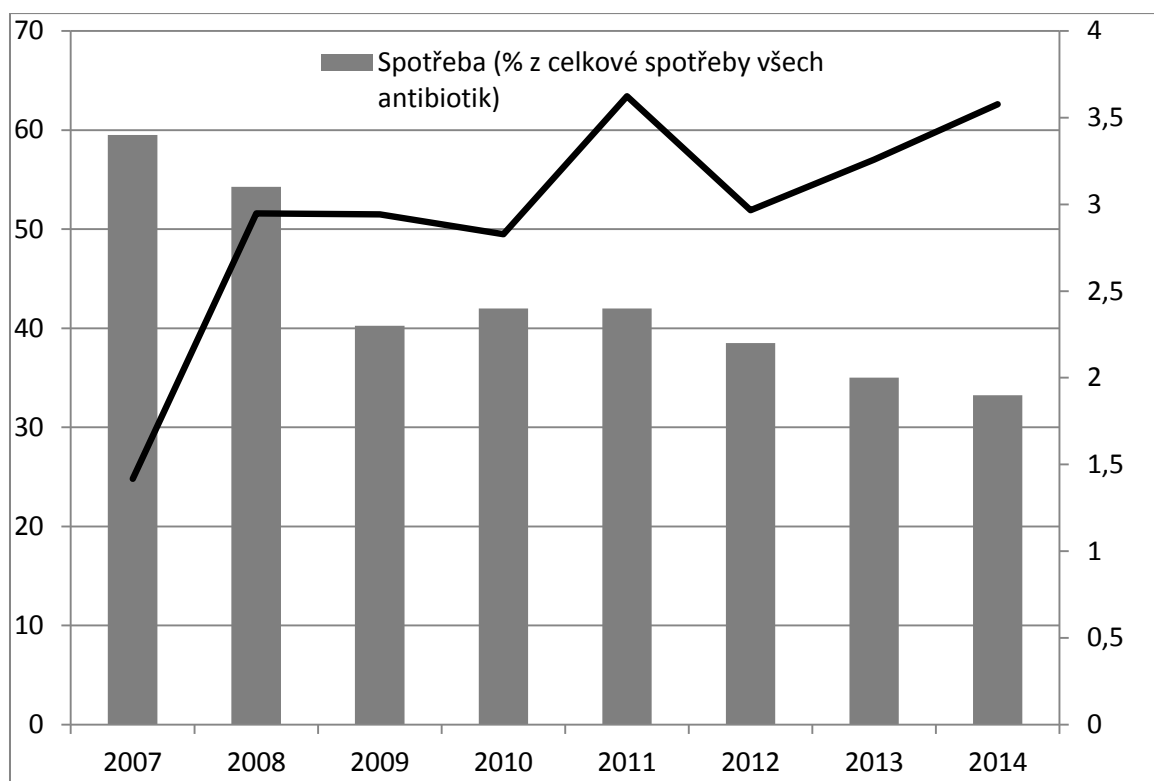
Legenda: AMS – ampicilin/sulbaktam, CRX – cefuroxim, CTX – cefotaxim, CTZ – ceftazidim, MER – meropenem, PPT – piperacilin/tazobaktam

**Tab. 2:** Struktura spotřeby vázaných antibiotik podle skupin ve FNOL v období 2007 - 2014 (v procentech)

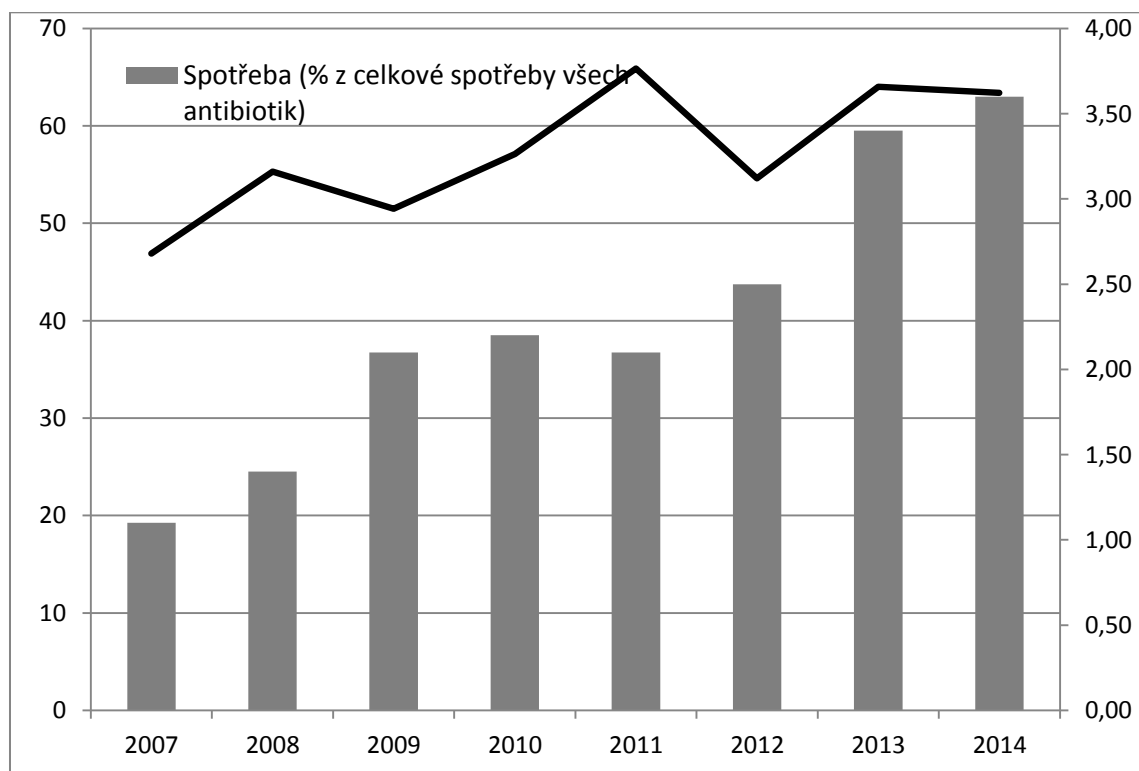
| Antibiotická skupina        | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| kombinované aminopeniciliny | 42,8 | 43,1 | 42,5 | 44,8 | 43,4 | 41,1 | 40,1 | 37,5 |
| piperacilin/tazobaktam      | 1,1  | 1,4  | 2,1  | 2,2  | 2,1  | 2,5  | 3,4  | 3,6  |
| fluorchinolony              | 8,2  | 9,1  | 7,0  | 5,9  | 5,7  | 6,0  | 6,4  | 6,5  |
| karbapenemy                 | 1,3  | 1,9  | 2,6  | 2,4  | 3,0  | 3,5  | 3,8  | 5,4  |
| cefalosporiny I. generace   | 2,4  | 2,2  | 2,3  | 2,3  | 2,3  | 2,5  | 2,6  | 2,4  |
| cefalosporiny II. generace  | 8,2  | 8,5  | 7,4  | 8,2  | 8,9  | 7,9  | 8,7  | 9,2  |
| cefalosporiny III. generace | 3,4  | 3,1  | 2,3  | 2,4  | 2,4  | 2,2  | 2,0  | 1,9  |
| aminoglykosidy              | 5,3  | 5,2  | 5,7  | 4,5  | 6,0  | 6,0  | 6,0  | 5,4  |
| linkosamidy                 | 1,9  | 1,3  | 1,9  | 2,0  | 2,3  | 2,8  | 1,8  | 1,9  |
| glykopeptidy                | 2,1  | 1,9  | 1,7  | 1,5  | 1,4  | 1,7  | 1,8  | 2,4  |
| makrolidy                   | 6,5  | 7,3  | 8,4  | 7,6  | 7,2  | 7,8  | 7,3  | 7,5  |
| ostatní                     | 16,8 | 15,0 | 16,1 | 16,2 | 15,3 | 16,0 | 16,1 | 16,3 |

Grafy 1 - 4 uvádějí vývoj rezistence *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* v souvislosti se spotřebou vybraných beta-laktamových antibiotik.

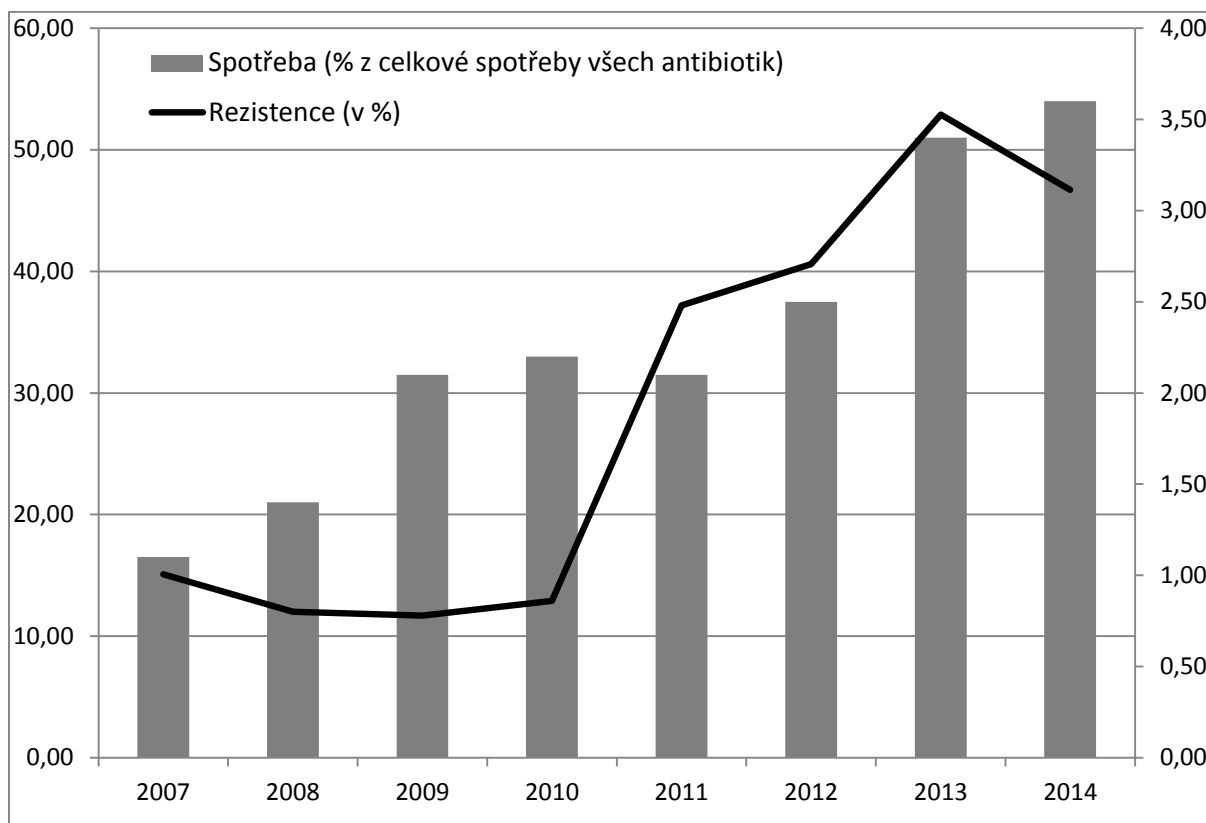
**Graf 1:** Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k cefotaximu v souvislosti se spotřebou cefalosporinů III. Generace



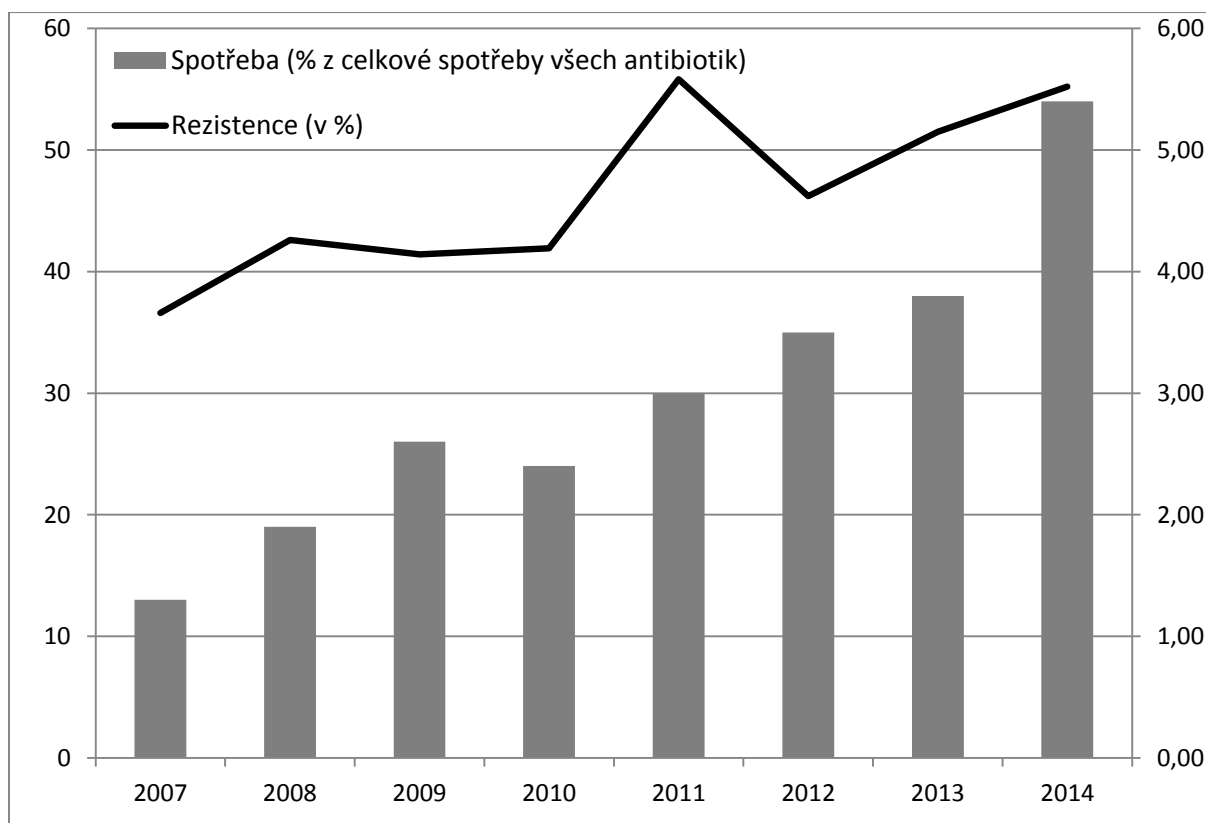
**Graf 2:** Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k piperacilin/tazobaktamu v souvislosti s jeho spotřebou



**Graf 3:** Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k piperacilin/tazobaktamu v souvislosti s jeho spotřebou



**Graf 4:** Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k meropenemu v souvislosti se spotřebou karbapenemů



## Diskuze

Rezistence gramnegativních bakterií k širokospektrým penicilinům a cefalosporinům je v současnosti tak vysoká, že ztráta této významné skupiny léčiv je reálnou a aktuální hrozbou. Lékem první volby u infekcí způsobených ESBL- a AmpC-pozitivními enterobakteriemi jsou karbapenemy. V důsledku nárůstu jejich aplikace však dochází ke vzestupu rezistence *Pseudomonas aeruginosa* a nelze vyloučit zvyšování výskytu karbapenem-rezistentních enterobakterií.

Problematika vztahu mezi selekčním tlakem antimikrobních přípravků a šířením bakteriální rezistence je velmi složitá a představuje komplexní systém v němž má významnou roli celá řada dalších faktorů, jako například rekombinační bakteriální procesy. Z uvedených výsledků vyplývá, že zvyšující se spotřeba piperacilin/tazobaktamu je doprovázena nárůstem rezistence *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* k tomuto antibiotiku. V případě *Pseudomonas aeruginosa* je rovněž zřejmá spojitost mezi vysokou odolností tohoto species k meropenemu a spotřebou karbapenemů. Na druhé straně byla zaznamenána stoupající rezistence *Klebsiella pneumoniae* k cefotaximu při klesající spotřebě cefalosporinů III. generace.

*Práce byla podpořena grantem IGA\_LF\_2015\_035.*

## Literatura

1. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1211-1233
2. Ambler RP, Meadway RJ. Chemical structure of bacterial penicillinases. *Nature* 1969; 222:24-26
3. Kolar M, Urbanek K, Latal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:357-63.
4. Urbánek K, Kolář M, Lovečková Y, Strojil J, Šantavá L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Therapeutics* 2007; 32:403-408.
5. Haller P, Tschudin S, Dangel M. Increase of resistant *Enterobacter* isolates and correlation with antibiotic consumption at the ward level. Poster presented in 16. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Nice, 2006.
6. Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, Suchánková H, Kolář M. Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26:61-66.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints)
8. Anatomical therapeutic chemical (ATC) index (including defined daily doses (DDDs) for plain substances) Oslo: WHO collaboration centre for drug statistics methodology, 1996.

# BETA-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA V INTENZIVNÍ PÉČI Z POHLEDU FARMAKOLOGA

**Suchánková H.**

*Ústav farmakologie, LF UP v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc*

---

Beta-laktamová antibiotika mají nezastupitelnou roli v léčbě infekčních komplikací pacientů v intenzivní péči, a to nejen díky svému antibiotickému spektru, ale také vzhledem k dobré snášenlivosti a nízké frekvenci nežádoucích účinků. Znalost jejich farmakokinetiky nám pomáhá zvolit nejvhodnější preparát pro danou klinickou situaci, ale je potřeba si uvědomit, že nám také umožňuje optimalizovat dávkování podle konkrétní klinické situace, vyhnout se poddávkování nebo předávkování a do jisté míry i zkrátit dobu léčby a snížit riziko rozvoje bakteriální rezistence.

Z farmakologického hlediska jde o skupinu antibiotik s účinkem závislým na čase. Znamená to, že jejich účinnost je primárně určena dobou, po kterou koncentrace volného antibiotika v místě infekce převyšuje hodnotu  $MIC_{90}$  patogenní bakterie ( $fT_{>MIC}$ ), nikoli samotnou koncentrací. Existuje několik způsobů, jak prodloužit  $fT_{>MIC}$ : např. podání vyšší jednotlivé dávky či zkrácením dávkovacího intervalu (podáním více dávek za den); obě tyto „metody“ se v klinické praxi uplatňují, jsou však spojeny s vyšší spotřebou antibiotika, také s vyšším rizikem nežádoucích účinků a jsou limitovány maximální doporučenou dávkou antibiotika.

Dalším způsobem, jak prodloužit  $fT_{>MIC}$ , je podání beta-laktamového antibiotika prodlouženou nebo kontinuální infúzí. V odborné literatuře existuje řada údajů o farmakokinetických a farmakodynamických parametrech širokospektrých penicilinů, cefalosporinů vyšších generací a především karbapenemů podávaných 2- až 3-hodinovou infúzí, popř. kontinuálně, přičemž tento způsob podávání byl dobře tolerován a umožnil např. dosáhnout baktericidního efektu u méně citlivých patogenů při respektování maximální doporučené denní dávky. Kontinuální podávání pravděpodobně nepřináší žádné výhody oproti prodlouženým infúzím, navíc v případě karbapenemů je komplikováno limitovanou stabilitou těchto látek v roztoku. Je potřeba zmínit, že podávání prodloužených a kontinuálních infúzí není uvedeno v registrační dokumentaci příslušných léčivých přípravků, a stále se jedná o podávání „off-label“.

U některých antibiotik je terapeutické monitorování léčiv (TDM) běžnou rutinou umožňující individualizaci dávkovacího režimu u daného pacienta. Beta-laktamy nebyly až donedávna vzhledem ke své bezpečnosti považovány za vhodné kandidáty pro TDM. Jejich farmakokinetika se však vyznačuje výraznou interindividuální variabilitou a vezmeme-li v úvahu narůstající rezistenci mikroorganismů a ekonomickou otázku, pak je pochopitelné, že pro určité skupiny pacientů by monitorování hladin bylo přínosné. V této oblasti probíhá intenzivní výzkum a v některých zemích je toto vyšetření dokonce již dostupné.

*Podpořeno grantem IGA UPOL 2015\_LF\_004.*

# FARMAKOKINETIKA IMIPENEMU PŘI PODÁVÁNÍ STANDARDNÍ A PRODLOUŽENÉ INFÚZE

Suchánková H.

Ústav farmakologie, LF UP v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

U kriticky nemocných pacientů řada patofyziologických změn i samotná intenzivní léčba významně ovlivňuje farmakokinetiku léčiv. Imipenem vykazuje, stejně jako všechny beta-laktamy, účinek závislý na čase a parametrem, který nejlépe koreluje s antimikrobiální účinností, je procento dávkovacího intervalu, po které volná koncentrace imipenemu přesahuje MIC patogenní bakterie ( $\%fT_{>MIC}$ ). V situacích, kdy se předpokládá zhoršený průnik antibiotika do infikované tkáně, někteří odborníci doporučují, aby byla plazmatická koncentrace antibiotika vyšší k zajištění dostatečných koncentrací v místě infekce - cílový PK/PD parametr je potom čas nad čtyřnásobkem MIC ( $\%fT_{>4 \times MIC}$ ).

Cílem naší prospektivní randomizované studie bylo srovnání farmakokinetických parametrů a PK/PD parametrů ( $\%fT_{>MIC}$  a  $\%fT_{>4 \times MIC}$ ) při standardním podávání imipenemu ( $3 \times 1$  g v 0,5-h infúzi) a při podávání prodlouženou infúzí se sníženou celkovou dávkou ( $4 \times 0,5$  g ve 3-h infúzi) u kriticky nemocných s nozokomiální pneumonií. Pro  $\%fT_{>MIC}$  nebyl mezi skupinami signifikantní rozdíl, ale pro parametr  $\%fT_{>4 \times MIC}$  byl již rozdíl signifikantní pro MIC 2 mg/l a 4 mg/l (viz graf).

## Závěr

Prodloužení infúze umožní snížit celkovou dávku imipenemu pouze v případě dobře citlivých patogenů. V případě méně citlivých kmenů může současná redukce dávky i rychlosti infúze vést k nedostatečným koncentracím. Při empirické terapii nelze nikdy přítomnost méně citlivých kmenů vyloučit, a proto zde nelze doporučit podávání imipenemu v nižší dávce prodlouženou infúzí.

Práce byla podpořena grantem IGA UPOL 2014\_LF\_008.

| $\%fT_{>4 \times MIC}$ | <b>3 × 1 g v 0,5-h infúzi</b> | <b>4 × 0,5 g ve 3-h infúzi</b> | <i>P</i>         |
|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|
| MIC = 0,5 mg/l         | 87,40 ± 12,19                 | 85,15 ± 17,57                  | 0,765            |
| MIC = 1 mg/l           | 68,60 ± 15,08                 | 53,14 ± 27,27                  | 0,172            |
| MIC = 2 mg/l           | 47,31 ± 6,64                  | 13,55 ± 24,47                  | <b>0,001</b>     |
| MIC = 4 mg/l           | 27,81 ± 9,52                  | 0 ± 0                          | <b>&lt;0,001</b> |

## Literatura

Lipš M, Šiller M, Strojil J, Urbánek K, Balík M, Suchánková H. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: a comparison of 0.5-h and 3-h infusions. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44:358-62.

doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.011. Epub 2014 Jun 25.

# MANAGEMENT NOZOKOMIÁLNÍCH INFEKČÍ Z POHLEDU INTENZIVISTY

**Blahut L.**

*Oddělení intenzivní péče chirurgických oborů FN Olomouc*

---

Problém nozokomiálních infekcí (NI) nabývá s postupem času na významu z mnoha důvodů. NI postihují významnou část hospitalizovaných nemocných, především pacientů vyžadujících intenzivní péči. Dochází tak k výraznému nárůstu nákladů celkově. I když vývoj moderních technologií vede k používání stále dokonalejších zdravotnických prostředků při léčbě a ošetřování pacientů na JIP a JIRP, stále je vysoké procento hospitalizovaných na těchto jednotkách zatíženo výskytem NI (např. 22,8% pacientů ARO a JIP s ventilovanými nemocnými v ČR v r. 2009). Trvají však velké rozdíly v prevalenci NI nejen mezi jednotlivými státy světa bez ohledu na jejich hospodářskou a kulturní vyspělost, ale i mezi jednotlivými nemocnicemi v naší republice. Otázku managementu vlastní antimikrobiální léčby NI řeší jistě velmi úspěšně kliničtí mikrobiologové. Na intenzivistu zůstává řada souvisejících úkolů, které budou i do dalších let směřovat společný výzkum nejen na národní úrovni. V důsledné prevenci je zřejmě největší rezerva. Jak dokazuje řada studií, lze důsledným uplatňováním jednoduchých opatření dosáhnout výrazného snížení výskytu NI – např. 66% snížení výskytu katérových infekcí cévního řečiště během 16-18 měsíců dodržováním pravidel jako jsou mytí rukou, maximálně dosažitelná bariéra při zavádění centrálních žilních katétrů, řádná dezinfekce kůže, vyhnout se kanylaci femorální žíly a odstranit co nejdříve nepotřebný kavakatétr (Michigan, USA, 2003). Užívání moderních uzavřených drenážních systémů pro derivaci moči a odsávání z dolních dýchacích cest může rovněž při dodržování zásad jejich správného použití vést ke snížení výskytu infekčních komplikací. Proběhla celá řada studií postupů, které by měly přinést zlepšení situace v NI, jejich výsledky jsou však často rozporuplné. Do budoucna vystupuje nutnost pokračovat nejen v těchto studiích s využitím principů medicíny založené na důkazech, ale také zlepšovat sledování výskytu NI na vlastních pracovištích, antimikrobiální léčbu vést s cílem snižovat spotřebu ATB a tím i zastavit, případně i snižovat nárůst resistencí.



# SEPSE V SOUVISLOSTI S TĚHOTENSTVÍM. NOVÉ DOPORUČENÉ POSTUPY.

**Pařízek A.<sup>1</sup>, Černý V.<sup>2</sup>, Balík M.<sup>3</sup>, Bláha J.<sup>3</sup>, Adámková V.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> *Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze*

<sup>2</sup> *Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Hradec Králové*

<sup>3</sup> *Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní Medicíny 1. LF UK a VFN v Praze*

<sup>4</sup> *Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK v Praze, Klinická mikrobiologie a ATB centrum, Praha*

---

Sepse v těhotenství je závažnou příčinou mateřské mortality. Těžká seps s akutním orgánovým selháním je zatížena nemocniční mortalitou mezi 15 – 30 %, pokud se rozvine septický šok, pak až 40 %. Seps je definována pro potřeby nově vznikajících doporučených postupů pro porodnickou praxi jako infekce s klinickou manifestací. Těžká seps zahrnuje přítomnost klinických a/nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze a dysfunkce minimálně jednoho orgánu / systému / tkáně. Septický šok je definován jako perzistující tkáňová hypoperfuze přes adekvátní náhradu objemu. Uroinfekce a chorioamnitida jsou nejčastější infekce spojené se septickým šokem těhotných žen. V dokumentu doporučených postupů jsou uvedeny hlavní zásady pro diagnostiku a léčbu sepse během těhotenství na pracovištích oboru gynekologie a porodnictví.

# SOUČASNÁ STRATEGIE POUŽÍVÁNÍ ANTIBIOTIK V UROLOGII

**Bartoníčková K.**

*Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*

---

Indikace použití atb v léčbě močových infekcí je především empirická. Tato indikace vyplývá z klinické podstaty akutních močových infekcí. Ať se jedná o akutní komunitní infekce charakteru nekomplikované cystitidy nebo pyelonefritidy nebo na druhé straně komplikované urosepsy s vyjádřenými hemocirkulačními poruchami. Je dosud nesplněnou iluzí, že lékaři zabývající se léčením infekcí močových cest budou ordinace formulovat podle dostupných rezistencí a znalostí anamnestických a farmaceutických dat. Vzhledem k rozšíření močových infekcí přicházejí pacienti na nejrůznější oddělení od obecných praktických a pohotovostních ambulancí po gynekologické a urologické ambulance. Základní informace poskytuje anamnéza obtíží pacienta a jeho alergie. Anamnéze již používaných atb a současných léků není vždy věnována dostatečná pozornost. Vstupní vyšetření obsahuje často pouze orientační vyšetření moče testovacími proužky, dle dostupnosti laboratorní vyšetření moče chemicky a mikroskopicky. Odběr moče na kultivaci záleží na době vyšetření pacienta, možnostech vyšetřujícího zdravotnického zařízení a uvážení vyšetřujícího lékaře.

Obvykle se mikrobiologické vyšetření indikuje u „recidivistů“, při projevech komplikovaných infekcí, při přijetí na zdravotnická zařízení vyššího typu. Zajištění správného odběru vzorku relativně dostupného media jako je moč a odběr hemokultury u sepsí není bohužel automatickým pravidlem.

Indikaci atb ovlivňují především individuální znalosti a zkušenosti vyšetřujícího lékaře. Často při rozboru jednotlivých případů vidíme nesprávnou volbu atb a nedostatečné dávkování. Protiargumenty jsou: vždy jsme to tak dávali a fungovalo to, musíme volit co nejlevnější léky, menší dávka bude stačit a bude mít menší vedlejší účinky...

Následná korekce léčby se provádí často též bez podkladů, s ohledem na klinicky se nelepšící stav pacienta a s empirickým úsudkem stran volby a dávky atb. Ambulantní specialisté argumentují dlouhou dobou do dodání výsledků, v nemocnicích je dostupnost výrazně lepší. Vždy záleží na vzájemné komunikaci s příslušnou mikrobiologií. Po podání i nevhodných atb jsou již následné vzorky natolik ovlivněny, že zjištění původce v dostupných mediích není možné. V tomto bodě narážíme na předsudky typu: pokud jsou nálezy negativní, byla moje volba správná a jedná se neznámou bakterii...je to otázka špatné kultivace...nejedná se o bakteriální infekci. Je pravdou, že infekce močových cest vedle bakterií mohou vyvolávat též kvasinky nebo řídce viry. Tyto stavy jsou ale ve srovnání s bakteriemi vyvolanými uroinfekcemi vzácné. Jejich anamnéza a klinický průběh má své specifické stránky a k diagnosám se dobereme většinou postupem per exclusionem od méně složitých důvodů.

Cílem strategie používání atb v urologii je nastavit racionální doporučení léčby k empirickému použití do první linie. Tak, aby měli lékaři možnost zvolit vhodný preparát s důrazem na dostatečné dávkování, s ohledem na individuální omezení ze strany pacienta (funkce jater a ledvin, alergie, gravidita a kojení). Současně bychom měli respektovat regionální rezistence na úrovni republikových **a evropských dat**. Lékaři by měli mít dostupné

„negativní listy“ - seznamy atb, které lze užít pouze v případě potvrzené kultivace nebo při alergiích na všechny alternativní léky.

U akutních nekomplikovaných cystitid je na trhu nově fosfomycin, dlouhodobě používaný u našich sousedů. V zahraničí je používán nejen k léčbě nekomplikované cystitidy v dávce 3g/d ale i k profylaxi před chirurgickými výkony. Dle doporučení pro ČR je indikace vymezená na cystitidy, u gravidních žen není kontraindikován, léčba je ponechána na uvážení lékaře.

Dlouhodobě je vhodným lékem pro nekomplikované cystitidy nitrofurantoin vzhledem k nízké indukci rezistence díky svým farmakokinetickým vlastnostem. Při indikaci zohledňujeme alergii, gastrointestinální snášenlivost a ev. hepatopatii.

Aminopeniciliny hl. chráněné mají výhodné spektrum účinnosti (G- tyče, koky), lze je užít i v graviditě a dle volby u kojících. Vzhledem k rozšířenému užívání je nutné sledovat vývoj rezistencí. Dále je nutno dodržovat správné dávkování a délku podávání.

Co-trimoxazol je vhodný pro léčbu močových infekcí opět s ohledem na regionální rezistence a individuální kontraindikace. Vzhledem k průniku přes liposolubilní membrány má dobrý průnik do prostaty a ledvinových cyst.

Samotný trimetoprim je užíván v léčbě nekomplikovaných cystitid nebo k dlouhodobým zajišťovacím režimům cystitid. Klinicky je považován za lék se slabou účinností.

Fluorochinolony s velmi dobrým tkáňovým průnikem jsou bohužel nevhodným podáváním zdiskreditované. Měli bychom na ně pohlížet jako na atb rezervní. Opět s dobrým průnikem do prostaty a ledvinových cyst. Někdy vhodné do kombinací na zlepšení penetrace do tkání.

U komplikovaných sepsí musíme nasadit především dostatečně vysoké dávky atb s celkovým komplexním zajištěním pacienta. Nejčastější chybou je nedostatečná dávka z obavy o zátěž renálních/jaterních funkcí. Sama probíhající sepse s dopady na mikrocirkulaci a imunitní děje má mnohem malignější dozvuky. Lépe vyšší dávka na začátku a pak redukovat než nízká, která má paradoxně stejnou zátěž, ale malý efekt na bakteriemi napadené tkáně.

Tam, kde byl pacient v nemocničním zařízení na libovolném výkonu (diagnostickém nebo léčebném) musíme předpokládat nozokomiální infekci a volbu přizpůsobit atb.

Je známou skutečností, že používání cefalosporinů III. a IV. generace a piperacilinu zevšednělo. Karbapenemy a colimycin již nejsou raritní ale frekvenčně používané preparáty.

V oboru urologie tomu přispělo nepochybně i rozšíření spektra výkonu na rozsáhlé elektivní výkony zejména onkologických pacientů. Obecně současná medicína dovoluje aktivní léčbu polymorbidních pacientů, kteří jsou jednak rezervoárem svých kolonizujících kmenů a mají oslabenou odolnost.

Opět se otvírá otázka vhodnosti výkonů v chráněném koagulu a „odvahy“ kliniků, zda se budou schovávat za zástěrku atb. V řadě případů by nepodávání atb spíše přispělo v pooperačním průběhu a rozhodování u komplikací.

V komunitní léčbě není zcela jasno, jak zacházet s dlouhodobou nízkodávkovanou léčbou (1/4 účinné dávky atb např. nitrofurantoin, cotrimoxazol, trimetoprim, méně cefuroxim axetil). Původní záměr, že má nejlepší efekt tam, kde je cílem potlačení recidiv a nastolení správné rovnováhy bakteriálního osídlení sliznic se někdy ztrácí. Léčba se využívá na tzv. zajištění katétrů v močových cestách, což není vždy možné a ani indikované.

Řada urologických pacientů má bakteriurii bez klinických projevů nebo s nespecifickými projevy: stomici (ureteroileostomie, ureterostomie, ureterostomie), pacienti s poškozenou sliznicí měchýře (opakované operace, radiační léčba, onemocnění s neuroendokrinním a funkčním dopadem na močové cesty). U těchto nemocných se budeme atb léčbě vyhýbat.

Strategie léčby používání atb by neměla být vnímána jako diktát z komerčních či jiných důvodů, omezující vlastní rozhodování lékaře, ale jako užitečné doporučení, které reaguje na současné reálné možnosti, jak lze léčit bez navození dalších obtížně řešitelných situací.

# TREND VE VÝVOJI BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE UROPATOGENŮ U PACIENTŮ V POSTAKUTNÍ FÁZI PO MÍŠNÍM PORANĚNÍ

Kříž J.<sup>1</sup>, Rejchrt M.<sup>2</sup>, Bébrová E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Spinální jednotka, Klinika rehabilitace 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup> Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup> Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

---

## Cíl

Zhodnocení změny výskytu multirezistentce uropatogenů, podílu symptomatických uroinfekcí a zvolené antibiotické terapie u pacientů v postakutní fázi míšního poranění hospitalizovaných na spinální jednotce FN Motol během 10 let (2004-2013).

## Metody

Retrospektivní zhodnocení podílu kmenů *Enterobacteriaceae* s produkcí širokospektré betalaktamázy (ESBL+), multirezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* a methicilin rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA). Stanovení podílu těchto patogenů na rozvoji symptomatické uroinfekce a cílené antibiotické terapie.

## Výsledky

Z 3343 pozitivních vzorků moči bylo 477 kmenů multirezistentních. Nejčetnějšími multirezistentními kmeny byly *Klebsiella* (338; 70,86 %), *Pseudomonas aeruginosa* (39; 8,18 %), *Escherichia coli* (44; 9,22 %) a MRSA (26; 5,45 %). K symptomatické uroinfekci vedla nejčastěji přítomnost MRSA (38,46 %) a *Pseudomonas aeruginosa* (35,9 %), *Escherichia coli* ESBL+ ve 31,82 % a *Klebsiella* ESBL+ ve 23,08 %. Nejméně problematická byla kolonizace *Acinetobacterem* (11,11 %). 73,58 % pacientů léčených pro uroinfekci mělo dlouhodobou derivaci moči oproti 26,42 % nemocných v režimu intermitentní autokatetrizace či spontánní mikce. Výskyt multirezistentních kmenů vzrostl ze 4,47 % v roce 2005 na 17,14 % v roce 2013. Z multirezistentních kmenů byl v roce 2005 záchyt MRSA ve 25,0 % a žádné kmeny ESBL+ proti 2,99 % MRSA a 95,52 % ESBL+ v roce 2013.

## Závěr

Ve sledovaném období signifikantně narůstá počet multirezistentních kmenů a mění se jejich spektrum směrem k *Enterobacteriaceae* ESBL+ proti kmenům MRSA. Pacienti na režimu intermitentní katetrizace mají významně menší riziko uroinfekce proti pacientům s dlouhodobou derivací dolních močových cest. Racionální indikace antibiotické terapie a správný režim evakuace dolních močových cest je zásadním faktorem pro budoucí vývoj výskytu multirezistentních uropatogenů u nemocných v postakutním stadiu po míšního poranění.

# ABSCESSY LEDVIN U DĚTÍ S PYELONEFRITIDOU

Flögelová H., Mihál V., Stašková L.

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

---

Cílem retrospektivní studie je zhodnocení klinických, laboratorních a zobrazovacích údajů u dětí s renálním abscesem nebo akutní fokální bakteriální nefritidou (AFBN, předstupeň abscesu). Zajímají nás především mikrobiologické nálezy a délka potřebné antibiotické (ATB) léčby do úpravy nálezu na renálním parenchymu.

## Metody

Zpracovali jsme záznamy dětí hospitalizovaných a léčených na naší klinice v letech 2004 – 2014 pro renální absces nebo fokální nefritidu. Byly sledovány klinické potíže při prezentaci onemocnění, laboratorní ukazatele zánětu a funkce ledvin, kultivační nálezy v moči a hemokultury, nálezy na ultrazvuku (případně CT ledvin). Soustředili jsme se na délku antibiotické léčby (plná dávka, ATB prevence) a následné poškození renálního parenchymu dle UZ a statické scintigrafie ledvin DMSA.

## Výsledky

Hodnocený soubor tvořilo 16 dětí (12 s renálním abscesem, 4 s akutní fokální nefritidou) ve věku 22 dní až 17,25 roků (průměr 8,7 roků, medián 5,4 roků). Z 16 dětí bylo 5 chlapců, medián věku chlapců byl významně nižší než dívek (1,75 roku versus 16 roků). Všechny děti měly akutní infekci močových cest v době průkazu abscesu nebo těsně před tím. Hlavním klinickým příznakem byla horečka. U 94 % dětí bylo středně zvýšené nebo vysoké vstupní CRP, 69 % dětí mělo leukocytózu. Patologický nález při kultivaci moče byl zjištěn u 13 z 16 pacientů (1x byla kultivace moče primárně sterilní, 2x primárně neodebrána a následný odběr po ATB léčbě sterilní). Převládajícím patogenem (11 dětí) byla *Escherichia coli*, u dvou dětí jsme zjistili enterobakteriální etiologii, 1x *Enterobacter cloacae*, 1x *Enterobacter aerogenes*. Obě tyto děti měly nálezy téhož enterobaktera v hemokultuře a jednalo se o nejmladší pacienty souboru (věk 22 a 30 dní). Celkem byla v souboru odebrána hemokultura jen u 5 z 16 dětí a kromě 2 uvedených kultivací enterobaktera byly nálezy sterilní. U všech dětí vedl k diagnóze renálního abscesu nebo AFBN patologický nález na ledvinách při ultrazvukovém (UZ) vyšetření. K upřesnění diagnózy bylo u 5 dětí použito CT vyšetření, u 1 pacientky magnetická rezonance. Velikost abscesů byla u většiny dětí do 3 cm v průměru, jen 3 děti měly průměr abscesu mezi 3 až 4 cm. Dvě dívky měly prokázány vícečetné abscesy, ale jen v jedné ledvině. Všichni byli léčeni konzervativně, antibiotiky, žádný pacient nepotřeboval drenáž abscesu. Počáteční ATB léčba byla intravenózní po dobu minimálně 14 dní u pacientů s abscesy a minimálně 10 dní u dětí s AFBN. Volba ATB byla určována tím, zda při zjištění abscesu již byl k dispozici kultivační nález močového patogena a jeho citlivost. Nejčastěji ordinovanými antibiotiky byly cefalosporiny II. a III. generace, aminoglykosidy. Následná délka perorální ATB léčby v plné dávce (cefalosporin II. generace, co-amoxicillin, chinolon) závisela na rychlosti ústupu abscesu nebo AFBN při UZ kontrolách. Doba potřebná k vymizení abscesu při UZ zobrazení se pohybovala od 11 do 74 dní (průměr 35 dní). U dětí s AFBN trvala normalizace nálezu na renálním parenchymu 10 až 42 dní, průměr 24,5 dne. U 50 % dětí byla po plné dávce ATB doporučena ještě ATB profylaxe

(furantoin, cotrimoxazol), u dívek v adolescentním věku po dobu 3 měsíců, u kojenců s vezikoureterálním refluxem a 1 děvčátka s urolitiázou déle.

Následky po renálním abscesu nebo AFBN byly prokázány u celkem 7 dětí, a to snížená poměrná funkce ledviny pod 45% nebo jizvy renálního parenchymu dle scintigrafie ledvin DMSA nebo jizvy dle UZ. Scintigrafie ledvin byla provedena pouze u 75 % pacientů, kontrolní UZ ledvin u všech sledovaných. Děti s poškozením ledvinového parenchymu měly delší dobu do ústupu renálního abscesu (nebo AFBN) při UZ sledování než děti bez alterace parenchymu (47 dní versus 21 dní). Ze 7 dětí s poškozením renálního parenchymu měla 1 dívka diagnostikována renální hypertenzi, pro kterou užívala ACE-inhibitor. V době léčby renálního abscesu měla 1 pacientka středně sníženou glomerulární filtraci (GFR), tato dívka má dle UZ jizvu ledviny jako následek renálního abscesu. Na konci sledování měly všechny děti GFR v normě. Doba sledování souboru byla 1 až 10 roků.

### **Závěr**

Nejčastějším klinickým symptomem u dětí s renálním abscesem nebo AFBN v našem souboru byla horečka, nejčastějším prokázaným patogenem byla *Escherichia coli*. U 2/3 pacientů stačilo UZ zobrazení ledvin pro diagnostiku abscesu nebo AFBN, ostatní potřebovali CT nebo MR ledvin. Velikost abscesu se pohybovala u všech dětí do 4 cm, konzervativní ATB léčba byla dostatečná, nikdo nepotřeboval drenáž abscesu. Nejčastěji jsme ordinovali cefalosporiny II. nebo III. generace a/nebo aminoglykosidy, u starších dívek chinolony. Iniciální ATB léčba byla u všech dětí intravenózní po dobu 10 dní u AFBN a minimálně 14 dní u renálního abscesu. Následná délka perorální ATB léčby byla určována hlavně vývojem UZ nálezu na renálním parenchymu. Pacienti s protražovaným ústupem abscesu měli častěji zjištěno následné poškození ledviny - snížení poměrné funkce ledviny nebo jizvy parenchymu. V celém souboru bylo toto poškození ledviny prokázáno u 44 % dětí.

### **Literatura**

Comploj E, Cassar W, Farina A, et al. Conservative management of paediatric renal abscess. J Pediatr Urol 2013; 9: 1214-1217.

Mihál V, Flögelová H, Aleksijevič D, Michálková K, Šmakal O. Renální absces jako raritní komplikace akutní pyelonefritidy. Pediatr. Praxi 2014; 15(2): 106-108.

Seguias L, Srinivasan K, Mehta A. Pediatric renal abscess: a 10-year single-center retrospective analysis. Hosp Pediatrics 2012; 2(3): 161-166.

# ECHINOKANDINY Z POHLEDU MIKROBIOLOGA

**Mallátová N.**

Centrální laboratoře, Nemocnice České Budějovice, a.s.

---

Echinokandiny jsou novou skupinou antimykotik určených k léčbě závažných kandidových infekcí, empirické terapii u febrilních neutropenií, k profylaxi u pacientů s HSCT a zatím pouze nejstarší z nich kaspofungin má i indikaci k salvage terapii aspergilových infekcí (1). Mnohé studie však naznačují širší uplatnění. Na trhu jsou tři zástupci této skupiny - kaspofungin, anidulafungin a mikafungin, přehled je uveden v tabulce č. 1. Všechny jsou polosyntetické lipopeptidy připravené fermentací z produktů mikroskopických hub.

Jejich molekuly mají vyšší molekulovou hmotnost, a proto se špatně resorbují z GIT. Jsou tedy dostupné pouze v i. v. formě. Pro jejich klinické uplatnění je významný ještě fakt, že se váží na plasmatické bílkoviny a jejich koncentrace v játrech, ve slezině, ve střevě a v plicích dosahují stejných hodnot jako v plazmě. Nízké hladiny jsou v moči, moku a sklivci. Jejich farmakokinetika se nemění při snížené funkci ledvin a neovlivňují cytochrom P450.

Echinokandiny inhibují syntézu glukanu, jedné z hlavních složek buněčné stěny hub působením na enzymatický komplex  $\beta$ -1,3 - D glukan syntáza (1,2). Mají fungicidní efekt na zástupce rodu *Candida* a fungistatický efekt na *Aspergillus* sp. Nejsou účinné na *Cryptococcus* sp., *Trichosporon* sp., *Malassezia* sp., *Rhodothorula* sp., ani na jiné druhy vláknitých hub. V literatuře najdeme pozitivní reference při léčbě pneumocystové pneumonie.

Rezistence na echinokandiny vzniká jako následek charakteristické mutace na *FKS* genech kódujících enzym glukan syntáza. Enzym je kódován třemi geny, *FKS1*, *FKS2* a *FKS3*. Pro *Candida albicans* a většinu zástupců rodu *Candida* jsou významné mutace na *FKS1*, u *C. glabrata* asociuje rezistence se změnami na *FKS1* a dominantně na *FKS2*. Substituce jednotlivých aminokyselin jsou specifické pro každý izolát a elevace MIC je závislá na stupni a pozici dané substituce. Alterace na *FKS* genech vedou ve většině případů ke zkřížené rezistenci na všechny echinokandiny. *In vitro* i na zvířecím modelu je však prokázáno, že mohou nastat změny, které vedou k selhání pouze některého z echinokandinů (3). Přirozené alterace *FKS* genů byly nalezeny u komplexu *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* a *C. lipolytica*. Dalším zajímavým mechanismem obrany kvasinek je tzv. fenomén paradoxního růstu, kdy některé druhy kandid jsou schopné při vystavení účinku kaspofunginu snížit potřebný podíl glukanu v buněčné stěně a nahradit ho chitinem tak, aby zůstala zachována kontinuita buněčné stěny. Klinický význam tohoto fenoménu není však zatím objasněn.

Pro stanovení *in vitro* citlivosti mikromycet k echinokandinům je vhodná standardní mikrodiluční metoda připravená CLSI (standard M27-A3 pro kvasinky a M38-A2 pro vláknité houby) i EUCAST (E. Def. 7.2, E. Def. 9.1), z komerčních souprav Etest a Sensititre Yeast One systém (4,5,6,7). CLSI má vypracovaný i standardní postup pro diskový difúzní test (M44-A2, M51-A) (8,9). Z nových technologií VITEK poskytuje možnost testovat citlivost kvasinek ke kaspofunginu. V literatuře je popsána možnost detekovat pomocí MALDI-TOF změny v proteinovém spektru kandid, které signalizují sníženou citlivostí ke kaspofunginu (10). Molekulárně geneticky je možné detekovat specifické mutace na *FKS* genech (11).



V roce 2008 byl CLSI stanoven breakpoint (BP) pro echinokandiny (2 µg/ml). Následně však byly publikovány studie, které detekovaly genetickými metodami mutace na genech *FKS1* a/nebo *FKS2* a demonstrovaly, že MIC kmenů s prokázanou rezistencí je nižší než doporučené BP (12). Provedené epidemiologické studie sledující rozložení MIC echinokandinů v populaci kandid ukázaly, že epidemiologické cut - off (ECV) pro *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* a *C. glabrata* je velice nízké pro kaspofungin a anidulafungin (0,12–0,25 µg/ml) a ještě nižší pro mikafungin (0,03–0,12 µg/ml), přičemž zahrnuje 98,2–100 % testované populace. ECV pro *C. parapsilosis* a *C. guilliermondii* jsou signifikantně vyšší, 1–16 µg/ml. Na základě toho došlo k revizi BP v rámci CLSI i EUCAST (viz. Tabulka č. 2). V rámci rozsáhlé interlaboratorní studie bylo prokázáno, že výsledky *in vitro* testování citlivosti kandid ke kaspofunginu nejsou kompatibilní, pravděpodobně vzhledem k nestabilitě substance *in vitro* (13). Bylo tedy doporučeno použít při testování anidulafungin nebo mikafungin jako markery pro celou skupinu echinokandinů (14). Situace u vláknitých mikromycet je relativně složitější. Vzhledem k jejich fungistatickému efektu na *Aspergillus* sp. stanovujeme při *in vitro* detekci citlivosti minimální efektivní koncentraci (MEC) jako hodnotu, při které dochází k rozpadu houbových vláken (15). Vzhledem k nedostatku studií prokazujících korelaci výsledků *in vitro* a *in vivo* není stanoven žádný definitivní klinický BP pro vláknité houby. Je zřejmé, že výsledek léčby je u těchto mykóz podstatně více závislý na klinickém stavu hostitele. Při interpretaci výsledků *in vitro* stanovení citlivosti se můžeme řídit ECV.

Rozsáhlé mezinárodní studie prokazují vysokou účinnost echinokandinů na nejčastěji se vyskytující druhy kandid (16). *Candida albicans* a *C. tropicalis* jsou velice dobře citlivé k echinokandinům. *C. parapsilosis* vykazuje vyšší hodnoty MIC díky přirozenému polymorfismu na FKS genech a některé práce dokládají vzestup výskytu *C. parapsilosis* v centrech, která používají echinokandiny. Naopak klinické studie neprokazují vyšší úmrtnost na invazivní kandidózu vyvolanou *C. parapsilosis* při léčbě echinokandiny (17). Rezistentní izoláty *C. krusei* se ojediněle objevují v Evropě. Nejvíce problematická je *C. glabrata*, jejíž rezistence k echinokandinům stoupá (18). V evropských studiích se procento rezistentních izolátů pohybuje mezi 2- 4 %, v amerických i nad 10 %. Zvyšující se výskyt rezistence je spojován s předchozí expozicí pacientů echinokandinům a dlouhodobou léčbou. Studie prokazují i dobrou *in vitro* citlivost *Aspergillus* sp. k echinokandinům (16). V klinickém použití je pravděpodobně problematický jejich fungistatický efekt. Non - *Candida* druhy kvasinek a ostatní vláknité houby jsou k echinokandinům rezistentní.

## Literatura

1. Perlin DS. Echinocandin Resistance, Susceptibility Testing and Prophylaxis: Implications for Patient Management. *Drugs*. 2014; 74:1573-1585.
2. Arendrup M., Perlin DS. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem. [www.co-infectiousdiseases.com](http://www.co-infectiousdiseases.com)
3. Pham CD, Iqbal N, Bolden CB, et al. Role of FKS Mutations in *Candida glabrata*: MIC Values, Echinocandin Resistance, and Multidrug Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58:4690-6.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard – Third edition. CLSI document M27-A3. 2008.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard—Second Edition . CLSI document M38-A2. 2008.

6. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, et al. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing. 2012. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). *Clin Microbiol Infect.* 18:E246–E2477.
7. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Technical Note on the method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia-forming moulds. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14:982–984.
8. Clinical laboratory standards institute. 2009. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document M44-A2.
9. Clinical laboratory standards institute. 2009. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of non-dermatophyte filamentous fungi; CLSI document M51-A Approved guideline.
10. De Carolis E, Vella A, Florio AR, et al. Use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for caspofungin susceptibility testing of *Candida* and *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:2479-83.
11. Dudiuk C, Gamarra S, Leonardeli F, et al. Set of classical PCRs for detection of mutations in *Candida glabrata* FKS genes linked with echinocandin resistance. *J Clin Microbiol.* 2014; 52:2609-2614.
12. Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat.* 2011; 14:164–176.
13. Espinel-Ingroff A, Arendrup MC, Pfaller MA, et al. Interlaboratory variability of caspofungin MICs for *Candida* spp. using CLSI and EUCAST methods: should the clinical laboratory be testing this agent? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57:5836–5842.
14. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, et al. Anidulafungin and micafungin MIC breakpoints are superior to that of caspofungin for identifying FKS mutant *Candida glabrata* strains and Echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57:6361-5.
15. Lass-Flörl C. Susceptibility testing in *Aspergillus* species complex. 2014; 20: 49–53.
16. Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, et al. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *J Clin Microbiol.* 2013; 51:2571–81.
17. Kale-Pradhan PB, Morgan G, Wilhelm SM, et al. Comparative efficacy of echinocandins and nonechinocandins for the treatment of *Candida parapsilosis* infections: a metaanalysis. *Pharmacotherapy.* 2010; 30:1207–13.
18. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(12):1724–32.

**Tabulka č. 1: Echinokandiny - přehled**

| <b>Generický název</b> | <b>caspofungin</b>                | <b>anidulafungin</b>                | <b>micafungin</b>         |
|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| <b>Obchodní název</b>  | Cancidas                          | Ecalta                              | Mycamine                  |
| <b>Výrobce</b>         | MSD                               | Pfizer                              | Astelas                   |
| <b>Původ molekuly</b>  | <i>Glarea lozoyensis</i>          | <i>Aspergillus nidulans</i>         | <i>Coleophama empedri</i> |
| <b>Dávkování</b>       | 1. den 70 mg/den<br>pak 50 mg/den | 1. den 200 mg/den<br>pak 100 mg/den | 100-150 mg/den            |

**Tabulka č. 2:** CLSI a EUCAST breakpoint pro nejčastější kandididy (upraveno dle 1)

|                      | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> | <i>C. krusei</i> | <i>C. parapsilosis</i> | <i>C. tropicalis</i> |
|----------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------------|----------------------|
|                      | S ≤ R>             | S ≤ R>             | S ≤ R>           | S ≤ R>                 | S ≤ R>               |
| <b>Anidulafungin</b> |                    |                    |                  |                        |                      |
| EUCAST               | 0.03 0.03          | 0.06 0.06          | 0.06 0.06        | 0.002 4                | 0.06 0.06            |
| CLSI                 | 0.25 0.5           | 0.12 0.25          | 0.25 0.5         | 2 4                    | 0.25 0.5             |
| <b>Caspofungin</b>   |                    |                    |                  |                        |                      |
| EUCAST               | ND                 | ND                 | ND               | ND                     | ND                   |
| CLSI                 | 0.25 0.5           | 0.12 0.25          | 0.25 0.5         | 2 4                    | 0.25 0.5             |
| <b>Micafungin</b>    |                    |                    |                  |                        |                      |
| EUCAST               | 0.016 0.016        | 0.03 0.03          | ID               | 0.002 2                | ID                   |
| CLSI                 | 0.25 0.5           | 0.06 0.125         | 0.25 0.5         | 2 4                    | 0.25 0.5             |

MIC v µg/ml, ND – není definováno, ID – insuficientní data

# ECHINOKANDINY NA ICU – VLASTNÍ ZKUŠENOSTI

Tichý J.

FN Ostrava Poruba

---

Mykotická onemocnění na ICU jsou stále častější, vyznačují se vysokou smrtností pacientů, pozvolna se mění spektrum původců. *Candida albicans* je postupně nahrazena rezistentními druhy *Candidou Glabrata*, *Krusei*, nebo *Tropicalis*. Častěji se vyskytují i nebezpečné vláknité houby.

Pacient kriticky nemocný se v určité fázi onemocnění nachází v imunosupresi, což je vysoce příznivé pro pomnožení běžně se vyskytujících mykotických patogenů. Antigungální efektivní medikace na ICU je především ze skupiny echinokandinů s minimálními vedlejšími účinky léku. Vzhledem k farmakokinetice a farmakodynamice této skupiny je lék podáván 1 x den. Dosažení efektivní hladiny léku v cílové tkáni je tak otázkou několika dnů.

Opožděné zahájení terapie antimykotiky v násobcích zvyšuje mortalitu pacientů. Každý den prodlení má negativní vliv na zhoršení outcome pacientů, prodlužuje délku léčby na ICU i v nemocnici a tím zvyšuje finanční nároky na léčbu.

Pneumonie je nejčastějším ICU onemocněním. Dosažení efektivní koncentrace intravenózně podaného echinokandinu v plicích je limitováno změnou distribuce krve v postižené tkáni hypoxickou plicní vasokonstrikcí. Krevní proud saturován antifungálním lékem je pro patofyziologický mechanismus zajištění okysličení krve přesměrován do zbylé zdravé plicní tkáně, kde se ještě nachází funkční alveolo-kapilární membrána. Pneumonii postižené okrsky plíce jsou vyživovány omezeně, dosažení efektivní hladiny účinného léku je tím značně ztíženo.

K moderním způsobům terapie na ICU patří taktéž přístrojová náhrada oxygenace: Extracorporeal membrane oxygenation (**ECMO**), která částečně nebo téměř plně vyřadí plíce z její fyziologické funkce. Krev v plicích potom proudí pouze velkými žilními a tepennými spojkami s výrazným omezením perfúze postižené periferní plicní tkáně. Vedlejším efektem tím způsobí naprosto ideální prostředí k množení jak bakterií, tak i hub v nevzdušných plicích. Nedávné zkušenosti nám ukazují a potvrzují riziko eskalace infekce spojené s touto metodou.

Zahájení léčby antimykotiky na ICU je stále velmi nesnadné. Příznivý terapeutický profil echinokandinů a minimální vedlejší účinky léků jsou jistě pozitivní. Včasná diagnostika mykotického onemocnění s odlišením od bakteriální nebo virové infekce je nadále velmi obtížná, přestože se diagnostika postupně zlepšuje. Klinické známky mykotických onemocnění jsou u pacientů na ICU jen velmi těžce rozlišitelné od bakteriálních nebo virových. Zobrazovací metody na počátku onemocnění jsou nesignifikantní. Jednoznačné laboratorní vyšetření onemocnění zatím není. Zpoždění terapie ale násobně zvyšuje mortalitu pacientů.

Včasné nasazení antimykotické léčby je mnohdy pouze na základě klinických zkušeností lékařů, definitivní potvrzení je většinou s odstupem dnů a nezdědka až po vyšetření histologických nebo kultivačních vzorků pitvy, jak potvrzují i zahraniční zdroje.

Infekce nejasné etiologie s postižením základních životních funkcí a hospitalizací na ICU by měla vést k zahrnutí kompletního mykologického vyšetření již při přijetí pacienta a zařazení echinokandinů k počáteční léčbě těžké sepse nebo septického šoku. Nezahájení, nebo odložení terapie může mít pro pacienta fatální následky. V případě nepotvrzení mykotické infekce lze terapii deescalovat. Vedlejší účinky echinokandinů jsou minimální, riziko zvýšení rezistence mykotických původců je zanedbatelné.

# PROBLEMATIKA KANDIDÉMIÍ V IKEM

**Skružná M.**

*Oddělení klinické mikrobiologie, Pracoviště laboratorních metod, IKEM Praha*

---

V období od 1. 1. 2000 do 31. 12. 2014 jsme zachytili celkem 172 kmenů kvasinek rodu *Candida* v krvi. V rámci stanovení druhového spektra kandid byl u každého pacienta počítán první záchyt kandidy daného druhu. Pokud byl pacient hospitalizován vícekrát, epizoda kandidémie byla hodnocena dle počtu hospitalizačních záznamů. V případě, že se u jednoho pacienta objevily dva druhy kvasinek, byly hodnoceny oba.

Z celkového počtu 172 kmenů, byla *Candida albicans* zachycena ve 100 případech, 72 kmenů tvořily kmeny *Candida non-albicans*. *Candida albicans* tedy tvořila 58 % z celkového počtu kandid zachycených v hemokulturách. Převaha nálezů kmenů *C. albicans* je v souladu s literaturou (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Srovnáme-li tři pětiletá období 2000 – 2004, 2005 – 2009 a 2010 – 2014, došlo ke snížení poměru mezi výskytem kmenů *C. albicans* a *C. non-albicans*. V průběhu 15 let bylo patrné zvýšení počtu kmenů *C. non-albicans* z 36 % na 49 %.

Tato skutečnost je ve shodě s celosvětovým trendem (1, 3, 4, 6).

Z kandid *non-albicans* převládala *C. glabrata* s 38 %, na druhém místě s 23 % *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* se podílela na celkovém počtu *non-albicans* kandid 15 %. *C. krusei* tvořila 7 % a ostatní kandidy se podílely 17 % (šlo o kmeny *C. norvegensis* – 1 kmen, *C. lipolytica* – 1 kmen, *C. inconspicua* – 1 kmen, *C. dubliniensis* – 1 kmen, *C. guilliermondii* – 3 kmeny, *C. zeylanoides* – 4 kmeny, *C. pelliculosa* – 1 kmen). Dostupná literatura uvádí tyto kandidy na prvních místech (1, 3, 6, 8, 9).

Celkový počet pacientů s kandidémií za uplynulých 15 let tvořilo 163 pacientů. Muži byli zastoupeni 58 %, ženy se podílely 42 %.

IKEM disponuje 111 lůžky intenzivní péče. V 70 % případů tvořili soubor pacienti hospitalizovaní na JIP. Medián od přijetí na JIP do zachycení kandidémie byl v IKEM 14 dnů, což je v souladu s literaturou (1, 8, 9, 10).

Kardiocentrum IKEM je vysoce specializovaným pracovištěm provádějícím náročné kardiochirurgické výkony. Není tudíž překvapujícím zjištěním převaha pacientů s kardiovaskulární diagnózou.

Všichni tito pacienti podstoupili zákrok spojený s přítomností cizího tělesa, např. protetické chlopně, mechanické srdeční podpory, pacemakeru či defibrilátoru.

Významná část pacientů s nálezem kandidémie byla přijata s primární diagnózou onemocnění trávicího traktu. Šlo zejména o tyto diagnózy: cholangitidy, cholecystitidy, absces dutiny břišní, akutní pankreatitidy či ileus. U řady pacientů byl proveden chirurgický výkon.

Pacienti s nádorovým onemocněním tvořili třetí nejčastější skupinu spojenou s nálezem kandidémie. Byly u nich diagnostikovány tyto nádory: nádory pankreatu, rektosigmatu, žlučových cest a žaludku. U všech těchto pacientů byl proveden chirurgický zákrok v abdominální oblasti. Mnohdy došlo k porušení střevní bariéry či ischemii střeva. Dostupné literární zdroje uvádějí u pacientů s kandidémií nedávný chirurgický zákrok v abdominální oblasti (4, 6).

Kandidémie byla zachycena také u pacientů na trvalé parenterální výživě, u pacientů dlouhodobě hospitalizovaných na JIP, zejména u pacientů na umělé plicní ventilaci nebo u diabetiků. V naprosté většině případů byli tito pacienti kolonizováni kandidami ještě před zachycením kandidémie.

V IKEM se echinokandiny užívají od roku 2009, jejich spotřeba stoupá. Nejvyšší spotřebu vykazují jednotky intenzivní péče a Klinika transplantační chirurgie IKEM.

V případě echinokandinů jsou s výhodou využívány minimální lékové interakce, zejména v kombinaci s imunosupresivy. Další výhodou je jejich široké spektrum a nízká toxicita.

U kmenů *Candida* spp. se testuje citlivost k antimykotikům mikrodiluční kvantitativní metodou. OKM PLM IKEM používá set Sensititre® YeastOne® firmy Trek Diagnostic Systems. Metodika vychází ze standardu CLSI M27 – S4.

MIC kmenů *C. albicans* a *Candida non-albicans* se podařilo dohledat za poslední tři roky, tj. od roku 2012 do roku 2014. MIC kmenů *Candida* spp. se drží na dobré úrovni, jednotlivé izoláty vykazovaly stoprocentní citlivost k echinokandinům.

Jak lze očekávat, kmeny *C. guilliermondii* a kmeny *C. parapsilosis* vykazovaly vyšší MIC k echinokandinům (12, 13).

Výsledky rozdílných hodnot MIC v rámci jednoho kmene pro jednotlivé echinokandiny se shodují s prací českých autorů hodnotících MIC kandid z hematologických oddělení, publikovanou v časopise KMIL v únoru 2011 (11).

**Tabulka 1.** Hodnoty MIC (mg/l) u jednotlivých izolátů *C. albicans* v letech 2012 – 2014

|                    | MICA    | CAS   | AND     |
|--------------------|---------|-------|---------|
| <i>C. albicans</i> | 0,016   | 0,064 | <=0,016 |
| <i>C. albicans</i> | 0,016   | 0,064 | 0,032   |
| <i>C. albicans</i> | 0,016   | 0,008 | 0,064   |
| <i>C. albicans</i> | 0,125   | 0,125 | 0,032   |
| <i>C. albicans</i> | 0,032   | 0,125 | 0,125   |
| <i>C. albicans</i> | 0,064   | 0,125 | 0,064   |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,064 | 0,032   |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,032 | <=0,016 |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,032 | <=0,016 |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,125 | <=0,016 |
| <i>C. albicans</i> | 0,016   | 0,125 | 0,032   |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,032 | 0,064   |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,032 | <=0,016 |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,032 | 0,032   |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,032 | <=0,016 |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,032 | <=0,016 |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,064 | 0,032   |
| <i>C. albicans</i> | <=0,008 | 0,064 | 0,032   |
| <i>C. albicans</i> | 0,016   | 0,064 | <=0,016 |

MICA mikafungin  
CAS kaspofungin  
AND anidulafungin

**Tabulka 2.** Hodnoty MIC (mg/l) u jednotlivých izolátů *C. non-albicans* v letech 2012 – 2014

|                          | MICA    | CAS     | AND     |
|--------------------------|---------|---------|---------|
| <i>C. lipolytica</i>     | <=0,008 | <=0,008 | <=0,016 |
| <i>C. parapsilosis</i>   | 0,5     | 1       | 1       |
| <i>C. parapsilosis</i>   | 1       | 0,5     | 0,5     |
| <i>C. parapsilosis</i>   | 1       | 0,25    | 0,5     |
| <i>C. glabrata</i>       | 0,016   | 0,064   | <=0,016 |
| <i>C. glabrata</i>       | 0,032   | 0,125   | 0,064   |
| <i>C. glabrata</i>       | <=0,008 | 0,064   | <=0,008 |
| <i>C. glabrata</i>       | 0,016   | 0,064   | 0,032   |
| <i>C. glabrata</i>       | 0,016   | 0,064   | 0,064   |
| <i>C. glabrata</i>       | 0,016   | 0,25    | 0,064   |
| <i>C. guilliermondii</i> | 0,25    | 0,25    | 1       |
| <i>C. guilliermondii</i> | 0,5     | 1       | 0,5     |
| <i>C. guilliermondii</i> | 0,25    | 1       | 0,5     |
| <i>C. tropicalis</i>     | 0,016   | 0,032   | <=0,016 |
| <i>C. tropicalis</i>     | 0,016   | 0,032   | <=0,016 |

MICA mikafungin  
CAS kaspofungin  
AND anidulafungin

Přednáška je doplněna kazuistikou mladé i. v. uživatelky drog s recidivující infekční endokarditidou vyvolanou kmenem *C. tropicalis* a opakovanými kardiochirurgickými zákroky. Problémem této pacientky je její nízká compliance, obtížná spolupráce, špatný zdravotní stav související s jejím životním stylem a celkově nejistá prognóza.

## Literatura

1. Marriott DJE., Playford EG., Chen S., Slavin M., Nguyen Q., Ellis D., Sorrell TC., the Australian Candidaemia Study. (2009). Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Critical Care* 13(4):R115.
2. Wille MP., Guimarães T., Furtado GHC., Colombo AL. (2013). Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 108(3):288-292.
3. Pfaller MA., Diekema DJ., Gibbs DL., Newell VA., Ellis D., Tullio V., Rodloff A., Fu W., Ling TA., and the Global Antifungal Surveillance Group. (2010). Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *J Clin Microbiol* 48(4):1366-1377.
4. Montagna MT., Lovero G., Borghi E., Amato G., Andreoni S., Campion L., Cascio Lo G., Lombardi G., Luzzaro F., Manso E., Mussap M., Pecile P., Perin S., Tangorra E., Tronci M., Iatta R., Morace G. (2014). Candidaemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18:661-674.



5. Orasch C., Marchetti O., Garbino J., Schrenzel J., Zimmerli S., Mühlethaler K., Pfyffer G., Ruef C., Fehr J., Zbinden R., Calandra T., Bille J. (2014). *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. *Clin Microbiol Infect* 20(7):698-705.
6. Das I., Nightingale P., Patel M., Jumaa P. (2011). Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *Inter Journ Infect Dis* 15(11):759-763.
7. Simon J., Sun Hsin-Yun, Leong HN., Barez MYC., Huang Po-Yen, Talwar D., Wang Jen-Hsien, Mansor M., Wahjuprajitno B., Patel A., Wittayachanyapong S., Sany BSH., Lin Sheng-Fong, Dimopoulos G. (2013). Echinocandins in invasive candidiasis. *Mycoses* 56:601-609.
8. González de Molina FJ., León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P. and the CAVA I Study Group (2012). Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit Care* 16:R105.
9. Yapar N., Akan M., Avkan-Oguz V., Ergon CM., Hancer M., Doluca M. (2014). Risk factors, incidence and outcome of candidemia in a Turkish intensive care unit: a five-year retrospective cohort study. *Anaesth Pain & Intensive Care*;18(3):265-71.
10. Fengmei Guo, Yi Yang, Yan Kang, Bin Zang, Wei Cui, Bingyu Qin, Yingzhi Qin, Qiang Fang, Tiehe Qin, Dongpo Jiang, Weiqin Li, Qin Gu, Hongsheng Zhao, Dawei Liu, Xiangdong Guan, Jianguo Li, Xiaochun Ma, Kaijiang Yu, Dechang Chan, Jing Yan, Yaoqing Tang, Wei Liu, Ruoyu Li and Haibo Qiu. (2013). Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study. *Antimicrob Chemother* 68 (7):1660-1668.
11. Kocmanová I., Drgoňa L., Ráčil Z., Chrenková V., Olišarová P., Mallátová N., Haber J., Lisalová M., Bendová E., Dobiáš R., Dobiášová S. (2011). Invazivní kvasinkové infekce na vybraných hematologických odděleních České a Slovenské republiky – mikrobiologické výsledky projektu CAN CELL. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 17(1):5-10.
12. Rodloff AC., Koch D., Schaumann R. (2011). Epidemiology and antifungal resistance in invasive candidiasis. *Eur J Med Res* 16:187-195.
13. Paramythiotou E., Frantzeskaki F., Flevari A., Armaganidis A., Dimopoulos G. (2014). Invasive Fungal Infections in the ICU: How to Approach, How to Treat. *Molecules* 19:1085 – 1119.

# AKTUÁLNÍ PROBLEMATIKA CDI

**Nyč O., Krůtová M.**

Ústav lékařské mikrobiologie FN v Motole a 2. LF UK, Praha.

---

*Clostridium difficile* je nejčastějším původcem nemocničních střevních infekcí, označovaných v mezinárodní terminologii zkratkou CDI (*Clostridium difficile* Infection). Současně je tato bakterie 8. nejčastějším původcem nosokomiálních infekcí v Evropě, v USA dokonce zaujímá v tomto ohledu první místo. Přes nesporný pokrok dosažený v antibiotické i neantibiotické léčbě, prevenci, diagnostice, identifikaci faktorů virulence apod., zůstává mnoho nejasností týkajících se například významu asymptomatického nosičství *C.difficile* ve vztahu k ohrožení vnímavé populace, významu vysokého procenta kolonizace u dětí do tří let, optimalizace laboratorní diagnostiky nebo přibývajících počtu komunitních CDI bez přítomnosti rizikových faktorů, které jsou charakteristické pro nemocniční pacienty s touto infekcí.

Jedním z hlavních nástrojů sloužících k rozpoznání zákonitostí šíření hypervirulentních kmenů *C. difficile* je molekulární typizace. Zejména v Evropě se standardem stává ribotypizace. Je známo, že kromě nejobávanějšího ribotypu (RT) 027, byla postupně identifikována řada dalších s podobnými vlastnostmi. V ČR, kde v posledních letech je nejčastějším RT 176, dochází aktuálně k posunu ve smyslu zvyšujícího se zastoupení RT 001, který patří v Evropě k nejvíce frekventovaným. Vysoká homogenita prezentována uvedenými dvěma ribotypy, které tvoří aktuálně zhruba 50 % všech v ČR vyšetřených izolátů z různých lokalit, není epidemiologicky příznivým ukazatelem a pravděpodobně svědčí o vysoké míře nemocničního šíření.

Vyšetřování citlivosti k antibiotikům volby je doplňkem komplexní laboratorní diagnostiky CDI, nikoli však doplňkem nezbytným, protože rezistence k vankomycinu, metronidazolu a fidaxomicinu je prokazována zcela výjimečně a doposud nemá klinický korelát. Některé práce z poslední doby ale upozorňují na multirezistenci vyskytující se mezi epidemickými ribotypy, která zahrnuje například rifampicin, erytromycin, klindamycin, karbapenemy, fluorochinolony a to jak 2.generaci, tak moxifloxacin. K této skutečnosti se váží hypotézy pracující s předpokladem, že právě rezistence k posledním jmenovaným přípravkům může být dalším rizikovým faktorem pro vznik CDI, je-li pacient těmito antibiotiky léčen.

Kromě antibiotik volby se zejména u rekurentních forem CDI stále více prosazuje fekální transplantace, která je i v ČR již zavedena na mnoha pracovištích. Perspektiva vypracování jednotného metodického doporučení pro tuto metodu je příslibem blízké budoucnosti, stejně jako připravovaná evropská doporučení pro jednotnou laboratorní diagnostiku CDI

## *Použitá literatura:*

- Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2015;372(16):1539-48.
- Freeman J, Vernon J, Morris K, et al. Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent Clostridium difficile Ribotypes' Study Group. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent Clostridium difficile ribotypes. Clin Microbiol Infect. 2015;21(3):248.e9-248.e16
- Krutova M, Nyc O, Kuijper EJ, et al. A case of imported Clostridium difficile PCR-ribotype 027 infection within the Czech Republic which has a high prevalence of C. difficile ribotype 176. Anaerobe. 2014;30:153-5

*Podpořeno: MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203 a MZ ČR IGA NT/14209-3*

# KAZUISTIKA ZÁVAŽNÉ STAFYLOKOKOVÉ ENDOKARDITIDY

Vágnerová I.<sup>1</sup>, Pudová V.<sup>1</sup>, Vykoupil K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ústav mikrobiologie LF a FN Olomouc

<sup>2</sup> I. interní klinika - kardiologická LF a FN Olomouc

---

Infekce implantací kardiostimulátorů a kardioverterů-defibrilátorů nejsou sice příliš časté, avšak představují závažné komplikace, které nelze zvládnout konzervativně antibiotiky. Je tedy vždy nutná jejich výměna, což je náročné a finančně nákladné. Nejčastějším vyvolávajícím etiologickým agens těchto infekčních komplikací je *Staphylococcus aureus*, který je jedním z nejvýznamnějších komunitních i nozokomiálních patogenů. Je odpovědný za vznik různých druhů infekcí, na kterém se významnou měrou podílejí mnohé faktory virulence. Některé z nich jsou vázány v buněčné stěně a uplatňují se zejména jako povrchové adhesiny, protein A hraje roli v potlačení specifické imunitní odpovědi hostitele. Další skupinu faktorů virulence představují extracelulárně produkované proteiny se superantigenní aktivitou, jako toxiny  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , enterotoxiny, exfoliatiny, toxin syndromu toxického šoku TSST-1 a Pantonův-Valentinův leukocidin. Kmeny *S. aureus* produkující některé z těchto faktorů virulence nebo jejich kombinaci mohou mít za následek rozvoj závažných infekcí, včetně sepsí a septického šoku s multiorgánovým selháním často vedoucím k smrti.

Ve sdělení je prezentována kazuistika závažné stafylokokové endokarditidy pacienta, kterému byly před 3 roky implantovány totální endoprotézy obou kolenních kloubů. Počátkem března 2015 prodělal lehčí ischemickou cévní mozkovou příhodu s klinicky středně těžkou expresivní afázií. 16.3. mu byl zaveden kardiostimulátor pro sick sinus syndrom symptomatický se synkopami. Od 4.4 se objevily známky sepse a infekce kloubní protézy, které vedly k nutnosti její extrakce (13.4). Dále bylo vysloveno podezření na infekční endokarditidu, jícnové ECHO srdce ji prokázalo na síňové elektrodě a trikuspidální chlopni, a proto byl stimulační systém 20.4. explantován. Z kloubního punktátu, z hemokultury i z elektrody byl izolován *S. aureus*. Byla zahájena terapie kombinací oxacilin + gentamicin, avšak po přechodném zlepšení klinického stavu se objevily subfebrilie, zánětlivé markery dostatečně neklesaly a kontrolní ECHO srdce neukazovalo regresi nálezu. Byla diagnostikována komplikující uroinfekce vyvolaná kmenem *Klebsiella pneumoniae* s produkcí širokospektrých betalaktamáz, kterou se podařilo zvládnout amikacinem. Avšak v kontrolních hemokulturách byly překvapivě izolovány viridující streptokoky. Terapie byla proto upravena, místo oxacilinu byl nasazen ceftriaxon. Klinický stav se začal pomalu zlepšovat, došlo k poklesu zánětlivých markerů a regresi echokardiografického nálezu, a proto byl pacient přeložen k dokončení antibiotické terapie a rehabilitaci do Vojenské nemocnice. Závěrem je diskutována otázka primárního infektu - infekce kloubní náhrady či spíše infekční endokarditida v souvislosti s implantací kardiostimulátoru a dále podíl viridujících streptokoků na vzniku infekční endokarditidy.

Grantová podpora: IGA PU LF 2015\_020, IGA\_LF\_2014\_021

# INFEKCE MOČOVÝCH CEST (KOMUNITNÍ) VYVOLANÉ REZISTENTNÍMI KMENY - KAZUISTIKY

**Tejkalová R.**

*Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně*

---

Infekce močových cest jsou v komunitě druhou nejčastější příčinou, pro kterou bývá zahájena antibiotická léčba. Naprostou většinou jsou bakteriálního původu a pochází z endogenní flóry jedince. Vzhledem k akutním obtížím pacienta bývá na počátku léčba antibiotiky často empirická. Přestože se jedná o nenáročnou a nákladově příliš nezatěžující mikrobiologické vyšetření, ne vždy se současně před nasazením antibiotika odebere moč ke kultivaci. Dle Doporučeného postupu pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči (vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR) <http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty> se do terapie doporučuje cotrimoxazol, furantoin, aminopeniciliny, cefalosporiny 2. gen., doxycyklin, a po stanovení citlivosti i fluorochinolony. V současnosti bohužel přibývá nejenom v nemocnicích, ale v komunitě bakteriálních kmenů s produkcí některého druhu širokospektrých betalaktamáz. NRL pro antibiotika uvádí v poslední Močové studii z roku 2011 (Antibiotická rezistence původců komunitních močových infekcí) <http://www.szu.cz/mocova-studie-atb-rezistence> v terénu výskyt kmenů *E. coli* s produkcí ESBL 2%. Přednáška se zabývá několika kazuistikami, kdy se močová infekce opakovaně léčila tzv. „naslepo“. Současně předkládá roční statistiku citlivosti k antibiotikům u vybraných kmenů kultivovaných z moče ambulantních pacientů z Mikrobiologického ústavu FN u sv. Anny v Brně. Dle těchto čísel je výskyt rezistentních kmenů zachycených z moče ambulantních pacientů mnohem vyšší.

Je třeba na toto úskalí v terénu i v nemocnici myslet a vždy poslat před zahájením léčby antibiotiky moč ke kultivaci. Je třeba i v terénu věnovat velkou pozornost předchozí anamnéze pacienta, jeho případným hospitalizacím a dalším chorobám, i když zrovna nejsou v přímém spojení s právě probíhající akutní močovou infekcí.

# CEFALOSPORIN V. GENERACE A JEHO UŽITÍ V KLINICKÉ DIAGNOZE

**Horová B.**

*Oddělení klinické mikrobiologie Nemocnice Na Bulovce Praha*

---

Cefalosporiny jsou antibiotika vysoce účinná a bezpečná. Struktura cefalosporinů obsahuje čtyřčlenný beta-laktamový kruh, kyselina 7-aminocefalosporanová, kde v polohách 3 a 7 kruhu vznikají nové preparáty s novými přednostmi a vlastnostmi. Výsledkem vývoje cefalosporinů je jejich členění do generací.

V předložené kazuistice užitý cefalosporin V. generace – Ceftarolin, aktivní metabolit Ceftarolin fosamilu, je podle SPC určen k parenterálnímu podání, i.v., pro léčbu bakteriální infekce kůže a měkkých tkání a na komunitní pneumonie bakteriálního původu.

**Ceftarolin** byl indikován pacientovi 18 let věku se **zánětem kolenního kloubu** stafylokokové etiologie, *Staphylococcus aureus*, který přichází na Ortopedickou kliniku Nemocnice Na Bulovce z Kliniky dorostového lékařství z Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kde je evidován a léčen pro jeho **základní onemocnění Morbus Crohn**.

Pacient je přijat pro zhoršení 7-8 týdnů trvajících bolestí pravého kolenního kloubu, s otokem kolene, bolestí doprovázené teplotou 39 stupňů a elevací zánětlivých parametrů 185mg/l CRP, 0,5 Prokalcitonin, 14 700 leukocytů.

Obstřik kolene kortikoidem před překladem z Kliniky dorostového lékařství obtíže zhoršil.

Odebraná hemokultura do systému Bactec v den přijetí signalizuje pozitivitu s TTD 7,5 hodiny, mikroskopický nález G+koky ve shlucích, kultivačně prokázán *Staphylococcus aureus*. Současně provedená punkce kolene s odsátím 40 ml hustého smetanového hnisu identifikuje etiologického původce infekce v kolenním kloubu, vyrůstá **Staphylococcus aureus** totožný s kmenem z hemokultury.

Indikovaná artroskopie potvrzuje zánět, je provedena synovektomie s následným výplachem a zavedena proplachová laváž.

Pokračuje léčba **Prostaphilinem** 2g po 6 hodinách. Bolesti kloubu s otokem a velkým zarudnutím pokračuje, objevují se odpolední teploty 38 stupňů, v odpadu z drénu se kultivuje *Staphylococcus aureus* dobře citlivý, proto je 5. den léčby k Prostaphilinu přidán **Gentamicin** 240 mg za 24 hodin.

Pacient velmi dobře spolupracuje.

Má opakované relapsy Crohnovy choroby, v roce 2012 se podrobil koloskopii pro suspektní stenózu na přechodu colon descendens a colon sigmoideum a provedena resekce části rektosigmoidea.

V průběhu antibiotické léčby oxacilin+gentamicin se neochotně a pomalu snižují zánětlivé parametry, a to 10. den léčby klesá CRP ze 185 na 90,5 mg/l a z proplachové tekutiny a z drénu se opět kultivuje *Staphylococcus aureus*. Pro tento ne zcela uspokojivý průběh je 12. 4. 2015 vysazen Prostaphilin + Gentamicin a nasazen Ceftarolin i.v. v dávce 600 mg po 12 hodinách.

Po druhé dávce se již nevracejí pacientovi teploty a 3. den je tekutina z proplachového drénu bez nálezu, výsledek je sterilní.

Pacient se překládá zpět na „domovskou kliniku“ ve Všeobecné fakultní nemocnici ve velmi dobrém stavu k doléčení a kontrolám základního onemocnění.

Histologické vyšetření potvrdilo zánět kolenního kloubu, nálezem nespecifické zánětlivé granulační tkáňe a jiné patologické změny nezastíženy.

Pacient pro Morbus Crohn dostává léčbu Prednison, Imuran, Caltrate a Kalium chloratum, na Remicade je alergický.

Pohledem na antibiotickou léčbu Prostaphillin, Gentamicin není diskuse, léčba byla cílená, racionální a správně protistafylokoková.

Na otázku proč nepodán na Staph. aureus linkosamid je odpověď z obavy postantibiotické kolitidy při Morbus Crohn, stejně tak obava z podání fluorochinolonů.

Metronidazolem byl pacient opakovaně léčen při relapsech Cronovy choroby a s Linezolidem na metabolickém oddělení Kliniky dorostového lékařství lékaři příliš nesouhlasili.

Podaný Ceftarolin – Zynforo pro velmi dobrý efekt na Gram pozitivní koky rodu Staphylococcus jeho pevnou vazbou na PBP (včetně PBP2a ) zapůsobil s velmi dobrým efektem.

Ceftarolin je antibiotikum netoxické s výbornou farmakokinetikou (PK) a farmakodynamikou (PD) na jejichž základu jsou nová a nová antibiotika vyvíjena, antibiotikum s výborným profilem.

Antibakteriální spektrum a stupeň jeho účinnosti je od zmíněných Gram pozitivních koků, s výjimkou enterokoků, přes bakterie čeledi Enterobacteriaceae, s výjimkou kmenů produkujících širokospektrou betalaktamázu typu ESBL, AmpC betalaktamázu a karbapenemázu. Není citlivá Pseudomonas aeruginosa a Xanthomonas maltophilia. Do spektra účinnosti nepatří mikroorganismy rodu Legionella, Chlamydie, Mycoplasma.

Klinické studie sledující terapeutický efekt Ceftarolinu, Donald Bick : Ceftarolin : A novel broad spectrum cephalosporin with expanded anti grampositive activity, dokládají zmíněné a zmiňují srovnatelnou klinickou účinnost s preparáty ze skupiny glykopeptidů s aztreonamem. Na ECCMID 2015 zazněly přednášky na tema Cefalosporiny nové generace a potvrzují přednesené v kazuistice, nahrazují kombinační terapii, např kombinace Ceftriaxon plus Linezolid, monoterapií.

Při volbě a indikaci antibiotik je nepochybně potřeba kontrolovat nejenom podrobnou kliniku, mikrobiologii a zánětlivé parametry, ale rodinnou, osobní a cestovatelskou anamnézu spolu se základními onemocněními, epidemiologickou situací a předchozí hospitalizací.

Souhrnem je potřeba říci, že mladý člověk nemocný základním onemocněním snadno podlehne infekci a i přes racionální antiinfekční léčbu někdy nedojde k uspokojivému výsledku a je důležité vědět o **rezervě v nových antiinfektivech pro šetrnou a jednoduchou léčbu s pozitivním výsledkem.**