

26. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2023

Mikrobiologická diagnostika a Antibiotic stewardship



Pořadatel

Produkce BPP s.r.o.

ve spolupráci s

Ústavem mikrobiologie LF UP v Olomouci

Organizační agentura

Produkce BPP s.r.o.

Lípa č.p. 317, 763 11 Lípa

tel.: 577 219 803

prochazka@bpp.cz

www.bpp.cz

Akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a je ohodnocena 13 kredity pro lékaře.

OBSAH

Časový harmonogram	4
Odborný program	5
Sborník přednášek	9
Možnosti a limity klinické mikrobiologie	10
Kolář M.	
Rychlá diagnostika bakteriálních infekcí a její limity	12
Lengerová M., Volfová P., Bezdíček M., Kocmanová I.	
Zkušenosti s rychlou bakteriální diagnostikou	13
Htoutou Sedláková M., Bogdanová K., Vágnerová I., Doubravská L., Kolář M.	
Specifika podávání antibiotik v intenzivní péči	15
Paterová P., Polák J., Rozsivalová P.	
Klinicko-mikrobiologická diagnostika nozokomiálních pneumonií	17
Doubravská L.	
Analýza bakteriálních původců HAP u pacientů se sekundární peritonitidou	19
Chudáček J., Horáček R., Klementová O., Stašek M., Kolcún Š., Špička P., Klos D.	
Mikrobiologická analýza bakteriálních původců HAP u pacientů se sekundární peritonitidou ...	22
Kolář M., Pudová V., Hricová K., Mlynářčík P., Chudáček J., Horáček R.	
Klostridiová kolitida z pohledu mikrobiologa	24
Krůtová M.	
Epidemie CDI u pacientů s kritickým stupněm Covid-19	25
Bogdanová K., Vágnerová I., Doubravská L., Fedor L.	
LIAISON MeMed BV	26
Bartoníková N.	
Aktuální problematika karbapenemáz	27
Hrabák J.	
Význam molekulární typizace pro surveillance producentů karbapenemáz	28
Chudějová K.	
Genetická analýza multirezistentních (MDR) kmenů <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29
Nováková K., Sukkar I., Vágnerová I., Pudová V.	
Dosavadní zkušenosti s podáním i.v. fosfomycinu	31
Ryšková L.	
Naše zkušenosti s fosfomycinem	32
Bogdanová K., Vágnerová I.	

26. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2023

Klinické zkušenosti s přípravkem ceftazidim/avibaktam	33
Vágnerová I., Bogdanová K., Blahut L.	
Novinky v diagnostice invazivních fungálních infekcí	35
Kocmanová I.	
PCR v diagnostice invazivních fungálních infekcí	36
Lengerová M.	
Novinky v dermatomykologii	37
Mallátová N.	
OPAT	39
Štefan M.	
Kvalita preskripce antibiotik u praktických lékařů a možnosti jejího ovlivnění	41
Žemličková H., Prokeš M., Wagner L., Trojánek M.	
INZERÁTY	42
POZNÁMKY	47

26. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2023

ČASOVÝ HARMONOGRAM

Čtvrtek 25. května 2023

14.00 - 16.25	příjezd, registrace a ubytování účastníků
16.30	Zahájení
16.30 - 19.10	Blok I. Současné možnosti mikrobiologické diagnostiky
20.00 - 21.00	večeře

Pátek 26. května 2023

07.00 - 08.00	snídaně
08.30 - 09.55	Blok II. Aktuální problematika CDI
09.55 - 10.10	přestávka
10.10 - 11.20	Blok III. Antimikrobiální rezistence
11.20 - 11.35	přestávka
11.35 - 13.00	Blok IV. Starší a novější antibiotika – indikace a zkušenosti
13.00 - 14.00	oběd
14.15 - 16.30	Blok V. Význam mikrobiologické diagnostiky pro Antibiotic stewardship
20.00 - 24.00	společenský večer

Sobota 27. května 2023

07.00 - 08.30	snídaně
09.00 - 10.30	Blok VI. Novinky v mykologii
10.30 - 10.40	přestávka
10.40 - 12.00	Blok VII. Komunitní infekce a léčba
12.00 - 12.05	ukončení 26. pracovního setkání
12.10 - 13.00	oběd

26. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2023

ODBORNÝ PROGRAM

Prosíme všechny přednášející o dodržení časového limitu přednášek. Děkujeme.

Čtvrtek 25. května 2023

16.30

ZAHÁJENÍ

Kolář M., Beneš J., Dlouhý P.

16.30 - 19.10

SOUČASNÉ MOŽNOSTI MIKROBIOLOGICKÉ DIAGNOSTIKY

předsedající: Kolář Milan, Paterová Pavla

I. BLOK

15'

Možnosti a limity klinické mikrobiologie

Kolář M.

20'

Rychlá diagnostika bakteriálních infekcí a její limity

Lengerová M., Volfová P., Bezdíček M., Kocmanová I.

20'

Zkušenosti s rychlou bakteriální diagnostikou

Htoutou Sedláková M., Bogdanová K., Vágnerová I., Doubravská L., Kolář M.

20'

Specifika podávání antibiotik v intenzivní péči

Paterová P., Polák J., Rozsivalová P.

20'

Klinicko-mikrobiologická diagnostika nozokomiálních pneumonií

Doubravská L.

20'

Analýza bakteriálních původců HAP u pacientů se sekundární peritonitidou

Chudáček J., Horáček R., Klementová O., Stašek M., Kolcún Š., Špička P., Klos D.

15'

Mikrobiologická analýza bakteriálních původců HAP u pacientů se sekundární peritonitidou

Kolář M., Pudová V., Hricová K., Mlynářčík P., Chudáček J., Horáček R.

30'

DISKUZE

26. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2023

Pátek 26. května 2023

08.30 - 09.55 **AKTUÁLNÍ PROBLEMATIKA CDI**
předsedající: Beneš Jiří, Krůtová Marcela

II. BLOK

- 20' **Zkušenosti s doporučeným postupem**
Beneš J.
- 15' **Klostridiová kolitida z pohledu mikrobiologa**
Krůtová M.
- 15' **Epidemie CDI u pacientů s kritickým stupněm COVID-19**
Bogdanová K., Vágnerová I., Doubravská L., Fedor L.
- 15' **LIAISON MeMed BV**
Bartoníková N.
- 20' **DISKUZE**

09.55 - 10.10 PŘESTÁVKA

10.10 - 11.20 **ANTIMIKROBIÁLNÍ REZISTENCE**
předsedající: Hrabák Jaroslav, Žemličková Helena

III. BLOK

- 20' **Aktuální problematika karbapenemáz**
Hrabák J.
- 15' **Význam molekulární typizace pro surveillance producentů karbapenemáz**
Chudějová K.
- 15' **Genetická analýza multirezistentních (MDR) kmenů *Pseudomonas aeruginosa***
Nováková K., Sukkar I., Vágnerová I., Pudová V.
- 20' **DISKUZE**

11.20 - 11.35 PŘESTÁVKA

11.35 - 13.00 **STARŠÍ A NOVĚJŠÍ ANTIBIOTIKA – INDIKACE A ZKUŠENOSTI**
předsedající: Beneš Jiří, Bogdanová Kateřina

IV. BLOK

- 15' **Dosavadní zkušenosti s podáním i.v. fosfomycinu**
Ryšková L.
- 15' **Naše zkušenosti s fosfomycinem**
Bogdanová K., Vágnerová I.
- 15' **Chloramfenikol**
Beneš J., Džupová O.
- 15' **Klinické zkušenosti s přípravkem ceftazidim/avibaktam**
Vágnerová I., Bogdanová K., Blahut L.
- 25' **DISKUZE**

13.00 - 14.00 OBĚD

14.15 - 16.30 **VÝZNAM MIKROBIOLOGICKÉ DIAGNOSTIKY PRO ANTIBIOTIC STEWARDSHIP**
Řízená diskuze u kulatého stolu: Beneš Jiří, Dlouhý Pavel, Kolář Milan (Praha, Ústí nad Labem, Olomouc)

V.

26. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2023

Sobota 27. května 2023

09.00 - 10.30

NOVINKY V MYKOLOGII

předsedající: Mallátová Nad'a, Haber Jan

VI. BLOK

- 15' **Novinky v diagnostice invazivních fungálních infekcí**
Kocmanová I.
- 15' **PCR v diagnostice invazivních fungálních infekcí**
Lengerová M.
- 15' **Novinky v léčbě invazivních fungálních infekcí**
Haber J.
- 15' **Novinky v dermatomykologii**
Mallátová N.
- 30' **DISKUZE**

10.30 - 10.40

PŘESTÁVKA

10.40 - 12.00

KOMUNITNÍ INFEKCE A LÉČBA

předsedající: Dlouhý Pavel, Štefan Marek

VII. BLOK

- 15' **Co dělat když nejsou antibiotika**
Dlouhý P.
- 15' **OPAT**
Štefan M.
- 15' **Kvalita preskripce antibiotik u praktických lékařů a možnosti jejího ovlivnění**
Žemličková H., Prokeš M., Wagner L., Trojánek M.
- 15' ***Streptococcus pyogenes* na Dětském oddělení**
Smrčka V., Šús D., Švepeš A.
- 20' **DISKUZE**

12.00 - 12.05

Ukončení 26. ročníku pracovního setkání „Antibiotická politika“

12.10 - 13.00

Oběd

26. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2023

KONTAKTY

Garanti odborného programu

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.	585 632 407 585 632 402 kolar@fnol.cz	LF UP v Olomouci Ústav mikrobiologie Hněvotínská 3 775 15 Olomouc
prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.	266 082 708 266 082 707 benes.infekce@seznam.cz	FN Bulovka Infekční klinika Budínova 2 180 81 Praha 8
MUDr. Pavel Dlouhý	477 112 603 pavel.dlouhy@mnul.cz	Masarykova nemocnice Infekční oddělení Na Kabátě 285 401 13 Ústí nad Labem

Organizační produkce setkání

Bořek Procházka	577 219 803 603 209 877 prochazka@bpp.cz	Produkce BPP s.r.o. Lípa č.p. 317 763 11 Lípa
-----------------	--	---

Kontakt do hotelu

Horský hotel Soláň	571 480 100 recepce@hotelsolan.cz www.hotelsolan.cz	Horský hotel Soláň Bzové 339 756 05 Karolinka
--------------------	---	---

Mikrobiologická diagnostika a Antibiotic stewardship

SBORNÍK PŘEDNÁŠEK

Pořadatel

Produkce BPP s.r.o.

ve spolupráci s

Ústavem mikrobiologie LF UP v Olomouci

Organizační agentura

Produkce BPP s.r.o.

Lípa č.p. 317, 763 11 Lípa
tel.: 577 219 803, prochazka@bpp.cz
www.bpp.cz

MOŽNOSTI A LIMITY KLINICKÉ MIKROBIOLOGIE

Kolář Milan

Ústav mikrobiologie LF UP

K hlavním problémům současné medicíny patří a stále patřit budou infekční onemocnění. Tato skutečnost byla jednoznačně potvrzena světovou pandemií Covid-19. Je však nutné zdůraznit, že vedle onemocnění Covid-19 je velká řada dalších infekcí, které rovněž představují pro jednotlivé pacienty i lidskou společnost značné nebezpečí. V souvislosti s infekčními onemocněními je zřejmá zásadní role klinické mikrobiologie. Klinickou mikrobiologii je nutné chápat jako základní lékařskou specializaci se zaměřením na konkrétního pacienta, diagnostiku infekčního onemocnění a určení příslušných vlastností etiologického agens (například v případě bakterií jejich citlivosti/rezistence k antibiotikům). Uvedené skutečnosti jsou základním předpokladem pro prevenci i úspěšnou léčbu v případě nemoci. Hlavním cílem klinické mikrobiologie je stanovení etiologických agens infekčních onemocnění, resp. potvrzení či vyloučení onemocnění vyvolaných mikroorganismy, tedy viry, bakteriemi, kvasinkami, plísněmi, prvoky či červy. Je však nutné poukázat, že cílem není jen vlastní izolace a identifikace příslušného mikroorganismu, ale současně jeho správná interpretace ve vztahu k nemoci u konkrétního pacienta. Správné mikrobiologické vyšetření a jeho adekvátní interpretace vedou k přesné diagnóze a vhodnému výběru léčby konkrétního pacienta. Je vhodné zdůraznit, že klinická mikrobiologie umožňuje:

- určení či potvrzení správné klinické diagnózy,
- zvolení vhodné terapie, včetně antibiotické léčby,
- zkrácení délky léčby, především antibiotické,
- deeskalaci širokospektré antibiotické léčby na aplikaci antibiotik s užším spektrem účinku,
- přechod z parenterální antibioterapie na perorální,
- včasnou detekci multirezistentních (MDR) bakteriálních patogenů a zvýšení efektivity hygienicko-epidemiologických režimů,
- redukci rozvoje antimikrobiální rezistence (AMR),
- redukci celkových finančních nákladů na léčbu,
- zlepšení výsledku léčby pacienta a zkrácení délky hospitalizace.

Další, neméně významnou, roli klinické mikrobiologie lze spatřovat v rámci celé lidské společnosti. Konkrétně se jedná o sledování nejvýznamnějších bakteriálních, mykotických, virových a parazitárních původců infekčních onemocnění, stanovení nejčastějších vyvolatelů definovaných infekcí a jejich vlastností. Klasickým příkladem je analýza vývoje rezistence bakterií k antibiotikům s cílem zachovat účinnost antibakteriálních přípravků a tím schopnost léčit bakteriální infekce.

Důležitým pojmem souvisejícím s klinickou mikrobiologií je diagnostický stewardship, který lze definovat jako soubor opatření vedoucích k racionální indikaci, správné realizaci a adekvátní interpretaci výsledků mikrobiologických vyšetření (1,2). Diagnostický stewardship zahrnuje tři fáze, a to preanalytickou (odebrání správného klinického vzorku a odpovídající transport do mikrobiologické laboratoře), analytickou (správné provedení mikrobiologického vyšetření) a postanalytickou (adekvátní interpretace mikrobiologických výsledků). Aplikace diagnostického stewardshipu může významně zkvalitnit diagnostiku infekčního onemocnění. Současně zlepšuje využívání zdrojů a zkvalitňuje údaje pro monitorovací programy, například sledování nejvýznamnějších bakteriálních původců infekcí a jejich AMR. Jednotlivé součásti diagnostického stewardshipu lze definovat následovně:

- správný výběr klinického materiálu k mikrobiologickému vyšetření,
- správné skladování a transport klinických vzorků do laboratoře,
- správné označení a zpracování klinických materiálů,
- správná volba mikrobiologických vyšetření (kultivace, PCR, sérologie, atd.), posouzení jejich výhod i nevýhod v kontextu klinických informací u konkrétního pacienta,

- posouzení schopnosti daného testu / mikrobiologického vyšetření identifikovat onemocnění, resp. potvrdit či vyloučit infekci,
- správné provedení mikrobiologických vyšetření,
- správná interpretace a adekvátní předávání výsledků, včetně okamžitého informování o kritických výsledcích, například v případě pozitivních hemokultur či likvorů.

Nedílnou součástí léčby bakteriálních infekcí je aplikace antibiotik, jejichž účinnost je však stále více limitována stoupající odolností patogenních bakterií, což výrazně zvyšuje pravděpodobnost selhání antibioterapie a s tím související morbiditu i mortalitu pacientů (3). Možným řešením tohoto problému je aplikace tzv. antibiotického stewardshipu. Tento termín lze definovat jako soubor opatření vedoucích k racionální antibiotické léčbě založené na adekvátním výběru antibakteriálních léčiv, odpovídající délce jejich aplikace a současně vhodném způsobu podání (4,5). Primárním cílem je zabezpečit, aby každý pacient dostal adekvátní antibiotickou léčbu, tedy správné konkrétní antibiotikum, ve vhodné dávce, časování a celkové době aplikace a současně redukce možných nežádoucích účinků. Sekundárním cílem je omezit rozvoj AMR a riziko kolonizace pacienta MDR bakteriemi, zkrátit délku hospitalizace a snížit celkové finanční náklady na léčbu. Systém antibiotického stewardshipu je velmi komplexní a obsahuje celou řadu jednotlivých programů a činností, které lze stručně charakterizovat následujícím přehledem:

- adekvátní identifikace bakteriálních patogenů, resp. správná interpretace mikrobiologických výsledků,
- hodnocení frekvence bakteriálních původců u jednotlivých infekcí či infekčních komplikací,
- analýza AMR podle všech nutných kritérií a za definovaných pravidel,
- analýza cest a šíření MDR bakterií za využití moderních molekulárně-genetických metodik,
- tvorba lokálních a celostátních doporučených postupů pro iniciační antibiotickou léčbu,
- realizace antibiotické léčby na základě klinického stavu pacienta, mikrobiologických výsledků a vývoje příslušných zánětlivých markerů,
- aplikace farmakokinetických/farmakodynamických parametrů a personifikovaného přístupu k pacientovi,
- adekvátní antibiotická profylaxe,
- hodnocení spotřeby antibiotik podle všech nutných kritérií, realizace antibiotických konzilií a schvalování vázaných antibiotik v rámci činnosti antibiotických středisek,
- zabezpečení adekvátního týmu a reálné spolupráce všech příslušných lékařských specializací,
- vzdělávání odborníků v problematice AMR i antibiotické léčby a současně informování laické veřejnosti o této problematice.

Podpořeno projekty MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) a IGA LF 2023_012.

Literatura

1. Patel R, Fang FC. Diagnostic stewardship: opportunity for a laboratory–infectious diseases partnership. Clin Inf Dis 2018, 67:799-801.
2. Curren EJ, Lutgring JD, Kabbani S, et al. Advancing diagnostic stewardship for healthcare-associated infections, antibiotic resistance, and sepsis. Clin Inf Dis 2022, 74:723-728.
3. Kolář M. Bacterial infections, antimicrobial resistance and antibiotic therapy. Life 2022, 12:468.
4. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, et al. What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect 2017, 23:793-798.
5. Srinivasan A. Antibiotic stewardship: Why we must, how we can. Cleve Clin J Med 2017, 84:673-679.

RYCHLÁ DIAGNOSTIKA BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ A JEJÍ LIMITY

Lengerová Martina¹⁾

Volfová P.¹⁾, Bezdíček M.¹⁾, Kocmanová I.²⁾

1) Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

2) Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Brno

Současné metody pro diagnostiku bakteriálních infekcí jsou dominantně založeny na kultivaci mikroorganismů z klinických vzorků. Tento přístup je však relativně pomalý a pracný a metody založené na kultivaci mají řadou preanalytických omezení, která mohou ovlivnit výsledek - např. nedostatečný objem vzorku a předchozí podání antibiotik. Existuje také mnoho patogenů, jejichž kultivace ve standardních automatizovaných systémech může být náročná. Vzhledem k nutnosti omezit nadměrné užívání antibiotik naléhavě potřebujeme diagnostické strategie, které mohou pomoci spolehlivě vyloučit přítomnost infekce a definovat neinfekční zánětlivé stavy, pro které nejsou antibiotika vyžadována.

V posledních letech se objevily nové rychlé diagnostické testy, které jsou schopny poskytnout identifikaci patogenu a profil rezistence v krátkém čase. Jsou nejčastěji založeny na detekci mikrobiální DNA v klinických vzorcích. K dispozici jsou už zcela automatizované systémy, které extrakci, amplifikaci a detekci v uzavřeném systému a vyžadují minimum laboratorních sil. Diagnostické testy jsou v nich často sdruženy a umožňují detekci celého spektra nejčastějších původců konkrétní infekce. Jejich potenciál pro zlepšení léčby pacientů je velmi slibný, zatím však chybí větší studie, které by potvrdily skutečný klinický dopad jejich použití.

Nejnovější technologií, která může znamenat skutečný přelom v diagnostice je použití sekvenování nové generace (NGS, z angl. Next Generation Sequencing). Jedná se o všestrannou technologii použitelnou pro detekci na virů, bakterií, hub i parazitů. Přestože NGS má obrovský příslib zůstává mnoho výzev, včetně automatizace, standardizace protokolů a bioinformatického zpracování dat, zlepšování referenčních databází, snižování finančních nákladů a doby odezvy. To vše je nezbytné pro široké přijetí NGS v laboratořích klinické mikrobiologie.

Cílem sdělení je popsat a zhodnotit současný stav techniky, stejně jako nové a vznikající technologie.

ZKUŠENOSTI S RYCHLOU BAKTERIÁLNÍ DIAGNOSTIKOU

Htoutou Sedláková Miroslava¹⁾

Bogdanová K.¹⁾, Vágnerová I.¹⁾, Doubravská L.²⁾, Kolář M.¹⁾

1) Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP

2) Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FNOL a LF UP

Průkaz původce v hemokultuře je jedno z nejdůležitějších, ale zároveň nejdelších vyšetření v diagnostice bakteriálních infekcí. Klasická cesta hemokultivace za použití automatizovaných přístrojů, identifikace z 24hodinové kultury a stanovení kvantitativní citlivosti k antibiotikům trvá minimálně 48 hodin. V posledních letech byly vyvinuty nové metody, zajišťující identifikaci původce, detekující geny rezistence pomocí amplifikačních technik a stanovující citlivost/rezistenci k antibiotikům přímo z pozitivních hemokultivačních lahvíček.

Na Ústavu mikrobiologie Fakultní nemocnice Olomouc byl v roce 2020 zaveden algoritmus vyšetření hemokultur zahrnující modifikovanou „in-house“ metodu přímé detekce původců z hemokultur pomocí MALDI-TOF MS, detekci genů rezistence (*mecA*, *mecC*, *vanA*, *vanB*, geny pro beta-laktamázy skupin CTX-M-1 a CTX-M-9 a geny pro karbapenemázy KPC, NDM, OXA-48, OXA-181 a VIM) technikou LAMP u pacientů v intenzivní péči a rychlé stanovení citlivosti/rezistence pomocí metody RAST dle EUCAST (1).

Námi používaná „in-house“ metoda přímé identifikace je velmi snadná, rychlá a levná ve srovnání s ostatními „in-house“ metodami, nebo dokonce s komerční sadou MALDI SepsiTyper Kit od Bruker Daltonics. Metoda se skládá ze 4 kroků odstředění a 5 kroků pipetování a trvá 20-40 minut v závislosti na počtu testovaných hemokultur. 6 ml obsahu pozitivní hemokultivační lahvičky se centrifuguje 5 minut při 1500 otáček. 1400 µl supernatantu se přepipetuje do malé zkumavky a zcentrifuguje 1 minutu při 12 000 otáček. Po slití supernatantu se ke zbylé peletě připipetuje 300 µl destilované sterilní vody a 900 µl etanolu a resuspenduje do zákalu. Zcentrifuguje se opět 1 minutu při 12 000 otáček. Po vylití supernatantu se ke zbylé peletě připipetuje 5 µl kyseliny mravenčí a 5 µl acetonitrilu a zcentrifuguje se opět 1 minutu při 12 000 otáček. 1 µl supernatantu se nanese na MALDI destičku, nechá zaschnout, pak se překryje 1 µl matrice, nechá zaschnout a provede se standardní postup identifikace v přístroji MALDI-TOF MS.

Senzitivita a specifita této metody je srovnatelná s jinými „in-house“ metodami (2-4). Ze 150 hodnocených pozitivních hemokultur byla identifikace touto metodou úspěšná v 77 % (115 hemokultur). Správná byla na úrovni rodu ve 100 %, na úrovni druhu v 97 % (*Enterobacter cloacae* – *Enterobacter bugandensis*, *Klebsiella variicola* – *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus hominis* – *Staphylococcus cohnii*). Identifikace byla úspěšnější v aerobních a dětských lahvíčkách (83 %, resp. 84 %) než v anaerobních (64 %). V případě polymikrobiálních hemokultur nebyla přímá identifikace úspěšná u 4 z 15 lahvíček, ale v 11 případech byl správně identifikován alespoň jeden druh.

Přímá identifikace původců z hemokultur (provedená jakoukoli metodou) je nenahraditelné doplnění standardního hemokultivačního vyšetření. Díky tomu je identifikace provedena až o 24 hodin dříve a mohou být indikována nejen další vyšetření, jako detekce genů rezistence nebo rychlé stanovení antibiogramu, ale také změna neadekvátní antibiotické terapie na adekvátní. V příspěvku budou diskutovány další moderní metody rychlé diagnostiky.

Literatura

1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Methodology - EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) directly from positive blood culture bottles. Version 1.1stMay 2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/RAST/EUCAST_RAST_methodology_v1.1_Final.pdf

2. La Scola B, Raoult D. Direct Identification of Bacteria in Positive Blood Culture Bottles by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation Time-of-Flight Mass Spectrometry. *PLoS One*. 2009;4(11):e8041.
3. Juiz P, Almela M, Melción C et al. A comparative study of two different methods of sample preparation for positive blood cultures for the rapid identification of bacteria using MALDI-TOF MS. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011;31(7):1353-1358.
4. Azrad M, Keness Y, Nitzan O et al. Cheap and rapid in-house method for direct identification of positive blood cultures by MALDI-TOF MS technology. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1).
5. Ferreira L, Sánchez-Juanes F, Muñoz-Bellido J, González-Buitrago J. Rapid method for direct identification of bacteria in urine and blood culture samples by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: intact cell vs. extraction method. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(7):1007-1012.

Podpořeno projekty: MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892), AZV NU22-B-112 a IGA_LF_2023_012.

SPECIFIKA PODÁVÁNÍ ANTIBIOTIK V INTENZIVNÍ PÉČI

Paterová Pavla¹⁾

Polák J.²⁾, Rozsivalová P.³⁾

1) ÚKM FN a LF UK v Hradci Králové

2) KARIM FN a LF UK v Hradci Králové

3) Oddělení klinické farmacie FN Hradec Králové

Klíčové doporučení managementu sepse, vycházející z kampaně Surviving Sepsis, je podání antibiotika do 1 hodiny od zjištění sepse. Aby však byla léčba účinná, je třeba učinit několik závažných rozhodnutí: zvolit vhodné antibiotikum a také vhodnou dávku správným způsobem, aby byla zajištěna dostatečně účinná koncentrace antibiotika v místě infekce. V úvodní fázi je pacientovi podáno empiricky zvolené antibiotikum, ve výběru správného antibiotika může být pomoci také rychlá mikrobiologická diagnostika. Výsledek antibiotické léčby však může být ovlivněn dalšími faktory, z nichž jsou některé specifické právě pro intenzivní péči.

V intenzivní péči jsou často hospitalizováni pacienti v sepsi a v septickém šoku, a právě ti jsou **ve vysokém riziku špatného dávkování antibiotik**. Podíl zvýšeného distribučního objemu, zvýšené nebo snížené clearance může významně změnit farmakokinetiku antibiotika. K tomu může přispívat i infekce patogenem s vyšší MIC, který zvyšuje riziko poddávkování a nedostatečného účinku antibiotika. Podle fyzikálně-chemických vlastností jsou antibiotika kategorizována do dvou velkých skupin: hydrofilní a lipofilní. Skupina hydrofilních antibiotik, kam se zařazují β -laktamová antibiotika, aminoglykosidy, glykopeptidy, je nejvíce ohrožena zvýšením distribučního objemu u pacientů v sepsi. Poddávkování těchto antibiotik je možno v úvodní fázi zabránit **podáním nasycovací dávky**. Do skupiny, u které je doporučováno podání vysoké nasycovací dávky, je zařazován také kolistin, daptomycin, metronidazol a linezolid. Naopak distribuční objem lipofilních antibiotik (makrolidy a linkosamidy, fluorochinolony) není významně ovlivněn.

Mnoho studií se v poslední době věnuje **prodlouženému a kontinuálnímu podávání antibiotik**. Tato doporučení vycházejí z PK/PD principů účinku antibiotik a z laboratorních testování, avšak jen málo prací potvrdilo vliv prodlouženého podání antibiotik na výsledek terapie a mortalitu [1].

Udržení dostatečných hladin antibiotik může být ovlivněno renální clearance. Málo viditelným problémem může být **augmentovaná renální clearance** na počátku infekce, která se vyskytuje častěji u mladších pacientů. Nejvíce ohroženi poddávkováním jsou pacienti s $CLCr > 130$ mL/min, u nichž je vhodné navýšit nejen úvodní, ale i udržovací dávku antibiotika [2]. U části pacientů v intenzivní péči je naopak nezbytné zavést **kontinuální venovenózní hemodialýzu** (CVVHD, CRRT), která může významně ovlivnit hladinu převážně antibiotik s malou molekulou (β -laktamy, aminoglykosidy). V recentní literatuře se doporučuje také navýšení dávek kolistinu [3]. Málo zmiňovaným, ale častým problémem může být ukončení CVVHD a zavedení intermitentní hemodialýzy (IHD), kdy je nezbytné dávkování upravit na změněné podmínky clearance, abychom se vyhnuli možným toxickým účinkům vysokých sérových koncentrací některých antibiotik.

Problematika **terapeutického monitorování léčiv** (TDM) se ve oblasti antibiotik rozvíjí rychlým tempem. Vedle standardního testování aminoglykosidů a vankomycinu je v současné době velmi diskutována možnost TDM i u dalších antibiotik: linezolid, kolistin, daptomycin, β -laktamová antibiotika. Některá doporučení vyžadují používání složitějších PK/PD parametrů s nutností zapojení klinického farmakologa nebo farmaceuta.

Samostatným problémem je **podávání kombinací antibiotik**. Je dobré připomenout, že některá antibiotika není vhodné podávat současně pro inkompatibilitu nebo dokonce možnost inaktivace. Protože v intenzivní

péči jsou často požívány venózní katetry s několika cestami, mohou se taková antibiotika inaktivovat i ve venózním oběhu. Nejčastěji je zmiňována inaktivace aminoglykosidů β -laktamovými antibiotiky, pokud jsou podávány současně. Pro správné pořadí podávání těchto antibiotik není v literatuře jasný konsensus, avšak vzhledem k délce infúze aminoglykosidu (30-60) minut a pravděpodobnému prolongovanému podání β -laktamového antibiotika je vhodné podat aminoglykosidy jako první.

V intenzivní péči je možné použít v léčbě plicních infekcí antibiotika také v **inhalační formě**. Pro tyto účely je k dispozici několik typů nebulizačních přístrojů. Z antibiotik se k nebulizacím nejvíce používá kolistin a amikacin. Účinnost inhalačního podání v léčbě pneumonie spojené s umělou plicní ventilací byla vyhodnocena jako inferiorní v porovnání s intravenózním podáním antibiotik [1] a v současné době je v intenzivní péči používána současně s intravenózní antibiotickou terapií v léčbě pneumonií způsobených multirezistentními bakteriemi.

Důležitým úkolem klinického mikrobiologa v týmu jednotky intenzivní péče je opakované připomínání **deeskalace úvodní antibiotické terapie** a podání cílené antibiotické terapie, ačkoliv může takový rozhovor připomínat mezistátní diplomatické jednání.

Literatura

1. Póvoa P, Moniz P, Pereira JG, Coelho L. Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. *Microorganisms*. 2021 Jun 28;9(7):1401. doi: 10.3390/microorganisms9071401. PMID: 34203510; PMCID: PMC8305961.
2. Udy A.A., Dulhunty J.M et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving beta-lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: A nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2017;49:624–630. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.12.022.
3. Nation RL, Garonzik SM, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 1;64(5):565-571. doi: 10.1093/cid/ciw839. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28011614; PMCID: PMC5850520.

KLINICKO-MIKROBIOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA NOZOKOMIÁLNÍCH PNEUMONIÍ

Doubrovská Lenka

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Olomouc a LF UP

Krátce poté, co se začátkem roku 2020 rozběhla celosvětová pandemie způsobená virem SARS-CoV-2, bylo zřejmé, že se na poli závažných respiračních virových infekcí objevil nový významný hráč. Covid-19 poslal na jednotky intenzivní péče nebývalý počet lidí, z nichž řada skončila na umělé plicní ventilaci. V té době vyvstalo mnoho důležitých otázek, z nichž mnohé jsme již zodpověděli. Jednou z těch, které zbývá objasnit, je význam komplikujících bakteriálních infekcí, které mohou Covid-19 provázet, stejně, jako to známe u dalších virových onemocnění. Dle většiny literárních zdrojů je míra incidence bakteriální komunitní pneumonie (CAP) i nozokomiální pneumonie (HAP) u Covid-19 nižší, než bylo původně předpokládáno. V populaci pacientů s kovidovou pneumonií na jednotkách intenzivní péče se udává výskyt bakteriální CAP okolo 15 %. U kriticky nemocných pacientů je významně zvýšené i riziko rozvoje HAP, které zde dostupných zdrojů tvoří 20-30 %, především u ventilovaných pacientů.

SARS-CoV-2 může způsobit široké spektrum klinických příznaků s různým stupněm závažnosti onemocnění, od velmi mírných příznaků infekce horních cest dýchacích až po život ohrožující zápal plic s obrazem syndromu respirační tísně dospělých (ARDS). Diagnostikovat komunitní (CAP) i nozokomiální (HAP) bakteriální pneumonii v terénu plíce postižené Covid-19 se ukázalo jako velmi náročné, zejména u pacientů s těžkým až kritickým průběhem nemoci. Klasická diagnostická kritéria (klinické příznaky, radiologický nález, celkové a laboratorní známky infekce/zánětu, mikrobiologický nález) se u pacientů s hypoxemickým selháním ukázala obtížně aplikovatelná. Těžce probíhající kovidová pneumonie je iniciálně často spojena s vysokou hladinou zánětlivých markerů, především CRP. Má sice typický rozsáhlý radiologický nález obvykle bilaterálních infiltrací a nodulací, někdy až opacit mléčného skla, avšak v tomto terénu nelze bakteriální afekci spolehlivě rozlišit. Při klinickém vyšetření může napovědět výraznější poslechový nález, produkce hnisavého sputa a někdy i pleurální bolest.

Při podezření na rozvoj sekundární HAP je velice důležité denní klinické zhodnocení. Musíme se opřít o celkový stav a fyzikální vyšetření pacienta. V některých případech již radiologický obraz může dokumentovat přítomnost bakteriální superinfekce, avšak není to pravidlem. Význam laboratorních markerů je stejně jako u CAP nadále živě diskutován. Zdá se, že má význam sledovat dynamiku zánětlivých markerů, kdy po několika dnech klesání dojde u rozvíjející se HAP k jejich opětovnému nárůstu.

Cíl

V souboru pacientů přijatých do 48 hodin od příchodu do nemocnice na JIRP KARIM FNOL s kritickým stupněm Covid-19 zjistit, zda rozvoj bakteriální CAP a HAP prodloužil dobu hospitalizace a zvýšil mortalitu. Dále nás zajímalo, jaká byla citlivost vybraných klinických, laboratorních a zobrazovacích metod při diagnostice.

Metodika

Retrospektivní sběr základních demografických údajů, komorbidit a hodnot markerů zánětu, fyzikálních, rentgenologických a mikrobiologických nálezů pacientů hospitalizovaných na JIRP KARIM v období 1.11.2020 až 31.12.2022. Identifikace pacientů s bakteriální CAP, HAP, další infekcí a porovnání výsledků těchto skupin se souborem bez superinfekce. Dále jsme zjišťovali délku hospitalizace a mortalitu v definovaných skupinách pacientů.

Výsledky

Hodnocený soubor tvoří 171 pacientů. Průměrný věk souboru je 63 let, muži tvoří 61,4 %. Průměrné APACHE II skóre je 14 bodů a průměrný body mass index 33,3 bodů. 30,2 % pacientů mělo při přijetí prokalcitonin nad 1,0 ng/ml a zároveň neměli známky jiné než plicní infekce. 30 % z nich mělo při přijetí známky sepse či septického šoku. U 18 % pacientů s CAP jsme nebyli schopni určit etiologické agens. 45,6 % pacientů mělo klinické a mikrobiologické známky HAP. Pouze 21 % pacientů během hospitalizace neprodělalo žádnou bakteriální infekci. Naopak 35,7 % pacientů prodělalo jinou infekci (někteří měli zároveň HAP, CAP nebo i obojí), nejčastěji je jednalo o klostridiovou kolitidu. Pouze CAP mělo 14 % a izolovanou HAP 19,2 % pacientů.

Průměrná mortalita v celém souboru byla 44 %. Úmrtnost u pacientů, kteří měli pouze známky CAP byla 41 %, úmrtnost pacientů se známkami HAP byla 57 %. Při kombinaci CAP a HAP se zvedla mortalita na 69 %. Naproti tomu ve skupině bez další bakteriální infekce přežilo 89 % nemocných.

Průměrná délka hospitalizace pro celý soubor byla 13 dní. Pacienti, kteří prodělali kromě Covid-19 ještě bakteriální CAP, měli průměrnou délku hospitalizace 11,7 dne; pacienti s HAP 15,4 dne; pacienti s CAP+ HAP 15 dní; pacienti s CAP, HAP a další infekcí 17,9 dne. Pacienti bez přidružené bakteriální infekce 9,5 dne. Další výsledky budou prezentovány na konferenci.

Závěr

Výskyt bakteriální infekce u pacientů s kritickým covid-19 významně ovlivnila jejich mortalitu. U pacientů s CAP byla mortalita 4x vyšší, u pacientů s HAP dokonce 5,7 x vyšší než u nemocných bez přidružené bakteriální infekce. Délka hospitalizace byla výrazně prodloužena především u pacientů s HAP. Nejdelší dobu hospitalizace měli ti pacienti, kteří během pobytu na naší jednotce prodělali CAP, HAP a zároveň měli známky další mimoplicní infekce. Náš soubor je tvořen homogenní skupinou pacientů s kritickým stupněm Covid-19 a vstupně splňujícím kritéria ARDS. V této skupině je riziko CAP a HAP výrazně vyšší oproti pacientům s mírnějším průběhem nemoci.

Podpořeno projekty: MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) a AZV NU22-B-112.

ANALÝZA BAKTERIÁLNÍCH PŮVODCŮ HAP U PACIENTŮ SE SEKUNDÁRNÍ PERITONITIDOU

Chudáček Josef¹⁾, Horáček Rostislav²⁾

Klementová O.²⁾, Stašek M.¹⁾, Kolcún Š.¹⁾, Špička P.¹⁾, Klos D.¹⁾

1) I. chirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

2) Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Olomouc

Úvod

Zánět pobřišnice, peritonitida, je náhlá příhoda břišní s vysokou úmrtností. Dle původce ji pak dělíme na septickou (infekční) a na aseptickou (chemickou). U septické peritonitidy dochází k podráždění peritonea zánětem vyvolaným bakteriemi a jejich působky. U chemické peritonitidy jsou často příčinou moč, žluč či sterilní sekrety z horních partií GIT.

Dle rozsahu postižení dutiny břišní dělíme peritonitidy na ohraničené - cirkumskriptní a difuzní. Dle etiologie vzniku a průběhu pak rozlišujeme peritonitidy primární, sekundární a terciální. Primární peritonitida je vzácné onemocnění dutiny břišní vzniklé hematogenním rozsevem nejčastěji streptokoků, staphylokoků, pneumokoků, gonokoků či mykobakterií u TBC.

Zdáleka nejčastější typ peritonitid, až 90%, je sekundárních. Ty vznikají při perforaci jiného dutého orgánu dutiny břišní, zejména při perforaci tlustého střeva, infikovaného žlučníku nebo po zinfikování různých, původně sterilních výpotků či hematomů. Hlavní v léčbě jsou časně nasazená antibiotika.

Avšak v sanaci sekundární peritonitidy je stěžejní chirurgická intervence s ošetřením zdroje peritonitidy, s dekontaminací dutiny břišní. Širokospektrá ATB jsou nasazena před či peroperačně a antibioterapie je pak změněna dle výsledků kultivace na sále odebrané. Pooperační komplexní léčba je vedena na jednotce intenzivní péče (ICU).

Navzdory rychlému pokroku nových chirurgických technik, jako je podtlaková vakuová terapie (NPWT), navzdory cílené antimikrobiální terapii a rozvoji intenzivní péče, je léčba peritonitidy svízelná s nepříznivými výsledky. Vysoká je mortalita, která se stále pohybuje mezi 20- 50%.

Samotná hospitalizace na ICU ohrožuje nemocné vážnými infekčními komplikacemi, které rapidně zhoršují letalitu. Jednou z nejhorších komplikací je „hospital acquired pneumonia“ (HAP). Jedná se o těžký zápal plic definovaný klinickými symptomy a verifikovaný novou plicní infiltrací na RTG snímku či CT plic, který vzniká nejdříve 48 hod. od přijetí do nemocnice (nebo nejpozději do 14 dnů od dimise). HAP tvoří 10- 47% nozokomiálních nákaz s udávanou mortalitou 20- 60%.

HAP lze dále rozdělit na časnou, která vzniká v rozmezí 48- 96 hodin, a pozdní s rozvojem od 5. dne po přijetí do nemocnice. Podtypem HAP je i „ventilator-associated pneumonia“ (VAP), která je přítomna u nemocných s nutností umělé plicní ventilace.

V etiopatogenezi HAP se uplatňuje široké spektrum multiresistentních bakteriálních patogenů. Z enterobakterií je nejčastější *Klebsiella pneumoniae*, dále pak *Pseudomonas aeruginosa*, dále se uplatňují *enterokoky*, *stafylokoky* (*Staphylococcus aureus* či *koaguláza-negativní stafylokoky*) a *viridující streptokoky*. Zdrojem těchto bakterií bývá často horní část gastrointestinálního traktu, kdy pneumonie může vzniknout i následkem regurgitace žaludečního obsahu a následné mikroaspirace.

Metody

V souboru 274 pacientů akutně operovaných na I. chirurgické klinice FNOL pro sekundární difuzní peritonitidu jsme cíleně pátrali po pacientech s HAP. Sledovali jsme u nich výskyt:

- respiračních potíží vzniklých 48 a více hodin od přijetí, - febrilií > 38°C, - hnisavého endosekretu,
- leukocytózy > 12x10³/mm³ nebo leukopénie < 4x10³/mm³, případně- nový poslechový nález na plicích.

Tíži respirační insuficience jsme hodnotili pomocí oxygenačního indexu PaO_2/FiO_2 (Horowitz skóre), kdy signifikantní byl Horowitz < 300 mmHg. Všichni studovaní měli na provedeném RTG či CT hrudníku přesvědčivé známky nové plicní infiltrace. A všichni byli hodnoceni dle skórovacích systémů pro difúzní peritonitidy, qSOFA (sepsis- related organ failure assessment)

Výsledky

celkem bylo v období leden 2015 – prosinec 2019 operováno 274 pacientů se sekundární difúzní peritonitidou. U **40 nemocných (tj. 14,6%)** se vyvinula HAP, **234 nemocných (tj. 85,4%)** bylo bez HAP. Všichni naši pacienti s HAP byli na ICU uměle plicně ventilováni > 48 hodin, takže všichni s HAP patřili do podskupiny VAP. Průměrný věk u nemocných s HAP byl 68 let, bez HAP 64 let. Nejčastější příčina byla u obou skupin perforace sestupného tračníku, u skupiny s HAP tvořila 32,5% a skupiny bez HAP 27,7%. Nejčastěji byl u obou skupin proveden primární uzávěr dutiny břišní s pasivní drenáží. Převažoval purulentní typ výpotku, u skupiny s HAP dosahoval 50%, u skupiny bez HAP 60,7%. Statisticky významný rozdíl byl v klinickém skóre qSOFA, pacienti s HAP měli vyšší hodnoty (medián = 1), pacienti bez HAP měli medián = 0, ($p = 0,021$). Další statisticky významné rozdíly mezi skupinami byly zjištěny v mortalitě. Ve skupině s HAP zemřelo do 30ti dní 17 pacientů (tj. 42,5%) versus 30ti denní mortalita bez HAP byla 45 pacientů (tj. 19,2%), ($p = 0,002$); hodnoty 90ti denní mortality byly 21 (52,5%) vs. 55 (23,5%), ($p = 0,0004$). Celková mortalita bez ohledu na HAP byla v případě 30ti denní 22,6%, u 90 denní dosáhla hodnoty 27,7%. Viz tabulka 1.

Tabulka 1: Demografické a klinické znaky u pacientů s peritonitidou

Variable	pacienti HAP (n = 40)	pacienti bez HAP (n = 234)	Pvalue
věk (mean years ± SD)	63,9±18,2	61,6±16,4	0,191
pohlaví male [n(%)]	25 (62,5)	129 (55,1)	0,491
komorbidity [n(%)]			
DM	8 (20,0)	46 (19,7)	1,000
HN	27 (67,5)	126 (53,8)	0,123
malignita	17 (42,5)	88 (37,6)	0,599
chronické renální onemocnění	1 (2,5)	26 (11,1)	0,146
onemocnění jater	6 (15,0)	15 (6,4)	0,098
plicní onemocnění	14 (35,0)	50 (21,4)	0,070
dvě a více závažná onemocnění	29 (72,5)	140 (59,8)	0,159
typ peritonitidy dle etiologie [n(%)]			0,971
1. pravé kolon	5 (12,5)	35 (15,0)	
2. levé kolon	13 (32,5)	65 (27,7)	
3. rektum	3 (7,5)	14 (6,0)	
4. tenké střevo	8 (20,0)	48 (20,5)	
5. hepatobiliární trakt	3 (7,5)	26 (11,1)	
6. horní GIT	8 (20,0)	46 (19,7)	
typ peritonitidy dle výpotku [n(%)]			0,403
serosní, chemická, jiná	5 (12,5)	30 (12,8)	
purulentní	20 (50,0)	142 (60,7)	
sterkorální	11 (27,5)	50 (21,4)	

biliární	4 (10,0)	12 (5,1)	
qSOFA [n(%)]			0,021
0	14 (35,0)	123 (52,6)	
1	15 (37,5)	76 (32,5)	
2	9 (22,5)	28 (12,0)	
3	2 (5,0)	7 (3,0)	
mortalita [n(%)]			
do 30 dní	17 (42,5)	45 (19,2)	0,002
do 90 dní	21 (52,5)	55 (23,5)	0,0004
morbidity celkově [n(%)]	38 (95,0)	163 (69,7)	0,0004
operační typ výkonu [n(%)]			0,774
N.P.W.T.	12 (30)	54 (23,1)	
uzávěr dutiny břišní pomocí textile	3 (7,5)	15 (6,4)	
primární uzávěr s proplachovou drenáží	11 (27,5)	73 (31,2)	
primární uzávěr s pasivní drenáží	14 (35,0)	92 (39,3)	

Závěr

Jednoznačně byl potvrzen význam monitorování kliniky a plicního nálezu, bakteriální mikroflóry dýchacích cest u pacientů se sekundární peritonitidou.

MIKROBIOLOGICKÁ ANALÝZA BAKTERIÁLNÍCH PŮVODCŮ HAP U PACIENTŮ SE SEKUNDÁRNÍ PERITONITIDOU

Kolář Milan¹⁾

Pudová V.¹⁾, Hricová K.¹⁾, Mlynářčik P.¹⁾, Chudáček J.²⁾, Horáček R.³⁾

1) Ústav mikrobiologie LF UP

2) I. Chirurgická klinika FNOL

3) Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FNOL

Nozokomiální pneumonie (HAP) je závažnou komplikací u nemocných se sekundární peritonitidou, kdy tito pacienti jsou v šokovém stavu s nutností umělé plicní ventilace (1,2). Cílem předložené studie byla detailnější mikrobiologická charakteristika komplikujících HAP u pacientů se sekundární peritonitidou, včetně stanovení identity izolovaných bakteriálních patogenů a stanovení jejich možných zdrojů.

Ve Fakultní nemocnici Olomouc bylo v období od ledna 2015 do prosince 2019 operováno celkem 274 pacientů se sekundární difuzní peritonitidou. HAP byla potvrzena u 40 (15 %) pacientů, přičemž bakteriální původce byl identifikován u 34 (85 %) pacientů pozitivní kultivací z endosekretu nebo sputa. U jednoho pacienta bylo etiologické agens, *Pseudomonas aeruginosa*, prokázáno současně z endosekretu a hemokultury. U 9 pacientů ze souboru 34 pacientů s určenými bakteriální původci (27 %) byla HAP polymikrobiální etiologie. Tabulka 1 uvádí bakteriální species, které u pacientů se sekundární peritonitidou vyvolaly komplikující HAP. Celkově bylo izolováno 45 bakteriálních patogenů, přičemž 78 % všech původců představovaly gramnegativní bakterie, především enterobakterie a *Pseudomonas aeruginosa* (69 %). Z grampozitivních bakterií byly nejčastěji (11 %) zachyceny kmeny *Enterococcus faecalis*. Etiologická role enterobakterií (celkem 22 izolovaných kmenů) byla prokázána u 21 pacientů (62 % ze souboru pacientů s určenou etiologií), nefermentující gramnegativní tyčinky (13 kmenů) se uplatnily jako původci HAP u 11 pacientů (32 %).

Tabulka 1: Bakteriální původci HAP

Bakteriální species	Počet izolátů	Procento
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	20,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	15,6
<i>Escherichia coli</i>	6	13,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	11,1
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	5	11,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	8,9
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2	4,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	4,4
<i>Serratia marcescens</i>	1	2,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2,2
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	1	2,2
<i>Enterococcus faecium</i>	1	2,2
<i>Providencia rettgeri</i>	1	2,2

Legenda: *Enterobacter cloacae complex*- *Enterobacter cloacae* (3x), *Enterobacter hormaechei* (2x)

V případě *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* a *Enterococcus faecalis* bylo provedeno stanovení klonality a nebyla zjištěna identita kmenů izolovaných od různých pacientů. Nedošlo tedy ke klonálnímu, resp. horizontálnímu, šíření těchto bakteriálních patogenů. Byla však prokázána vertikální identita s izoláty, které byly získány z horních dýchacích cest v době před vznikem HAP u konkrétních pacientů. U pacientů s HAP způsobenou kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* a *Enterococcus faecalis* (celkem 18 pacientů) byla u 7 (39 %) zjištěna přítomnost těchto bakteriálních patogenů v horních cestách dýchacích před rozvojem HAP. Na základě jejich molekulárně-genetické analýzy byla prokázána jejich identita s izoláty z dolních cest dýchacích po vzniku HAP. Současně byla potvrzena identita izolátu *Pseudomonas aeruginosa* z endosekretu a hemokultury.

Z celkového počtu 45 bakteriálních patogenů lze 16 izolátů (36 %) charakterizovat jako multirezistentní, konkrétně se jednalo o 4 ESBL-pozitivní kmeny *Klebsiella pneumoniae*, 4 kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, 3 ESBL-pozitivní kmeny *Escherichia coli*, 2 AmpC pozitivní kmeny *Enterobacter cloacae complex*, 1 ESBL-pozitivní kmen *Serratia marcescens*, 1 OXA-pozitivní kmen *Acinetobacter baumannii* a 1 vankomycin-rezistentní kmen *Enterococcus faecium*.

Závěr

K rozvoji HAP došlo u 15 % pacientů se sekundární peritonitidou. Nejčastějšími původci HAP byly *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae complex* a *Enterococcus faecalis*. Multirezistence k antibiotikům byla prokázána u 36 % bakteriálních patogenů. Nebylo prokázáno klonální šíření bakteriálních původců mezi pacienty, naopak byl potvrzen endogenní charakter HAP u 39 % pacientů. Byl potvrzen význam monitorování bakteriální mikroflóry dýchacích cest u pacientů se sekundární peritonitidou, resp. byla potvrzena identita bakteriálních kmenů izolovaných před rozvojem HAP s izoláty, které vyvolaly HAP.

Podpořeno projekty MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) a IGA LF 2023_012.

Literatura

1. Skipworth R, Fearon K. Acute abdomen: Peritonitis. Surgery 2008, 26:98-101.
2. Heredia-Rodríguez M, Peláez MT, Fierro I, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia on mortality and epidemiological features of patients with secondary peritonitis. Ann Intensiv Care 2016, 6:34.

KLOSTRIDIOVÁ KOLITIDA Z POHLEDU MIKROBIOLOGA

Krůtová Marcela

Ústav lékařské mikrobiologie, 2. lékařská fakulta, Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Studijní skupina Evropské společnosti pro klinickou mikrobiologii a infekční choroby (ESCMID) pro *Clostridioides difficile* (ESGCD)

Clostridioides difficile je nejčastějším původcem gastroenteritid u hospitalizovaných pacientů, výskyt těchto infekcí je zaznamenán také v komunitě. Ačkoliv jsou pro infekce vyvolané *C. difficile* (CDI) nejvíce ohroženi pacienti starší 65 let, mohou jimi být postiženi i mladší pacienti včetně dětí. Ačkoliv onemocnění vyvolává shodný patogen, přístupy k diagnostice CDI se u dětí a dospělých liší.

Při podezření na klostridiovou kolitidu (přítomnost 3 a více průjemovitých stolic nebo ileus) je nutné testování vzorku stolice (výtěr v případě ileu) pro laboratorní potvrzení infekce. Laboratorní diagnostika CDI by měla být ideálně založena na dvojestupňovém algoritmu, kdy v prvním kroku použijeme velmi citlivý test pro vyhledávání *C. difficile*, kterým může být průkaz genu(ů) pro produkci toxinů nebo detekce glutamát dehydrogenázy (GDH). V případě positivity tohoto vyhledávacího testu by měl následovat test pro průkaz *C. difficile* toxinů A/B, jelikož se jedná o onemocnění mediované toxiny. Jelikož citlivost jednotlivých diagnostických souprav se liší, v případě negativního výsledku je nutné provést další test pro potvrzení „toxigenity“ kmene. Pokud je test na CDI indikován u dětského pacienta, mělo by být zároveň provedeno komplexní mikrobiologické vyšetření na přítomnost dalších intestinálních patogenů a diagnostika CDI by nikdy neměla být podložena pouze na základě positivity PCR průkazu toxigenního *C. difficile* vzhledem k vysoké pravděpodobnosti kolonizace.

Volba laboratorního testu a interpretace výsledků je kritickou součástí péče o pacienta s průjemem či zástavou peristaltiky. V přednášce budou diskutovány výsledky retrospektivní analýzy dětských a dospělých pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici v Motole, kteří byli vyšetřeni zároveň molekulárním testem (panel gastrointestinálních patogenů) a imunoenzymatickým testem na průkaz *C. difficile* GDH a toxinů A/B. Diagnosticky nejasné nálezy budou prezentovány ve formě kazuistik.

Literatura

KRŮTOVÁ Marcela a NYČ Otakar. Aktualizace českých doporučených postupů pro laboratorní diagnostiku infekcí vyvolaných *Clostridium difficile*. Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie, 2018, roč. 67, č. 2, s. 92-95. ISSN: 1210-7913.

KRUTOVA Marcela, de MEIJ Tim, FITZPATRICK F, DREW Richard, WILCOX Mark, KUIJPER Ed. How to: *Clostridioides difficile* infection in children. Clin Microbiol Infect. 2022;28(8):1085-1090. doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.001.

KRŮTOVÁ Marcela, BRIKSI Aleš a DŘEVÍNEK Pavel. Infekce vyvolané *Clostridioides difficile* u dětských pacientů Fakultní nemocnice v Motole. Československá pediatrie, 2022, roč. 77, č. 6, s. 340-344. ISSN: 0069-2328. DOI: 10.55095/CSPediatric2022/060.

EPIDEMIE CDI U PACIENTŮ S KRITICKÝM STUPNĚM COVID-19

Bogdanová Kateřina¹⁾

Vágnerová I.¹⁾, Doubravská L.²⁾, Fedor L.³⁾

1) Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

2) KARIM LF UP a FN Olomouc

3) Oddělení nemocniční hygieny FN Olomouc

Infekce způsobené *Clostridioides difficile* představují nejvýznamnějšího původce průjmů vznikajících v souvislosti s poskytováním zdravotní péče a jsou spojovány s vysokou morbiditou, mortalitou a finančními náklady. Nezanedbatelná část těchto komplikací by mohla být potenciálně preventabilní aplikací cílených opatření prevence a kontroly a antimikrobiálním stewardshipem.

Přednáška se bude věnovat popisu outbreaku klostridiové enterokolitidy u pacientů s kritickým průběhem Covid-19 v časovém období listopad 2020 až květen 2021 v porovnání s kontrolní/předkovidovou skupinou se zaměřením na některá specifika průběhu CDI u pacientů v kritickém stavu, jako je možnost absence průjmovitého průběhu nemoci, zánětlivé markery a odběr materiálu na kultivaci *C. difficile* a detekci klostridiového antigenu a toxinu. Dále budou více rozvedeny protiepidemické postupy při výskytu CDI, které jsou aktuálně aplikované oddělením hygieny FN Olomouc.

Podpořeno projektem AZV NU22-B-112

LIAISON MEMED BV

Bartoníková Nataša

Oddělení lékařské mikrobiologie KN T. Bati a.s., Zlín

Mezi palčivé problémy zdravotnictví patří antimikrobiální rezistence. Chybná diagnóza může ovlivnit léčbu pacienta a být příčinou nadměrného nebo nedostatečného užívání antibiotik. To může mít nepříznivý dopad na zdravotní stav pacienta, systém zdravotní péče i společnost z důvodu vzniku antibiotické rezistence.

Jedním z aspektů nevhodného užívání antibiotik je problém rychlého rozpoznání, zda se jedná o virovou nebo bakteriální infekci, v důsledku pak dochází k nadměrnému (u 50% případů) nebo nedostatečnému (u 20% případů) užívání antibiotik.

K zajištění vhodné zdravotní péče by mohlo přispět testování založené na reakci hostitele. Imunitní markery cirkulují po celém těle, umožňují využití lidského imunitního systému jako senzoru onemocnění posunout limity rychlosti a přesnosti testování. Umožňuje diagnostiku případů, kde není místo infekce snadno přístupné nebo jej neznáme (horečka neznámého původu, pneumonie), zabránění falešnému poplachu díky detekci vedlejších bakterií nebo virů, které nejsou příčinou onemocnění nebo poskytnutí spolehlivých výsledků i přes rychlý vývoj patogenů.

Toto umožňuje souprava LIAISON MeMed BV pro semikvantitativní stanovení, které využívá technologii chemiluminiscenční imunoanalýzy (CLIA) k měření tří nemikrobiálních (hostitelských) proteinů TRAIL, IP – 10, CRP ve vzorcích séra dospělých a dětí.

AKTUÁLNÍ PROBLEMATIKA KARBAPENEMÁZ

Hrabák Jaroslav

Ústav mikrobiologie a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Producenti karbapenemáz představují významnou hrozbu především u infekcí spojených se zdravotní péčí. Mezi klinicky a epidemiologicky nejzávažnější patří příslušníci řádu *Enterobacterales* a rodů *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp. Šíření karbapenemáz je potencováno častým horizontálním přenosem jejich genů a dalších determinant rezistence prostřednictvím mobilních genetických elementů, především plazmidů. Producenti karbapenemáz jsou tak často rezistentní k dalším antibiotikům, včetně antibiotik rezervních.

Přestože je vývoj nových antibiotik pro farmaceutické společnosti značně ztrátový, došlo v posledních letech k zavedení několika nových látek do klinické praxe. Některé z nich jsou přímo cíleny na producenty karbapenemáz. Jedná se především o inhibitory beta-laktamáz, jako na příklad avibaktam. Zajímavým přístupem jsou hybridní antibiotika, kdy je na molekulu antibiotika navázán siderofor potencující vstup antibiotika do periplasmového prostoru přes systém příjmu železa. Bohužel ve všech případech se začala objevovat rezistence ještě dříve, než byla tato antibiotika široce rozšířena v klinické praxi.

Rezistence je v tomto případě nejčastěji způsobena změnou substrátové specifity beta-laktamáz, změnou permeability vnější membrány buněčné stěny, nebo mutacemi v receptoru pro siderofor.

V přednášce budou zmíněny jednotlivé aspekty epidemiologie karbapenemáz, včetně významných mobilních genetických elementů zodpovědných za jejich šíření a možných skrytých zdrojů. Dále budou zmíněny mechanismy rezistence vůči novým inhibitorům beta-laktamáz a cefiderocolu, zahrnující situace v evropských zemích. Rovněž budou představeny mezinárodní projekty, které se věnují epidemiologii karbapenemáz a rezistenci k rezervním antibiotikům.

VÝZNAM MOLEKULÁRNÍ TYPIZACE PRO SURVEILLANCE PRODUCENTŮ KARBAPENEMÁZ

Chudějová Kateřina

Ústav mikrobiologie a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Rychlá diagnostika producentů karbapenemáz je nezbytná pro zavedení vhodných preventivních opatření v nemocničních zařízeních, ale také pro včasné nastavení vhodné antibiotické terapie. Identifikace základních skupin karbapenemáz by měla být prováděna ve všech mikrobiologických laboratořích provádějících diagnostiku pro nemocniční zařízení. K tomu lze zvolit řadu komerčně dostupných metod, jako např. imunologické testy detekce karbapenemáz, kolorimetrické metody nebo MALDI-TOF hmotnostní spektrometrii. Mimo imunologických metod lze pro identifikaci konkrétní karbapenemázy použít metodu PCR.

V České republice byl první producent získané karbapenemázy zaznamenán u pacienta, který byl v roce 2009 repatriován z Řecka. V následujících letech bylo každoročně identifikováno do 100 případů producentů karbapenemáz. V řadě z nich se jednalo o pouhé kolonizace. Od roku 2017, začalo docházet k nárůstu zachycených producentů karbapenemáz, včetně velkého nárůstu během pandemie SARS-CoV-2. V roce 2022 bylo zachyceno přes 1 000 kmenů produkujících karbapenemázy. Tento trend bohužel pokračuje i v roce 2023.

Mezi dominantní skupiny karbapenemáz identifikovaných v České republice patří skupina NDM (65 % všech identifikovaných karbapenemáz), následovaná karbapenemázami KPC (17 %) a OXA-48-like (13 %). Pomocí surveillance založené na celogenomové sekvenaci se v České republice podařilo identifikovat vysokou variabilitu těchto producentů, především kvůli mobilním genetickým elementům nesoucím geny karbapenemáz schopným efektivní konjugace.

Jak demonstrují data z molekulární surveillance karbapenemáz prováděné ve světě ale i v České republice, představuje právě šíření plazmidů významný faktor podílející se na jejich úspěšném šíření. K horizontálnímu přenosu plazmidů dochází často i mezidruhově, v rámci řádu *Enterobacterales* nebo rodů *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp. Tento aspekt je nutné zohlednit při celogenomových analýzách pro epidemiologické účely. Na příklad detekce SNP používaná u gram pozitivních mikrobů je pro účely studia producentů karbapenemáz zcela insuficientní. Sekvence pomocí krátkých čtení DNA (např. platformy Illumina) lze s úspěchem použít pro skriningové účely, avšak rekonstrukce plazmidů je obtížná a v řadě případů nemožná. Komplexní informaci lze tak získat pouze pomocí systémů dlouhých čtení DNA (na příklad technologie Pacific Biosciences, Oxford Nanopore). Tyto metody jsou pro účely molekulární surveillance enterobakterií, pseudomonád a acinetobakterií považovány za zlatý standard.

Přestože jsou metody celogenomové sekvenace běžně dostupné v řadě laboratoří, je vždy nutné klást důraz na využití těchto dat pro účely vyšetřování epidemií a epidemických epizod. Zmíněná data by neměla sloužit pouze k deskripci aktuálního stavu, ale měla by být využívána nemocničními epidemiology pro prevenci šíření karbapenemáz. Vzhledem k nárůstu rezistence k rezervním antibiotikům, která dosud nenašla širší uplatnění v klinické praxi, bude zabránění šíření multirezistentních bakterií klíčovým faktorem pro zvládnání především u infekcí spojených se zdravotní péčí.

GENETICKÁ ANALÝZA MULTIREZISTENTNÍCH (MDR) KMENŮ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Nováková Kristýna¹⁾

Sukkar I.²⁾, Vágnerová I.¹⁾, Pudová V.¹⁾

1) Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

2) Středoevropský technologický institut, Veterinární univerzita Brno

Infekce způsobené multirezistentními (MDR) kmeny *Pseudomonas aeruginosa* (PSAE) představují velice rozsáhlý problém ve zdravotnictví z důvodu významné primární a sekundární rezistence k antibiotikům, a s tím související nízké efektivity terapie. MDR PSAE jsou dle WHO od roku 2017 řazeny mezi bakterie, pro které jsou naléhavě potřeba nová antibiotika. Kromě samotného rizika významné rezistence PSAE však začíná být nebezpečná také zvyšující se prevalence MDR kmenů PSAE. Právě kvůli tomuto vzrůstajícímu trendu je nutné se zaměřit na molekulárně-genetickou analýzu izolátů MDR PSAE, na jejímž základě bude možné identifikovat a následně monitorovat nebezpečné epidemiologické klony, resp. sekvenční typy (ST) spojované s multirezistentním fenotypem.

Na základě výsledků stanovení citlivosti PSAE izolátů ke klinicky významným antimikrobiálním látkám (aztreonamu, ciprofloxacinu, kolistinu, cefepimu, ceftazidimu, ceftazidim-avibaktamu, meropenemu, piperacilin a piperacilin-tazobaktamu) byla provedena celogenomová sekvenace vybraných 95 izolátů vykazujících MDR fenotyp. Tyto izoláty pocházely od 81 pacientů hospitalizovaných zejména na Oddělení následné intenzivní péče Vojenské nemocnice Olomouc a Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Olomouc v letech 2020-2022. Z hlediska četnosti výskytu onemocnění představovalo nejvyšší podíl diagnóz respirační selhání (41 %), následovali pacienti s jinou virovou pneumonií (9 %) a COVID-19 (5 %). Ostatní diagnózy byly zaznamenány ojediněle.

Z celého souboru 95 analyzovaných izolátů byl u všech detekován gen *bla*_{PAO} kódující cefalosporinázu. Dle informací z databáze ResFinder, která byla spolu s databází CARD použita pro popis rezistomu, je exprese tohoto genu zodpovědná za sekundární rezistenci PSAE k cefepimu a ceftazidimu. U všech izolátů byla pozorována fenotypová rezistence k těmto dvěma zmíněným antibiotikům. Druhým nejčastěji detekovaným genem byl *bla*_{PDC-55} (42 %), jehož exprese je zodpovědná za produkci širokospektré cefalosporinázy. Ze všech testovaných izolátů vykazovalo 95 % fenotypovou rezistenci k meropenemu. Z metalo-beta-laktamázu byl nejčastěji detekován gen *bla*_{VIM-2} (33 %), gen *bla*_{IMP-7} byl identifikován u 24 % izolátů. Nicméně by za rezistenci k meropenemu u těchto 95 % izolátů mohla zodpovídat také úplná ztráta porinů D, vzhledem k absenci genu OprD v našem souboru izolátů. Úbytek nebo úplná ztráta OprD je totiž asociována s rezistencí ke karbapenemům jako je imipenem a meropenem. Z beta-laktamázu třídy D byly nejčastěji detekovány varianty genu *bla*_{OXA}, jejichž zastoupení bylo následující: *bla*_{OXA-846} (27 %), *bla*_{OXA-2} (25 %), *bla*_{OXA-50} (25 %), *bla*_{OXA-486} (24 %), *bla*_{OXA-488} (15 %), *bla*_{OXA-396} (8 %), *bla*_{OXA-17} (1 %) a *bla*_{OXA-210} (1 %). Dále byl u 3 % izolátů zaznamenán gen *bla*_{GES-5} kódující produkci karbapenemázu a u stejného procenta izolátů byla potvrzena přítomnost genu pro betalaktamázu třídy D, *bla*_{LCR-1}.

Nejrozšířenějším ST byl 357, který byl identifikován u 26 izolátů získaných od 21 pacientů. U všech izolátů ST357 byla dokumentována fenotypová rezistence k ciprofloxacinu, cefepimu, ceftazidimu, ceftazidim-avibaktamu a meropenemu. 98% izolátů vykazovalo rezistenci k piperacilin-tazobaktamu. Citlivost k amikacinu, aztreonamu a kolistinu se v tomto souboru izolátů lišila. ST357 je asociován s přítomností genu kódujícího metalo-beta-laktamázu *bla*_{IMP-7}, což bylo potvrzeno u 88,5 % izolátů (n=23). U všech 88,5 % izolátů byla také prokázána přítomnost genu pro beta-laktamázu třídy D, *bla*_{OXA-2}. U těchto izolátů s geny *bla*_{IMP-7} a *bla*_{OXA-2} byl z hlediska přítomnosti dalších genů rezistence genetický profil shodný. Zbývajících 11,5 % izolátů ST357 neslo gen *bla*_{VIM-2} a *bla*_{LCR-1}. U všech 88,5 % izolátů ST357 disponujících *bla*_{IMP-7} a *bla*_{OXA-2} bylo detekováno 36 genů asociovaných s efluxem a poriny, zbývajících izoláty (11,5 %) postrádaly gen z této palety, a sice *soxR*. Tento gen je spojován s aktivací "resistance-nodulation-division" (RND) efluxních pump zodpovídajících za rezistenci k řadě antibiotik a zvýšenou schopností kme-

nů tvořit biofilm. Nicméně u všech izolátů ST357 byly detekovány geny *bla*_{PDC-11} a *bla*_{OXA-846} kódující širokospektrou beta-laktamázu, geny pro fosfotranferázy (*aph*(3'')-Ib, *aph*(3')-IIb a *aph*(6)-Id) kódující rezistenci k aminoglykosidům a gen *fosA* zodpovědný za rezistenci k fosfomycinu. Naše data ohledně dominantního výskytu ST357 korelují s údaji z předchozích publikací. Klonální šíření tohoto ST bylo dokumentováno na území ČR v roce 2015 (1), nicméně výskyt ST357 byl ve střední Evropě potvrzen již v roce 2011 (2). Dle našich výsledků tento epidemiologicky významný kmen stále cirkuluje ve zdravotnictví a jeho monitoring by proto měl být nadále předmětem epidemiologických studií.

U 23 izolátů od 17 pacientů byl detekován ST233, který byl ve studii Bitar a kol. spolu s ST357 identifikován u ceftolozane/tazobactam rezistentních PSAE jako predominantní typ (3). V našem souboru ST233 bylo 70 % izolátů citlivých pouze k aztreonamu a kolistinu, rezistenci vykazovaly k amikacinu, ciprofloxacinu, cefepimu, ceftazidimu, ceftazidim-avibaktamu, meropenemu a piperacilin-tazobaktamu. Zbývajících 30 % izolátů vykazovalo buď citlivost pouze ke kolistinu nebo k aztreonamu, u dvou izolátů nebyla detekována citlivost ani k jednomu testovanému antibiotiku. Z beta-laktamáz byl u všech izolátů ST357 detekován gen *bla*_{VIM-2} a *bla*_{OXA-486}. Dále zde byla potvrzena přítomnost genů pro acetyltransferázy (*aac*(6')-II, *aac*(3)-Id a *aph*(3')-IIb), které jsou v našem případě zřejmě zodpovědné za rezistenci k amikacinu.

U 23 izolátů získaných od 21 pacientů byl identifikován ST175. Všechny izoláty zařazené do ST175 se vyznačovaly fenotypovou citlivostí pouze k amikacinu, kolistinu a ceftazidim-avibactamu. U všech izolátů spadajících do ST175 byl detekován gen *bla*_{OXA-50}. Dále byly detekovány geny pro acetyltransferázy (*ant*(2'')-Ia a *aph*(3')-IIb) a další geny spojené s efluxními pumpami a poriny.

K identifikovaným epidemiologickým ST byla přiřazena data z dalších analýz jako detekce genů kódujících faktory virulence a klonální analýza izolátů nastiňující jejich fylogenetickou příbuznost. Takto charakterizovaný soubor izolátů MDR PSAE poskytne vhled do této problematiky, který je v současné situaci stěžejní. Zároveň naše výsledky spolu s již opublikovanými daty podporují tvrzení, že surveillance výše popsaných ST je zrovna tak důležitá jako samotná charakterizace izolátů, vzhledem k jejich predominantnímu výskytu na našem území.

REFERENCE

1. Papagiannitsis, C.C.; Medvecký, M.; Chudejová, K.; Skalová, A.; Rotová, V.; Spanelová, P.; Jakubu, V.; Zemlicková, H.; Hrabák, J. Molecular Characterization of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas Aeruginosa* of Czech Origin and Evidence for Clonal Spread of Extensively Resistant Sequence Type 357 Expressing IMP-7 Metallo- β -Lactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017, 61, 1–15, doi:10.1128/AAC.01811-17.
2. Hrabák, J.; Červená, D.; Izdebski, R.; Duljasz, W.; Gniadkowski, M.; Fridrichová, M.; Urbášková, P.; Žemličková, H. Regional Spread of *Pseudomonas Aeruginosa* ST357 Producing IMP-7 Metallo- β -Lactamase in Central Europe. *J. Clin. Microbiol.* 2011, 49, 474–475, doi:10.1128/JCM.00684-10.
3. Bitar, I.; Salloum, T.; Merhi, G.; Hrabák, J.; Araj, G.F.; Tokajian, S. Genomic Characterization of Mutli-Drug Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* Clinical Isolates: Evaluation and Determination of Ceftolozane/Tazobactam Activity and Resistance Mechanisms. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022, 12, 1–9, doi:10.3389/fcimb.2022.922976.

Podpořeno projekty: Projekt Národního institutu virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU a IGA_LF_2023_012.

DOSAVADNÍ ZKUŠENOSTI S PODÁNÍM I.V. FOSFOMYCINU

Ryšková Lenka

Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Fosfomycin je antibiotikum objevené už v roce 1969. Jedná se o baktericidní antibiotikum, s velmi malou molekulou a výborným průnikem do tkání, včetně CNS, s širokým spektrem účinku proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím s výjimkou části anaerobů. Ve své perorální variantě je používán pro terapii močových infekcí, od loňského roku je v u nás dostupný i pro parenterální podání.

V této přednášce je prezentováno několik případů komplikovaných infekcí, v jejichž léčbě byl použit intravenózní fosfomycin. Jednalo se především o pacienty již déle hospitalizované nebo překládané z jiného zdravotnického zařízení, s komplikovanou nitrobřišní infekcí opakovaně léčené řadou antibiotik, pacientku s nozokomiální pneumonií a pacienta s purulentní meningitidou vzniklou jako komplikace neurochirurgického výkonu. Vyvolávajícími agens v prezentovaných případech byly rezistentní gramnegativní bakterie, především enterobakterie s produkcí karbapenemáz (*Klebsiella pneumoniae* s produkcí KPC, *Klebsiella pneumoniae* s produkcí NDM) a multirezistentní *Pseudomonas aeruginosa*. Fosfomycin byl ve všech případech použit v kombinaci s jiným antibiotikem.

Intravenózní fosfomycin je pro nás záložní antibiotikum, jeho podání je vyhrazeno pro situace, kdy nemáme jinou možnost. Vzhledem k tomu, že se zvyšuje výskyt infekcí způsobených multirezistentními kmeny bakterií, se použití i.v. fosfomycinu bude pravděpodobně zvažovat stále častěji.

NAŠE ZKUŠENOSTI S FOSFOMYCINEM

Bogdanová Kateřina

Vágnerová I.

Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

Nárůst rezistence k antimikrobním přípravkům je celosvětový problém. Řešením je vývoj nových látek s antimikrobním účinkem a ochrana účinných antibiotik správnou aplikací antibiotické politiky. Další možností je modifikace stávajících přípravků nebo „renesance“ některých starších antibiotik, jako je například fosfomycin.

Fosfomycin byl izolován roku 1969 a na trh byl uveden v březnu 1980. Jedná se o jediného zástupce tzv. fosfonových, popř. epoxidových antibiotik s dobrým průnikem do různých tkání, jako jsou kůže a měkké tkáně, kosti, plíce, abscesy, mozkomíšní mok a různé výpotky. Má široké spektrum účinku na grampozitivní i gramnegativní bakterie, a to včetně rezistentních kmenů jako jsou MRSA a kmeny s produkcí ESBL.

Baktericidní efekt fosfomycinu se uplatňuje v iniciální fázi syntézy buněčné stěny, která se odehrává ještě v cytoplasmě bakteriálních buněk. Molekula fosfomycinu, která je hydrofilní, musí být aktivně dopravena intracelulárně transportním systémem pro fosforylované molekuly, jako jsou glycerolfosfát nebo glukosa-6-fosfát. Trvalo více než deset let, než byl tento transportní mechanismus popsán a než byly standardizovány postupy pro *in vitro* testování citlivosti k fosfomycinu.

Standardní referenční metodou stanovení citlivosti k fosfomycinu je v současné době diluční agarová metoda. Kultivační agar obsahuje fosfomycin a zároveň substrát potřebný pro aktivaci transportního systému – glukosu-6-fosfát. Další možnosti jsou komerční E-testy od různých výrobců, které jsou kromě antibiotika napuštěné i glukosa-6-fosfátem.

V rámci zavedení testování citlivosti k fosfomycinu na naší laboratoři jsme chtěli porovnat standardní diluční agarovou metodu a E-test. Aplikovali jsme obě metody u vybraných kmenů enterobakterií, stafylokoků, enterokoků a pseudomonád. Výsledky, které jsme získali a které budou prezentovány v přednášce, byly pro obě metody srovnatelné.

Autoři dále ve svém sdělení prezentují zkušenost s praktickým použitím fosfomycinu. Krátká kazuistika popisuje pacienta s akutní lymfoblastickou leukémií, po 2. alogenní transplantaci periferních kmenových buněk od sourozence. Posttransplantační průběh byl komplikován mukosítidou, virovou (BKV) hemorrhagickou cystitidou, katetrovou septikémií (*Staphylococcus haemolyticus*) a septikémií způsobenou multirezistentním kmenem *Enterococcus faecium*. Zdrojem byl GIT, kde byl opakovaně izolován stejný kmen VRE- rezistentní k linezolidu, hraničně citlivý k tigecyklinu a fosfomycinu. Septický stav se podařilo zvládnout kombinací tigecyklin + fosfomycin a pacient byl téměř po 4 měsících hospitalizace propuštěn domů. Při ambulantních kontrolách byl pacient bez klinických známek infekce, avšak ze stolice byl opět izolován VRE, který již vykazoval rezistenci ke všem testovaným antimikrobním přípravkům.

Podpořeno projektem „Projekt Národní institut virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.“

KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S PŘÍPRAVKEM CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM

Vágnerová Iva¹⁾

Bogdanová K.¹⁾, Blahut L.²⁾

1) Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

2) KARIM LF UP a FN Olomouc

Infekce vyvolané nozokomiálními MDR (multidrug-resistant) kmeny enterobakterií, pseudomonád a jiných nefermentujících gramnegativních tyčinek jako *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas maltophilia* a *Burkholderia* komplex představují velký terapeutický problém. MDR enterobakterie často mívají zachovanou citlivost pouze ke karbapenemům, amikacinu, kolistinu a tigecyklinu. S kmeny *Proteus* sp., *Providentia* sp., *Serratia marcescens* a *Morganella morgani* je situace s ohledem na jejich přirozenou rezistenci ke kolistinu a sníženou citlivost k tigecyklinu ještě horší. Co se týká pseudomonád, občas bývají zachyceny z různých biologických materiálů téměř panrezistentní izoláty s hraniční citlivostí pouze ke kolistinu, který je však určen s ohledem na jeho farmakokinetiku zejména pro léčbu močových infekcí.

Ve zvládnutí této problematiky se jako nadějně jeví novější antimikrobní přípravky ceftolozan/tazobaktam (Zerbaxa) a ceftazidim/avibaktam (Zavicefta), uvedený na náš trh v roce 2016. Avibaktam - nebetalaktamový inhibitor betalaktamázy inaktivuje enzymy skupiny A, včetně ESBL a serinových karbapenemáz typu KPC, dále skupiny C - cefalosporinázy AmpC a některé karbapenemázy skupiny D – OXA. Neúčinný je na karbapenemázy skupiny B (metalobetalaktamázy). Ceftazidim/avibaktam je určen pro terapii komplikovaných infekcí močových cest včetně pyelonefritid, intraabdominálních infekcí v kombinaci s metronidazolem a dále nozokomiálních pneumonií, zejména ventilátorových. Jako výhoda se jeví možnost jeho použití i v jiných indikacích, pokud je potvrzena jeho účinnost na vyvolávající agens a kdy není možno použít jiné antimikrobní přípravky.

Ve FN Olomouc ceftazidim/avibaktam zůstává jako rezervní přípravek, a proto není na Ústavu mikrobiologie zařazen do sestav pro rutinní testování citlivosti diluční mikrometodou. Indikací pro dodatečné stanovení jeho účinnosti je výskyt MDR enterobakterií izolovaných od pacientů z Hematoonkologické kliniky a také všech MDR kmenů *Pseudomonas aeruginosa* s citlivostí pouze k amikacinu a kolistinu. Ceftazidim/avibaktam je cíleně testován a dle výsledku aplikován dále pro léčbu závažných, chronicky probíhajících infekcí multibakteriální etiologie, u kterých je nutno antimikrobní přípravky střídat či kombinovat. V neposlední řadě je důležité upozornit na možnost jeho použití u pacientů s epilepsií léčených valproátem, u kterých jsou ke zvládnutí infekcí vyvolaných MDR kmeny karbapenemy kontraindikovány.

Autoři ve svém sdělení prezentují několik kazuistik využití Zavicefty v léčbě závažných infekcí vyvolaných multirezistentními bakteriemi.

Literatura

1. ZAVICEFTA. Souhrn údajů o přípravku. SÚKL. (Internet). Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_cs.pdf.
2. Shirley M. Ceftazidime-avibactam: A review in the treatment of serious gram-negative bacterial infections, *Drugs* 2018;78:675-92.
3. Sharma R, Part TE, Moy S. Ceftazidime-avibactam: A novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination for the treatment of resistant gram-negative organisms. *Clin Ther* 2016;38:431-44.
4. Falcone M, Viale P, Tiseo T, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of avibactam + ceftazidime for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:331-40.

5. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(6):661-673.
6. Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis* 2017;59:118-123.
7. Hachem R, Reitzle R, Rolston K, et al. Antimicrobial activities of ceftazidime-avibactam and comparator agents against clinical bacteria isolated from patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(4): e02106-16.

Podpořeno projektem IGA LF_2023_012 + DRO FNOL 00098892

NOVINKY V DIAGNOSTICE INVAZIVNÍCH FUNGÁLNÍCH INFEKČÍ

Kocmanová Iva

Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie, FN Brno

Navzdory velkým pokrokům v armamentáriu mykologické diagnostiky zůstávají jejím základem i v roce 2023 metody kulturační a mikroskopické. Z dotazníkového průzkumu ECMM (European Confederation of Medical Mycology), kterého se účastnilo 388 institucí z celé Evropy, vyplynulo, že mikroskopie a kultivace se provádí téměř u 100 % z nich. V případě antigenních testů je nejběžnější aspergilový galaktomanan stanovený metodou ELISA (88 %). Kryptokokový glukuronoxylomanan a panfungální glukan využívá 79 % resp. 61 % pracovišť. Alespoň jedna z molekulárně biologických metod byla dostupná pro 85 % dotázaných laboratoří (1).

Snahou sjednotit doporučení pro diagnostiku a léčbu mykóz se zabývá iniciativa „One World – One Guideline“, která vznikla v roce 2017 pod záštitou ECMM a ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology). Zatím bylo zveřejněno 5 dokumentů (pro mykormykózy, endemické mykózy, vzácné kvasinkové infekce, vzácné vláknité houby a invazivní aspergilózy spojené s kovidem) (2-6). V současné době probíhá připomínkování kryptokokových doporučení a připravují se poslední dvě publikace: pro kandidy a aspergily.

Zmíněné dokumenty vyvolaly potřebu změny v národních standardech (Nepodkročitelné minimum diagnostiky mykóz v laboratoři lékařské mykologie), které budou muset akceptovat kromě jiného i nabídku labochemikálií dostupnou v ČR.

1. Salmanton-Garcia J et al: The current state of laboratory mycology and access to antifungal treatment in Europe: a European Confederation of Medical Mycology survey. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00261-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00261-0) (Dec 1, 2022)
2. Cornely OA et al: Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3) (Nov 4, 2019)
3. Thomson GR et al: Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. *Lancet Infect Dis.* 2021 Dec; 21(12): e364–e374.
4. Hoenigl M et al: Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis.* 2021 Aug; 21(12): e246–e257.
5. Kohler P et al: Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1) (Dec 14, 2020)
6. Chen SCA et al: Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00203-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00203-6) (Aug19, 2021)

PCR V DIAGNOSTICE INVAZIVNÍCH FUNGÁLNÍCH INFEKČÍ

Lengerová Martina

Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika Fakultní nemocnice Brno

Invasivní mykotické infekce (IMI) jsou závažnou komplikací léčby narůstající populace imunokompromitovaných pacientů. Jsou způsobeny širokou škálou kvasinek a plísní, které jsou často přirozeně rezistentní k antimikrobiálním látkám, a proto je časná identifikace původce infekce klíčová pro úspěšnost léčby pacienta. Nejčastějšími příčinami IMI jsou *Candida* spp., následované *Aspergillus* spp., a dalšími patogeny, jako jsou *Cryptococcus* spp., *Mucorales* a *Pneumocystis*, které způsobují různou frekvenci IMI v závislosti na geografické oblasti a populaci pacientů.

I když kultivace a mikroskopie zůstávají zlatým standardem pro diagnostiku IMI, senzitivita a specifita těchto metod je omezená, kultivace jsou pomalé (až 4 týdny) a závislé na vzorku obsahujícím životaschopné houbové elementy. Stále častěji se v klinických vzorcích objevují kvasinky a plísně s environmentálně a klinicky získanou antifungální rezistencí a může být také obtížné/nemožné rozeznat kryptické druhy s přirozenou rezistencí. Z tohoto úhlu pohledu je výhodné pro diagnostiku IMI využívat metody molekulárně-biologické, které jsou rychlé a mají vysokou senzitivitu a specifitu. Rozvoj komercializace molekulárních testů vede k jejich široké dostupnosti pro odbornou veřejnost a také ke standardizovaným metodikám, které usnadňují jejich rutinní klinické použití.

Molekulární testy pro přímou detekci fungální DNA v klinických vzorcích zahrnují buď širokospektrální (nebo panfungální) testy k zachycení „všech mykotických patogenů“ nebo ty, které jsou přizpůsobeny k detekci specifických rodů nebo druhů. Jejich pozice v rutinní diagnostice se liší v závislosti na klinickém kontextu. V přednášce budou diskutovány možnosti a výzvy spojené s použitím širokospektrální PCR a cílenými rodově specifickými přístupy a jejich pozice v diagnostice IMI podle dostupných doporučení.

NOVINKY V DERMATOMYKOLOGII

Mallátová Nadá

Pracoviště parazitologie a mykologie, Nemocnice České Budějovice, a.s.

Úvod

Dermatomykózy jsou častá infekční onemocnění kůže, podkoží, vlasů a nehtů, způsobená kvasinkami a dermatofyty, vláknitými houbami z řádu Onygenales, pro které je typická unikátní schopnost utilizace keratinu. Postihují většinou pacienty s chronickým onemocněním nebo na dlouhodobé léčbě některými skupinami léků, nicméně mohou napadat kůži a kožní adnexa i jinak zcela zdravých jedinců. Většinou se tak děje při porušení kožní bariéry v souvislosti s různými pracovními nebo volnočasovými aktivitami a nedodržáním běžných hygienických návyků. V klinické praxi se dermatofytózy označují názvem tinea a specifikují dle lokality postižení – tinea pedis (meziprstí a kůže nohou), tinea corporis (trup a končetiny), tinea cruris (třísla), tinea manuum (ruka), tinea capitis (hlava), tinea unguium (nehty). Klinické projevy se mohou lišit v závislosti na lokalizaci infekce, vyvolávajícím druhu i imunitní odezvě hostitele. Obecně lze říci, že antropofilní druhy jsou méně invazivní a vytváří zpravidla mapovitá zarudlá ložiska se šupícím se okrajovým lemem. Infekty vyvolané zoofilními druhy bývají doprovázeny prudší zánětlivou reakcí a mohou invadovat i podkoží, častěji také vyžadují systémovou léčbu.

Taxonomie dermatofytů

Rozvoj molekulárních metod přinesl zásadní změny v oblasti taxonomie dermatofyt. Bylo zrušeno tzv. duální názvosloví, které přijímalo jiný název pro pohlavní a jiný pro nepohlavní stádium houby. Původně byli mezi dermatofyty řazeni zástupci třech rodů *Trichophyton*, *Epidermophyton* a *Microsporum*, jejich pohlavní stadia se označovala jako *Arthroderma*. Z více jak šedesáti známých druhů jich asi polovina byla identifikována jako původce onemocnění člověka. Klinicky významné druhy jsou dnes na základě molekulární identifikace řazeny do rodů *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Arthroderma* a *Nannizzia* (1).

Epidemiologie dermatofytů

Dermatofyty dělíme podle způsobu přenosu a hlavního místa jejich působení na antropofilní – vyvolávající onemocnění člověka, zoofilní – parazitující převážně na zvířatech a přenosné na člověka a geofilní – vyskytující se v půdě. Dermatofyty se vyskytují celosvětově, jejich výskyt se liší v různých geografických oblastech. Spektrum druhů se také mění v čase pravděpodobně v závislosti na aktivitách obyvatel dané oblasti.

V České republice probíhá již od roku 2011 pod vedením Mgr. MUDr. V. Hubky, PhD. epidemiologická studie dermatofytóz. Na vybraných mykologických pracovištích jsou shromažďovány všechny kultivačně pozitivní izoláty z dermatomykologických materiálů (nehty, podnehtová drť, šupiny, vlasy) a evidovány základní demografické a epidemiologické údaje o pacientech. Identifikace *Trichophyton rubrum* probíhá na jednotlivých pracovištích, všechny další izoláty jsou posílány k molekulární identifikaci na pracoviště Přírodovědecké fakulty UK Praha. Výsledky studie jsou průběžně prezentovány v literatuře (2,3) a jsou také předmětem sdělení. Nejčastějším původcem dermatofytózy v ČR je jednoznačně *T. rubrum* postihující hlavně nehty, meziprstí nohou a kůži u střední a starší generace. Zoofilní dermatofyty se vyskytují převážně u dětí a mladistvých většinou v souvislosti s chovem domácích mazlíčků. Dominuje *T. benhamii* přenosné hlavně z morčat, u mladších dospělých pacientů se vyskytuje častěji *T. interdigitale* (hlodavci, kočky, psi, dobytek) a *M. canis* (kočky, psi), často se jedná o profesionální nákazy. Nově se na našem území začal objevovat druh *T. erinacei* přenosný z ježků. Geofilní dermatofyty postihují spíše starší generaci (práce na zahradě) a jedná se nejčastěji o druhy *N. persicolor* a *N. gypsea*, jejich výskyt je však vzácný.

Diagnostika dermatomykóz – doporučený postup

Pracovní skupina pro lékařskou mykologii v čele s MUDr. K. Menclem, CSc. připravila doporučený postup pro diagnostiku dermatomykóz (4). Důraz je kladen na kvalitní odběr vzorku a získání profesionální i volnočasové anamnézy, která bývá dobrým vodítkem k identifikaci dermatofyt. Přímá mikroskopie z odebraného materiálu je stále základem časně diagnostiky při nutnosti dlouhodobé kultivace dermatofytů. Klasické metody identifikace izolátů na základě růstových vlastností, makro a mikromorfologických znaků jednotlivých druhů ustupují do pozadí ve srovnání s rychlou metodou identifikace pomocí technologie MALDI-TOF nebo jednoznačnou identifikací pomocí molekulárních technik. Výsledky srovnávací studie identifikací dermatofytů pomocí MALDI-TOF a PCR budou prezentovány v rámci sdělení. Celkově je možné konstatovat, že výsledky identifikace získané pomocí obou zmíněných technik jsou srovnatelné, použití MALDI-TOF identifikační postup oproti klasickým metodám výrazně urychlí.

Léčba dermatomykóz a *in vitro* stanovení citlivosti

Většina projevů dermatomykóz je léčitelná lokálními přípravky. Ty jsou k dispozici v různých lékových formách. Používají se většinou azolové deriváty, alylaminy, amorolfin nebo ciklopiroxolamin. Celková terapie je doporučována u generalizovaných forem, infekcí invadujících podkoží a většinou je nutná i u onychomykóz nebo tinea capitis. Z dostupných systémových antimykotik je využíván nejčastěji terbinafin a itrakonazol, který má nejširší spektrum účinnosti a jeho pulzní podávání umožňuje dlouhodobou léčbu při snížené celkové zátěži. Flukonazol se využívá spíše při léčbě infekcí kůže a sliznic vyvolaných kandidami. Léčba dermatofytóz je většinou dlouhodobá, zvláště v případě tinea unguium, a proto je nutné, vzhledem k vedlejším účinkům a také interakčnímu potenciálu zvláště azolů, pacienty průběžně sledovat. Volba antimykotika je většinou empirická, stanovení *in vitro* citlivosti dermatofytů k antimykotikům je vzhledem k jejich pomalému růstu obtížné. K dispozici je standardizovaný postup kvantitativní mikrodiluční bujónovou metodu E. Def 11.0 (EUCAST), který je však pro terénní laboratoře složitý (5). V poslední době zaznamenáváme nárůst rezistence *T. rubrum* k terbinafinu, proto je třeba zmínit i možnost použití Etestů nebo tablet Neo-Sensitabs. Provedení a zvláště interpretace komerčně dostupných metod pro *in vitro* stanovení citlivosti k antimykotikům je však problematické.

Vybrané literární odkazy

1. de Hoog GS, Dukik K, Monod M, et al. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. *Mycopathologia* 2017; 182:5–31.
2. Hubka V, Větrovský T, Dobiášová S, et al. Molekulární epidemiologie dermatofytóz v České republice – výsledky dvouleté studie. *Čes-slov Derm.* 2014;89(4):167–174.
3. Hubka V, Čmoková A, Peano A, et al. Zoonotické dermatofytózy: klinický obraz, diagnostika, etiologie, léčba, epidemiologická situace u nás. *Čes-slov Derm.* 2018;93(6):205–292.
4. Mencl K, Buchta V, Mallátová N, et al. Diagnostika dermatomykóz v laboratoři klinické mykologie: doporučený postup navržený Pracovní skupinou pro mykologii SLM ČLS JEP. *Klin mikrobiol inf lék* 2021;27(1):18–27
5. Arendrup MC, Kahlmeter G, Guinea J, et al. How to perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E.Def 11.0, exemplified by *Trichophyton*. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):55–60.

OPAT

Štefan Marek

Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Ambulantní parenterální antimikrobiální terapie (*Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy*, dále OPAT) je moderní způsob protinfekční léčby, který snižuje potřebu hospitalizací, zvyšuje komfort pacienta, snižuje náklady, a to při zachování vysoké účinnosti a bezpečnosti.

Indikací k OPAT je nutnost parenterální (většinou intravenózní) antimikrobiální terapie u pacientů, kteří nemusejí být hospitalizováni z jiných důvodů. Důvody pro parenterální antimikrobiální terapii jsou zejména: charakter infekce (např. infekční endokarditida, osteomyelitida, neuroinfekce), infekce multirezistentním bakteriálním kmenem s nemožností účinné perorální antibiotické léčby, předchozí neúčinnost léčby, PK/PD parametry (omezená biologická dostupnost, nedostatečný průnik do místa infekce), závažné lékové interakce perorální formy, intolerance perorálního podání, gastrointestinální dysfunkce (např. achlorhydrie či syndrom krátkého střeva) a další. V rámci OPAT je také možná lepší kontrola compliance pacienta jako ekvivalent DOT (*daily observed therapy*).

OPAT je možné použít pro řadu infekčních diagnóz, jako jsou například: lymeská borrelióza, mozkový absces, infekce kůže a měkkých částí včetně syndromu diabetické nohy, infekce kostí a kloubů, infekční endokarditida, infekce krevního řečiště, respirační infekce, infekce močových cest, nitrobřišní infekce, mykotické infekce a další.

OPAT se používá

- u pacientů, kteří byli hospitalizováni a po stabilizaci stavu mohou být dále léčeni ambulantně
- u pacientů, jejichž zdravotní stav umožňuje ambulantní léčbu od počátku

OPAT je možné poskytovat dvěma způsoby:

a) v ambulanci, kdy pacient dochází do příslušné ambulance poskytující OPAT, kde je mu dle ordinace lékaře aplikováno jednou denně antimikrobiální léčivo v intravenózní infuzi (depotní peniciliny se podávají intramuskulárně);

b) v domácích podmínkách, kdy je pacientovi podáváno dle ordinace lékaře antimikrobiální léčivo intravenózně sestrou zdravotní péče, a to jednou denně nebo kontinuálně pomocí speciální pumpy.

Antimikrobiální látka se většinou aplikuje přes periferní žilní kanylu (nejčastější způsob podání při krátkodobé léčbě, tedy do 7-14 dní). Periferní žilní kanylu lze ve vybraných případech ponechat zavedenou až několik dní, za předpokladu, že pacient souhlasí (podpis informovaného souhlasu) a je poučen o lokálním ošetřování kanyly a o možných komplikacích (dislokace, krvácení, infekce, trombóza), včetně jejich řešení. Délka zavedení periferní žilní kanyly je individuální. Lokální stav periferní žilní kanyly je pravidelně kontrolován zdravotníkem při každé aplikaci léčiva. Další možností je zavádět kanylu vždy nově při každé intravenózní aplikaci. U některých pacientů (zvláště při déle trvající léčbě) je pro potřeby OPAT zaveden dlouhodobý žilní vstup (Midline, PICC), který se ošetřuje dle standardních pravidel.

Antimikrobiální léčiva používaná v rámci OPAT musejí mít dobrý bezpečnostní profil. Pro podání jednou denně lze použít pouze antimikrobiální léčivo s dlouhým poločasem účinku. Mezi tyto léčiva patří např. ceftriaxon, ertapenem, teikoplanin, gentamicin, amikacin, daptomycin, dalbavancin, anidulafungin, caspofungin, micafungin a amfotericin B. Při kontinuálním podání antimikrobiálních léčiv (v domácích podmínkách) je nutná jejich adekvátní stabilita po naředění. U pacientů s renální insuficiencí je nutná u většiny antimikrobiálních léčiv redukce dávky, případně prodloužení dávkovacího intervalu.

Literatura

Candel FJ, Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. *Rev Esp Quimioter* 2016; 29:55-68.

Chapman ALN, Patel S, Horner C, et al. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist* 2019; 1: dlz026.

Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis* 2019; 68: e1-e35.

Štefan M, Holub M. Ambulantní parenterální antibiotická terapie. *Čas Lék Čes.* 2016; 155:21-24.

KVALITA PRESKRIPCE ANTIBIOTIK U PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ A MOŽNOSTI JEJÍHO OVLIVNĚNÍ

Žemličková Helena^{1,2)}

Prokeš M.³⁾, Wagner L.⁴⁾, Trojánek M.⁵⁾

1) Státní zdravotní ústav

2) Ústav mikrobiologie 3. LF UK, FNKV a SZÚ

3) DrugAgency, a.s.

4) Kancelář zdravotního pojištění

5) Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol

Hlavní podmínkou pro zajištění změny v preskripčním chování poskytovatelů zdravotní péče je analýza informací o spotřebě antibiotik. Zpětná vazba vycházející z výsledků opakovaných auditů užití antibiotik představuje jeden z nejdůležitějších intervenčních nástrojů používaných na podporu správné preskripce. Zvýšení povědomí o významu rozumného užívání antibiotik a rozvoj doporučení pro individualizovanou léčbu by měly vést k zastavení rostoucího trendu spotřeby antibiotik v České republice.

V rámci projektu Prevence antibiotické rezistence Státního zdravotního ústavu podpořeného z Fondů EHP a Norska byl realizován pilotní projekt, jehož cílem je podpora racionální preskripce antibiotik prostřednictvím tzv. behaviorální intervence, tedy komentovaného rozboru antibiotické preskripce pro konkrétního lékaře, který je doprovázen individuálním doporučením pro případnou úpravu přístupu.

Data o spotřebě antibiotik shromažďují zdravotní pojišťovny a jsou dostupná Kanceláři zdravotního pojištění (KZP). Na základě dat získaných od zdravotních pojišťoven mohou lékaři získat zpětnou vazbu ohledně předepisování antibiotik v jejich vlastní praxi. Ve spolupráci se Sdružením praktických lékařů ČR (SPL ČR) a Odbornou společností praktických dětských lékařů (OSPDL) byly osloveni lékaři s informací o možnosti auditu preskripce antibiotik. Do projektu se zapojilo 49 praktických lékařů pro dospělé a 17 lékařů pro děti a dorost. Se souhlasem lékařů byla získána statistika jejich preskripce, která byla analyzována. Individuálně vypracované rozboru preskripce ATB byly příslušným lékařům poskytnuty s tím, že byly vyznačeny ATB skupiny, které se u konkrétního lékaře jeví jako problematické. Anonymita pacientů i lékařů zůstala zachována.

Analýza byla zaměřena na hodnocení preskripce antibiotik za použití indikátorů kvality a sledování rozdílů v používání antibiotik mezi jednotlivými lékaři. U všech vybraných skupin antibiotik se vyskytli lékaři, kteří je předepisovali značně atypicky. Nejčastějšími odchylkami byla příliš častá preskripce chráněných aminopenicilinů a makrolidů a příliš nízká preskripce penicilinů s úzkým spektrem. Plánováno je s odstupem času provést kontrolní sběr dat a zjistit eventuální změny v preskripci antibiotik u jednotlivých lékařů.

ZD-PDP2-001- Prevence antibiotické rezistence. Projekt prevence antibiotické rezistence (ZD-PDP2-001) byl podpořen grantem z Fondů EHP 2014–2021 z programu Zdraví, www.eegrants.cz.

Důrazně proti obtížně léčitelným gramnegativním infekcím¹⁻⁵



ZAVICEFTA® – indikace u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších:⁶

- komplikované intraabdominální infekce (cIAI),
- komplikované infekce močových cest (cUTI) včetně pyelonefritidy,
- nozokomiální pneumonie (HAP) včetně ventilátorové pneumonie (pneumonie při použití umělé ventilace - VAP).
- Léčba dospělých pacientů s bakteriemií, která se vyskytne v souvislosti s kteroukoli výše zmíněnou infekcí nebo u níž existuje podezření na tuto souvislost.
- Přípravek Zavicefta je též indikován k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších s omezenými léčebnými možnostmi.

Je třeba respektovat oficiální doporučení o vhodném používání antibakteriálních látek.

ZAVICEFTA®
ceftazidimum/avibactamum

Zkrácená informace o přípravku

Zkrácená informace o přípravku: Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok **Složení:** Ceftazidimum pentahydrát odpovídající 2 g ceftazidimu a avibactamum natrium odpovídající 0,5 g avibactamu v jedné injekční lahvičce; pomocné látky se známým účinkem - 146 mg sodíku/lahvička; a další pomocné látky. **Indikace:** Léčba komplikované intraabdominální infekce (cIAI), komplikované infekce močových cest (cUTI) včetně pyelonefritidy a nozokomiální pneumonie (HAP) včetně ventilátorové pneumonie (VAP) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších. Léčba dospělých pacientů s bakteriemií, která se vyskytne v souvislosti s kteroukoli výše zmíněnou infekcí nebo u níž existuje podezření na tuto souvislost. Přípravek ZAVICEFTA je též indikován k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších s omezenými léčebnými možnostmi. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: Doporučená délka léčby je u cIAI 5 - 14 dnů, u cUTI včetně pyelonefritidy 5 - 10 dnů a u HAP včetně VAP 7 - 14 dnů. U bakteriemií by měla být doporučená délka léčby v souladu s místem infekce. Děti: 3 měsíce až < 6 měsíců - 40 mg/kg + 10 mg/kg každých 8 hodin, 6 měsíců až < 18 let - 50 mg/kg + 12,5 mg/kg (až maximálně 2 g/0,5 g) každých 8 hodin. Doporučená délka léčby je u cIAI 5 - 14 dnů, u cUTI včetně pyelonefritidy 5 - 14 dnů a u HAP včetně VAP 7 - 14 dnů. U infekcí vyvolaných gramnegativními mikroorganismy u dospělých i pediatrických pacientů s omezenými léčebnými možnostmi se délka léčby řídí závažností infekce, patogena(i) a vývojem klinických a bakteriologických ukazatelů u pacienta. Přípravek ZAVICEFTA se podává intravenózní infuzí po dobu 2 hodin. U pacientů s poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl > 50 - ≤ 80 ml/min) není nutná úprava dávkování. Pokud je clearance kreatininu u dospělých a pediatrických pacientů ≤ 50 ml/min, je třeba dávkování ZAVICEFTA upravit dle úplného Souhrnu údajů o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Hypersenzitivita na jakýkoli cefalosporin s antibakteriálním účinkem. Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakékoli jiné betalaktamové antibiotikum (např. peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy). **Zvláštní upozornění:** Mohou se objevit závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce. V případě hypersenzitivních reakcí musí být léčba přípravkem ZAVICEFTA okamžitě přerušena a zahájí se adekvátní neodkladná opatření. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů, kterým je podáván ceftazidim/avibactam, pokud mají v anamnéze nezávažnou hypersenzitivitu na peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy. V souvislosti s léčbou přípravkem ZAVICEFTA se může vyskytnout kolitida vyvolaná Clostridioides difficile. Použití ceftazidimu/avibactamu může vyvolat pozitivitu přímého antiglobulinového testu (DAGT nebo Coombsův test). Pacienti s projevy anémie v průběhu léčby přípravkem ZAVICEFTA nebo po ní mají být na možnost této komplikace vyšetřeni. **Interakce:** Avibactam a ceftazidim nevykázaly v klinicky relevantních koncentracích v podmínkách in vitro žádnou indukci cytochromu P450. Avibactam je in vitro substrátem pro transportéry OAT1 a OAT3. Souběžné podávání avibactamu a probenecidu se nedoporučuje. Souběžná léčba vysokými dávkami cefalosporinů a nefrotoxicými léčivými přípravky může nežádoucím způsobem ovlivnit funkci ledvin. Vzhledem k možnosti antagonismu s chloramfenikolem in vivo se nemá tato kombinace léčivých přípravků používat. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ceftazidim/avibactam se mají používat v průběhu těhotenství, pokud potenciální prospěch převáží nad možným rizikem. Ceftazidim proniká v malém množství do mateřského mléka u člověka. Není známo, zda avibactam proniká do mateřského mléka u člověka. Je třeba učinit rozhodnutí, zda v průběhu kojení pokračovat nebo přerušit/ukončit léčbu ceftazidimem/avibactamem na základě zvážení prospěchu z kojení pro dítě, resp. prospěchu z léčby pro ženu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Po podání přípravku ZAVICEFTA se mohou objevit nežádoucí účinky (např. závratě), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté - pozitivní přírůstek Coombsův test. Časté - vyrážka, kopřivka, pruritus, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, závratě, bolest hlavy, kandidóza, zvýšení transamináz, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, pyrexie, trombózy v místě zavedení infuze, flebitida v místě zavedení infuze, eosinofilie, trombocytóza a trombocytopenie. **Předávkování:** Předávkování ceftazidimem/avibactamem může vést k neurologickým následkům včetně encefalopatie, křečí a kómatu vzhledem k ceftazidimu. Hladiny ceftazidimu v séru mohou být sníženy hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. **Uchovávání:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána u infuzních vaku s koncentrací ceftazidimu 8 mg/ml na dobu 12 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C a následně na dobu 4 hodin při pokojové teplotě. U infuzních vaků s koncentrací ceftazidimu > 8 mg/ml až 40 mg/ml na dobu 4 hodin při pokojové teplotě a u infuzních stříkaček na dobu 6 hodin při pokojové teplotě 15 °C - 25 °C. **Balení:** 10 x 2 g/0,5 g ve skleněných lahvičkách. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Operations Support Group, Ringaskiddy, County Cork, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1109/001. **Datum poslední revize textu:** 24. 4. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním, se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

REFERENCE: 1. Falcone M, Paterson D. J. Antimicrob Chemother. 2016;71(10):2713-2722. 2. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J. et al. Clin Infect Dis. 2016;62:1380-1389. 3. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P. et al. Clin Infect Dis. 2016;63:754-762. 4. Torres A, Zhong NS, Paohi J. et al. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):285-295. 5. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ. et al. Lancet Infect Dis. 2016;16:661-673. 6. Souhrn údajů o přípravku Zavicefta. PP-ZVA-CZE-0044

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270
www.pfizer.cz





CRESEMBA®

(ISAVUCONAZOLUM)

Nekompromisně k mykózám, šetrně k pacientům

Světlo naděje pro oslabené,* obtížně léčitelné pacienty
s invazivní aspergilózou nebo mukormykózou¹⁻⁴

Přípravek CRESEMBA je účinné antimykotikum, které nabízí:

- **DŮVĚRU** v léčbu s prokázanou účinností^{1,2†}
- **JISTOTU** příznivého bezpečnostního profilu^{1,2†}
- **JEDNODUCHOST** díky dávkování udržovací léčby jednou denně^{3,4§}
- **SPOLEHLIVOST** na základě předvídatelné farmakokinetiky¹⁻⁵

 **CRESEMBA®**
(ISAVUCONAZOLUM)

Přípravek CRESEMBA (isavuconazolium)
je indikován u dospělých k léčbě:^{3,4}

- invazivní aspergilózy
- mukormykózy u pacientů,
kterým nelze podat amfotericin B

Zkrácená informace o přípravku: CRESEMBA 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky. Složení: Isavuconazonium sulfas odpovídající 200 g isavuconazolu v jedné injekční lahvičce; a další pomocné látky. Isavuconazonium sulfas odpovídající 100 g isavuconazolu v jedné tobolce; a další pomocné látky. **Indikace:** Léčba invazivní aspergilózy u dospělých a léčba mukormykózy u dospělých, kterým nelze podat amfotericin B. **Dávkování a způsob podání:** Intravenózní - režim nasycovací dávky (prvních 48 h): 200 mg každých 8 h (6 lahviček celkem). Udržovací dávka (12–24 hodin po poslední úvodní dávce) 200 mg jednou denně. Podává se i.v. infuzí minimálně po 1 hodinu. Perorální - režim nasycovací dávky (prvních 48 h): 200 mg každých 8 h (12 tobolek celkem). Udržovací dávka (12–24 hodin po poslední úvodní dávce) 200 mg jednou denně. Tobolky lze užívat po jídle nebo nalačno. Je třeba je polykat celé. Délka léčby má být stanovena podle klinické odpovědi pacienta. Při léčbě trvající déle než 6 měsíců se má pečlivě zvážit poměr přínosu a rizik. U pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití přípravku Cresemba nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží rizika. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Současné podávání s ketokonazolem. Současné podávání s vysokými dávkami ritonaviru (>200 mg každých 12 hodin). Současné podávání se silnými induktory CYP3A4/5 jako např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dlouhodobě působící barbituráty, fenytoin a třezalka nebo se středně silnými induktory CYP3A4/5 jako např. efavirenz, nafcilin a etravirin. Pacienti s familiárním syndromem krátkého QT intervalu. **Zvláštní upozornění:** Při předepsání isavuconazolu pacientům s hypersenzitivitou na ostatní azolová antimykotika je nutno postupovat se zvýšenou opatrností. Pokud se při nitrožilním podání objeví reakce související s podáním infuze, infuze má být zastavena. Pokud se u pacienta vyvinou závažné kožní nežádoucí účinky, přípravek Cresemba je nutno vysadit. Je třeba postupovat opatrně při předepisování isavuconazolu pacientům užívajícím jiné léčivé přípravky zkracující QT interval. Dle klinické indikace je třeba zvážit monitorování jaterních enzymů, pokud se u pacientů zvýší hladiny jaterních aminotransferáz. Při podávání isavuconazolu pacientům se závažnou poruchou funkce jater je u těchto pacientů nutno pečlivě sledovat možné známky lékové toxicity. Žádné úpravy dávky isavuconazolu nejsou zapotřebí při společném podávání se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4/5, doporučuje se však opatrný postup. Kombinaci isavuconazolu se slabými induktory CYP3A4/5 je třeba se vyhnout, pokud potenciální přínos nevyváží riziko. Při společném podávání isavuconazolu se substráty CYP3A4 možná bude třeba vhodně monitorování léčebného účinku a úprava dávky. Doporučuje se opatrný postup při společném podávání substrátů CYP2B6, zejména léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem. Při současném podávání substrátů P-gp, zejména přípravků s úzkým terapeutickým indexem, možná bude nutná úprava dávky těchto léků. **Interakce:** Isavuconazol je substrátem cytochromu CYP3A4 a CYP3A5. Inhibitory těchto izoenzymů mohou zvyšovat plazmatické koncentrace isavuconazolu, induktory je mohou snižovat. Isavuconazol je středně silný inhibitor CYP3A4/5, slabý inhibitor P-glykoproteinu (P-gp), transportéru organických kationů 2 (OCT2) a UGT, inhibitorem BCRP in vitro a také slabým induktorem CYP2B6. Podávání isavuconazolu se substráty uvedených biotransformačních enzymů či transportérů může způsobit zvýšení nebo snížení plazmatické koncentrace těchto léčiv. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Cresemba nesmí být podáván v těhotenství s výjimkou těžkých nebo život ohrožujících plísňových infekcí, kde může přínos isavuconazolu převážet rizika pro plod. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování isavuconazolu/metabolitů do mléka. Riziko pro kojené novorozence a děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Cresemba přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Isavuconazol má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje, pokud se objeví známky zmatenosti, ospalost, synkopa nebo závrat. **Nežádoucí účinky:** Časté - hypokalémie, snížená chuť k jídlu, delirium, bolest hlavy, somnolence, tromboflebitida, dyspnoe, akutní respirační selhání, zvracení, průjem, nauzea, bolest břicha, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, svědění, renální selhání, bolest na hrudi, únava, reakce v místě injekce. **Předávkování:** Isavuconazol nelze odstranit hemodialýzou. Žádné specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování je třeba zajistit podpornou léčbu. **Uchovávání:** Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Po rekonstituci a naředění byla prokázána chemická a fyzikální stabilita na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 6 hodin při pokojové teplotě. Přípravek ve formě tobolek uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Balení:** Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok 10 ml (skleněná lahvička) x 200 mg; tvrdé tobolky v blistru 14 x 100 mg. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH, Marie-Curie-Strasse 8, 79539 Lörrach, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/15/1036/001 i.v., EU/1/15/1036/002 cps. **Datum poslední revize textu:** 19.12.2022. • Vydějí léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním, se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.

* „Oslabení pacienti“ jsou pacienti s invazivní mykotickou infekcí, kteří trpí jiným závažným/život ohrožujícím onemocněním, mohou být imunokompromitováni, neutropeničtí a užívat řadu dalších léků (včetně imunosupresiv a/nebo kortikoidů) nebo netolerují jiná antimykotika.^{1,2,3,†}

† Přípravek CRESEMBA prokázal non-inferioritu v účinnosti vůči vorikonazolu v primární léčbě invazivní aspergilózy. Nebyly publikovány výsledky žádných randomizovaných kontrolovaných studií, které by srovnávaly antimykotické přípravky s aktivitou vůči plísním řádu Mucorales head-to-head. Aby bylo možné dát do kontextu míry celkových mortalit a míry celkových odpovědí na léčbu, které byly porovnávány ve studii VITAL, byla použita externí kontrolní data. Benefity v přežití a míry celkových odpovědí na léčbu byly ve třech klinických studiích založených na terapii amfotericinem B a ve studii VITAL podobné.¹

‡ Ve srovnání s vorikonazolem byla ve skupině léčené přípravkem CRESEMBA pozorována statisticky významně nižší incidence (p<0,05) nežádoucích účinků spojených s užíváním přípravku. Terapie založená na amfotericinu B jsou známy pro rizika rozvoje (závažných) renálních účinků. Přípravek CRESEMBA byl dobře tolerován u pacientů (10 z 37) zařazených do studie VITAL, kteří měli výchozí hodnotu clearance kreatininu <60 ml/min.¹

§ Udržovací dávka přípravku CRESEMBA je podávána jednou denně. Udržovací léčba následuje po úvodní dávce, kdy je přípravek CRESEMBA podáván každých osm hodin (během prvních 48 hodin léčby).^{3,4}

Reference: 1. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760–769. 2. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely DA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):828–837. 3. Souhrn údajů o přípravku Cresemba, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. 4. Souhrn údajů o přípravku Cresemba, tvrdé tobolky. 5. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and diseases: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(suppl_1):i12–i18. 6. Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(9):603–616. 7. Perfect JR, Tenor JL, Miao Y, Brennan RG. Trehalose pathway as an antifungal target. *Virulence*. 2017;8(2):143–149. 8. CRESEMBA assessment report. EMA/596950/2015. 23 July 2015. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002734/WC500196130.pdf. Accessed August 2019.

Přímá a rychlá diagnostika antimikrobiální citlivosti **dRAST**

1. Vzorek pozitivní krevní kultury



2. 300 µl do vzorkové zkumavky



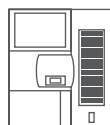
3. Vložení vzorku



4. Vložení spotřebních materiálů



5. Vložení panelu



Příprava

Analýza



QUANTAMATRIX

- Pro vzorky pozitivních krevních kultur
- Poskytuje fenotypové hodnoty MIC již za 4 hodiny
- Snadný start bez nutnosti Mc Farland ředění, žádná příprava vzorků
- 2 panely: 1 gramnegativní + 1 grampozitivní
- Náhodný přístup až pro 12 vzorků současně
- Expertní systém v přístroji s výběrem mezinárodních směrnic
- Duální režim umožňující použití systému 24/7 a přinášející maximální počet výsledků v ten samý den
- Snadné použití, rychlé ovládání
- Bez nutnosti každodenní údržby

Váš spolehlivý partner pro odběr, transport a zpracování vzorků

FLOQSwabs®

Odběrový tampon
pro inovativní způsob
zpracování vzorků

eSwab®

Souprava pro odběr
a transport širokého
spektra patogenů

FecalSwab™

Souprava pro odběr
a transport střevních
patogenů



Distribuci zajišťuje společnost TRIOS, spol. s r.o.,
Zakouřilova 2275/142, 149 00 Praha 4, Česká republika

Pro více informací nás kontaktujte:
info@trios.cz, +420 602 565 408

Copan
innovating together

TRIOS®

FOMICYT[®]

fosfomicinum

ANTIBIOTIKUM K LÉČBĚ ZÁVAŽNÝCH, ŽIVOT OHROŽUJÍCÍCH INFEKČÍ



prášek pro infuzní roztok,
1 ml inf. roztoku obsahuje
fosfomicinum 40 mg



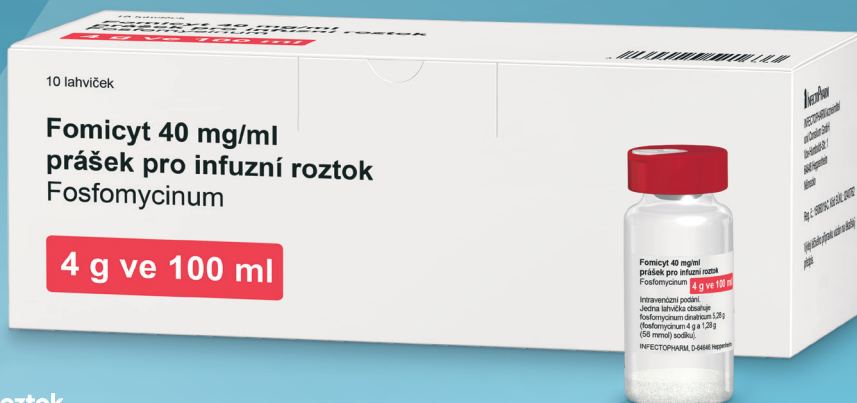
40 MG/ML INF PLV SOL 10 x 4G
kód SÚKL 0240762

Bez věkového omezení
novorozenci – senioři



Bez kontraindikací
vyjma hypersenzitivity
na obsažené látky

Bez lékových interakcí
nebo zkřížených rezistencí



Fomicyt 40 mg/ml
prášek pro infuzní roztok



Zkrácená informace o přípravku Fomicyt 40 mg/ml prášek pro infuzní roztok:

Složení: Jeden ml infuzního roztoku obsahuje fosfomicinum 40 mg. **Indikace:** Antibiotikum; přípravek Fomicyt je indikován pro všechny věkové skupiny k léčbě infekcí, pokud je podáván antibakteriálními přípravky, které se běžně doporučují pro počáteční léčbu takových infekcí, považováno za nevhodné (viz SPC). **ATC kód:** J01XX01. **Dávkování a způsob podání:** Denní dávka fosfomicinu se stanoví na základě indikace, závažnosti a místa infekce, citlivosti patogenu (patogenů) na fosfomicin a ledvinové funkce. U dětí je určována také věkem a tělesnou hmotností (viz SPC). Přípravek Fomicyt je určen k intravenóznímu podání. Infuze má trvat nejméně 15 minut při podání dávky 2 g, nejméně 30 minut při podání dávky 4 g a nejméně 60 minut při podání dávky 8 g. Je nezbytné zajistit, aby byl fosfomicin podáván pouze do žil. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC). **Zvláštní upozornění a opatření:** In vitro bylo zjištěno, že u fosfomicinu dochází k rychlé selekci rezistentních mutací. Pokud je to možné, doporučuje se podávat fosfomicin jako součást kombinovaného antibakteriálního léčebného režimu, aby se snížilo riziko selekce rezistence. Hypersenzitivní reakce: během léčby fosfomicinem se mohou vyskytnout závažné a někdy i fatální hypersenzitivní reakce, např. anafylaxe nebo anafylaktický šok (viz SPC). U fosfomicinu byla hlášena kolitida související s bakterií Clostridioides difficile a pseudomembranózní kolitida (viz SPC). U pacientů dostávajících fosfomicin, zejména během dlouhodobé léčby, je nutné pravidelně sledovat koncentraci sodíku, draslíku a riziko sodíkového přetížení. Je nutné monitorovat i počet leukocytů z důvodu hematologických reakcí (viz SPC). **Interakce:** U pacientů léčených antibiotiky byly hlášeny četné případy zvýšené aktivity perorálních antikoagulancií. Jako rizikové faktory se jeví závažnost infekce nebo zánětu, věk pacienta a celkový zdravotní stav. **Těhotenství a kojení:** Údaje o intravenózním podávání fosfomicinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Fosfomicin prochází placentou. Kojení: po podání fosfomicinu bylo malé množství zjištěno v mateřském mléku. Jsou dostupné pouze omezené informace o užívání fosfomicinu během kojení, proto se nedoporučuje podávat ho kojícím ženám jako léčbu první volby. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nebyly provedeny žádné zvláštní studie, ale pacienti mají být poučeni, že byly hlášeny případy zmatenosti a astenie. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími NÚ jsou erytematózní výsev vyrážky na kůži, porucha iontové rovnováhy, reakce v místě vpichu injekce, porucha chuti a gastrointestinální poruchy. Významné NÚ: anafylaktický šok, kolitida související s antibiotiky a pokles počtu leukocytů (viz SPC). **Předávkování:** Při parenterálním podání fosfomicinu byly hlášeny případy hypotonie, somnolence, poruchy elektrolytů, trombocytopenie a hypoprotrombinémie. V případě předávkování musí být pacient sledován (zejména hodnoty elektrolytů v plazmě/séru) a případná léčba má být symptomatická a podpůrná. K podpoře eliminace léčivé látky močí se doporučuje rehydratace (viz SPC). **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Přípravek nevyžaduje zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a obsah balení:** Číré lahvičky ze skla třídy I s pryžovou zátkou (brombutylová pryž) a odtrhovacím víčkem: 2 g (ve 30ml lahvičce) v baleních po 10 lahvičkách, 4 g (ve 30ml lahvičce) v baleních po 10 lahvičkách nebo 8 g (v 50ml lahvičce) v baleních po 1 lahvičce nebo po 10 lahvičkách. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Pouze na jedno použití. Fomicyt musí být před podáním rekonstituován a naředěn (viz SPC). **Držitel rozhodnutí o registraci:** INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH, Von-Humboldt-Straße 1, 64646 Heppenheim, Německo. **Registrační číslo:** 15/060/19-C. **Datum první registrace:** 25.9.2019. **Datum revize textu:** 27.3.2021.

Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Tento materiál je určený pouze pro odborníky, nesmí být umístěn ani distribuován na veřejně přístupném místě.

Držitel rozhodnutí o registraci: INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH, Von-Humboldt-Straße 1, 64646 Heppenheim, Německo
Výhradní distributor, zadavatel a šířitel reklamy: HEATON k.s., Na Pankráci 14, 140 00 Praha 4, Česká republika, www.heaton.cz

Heaton

POZNÁMKY

POZNÁMKY