

KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

Interdisciplinární časopis vydávaný pod záštitou
Společnosti infekčního lékařství, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii
a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci

Zástupci šéfredaktora

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
Státní veterinární ústav, Olomouc

Redakční rada

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové
Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Odd. klinické mikrobiologie Thomayerova nemocnice, Praha
MUDr. Pavel Dlouhý
Infekční oddělení a AIDS centrum,
Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem
Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, Ph.D.
NRL pro anaerobní bakterie, LF Ostravské Univerzity
Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK v Praze
Prof. MUDr. Daniela Kotulová, Ph.D.
Čestná členka Slovenskej spoločnosti klinickej
mikrobiologie, SLS
Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.
Klinika dětských infekčních nemocí, LF MU a FN Brno
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Roman Kula, CSc.
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Infekční klinika 1. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava
MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Odd. lék. mikrobiol. a imunol. Oblast. nemocnice Trutnov
Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Klinika pre infekčné choroby, LF UPJŠ, Košice
Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Infekční klinika 1. LF, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie, FN a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně
MUDr. Eva Zampachová
Centrální laboratoře, laboratoř virologie, Nemocnice
České Budějovice, a. s.

OBSAH

ÚVODNÍK

L. Rožnovský

79

PŮVODNÍ PRÁCE

Klinický průběh první vlny epidemie nové koronavirové infekce v Ostravě
L. Petroušová, S. da Silva, L. Rožnovský, I. Martinková

80

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Farmakokinetika a terapeutické monitorování piperacilin/tazobaktamu
V. Kubičková, K. Urbánek

86

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Opakovaná protivirová léčba chronické hepatitidy C – dvě kazuistiky
*L. Rožnovský, J. Mrázek, L. Petroušová, I. Orságová,
L. Kabieszová, M. Konečná, A. Kloudová*

96

Neobvyklé mikrobiologické nálezy v případech bakteremií – tři kazuistiky
P. Ježek, R. Šafránková, L. Mališová

106

KAZUISTIKA

První případ křovinného tyfu diagnostikovaný u českého cestovatele
*M. Trojánek, V. Grebenyuk, J. Lhotán, N. Sojková,
L. Richterová, H. Roháčová, F. Stejskal*

99

ZPRÁVA

Vzpomínka na přednostu MUDr. Pavla Herziga
L. Rožnovský

111



VYDAVATEL

a adresa redakce:

TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, http://kml.trios.cz
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4
Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.
Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Časopis je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus,
Embse/Excerpta Medica Database a Scopus.

Všechny příspěvky kromě zpráv a dopisů redakci procházejí nezávislou recenzí.

Vychází 4x ročně, roční předplatné 540,- Kč.
Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod č. MK ČR 7352.
ISSN 1211-264X

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta, s. p., odštěpný závod Praha, čj. nov. 5449/95 ze dne 7. 12. 1995. Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzercí. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrávek či informačních databází).



CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Interdisciplinary journal published under the auspices
of the Societies for Clinical Microbiology, for Epidemiology and Microbiology and for Infectious Diseases,
Members of the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Editors

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Department of Infectious Diseases, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
State Veterinary Institute, Olomouc

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Vaccination Centre and Travel Medicine, Hradec Králové

Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Thomayer Univ. Hospital,
Prague

MUDr. Pavel Dlouhý
Department of Infectious Diseases and AIDS Centre,
Masaryk Hospital in Ústí nad Labem

Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine,
Masaryk University and University Hospital in Brno

Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, Ph.D.
Dpt. of Biomedical Sciences, University
of Ostrava's Faculty of Medicine

Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Inst. of Immunol. and Microbiol., 1st Fac. of Med., Charles
Univ. in Prague and General Univ. Hosp. in Prague

Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.
Honorary member of Slovak Society of Clinical Microbiology

Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.
Clinic of Children's Infectious Diseases,
Masaryk University and University Hospital in Brno

MUDr. Pavla Křížová, CSc.
National Institute of Public Health, Prague

MUDr. Roman Kula, CSc.
Dept. of Anaesthesiology and Resuscit., Univ. Hosp. Ostrava

MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Inst. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac. Prague

Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Dept. of Infect. Dis, 1st Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Dept. Infectious Diseases, University Hospital Ostrava

MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Immunol. Regional Hospital Trutnov

Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Clinic of Infectious Diseases, Medical faculty, Košice

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Dept. Infect. Dis, 1st Med. Faculty, Charles Univ., Prague

Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Dept. of Pharmacology, Univ. Hospital Olomouc and Faculty
of Medicine and Dentistry, Palacký Univ. Olomouc

Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Microbiol. Dept., Masaryk Univ. and St. Anna's Hosp. Brno

MUDr. Eva Žampachová
Central Laboratories, The Laboratory of Virology,
Hospital České Budějovice



spol. s r. o.

PUBLISHER

and Editorial Office:

Redakce TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, http://kml.trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

CONTENTS

EDITORIAL

L. Rožnovský

79

ORIGINAL ARTICLE

**Clinical progression of the first wave of novel coronavirus infection
in Ostrava**

L. Petroušová, S. da Silva, L. Rožnovský, I. Martinková

80

REVIEW

Pharmacokinetics and therapeutic monitoring of piperacillin/tazobactam

V. Kubičková, K. Urbánek

86

SHORT COMMUNICATION

Two case reports of chronic hepatitis C retreatment

*L. Rožnovský, J. Mrázek, L. Petroušová, I. Orságová,
L. Kabieszová, M. Konečná, A. Kloudová*

96

**Unusual microbiological findings in bacteremia cases –
three case reports**

P. Ježek, R. Šafránková, L. Mališová

106

CASE REPORT

The first case of scrub typhus diagnosed in a Czech traveler

*M. Trojánek, V. Grebenyuk, J. Lhoťan, N. Sojková,
L. Richterová, H. Roháčová, F. Stejskal*

99

NEWS

Obituary – Remembering MUDr. Pavla Herzig

L. Rožnovský

111

This journal is Indexed in Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica
Database and Scopus.

A peer – reviewed journal

4 issues per volume.

ISSN 1211-264X

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.

Úvodník

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

třetí letošní číslo našeho společného časopisu „Klinická mikrobiologie a infekční lékařství“ vznikalo v nelehké době, kdy se plně rozvinula druhá vlna pandemie covid-19 a kdy většina mikrobiologů a infektologů byla zaneprázdněna při zvládání zcela nového obrovského zdravotního problému.

Doufám, že budete mít chvilku času, abyste nahlédli do našeho časopisu a abyste získali nové poznatky a případně inspiraci pro vaši nejen profesní, ale i publikační činnost.

Původní práce kolegyně Petroušové a ostravských spoluautorů vás vrátí zpět do období první vlny pandemie covid-19, která na severu Moravy trvala až do konce srpna, vzhledem k několika ohniskům epidemie v tomto regionu. Práce je zaměřena na klinický průběh a léčbu u téměř 200 pacientů hospitalizovaných na jednom pracovišti.

Přehledná práce olomouckých kolegů Kubíčkové a Urbánka se podrobně věnuje kombinaci antibiotik piperacilinu s tazobaktamem. Upozorňuje na výrazné změny ve farmakokinetice uvedené kombinace například u obézních osob, při selhání ledvin nebo při použití eliminačních metod. Zejména u pacientů v kritickém stavu autoři doporučují terapeutické monitorování hladin k zajištění optimální léčby, přitom upozorňují na problémy a úskalí s tím spojená.

Kazuistika kolegy Trojánka a pražských spoluautorů uvádí raritní případ importovaného křovinného tyfu neboli horečky tsutsugamushi u českého cestovatele, který se nakazil v Laosu. V rozsáhlé diskuzi, která má až charakter přehled-

né práce, je čtenářům předloženo široké spektrum informací o mnohdy opomíjeném onemocnění.

Náš autorský tým z Ostravy popisuje dvě kazuistiky úspěšné opakované protivirové léčby pacientů s chronickou hepatitidou C, u kterých selhala předchozí léčba přímo působícími antiviroty bez současného podání interferonu.

Kolektiv příbramských a pražských autorů pod vedením kolegy Ježka diagnostikoval v hemokulturách tří pacientů se závažným průběhem onemocnění vzácné bakterie pomocí širšího spektra novějších diagnostických metod. Autoři nastiňují úskalí etiologické diagnostiky a poukazují na to, že ani přesné určení vzácných bakterií v hemokulturách automaticky neznamená průkaz původce probíhajícího infekčního onemocnění.

Třetí číslo KMIL se k vám dostane až v adventním období, proto vám popřeji hodně zdraví, klidu a pohody zejména v osobním životě, rovněž vám přeji i úspěšné zvládnutí nadměrné profesní zátěže v této nelehké době.

Současně vás chci znovu povzbudit, abyste častěji přispívali do našeho společného časopisu, abychom jej udrželi životaschopný i v dalších letech.

doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
člen redakční rady

Klinický průběh první vlny epidemie nové koronavirové infekce v Ostravě

L. PETROUŠOVÁ¹, S. da SILVA¹, L. ROŽNOVSKÝ¹, I. MARTINKOVÁ²

¹Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava;

²Krajská hygienická stanice Moravskoslezského kraje se sídlem v Ostravě

SOUHRN

Petroušová L., da Silva S., Rožnovský L., Martinková I.: **Klinický průběh první vlny epidemie nové koronavirové infekce v Ostravě**

Cíl práce: První případ nové koronavirové infekce byl v Moravskoslezském kraji diagnostikován 12. 3. 2020. Cílem práce je popsat první vlnu epidemie na Klinice infekčního lékařství v Ostravě se zaměřením na klinický obraz onemocnění.

Materiál a metody: Soubor tvoří pacienti, kteří vyžadovali hospitalizaci na Klinice infekčního lékařství FN Ostrava v období od 1. 3. 2020 do 31. 8. 2020. Jednalo se celkem o 195 pacientů. Diagnostika viru byla provedena polymerázovou řetězovou reakcí ze stěru z nosohltanu u 192 pacientů, u 1 pacienta z dolních dýchacích cest a u 2 pacientů sérologicky virus neutralizačním testem a detekcí protilátek metodou ELISA.

Výsledky: Soubor 195 pacientů zahrnoval 100 mužů a 95 žen. Věkový průměr byl 69,5 roku. Nejčastější diagnózou byla pneumonie u 123 pacientů (63 %), respirační projevy bez pneumonie mělo 37 pacientů (19 %), asymptomatický průběh byl u 23 pacientů (12 %). Ztráta čichu a chuti jsme zaznamenali u 14 pacientů (7 %), kardiovaskulární komplikace u 9 pacientů a 2 pacienti měli akutně vzniklou psychózu, průjem a zvracení byly u 25 pacientů (13 %). Průměrná doba hospitalizace byla 11 dnů. Nejčastější komorbiditou bylo onemocnění kardiovaskulárního systému u 70 % pacientů. Terapie většiny pacientů byla symptomatická, 21 pacientů (11 %) bylo léčeno hydroxychlorochinem, 26 pacientů (13 %) užívalo favipiravir, remdesivir byl podán v uvedeném období 13 pacientům (6 %). Zemřelo 39 pacientů (20 %) s věkovým průměrem 77 let. Umělá plicní ventilace byla zahájena u 16 pacientů, z nich 7 (43 %) zemřelo.

Závěr: U většiny pacientů s koronavirovou infekcí dominovaly respirační projevy onemocnění. Léčba byla převážně symptomatická, zemřela pětina pacientů, přičemž většina z nich ve vyšším věku.

Klíčová slova: covid-19, klinický průběh, pneumonie, léčba

SUMMARY

Petroušová L., da Silva S., Rožnovský L., Martinková I.: **Clinical progression of the first wave of novel coronavirus infection in Ostrava**

Objectives: The first case of coronavirus infection in the Moravian-Silesian Region was diagnosed on March 12, 2020. The study aimed to describe the first wave and clinical manifestation of the coronavirus epidemic at the Department of Infectious Diseases in Ostrava.

Material and methods: The sample comprised a total of 195 patients requiring hospitalization at the Department of Infectious Diseases in Ostrava between March 1 and August 31, 2020. The virus was diagnosed using polymerase chain reaction from nasopharyngeal swabs in 192 patients and from the bronchoalveolar lavage in one patient. In the other two patients, serological tests were applied using virus neutralization assays and ELISA specific antibodies.

Results: The sample included 100 men and 95 women. The mean age was 69.5 years. The most common diagnosis was pneumonia, observed in 123 patients (63%). Respiratory symptoms without pneumonia were seen in 37 patients (19%); loss of smell and taste in 14 patients (7%); cardiovascular complications in 9 patients (5%); acute psychosis in 2 patients (1%); and diarrhea and vomiting in 25 patients (13%). The remaining 23 patients (12%) did not present any symptoms. The mean length of hospital stay was 11 days. The most frequent comorbidity was cardiovascular disease (70%). A total of 39 patients died (20%); their mean age was 77 years. Mechanical ventilation was started in 16 patients, of whom 7 died (43%). The treatment was mostly symptomatic. Hydroxychloroquine was administered to 21 patients (11%), favipiravir to 26 patients (13%) and remdesivir to 13 patients (6%).

Conclusion: Respiratory complications predominated in the majority of patients with coronavirus infection. In most cases, the treatment was symptomatic. One-fifth of the patients, mostly elderly ones, died.

Keywords: COVID-19, clinical manifestations, pneumonia, treatment

Klin mikrobiol inf lék 2020;26(3):80–85

Adresa: MUDr. Lenka Petroušová, Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava, e-mail: lenka.petrousova@fno.cz

Došlo do redakce: 10. 11. 2020

Schváleno k tisku: 20. 11. 2020

Úvod

Původcem onemocnění covid-19 (coronavirus disease 2019) je nový typ koronaviru označovaný SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2), který dosud nebyl u lidí identifikován. První případy onemocnění byly oficiálně hlášeny z Wu-chanu, provincie Chu-pej (Hubei) v Číně 31. 12. 2019. Během několika týdnů došlo k rozšíření nákazy do celého světa. Začátkem listopadu 2020 bylo celosvětově potvrzeno téměř 50 milionů onemocnění, v Evropské unii (EU) 9 milionů a 1 200 000 lidí v EU na onemocnění zemřelo [1]. V České republice byl první případ potvrzen 1. 3. 2020, k 9. 11. 2020 bylo hlášeno v ČR 414 828 případů onemocnění, z toho v Moravskoslezském kraji 44 506 případů a 4 858 osob v celé ČR zemřelo [2].

Sdělení zpracovává onemocnění u pacientů hospitalizovaných na Klinice infekčního lékařství ve FN Ostrava v tzv. první vlně epidemie koronavirové infekce. První evidovaní pacienti byli lidé, kteří strávili dovolenou v Itálii v oblasti Bormio, poté následovalo šíření nákazy zejména v okresech Frýdek-Místek, Karviná a Ostrava. Z hlediska hospitalizace mělo velký význam, že dvě větší ohniska infekce byla ve dvou ostravských domovech pro seniory a na rozdíl od jiných částí ČR v letních měsících epidemie na severní Moravě pokračovala s ohnisky v Ostravsko-karvinských dolech a v okrese Frýdek-Místek.

Materiál a metody

Na Klinice infekčního lékařství, FN Ostrava bylo od března do konce srpna hospitalizováno 195 pacientů, první pacient byl hospitalizován 12. 3. 2020.

K diagnostice onemocnění byla použita polymerázová řetězová reakce (PCR) ze sčeru z nosohltanu, ev. dolních dýchacích cest. Výjimečně jako doplňkové vyšetření bylo použito sérologické vyšetření z krve virus neutralizačním testem a detekce protilátek metodou ELISA. Vyšetření PCR v úvodu epidemie byla prováděna ve Státním zdravotním ústavu Praha, od 2. 3. 2020 v laboratořích Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě, sérologické vyšetření bylo provedeno taktéž v laboratoři Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě.

Součástí sdělení nejsou laboratorní parametry onemocnění, soubor je popsán z hlediska klinických projevů a epidemiologických charakteristik.

Výsledky

Ze 195 pacientů mělo střem z nosohltanu a pozitivitou PCR onemocnění prokázáno 192 pacientů, 1 pacient měl vyšetření z horních dýchacích cest negativní a následně při umělé plicní ventilaci měl pozitivitu PCR z dolních dýchacích cest. U 2 pacientů s velmi suspektním klinickým obrazem a pozitivní epidemiologickou anamnézou bylo vyšetření metodou PCR negativní a onemocnění bylo potvrzeno sérologicky.

Soubor zahrnoval celkem 195 pacientů, 100 mužů a 95 žen, ve věkovém rozpětí od 10 měsíců do 97 let, přitom věkový průměr byl 69,5 roku. Rozdělení pacientů dle věku je zobrazeno na *grafu 1*. Z něj vyplývá, že hospitalizaci vyžadovali pacienti s převahou ve věkové skupině 60–79 let. Jediné hospitalizované dítě byl 10měsíční kojeneček, který byl hospitalizován současně s nemocnou matkou. Období, kdy probíhala hospitalizace jednotlivých pacientů, ukazuje *graf 2*. Nejvíce hospitalizovaných pacientů bylo v dubnu, a to 63 pacientů, potom v červenci 52 pacientů, v srpnu 32 pacientů, v dalších měsících do 20 pacientů. Průměrná doba hospitalizace byla 11 dnů, s rozmezím od 1 dne do 59 dnů. Intenzivní péči bez umělé plicní ventilace (UPV) vyžadovalo 47 pacientů (24 %), vyšší intenzivní péče s UPV byla nutná u 16 pacientů (8 %).

Symptomy onemocnění zahrnovaly horečku u 117 pacientů (60 %), kašel u 89 pacientů (46 %), dušnost u 56 pacientů (29 %), bolesti na hrudi u 18 pacientů (9 %), celkovou schvácenost u 49 pacientů (25 %) a myalgie a artralgie u 14 pacientů (7 %). Většina pacientů měla dva a více symptomů zároveň.

Klinické projevy zobrazuje *tabulka 1*. V klinickém průběhu dominovala u 123 pacientů (63 %) pneumonie, u 37 pacientů (19 %) byly zaznamenány respirační projevy onemocnění bez prokázané pneumonie zobrazovacími metodami. Část pacientů měla souběh s více klinickými jednotkami uvedenými níže.

Tabulka 1
Klinické projevy onemocnění u 195 pacientů

Klinický projev onemocnění [*]	Počet pacientů absolutní	Počet pacientů v procentech
Pneumonie	123	63
Respirační projevy bez pneumonie	37	19
Kardiovaskulární projevy	9	5
Akutní psychóza	2	1
Akutní gastroenteritida	25	13
Ztráta čichu a chutě	14	7
Asymptomatický	23	12

* U mnoha pacientů bylo přítomno i více klinických symptomů

Pneumonie byla prokázána rentgenovým vyšetřením nebo výpočetní tomografií (viz *obrázek 1*). Jednalo se většinou o oboustrannou intersticiální pneumonii s nutností oxygenoterapie. Respirační insuficience s nutností UPV se rozvinula u 16 pacientů, což je 8 % ze všech 195 hospitalizovaných a 13 % ze 123 pacientů, kteří měli prokázanou pneumonii.

UPV v rámci FN Ostrava probíhala na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, kam byli pacienti z našeho pracoviště překládáni k další péči. Respirační insuficience se rozvíjela postupně, nutnost UPV nastala většinou mezi 7. až 14. dnem onemocnění. Věkový průměr pacientů, u kterých byla zahájena UPV, byl 64 let v rozmezí od 51–76 let, zemřelo 7 pacientů. U 2 pacientů byla prováděna na shodném pracovišti i extrakorporální membránová oxygenace (ECMO), z toho 1 pacient zemřel.

U 37 pacientů s respiračními symptomy bez prokázané pneumonie byla důvodem hospitalizace většinou dušnost

při dekompenzovaném základním respiračním onemocnění, zejména asthma bronchiale nebo chronická obstrukční choroba bronchopulmonální. Další příčinou hospitalizace byla hyperpyrexie spojená s dehydratací a celkovým vyčerpáním pacienta.

Gastrointestinální obtíže charakteru zvracení a průjmu spojené s dehydratací byly pozorovány u 25 pacientů (13 %), uvedené potíže byly zaznamenány buď izolovaně, nebo častěji současně s respiračními obtížemi. Ztráta čichu a chuti byla zjištěna u 14 pacientů (7 %).

Kardiovaskulární projevy dominovaly u 9 pacientů, z toho u 4 pacientů ve věku 81, 58, 55 a 57 let se jednalo o hlubokou žilní trombózu. Další 2 pacienti ve věku 22 a 57 let měli diagnostikovanou plicní embolii, u 1 pacienta ve věku 55 let se rozvinula myokarditida s redukcí ejekční frakce na 25 %. Ischemická cévní mozková příhoda s následným úmrtím proběhla u 1 pacientky ve věku 71 let. Další pacient byl přijat s akutně vzniklou arytmií charakteru fibrilace síní s rychlou komorovou odpovědí frekvencí kolem 160/minutu. U pacientů s kardiovaskulárními projevy byla současně prokázána i pneumonie.

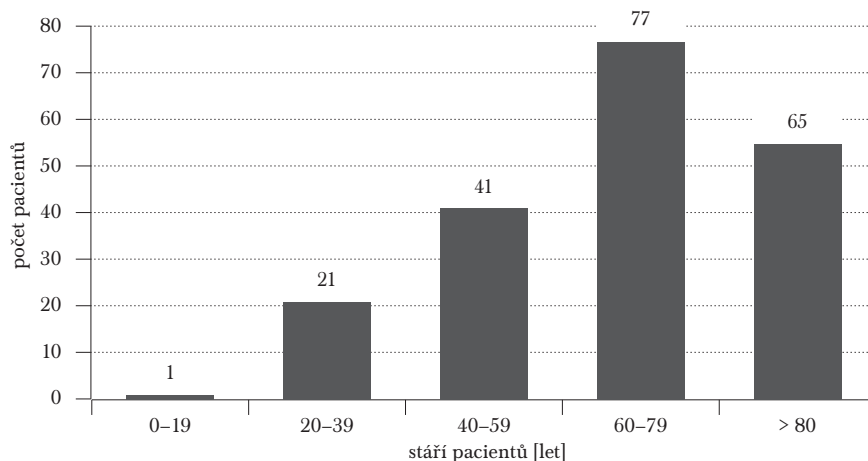
U 2 pacientů ve věku 46 a 58 let byla důvodem hospitalizace akutní psychóza, jednalo se o dosud psychiatricky zdravé jedince, ani v osobní anamnéze v předchorobí neměli záznam o prodělaném psychiatrickém onemocnění. Psychóza měla klinicky výrazné projevy ve smyslu neklidu, dezorientace, halucinace s nutností i kurtace.

Asymptomatický průběh infekce byl u 23 pacientů (12 %), důvodem hospitalizace byla v úvodu epidemie izolace, později jiné onemocnění vyžadující hospitalizaci.

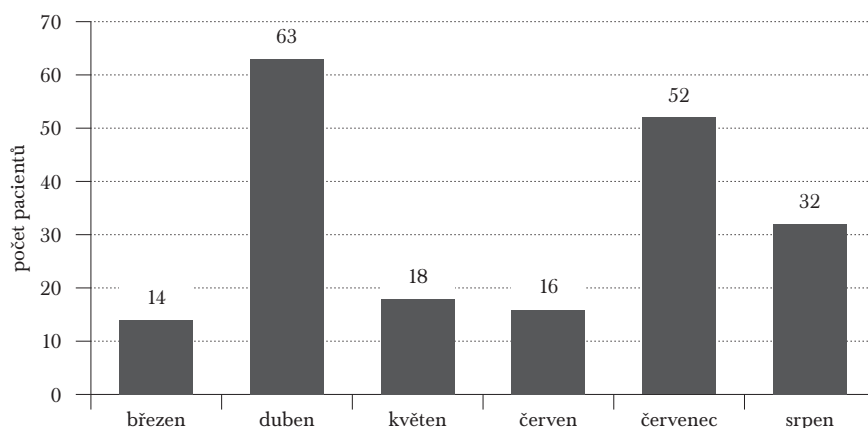
Z celkového počtu 195 pacientů zemřelo 39 pacientů (20 %) ve věkovém rozpětí od 48 do 95 let, věkový průměr byl 77 let, věkové rozvrstvení pacientů zobrazuje *graf 3*. U 35 pacientů byla příčina úmrtí respirační insuficience, která vznikla v důsledku pneumonie způsobené SARS-CoV-2. Sedm pacientů zemřelo na UPV, což je 43 % ze 16 pacientů, u kterých byla UPV zahájena, věkový průměr ventilovaných pacientů s úmrtím byl 68 let. Celkem 28 pacientů zemřelo na naprosté vyčerpání biologických rezerv organismu při vysokém věku a komorbiditách. U 1 pacienta byl příčinou úmrtí ileus, u 2 pacientů urosepsa a u 1 pacientky cévní mozková příhoda, ale také se současně probíhající pneumonií.

Nejčastějším anamnesticky udávaným přidruženým onemocněním v souboru hospitalizovaných pacientů bylo kardiovaskulární onemocnění u 70 %

Graf 1
Rozložení dle věku pacientů



Graf 2
Počet pacientů hospitalizovaných v jednotlivých měsících



pacientů, diabetes mellitus u 29 %, onemocnění plic u 18 % pacientů. Onemocnění ledvin v anamnéze mělo 7 % pacientů, onkologické onemocnění 12 % pacientů a imunosupresi 6 % pacientů. Nemocných s nadváhou (BMI 30 a více) bylo 27 %. Někteří pacienti měli přítomno 2 a více komorbidit zároveň.

Terapie většiny pacientů byla symptomatická, 21 pacientů (11 %) bylo léčeno hydroxychlorochinem, 26 pacientů (13 %) užívalo favipiravir, remdesivir byl podán v uvedeném období 13 pacientům (6 %). V léčbě pacientů s pneumonií byl od července používán dexamethason v dávce 8 mg denně, délka podávání se řídila klinickým stavem, léčba trvala 5–10 dnů. Většina pacientů byla současně léčena širokospektrými antibiotiky, nejčastěji byl používán ceftriaxon a azitromycin.

Ošetřování pacientů probíhalo v osobních ochranných pomůckách za přísného dodržování bariérových ošetřovacích režimů. V uvedeném půlročním období onemocněla pouze 1 zdravotní sestra, a předpokládáme, že ve stejném období nedošlo k rozvoji koronavirové nemocniční nákazy ani u jednoho pacienta, který byl hospitalizován na Klinice infekčního lékařství s podezřením na koronavirovou infekci nebo z jiného důvodu.

Diskuze

Od začátku epidemie do 31. 8. 2020 bylo v ČR potvrzeno 24 627 případů onemocnění, z toho v MSK 5 385 případů onemocnění (22 %). MSK dlouho představoval oblast s nejvyšším výskytem onemocnění. Podíl počtu hospitalizovaných z celkového počtu nemocných se v celé ČR vyvíjel v čase, na začátku epidemie v březnu 2020 bylo hospitalizovaných 15 % ze všech nemocných, v květnu 11 % a v srpnu jen 2,4 % [2].

Počet hospitalizovaných pacientů na Klinice infekčního lékařství v Ostravě v první vlně epidemie představoval 11 % všech hospitalizovaných pacientů v ČR.

V celé ČR výrazněji převažovali mezi nemocnými muži (60 %), ale v našem souboru poměr pohlaví byl vyrovnaný [3]. Věkový průměr všech hospitalizovaných v ČR byl v uvedeném období 65 let, na našem pracovišti byli hospitalizováni starší pacienti s věkovým průměrem 70 let [3]. Vyšší věkový průměr ovlivnila dvě ohniska v úvodu epidemie, a to ve velkém domově pro seniory a centru pro péči o osoby s Alzheimerovou demencí.

Klinické projevy onemocnění jsou variabilní od asymptomatického průběhu až po respirační selhání a septický šok. Průměrně 5 až 10 % pacientů s covid-19 vyžaduje hospitalizaci, 20 % z nich intenzivní péči, ale až 75 % hospitalizovaných potřebuje kyslíkovou terapii [4]. V čínské studii na souboru 44 672 pacientů mělo 81 % mírný průběh, 14 % závažnější a 5 % kritický průběh onemocnění. Ve Velké Británii z 20 tisíc hospitalizovaných pacientů vyžadovalo 17 % intenzivní péči [4,5]. V ČR bylo od března do srpna 10–30 % pacientů v těžkém stavu nebo vyžadujících UPV eventuálně ECMO [2]. V našem souboru UPV byla zahájena pouze u 7 % pacientů. Uvedené procento bylo ovlivněno tím, že pacienti se zjevným selháním životních funkcí již v okamžiku přijetí byli rovnou hospitalizováni na anesteziologicko-resuscitační oddělení. Intenzivní péči bez UPV byla nutná v našem souboru u 24 % pacientů.

Obrázek 1
Koronavirová pneumonie – CT snímek



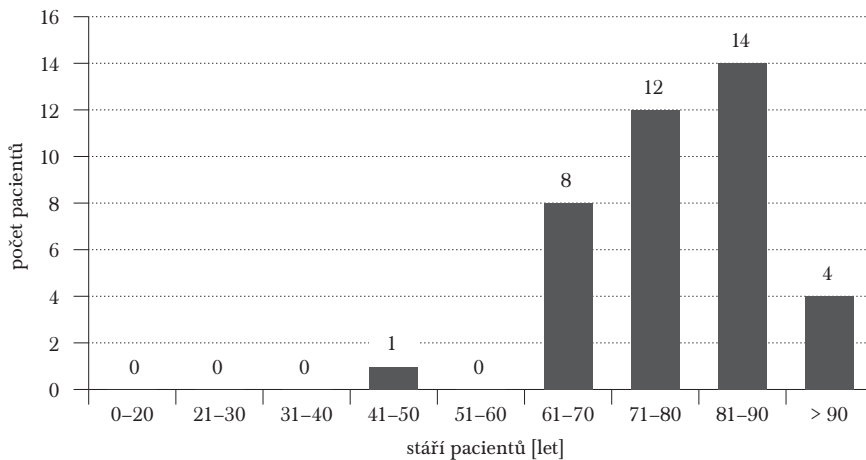
Nejčastější symptomy u hospitalizovaných pacientů podle literárních zdrojů zahrnovaly horečku (70–90 %), suchý kašel (60–86 %), dušnost (53–80 %), slabost (38 %), myalgie (15–44 %), zvracení a průjem (15–39 %), bolesti hlavy, poruchy čichu a chuti (3 %) [4,5,6]. Horečka, kašel a dušnost byly nejčastějšími symptomy i v naší studii.

Komplikace onemocnění jsou myokarditida, kardiomyopatie, tromboembolické komplikace (10–25 %), postižení nervového systému, septický šok a respirační selhání [4,5]. Tyto byly zaznamenány i v našem souboru pacientů. Psychiatrické komplikace onemocnění se v našem souboru pacientů vyskytly u 2 osob, což odpovídá literárním údajům, ve větších souborech se vyskytovaly od 1 do 4 % nemocných [7].

Hospitalizaci vyžadují častěji starší pacienti, v souboru z Číny a Velké Británie 74–86 % pacientů bylo starších 50 let, 60–90 % pacientů mělo přítomné komorbidity [4,5,6]. V našem souboru byla taktéž většina pacientů starších 50 let a komorbidity byly přítomny u většiny z nich.

Smrtnost onemocnění se ve velkých souborech pacientů pohybovala kolem 3 % [5], v ČR do 31. 8. 2020 z 24 626 prokázaných případů zemřelo 426, což představuje 2 % všech nemocných, ale 22 % všech hospitalizovaných [2]. Smrtnost je závislá na věku pacienta a komorbiditách, podle údajů z USA ve věkové skupině 5 až 17 let byla 0,3/1 000 onemocnění, ale u pacientů nad 85 let 304/1 000 onemocnění [4]. Pokud je nutná intenzivní péče, smrtnost dosahuje až 40 % [4,6]. V našem souboru zemřelo 20 % pacientů, většinou se jednalo o osoby ve vyšším věku s komorbiditami. Ale pacienti na UPV byli většinou mladší s průměrným věkem 64 let a zemřelo 7 pacientů (43 %) ze 16, u kterých UPV byla zahájena.

Graf 3
Úmrtí pacientů dle věku



Vnímavost k infekci je zřejmě všeobecná, podle současných informací je infekce u dětí stejně pravděpodobná jako u dospělých, ale s mírnějšími klinickými projevy, jen 1 % dětí je kriticky nemocných [8,9]. V našem souboru nejsou, s výjimkou kojence, zastoupeny děti, což souviselo s domluvou, že péče o SARS-CoV-2 pozitivní pacienty v dětském věku zajistí Klinika dětského lékařství.

V průběhu první vlny koronavirové pandemie nebyla oficiálně schválena žádná protivirová léčba, zpočátku se jednalo o názory expertů nebo odborných společností. Na základě nových poznatků docházelo k průběžným aktualizacím doporučených postupů péče o pacienty infikované SARS-CoV-2 [10], což odráží i náš přístup k terapii. V úvodu jsme opatrně indikovali léčbu hydroxychlorchinem, u kterého jsme respektovali možné kardiiovaskulární komplikace. Postupně byl do léčby začleňován remdesivir, který byl ale na začátku epidemie dostupný pouze pro pacienty vyžadující UPV, až později i pro pacienty, kteří potřebovali pouze kyslíkovou terapii a měli dokladovanou oboustrannou pneumonii [11,12]. Podávání se řídilo rozhodnutím Evropské agentury pro léčivé přípravky a následně Státním ústavem pro kontrolu léčiv v ČR [13]. Pacienti s potřebou UPV byli z naší kliniky překládáni na anesteziologické pracoviště, proto byl počet léčených pacientů na naší klinice malý, až nyní v druhé vlně pandemie se stal součástí terapie. Léčba favipiravirem byla v ČR používána na základě zvláštního povolení Ministerstva zdravotnictví, jedná se o neregistrovaný přípravek v ČR, využití má u lehkých až středně těžkých průběhů onemocnění [13]. Na začátku epidemie byl podáván jako jediné dostupné potenciální antivirotikum pro pacienty hospitalizované na standardním lůžku nebo JIP bez UPV. Výsledky léčby favipiravirem v našem souboru není možné publikovat, protože součástí podání byl i podpis mlčenlivosti o výsledcích léčby. Na počátku epidemie nebyly kortikoidy součástí terapie, na základě výsledků velké studie RECOVERY se staly součástí terapie, svým imunomodulačním účinkem snižují smrtnost pacientů v kritické

péči s pneumonií vyžadující podání kyslíku [14,15].

Epidemie koronaviru výrazně zasáhla zdravotnictví i celou společnost, změnila zaběhnutý systém práce na infekčních pracovištích. V první vlně jsme se potýkali hlavně s obavou z infekčnosti viru, funkčnosti ochranných pomůcek a neznalosti klinického obrazu onemocnění. Velké množství hospitalizovaných pacientů již v první vlně epidemie nás seznámilo s klinickým průběhem onemocnění, umožnilo získat zkušenosti, naučilo pracovat v nových podmínkách. Zjistili jsme, že ochranné pomůcky nabízí dostatečnou ochranu před infekcí personálu, ale hospitalizace pacientů přináší vždy riziko nozokomiálních infekcí, ve větších souborech pacientů až 7 % nemocných získalo onemocnění ve spojitosti s nemocniční péčí [15]. Dovolíme si poukázat na to, že přísné dodržování

hygienicko-epidemiologických postupů a důsledné používání osobních ochranných pomůcek vedlo v našem souboru k minimalizaci rozvoje nemocniční nákazy.

Současně jsme se během epidemie museli naučit rychle zpracovávat literární údaje, indikovat antivirovou terapii, naučili jsme se poskytovat symptomatickou terapii a pečovat o pacienty ve ztížených podmínkách. Je nutné dále sledovat odbornou literaturu a včas začlenit novinky do běžné klinické praxe.

Závěr

V souboru 195 hospitalizovaných pacientů s onemocněním covid-19 dominovaly respirační projevy onemocnění, zemřela pětina pacientů, většinou ve vyšším věku. Léčba nemocných byla zejména symptomatická, umělou plicní ventilaci vyžadovalo 16 pacientů. V průběhu půlročního období od března do konce srpna 2020 docházelo k průběžným změnám protivirové a imunomodulační léčby, nedílnou součástí léčby na konci uvedeného období se u indikovaných pacientů stal remdesivir a dexamethazon.

Literatura

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Situation updates on COVID-19. [online]. 2020-09-11. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates>.
2. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Aktuálně o koronaviru. [online]. 2020-09-11. Available from: <https://koronavirus.mzcr.cz/>.
3. Černý V. Aktuální stav systému intenzivní péče během epidemie/pandemie covid-19 v ČR. Available from: <https://www.uzis.cz/res/file/covid/20200917-cerny.pdf>.
4. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793.
5. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–1019.

6. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. Published 2020 Jun 1. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6): e2012270. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543702/>.
7. Brown E, Gray R, Lo Monaco S, et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophr Res*. 2020; 222:79–87.
8. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(6):469–477.
9. Alsohime F, Temsah MH, Al-Nemri AM, Somily AM, Al-Subaie S. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. Published online ahead of print, 2020 Oct 20. *J Infect Public Health*. 2020; S1876-0341(20)30687-0. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127335/>.
10. Kümpel P, Holub M, Roháčová H, Plíšek S. Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním covid-19. Vydáno 28. 8. 2020. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/zprava20-93.htm>.
11. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–1578.
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Final Report. Published online ahead of print, 2020. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2007764. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445440/>.
13. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Přehled hodnocených léčiv na nemoc covid-19. Available from: <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-hodnocenych-leciv-na-nemoc-covid-19>.
14. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. Published online ahead of print, 2020. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2021436. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/>.
15. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324(13):1330–1341.
16. Wake RM, Morgan M, Choi J, Winn S. Reducing nosocomial transmission of COVID-19: implementation of a COVID-19 triage system. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5): e141–e145. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788160/>.

Farmakokinetika a terapeutické monitorování piperacilin/tazobaktamu

V. KUBÍČKOVÁ, K. URBÁNEK

Ústav farmakologie, LF UP v Olomouci

SOUHRN

Kubíčková V., Urbánek K.: **Farmakokinetika a terapeutické monitorování piperacilin/tazobaktamu**

Vzhledem k širokému terapeutickému indexu jsou β -laktamová antibiotika často využívána při léčbě kriticky nemocných pacientů. Právě u těchto pacientů pozorujeme významnou heterogenitu ve farmakokinetice oproti populačnímu průměru, a to zejména u distribučního objemu, clearance a biologického poločasu, jejichž hodnoty zaznamenávají až dvojnásobný, v případě biologického poločasu až čtyřnásobný nárůst. K významným farmakokinetickým změnám dochází také v případech morbidní obezity, renální insuficience a při použití složitých chirurgických technik, jako je mimotělní oběh. Terapeutické monitorování piperacilin/tazobaktamu je způsob, jak personalizovat a optimalizovat terapii pro tyto skupiny pacientů. Preklinická data popisují korelaci mezi pravděpodobností terapeutického úspěchu a koncentracemi volné frakce antibiotika, přesahující minimální inhibiční koncentraci (MIC) po dobu 40–50 % dávkovacího intervalu, avšak u kriticky nemocných může být požadován cíl ještě vyšší, v ideálním případě 100 % $fT > 4 \times MIC$. Lepší farmakodynamický profil můžeme získat použitím prodloužené nebo kontinuální infuze. Největší překážkou rutinního TDM u β -laktamů je rychlost kvalitního stanovení vzorku. V současné době je nejvyužívanější metodou stanovení plazmatických koncentrací kapalinová chromatografie s UV nebo MS detekcí.

Klíčová slova: piperacilin/tazobaktam, kriticky nemocní, morbidně obézní, sepse, renální substituční terapie, farmakokinetika, PK/PD, kontinuální infuze, TDM, HPLC

SUMMARY

Kubíčková V., Urbánek K.: **Pharmacokinetics and therapeutic monitoring of piperacillin/tazobactam**

Given their wide therapeutic index, β -lactam antibiotics are commonly used to treat critically ill patients. It is in these patients that significant heterogeneity in pharmacokinetics was noted, compared to the population average, especially in the volume of distribution, drug clearance and biological half-life, with values increasing as much as two-fold or, in the case of biological half-life, as much as four-fold. Significant pharmacokinetic changes also occur in cases of morbid obesity or renal insufficiency and when complex surgical techniques such as extracorporeal circulation are used. Therapeutic monitoring of piperacillin/tazobactam is a way to personalize and optimize therapy for these groups of patients. Preclinical data show a correlation between the probability of therapeutic success and concentrations of the unbound fraction of an antibiotic exceeding the minimum inhibitory concentration (MIC) for 40–50 % of the dosing interval. This time appears to be the preferred pharmacodynamic target for β -lactam antibiotics. In critically ill patients, however, an even higher target may be required, ideally 100 % $fT > 4 \times MIC$. A better pharmacodynamic profile can be obtained using prolonged or continuous infusion. The biggest obstacle to routine TDM in β -lactams is the speed of quality sample determination. Currently, the most widely used method of measuring plasma concentrations is liquid chromatography coupled with UV or MS detection.

Keywords: piperacillin/tazobactam, critically ill, morbidly obese, septic, renal replacement therapy, pharmacokinetics, PK/PD, continuous infusion, TDM, HPLC

Klin mikrobiol inf lék 2020;26(3):86–94

Adresa: Mgr. Vendula Kubíčková, Ústav farmakologie LF UP v Olomouci, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, e-mail: vendula.kubickova01@upol.cz

Došlo do redakce: 3. 6. 2020
Schváleno k tisku: 11. 8. 2020

Základní charakteristika piperacilin/tazobaktamu

Piperacilin (*obr. 1a*) je širokospektré semisyntetické antibiotikum ze skupiny acylureidopenicilinů [1]. Chemická struktura piperacilinu je odvozena od ampicilinu přidáním

hydrofilní heterocyklické skupiny. Právě tato skupina je zodpovědná za zvýšenou účinnost na gramnegativní bakterie, zejména na *Pseudomonas aeruginosa* [2,3]. Jako u všech β -laktamových antibiotik je nositelem antimikrobiálního

baktericidního účinku, spočívajícího v inhibici syntézy buněčné stěny bakterií, β -laktamový kruh [1]. V dnešní době se již obvykle samotný piperacilin nepodává, jelikož poměrně snadno podléhá rozkladu β -laktamázi. Proto je téměř vždy podáván v kombinaci s inhibítorem β -laktamázy, tazobaktamem [1,4].

Tazobaktam (obr. 1b) je syntetický derivát sulfonu kyseliny penicilanové. Nemá žádný vlastní antimikrobiální účinek, v kombinaci s piperacilinem však zabraňuje jeho degradaci β -laktamázi [5,6].

Piperacilin/tazobaktam je kombinace β -laktamového antibiotika a inhibitoru β -laktamázy v poměru 8:1, která byla poprvé registrována roku 1993 [3,5]. Vyznačuje se širokým antibakteriálním spektrem, zahrnujícím většinu běžných grampozitivních i gramnegativních anaerobních patogenů a anaerobních bakterií, včetně mnoha patogenů produkujících β -laktamázy. Samostatně i v kombinaci s dalšími antibiotiky se používá k léčbě závažných nozokomiálních infekcí. Vzhledem k širokému antibakteriálnímu spektru je vhodná i pro léčbu pacientů s polymikrobiálními infekcemi [5].

PK/PD charakteristika

Farmakokineticko-farmakodynamická (PK/PD) analýza u antibiotika popisuje vztah podané dávky a účinku. Určuje tedy optimální dávkovací schéma k zajištění maximální antibiotické aktivity při zachování maximální bezpečnosti [7]. Na základě PK/PD principů jsou formulovány optimální dávkovací režimy, platné pro zhruba 90 % nemocných. V některých situacích jsou však tato doporučení nedostačující, například u morbidně obézních či kriticky nemocných pacientů [1].

Piperacilin/tazobaktam vykazuje účinek závislý na čase [8]. Parametrem jeho účinnosti je doba, po kterou zůstává volná frakce koncentrace léčiva nad minimální inhibiční koncentrací patogenu, který vyvolal infekci. Konsenzuálně je to minimálně 50 % dávkovacího intervalu, u kriticky nemocných pacientů by ale měla být tato doba co nejdélejší, v ideálním případě celý dávkovací interval [1,9].

Řada klinických studií popisuje zvýšení účinku piperacilin/tazobaktamu použitím prodloužené infuze nebo kontinuální aplikace [3,10].

Roberts a kol. (2016) provedli metaanalýzu dat 632 pacientů ze studií s těžkou sepsí. Pacienti byli léčeni β -laktamovými antibiotiky (424 z nich bylo léčeno piperacilin/tazobaktamem v dávce 13,5 g/24 h) pomocí kontinuální nebo intermitentní infuze. Obě skupiny byly vyvážené z hlediska věku, pohlaví i závažnosti sepse. Míra nemocniční úmrtnosti ve skupině léčené kontinuální infuzí proti intermitentní infuzi byla 19,6 % oproti 26,3 %. Úspěšnost klinické léčby byla poté 55,4 % oproti 46,3 %. Jako vhodnější se tedy jeví využití kontinuální infuze [11].

Abdul-Aziz a kol. (2016) vytvořili post-hoc analýzu údajů 182 pacientů

z 9 zemí. Pacienti byli léčeni ve dvou skupinách piperacilin/tazobaktamem pomocí intermitentního bolusového podání nebo prodloužené infuze. Studie poskytuje údaje o výhodnějším použití prodloužené infuze u kriticky nemocných. Zejména pak u pacientů s respiračními infekcemi, u kterých byla výrazně lepší statistika 30denního přežití při použití prodloužené infuze oproti intermitentnímu bolusovému podání, a to 86,2 % oproti 56,7 % [9].

Prodloužená infuze (případně kontinuální aplikace) tedy zvyšuje pravděpodobnost dosažení PK/PD cíle [3,9,11].

Farmakokinetika piperacilinu a tazobaktamu

Doporučené dávkování

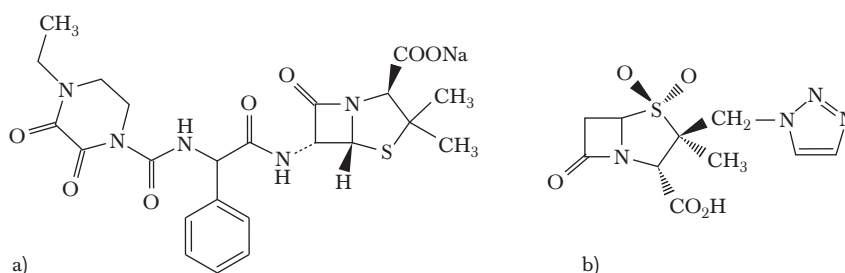
Obvyklá dávka představuje 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu podávané intravenózně v průběhu 30 min každých 8 hodin. V případech nozokomiální pneumonie a infekcí u neutropenických pacientů se dávkovací interval zkracuje na 6 hodin. Obvyklá délka léčby pro většinu indikací je v rozsahu 5–14 dní [5,8].

Úprava dávkování není nutná u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin v případě, že clearance kreatininu je vyšší než 40 ml/min. Při poklesu clearance kreatininu se dávkovací interval prodloužuje až na 12 hodin v závislosti na stupni poruchy funkce ledvin. Hemodialýza odstraňuje 30–50 % podané dávky piperacilinu za 4 hodiny, proto je nutné podat jednu dávku 2 g piperacilinu/0,25 g tazobaktamu navíc po každé dialýze [8].

U starších pacientů s normální funkcí ledvin není nutné dávkování upravovat. U pediatrických pacientů by nemělo být překročeno maximum 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu v jedné dávce v průběhu 30 min., konkrétní dávka je vždy vztahována k indikaci, aktuálnímu stavu a tělesné hmotnosti pacientů ve věku od 2–12 let [8].

Piperacilin se z gastrointestinálního traktu vstřebává z méně než 5 %, a proto musí být podáván intravenózně, stejně jako tazobaktam [1]. Maximální plazmatická koncentrace při obvyklé dávce se pohybuje v rozmezí 264,4–277 mg/l pro piperacilin a 29,1–34 mg/l pro tazobaktam s odpovídající plochou pod křivkou 278 mg/l/h pro piperacilin a 41 mg/l/hod. pro tazobaktam. Při současném

Obrázek 1
Chemická struktura a) piperacilinu; b) tazobaktamu
Upraveno podle Grayson a kol. (2018)



podávání obou látek piperacilin zvyšuje maximální koncentraci tazobaktamu v plazmě a prodlužuje jeho biologický poločas eliminace. Děje se tak v důsledku kompetitivního vytěšňování z renální eliminace tazobaktamu piperacilinem [5,12]. Doporučené dávkování piperacilinu/tazobaktamu je shrnuto v *tabulce 1*.

Distribuce

Po dosažení ustáleného stavu se distribuční objem piperacilinu pohybuje v rozmezí 12–21 l [5], vazba na plazmatické bílkoviny je 20–40 % [1]. Prostup přes hematoencefalickou bariéru je zanedbatelný, při meningitidě však do likvoru prostupuje až 30 % z podané dávky [4,13] (pro srovnání – u meningitid používaný ceftriaxon proniká přes hematoencefalickou bariéru u zdravých jedinců z 1–1,5 % a při meningitidě z 5–15 % [14]). Piperacilin proniká také placetární bariérou, a to až z 50 % [4] (u výše zmíněného ceftriaxonu je to 20 % [14]). Piperacilin se také v nízkých koncentracích vylučuje do mateřského mléka [8].

Distribuční objem tazobaktamu v odpovídajícím rozsahu k piperacilinu je 18–34,6 l [5] s vazbou na plazmatické bíl-

koviny 20–30 % [1]. Vazba jeho metabolitu M1 je nepatrná [8]. Prostup přes hematoencefalickou bariéru je u tazobaktamu nevýznamný. Placentou však v menší míře prostupuje [13]. Prostup do mateřského mléka nebyl doposud studován [8]. Uvedené hodnoty byly získány jak od zdravých dospělých, tak i pacientů s infekcí.

Obě látky jsou snadno a rychle distribuovány do všech tělesných tkání a tekutin, s výjimkou tukové tkáně, a to díky jejich hydrofilnímu charakteru [5]. Distribuci do jednotlivých tkání znázorňuje *graf 1* [15].

Metabolismus

Obě látky obsahují ve svých strukturách beta-laktamový kruh. Právě ten podléhá při metabolismu štěpení. Piperacilin je metabolizován z méně než 20 %, a vylučuje se tedy většinou v nezměněném stavu [1]. Přesto je částečně metabolizován v játrech enzymy CYP2C8, CYP2A6 a CYP2C9 na metabolit desethylpiperacilin, který je v malé míře metabolicky aktivní [16,17].

Tazobaktam se stejně jako piperacilin metabolizuje z méně než 20 % [1]. Studiemi se značeným ¹⁴C izotopem uhlíku bylo zjištěno, že se tazobaktam rozkládá na jeden inaktivní metabolit označovaný M₁ [5].

Exkrece

Piperacilin je vylučován ze 75 % močí v nezměněném stavu s podílem tubulární sekrece. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí od 0,9 do 1,4 hodiny [1,16]. Piperacilin je také aktivně vylučován do žluče, avšak biliární exkreci podléhají méně než 2 % z podané dávky [5]. U pacientů s poškozením jater není eliminace nijak ovlivněna. Hemodialýza odstraňuje 30–50 % z podané dávky piperacilinu [8].

Tazobaktam je v nezměněném stavu vylučován močí ze 70–80 % s podílem tubulární i glomerulární filtrace. Jeho biologický poločas eliminace je 0,6–1 hodina. Do žluče se aktivně nevylučuje [1,16].

Zvláštní skupiny pacientů a faktory ovlivňující farmakokinetiku

Děti

U kojenců mladších šesti měsíců můžeme pozorovat prodloužený biologický poločas a sníženou clearance. S rostoucím věkem se biologický poločas zkracuje, clearance zvyšuje a pohybuje se v hodnotách $5,64 \pm 0,34$ ml/min/kg. U dětí ve věku od dvou do devíti měsíců je odhadovaná clearance 80 % této hodnoty. Distribuční objem zůstává konstantní 0,243 l [8,12].

Děti ve věku od dvou měsíců do dvanácti let nevykazovaly statisticky významný rozdíl ve farmakokinetických parametrech vzhledem k dávce. Jedinou výjimkou byly plocha pod křivkou a hodnoty maximální a minimální koncentrace [12].

Senioři

Farmakokinetika u starších pacientů s normální funkcí ledvin se neliší od průměrné populace a není u nich třeba upravovat dávkování. Pokud nastanou změny v clearance v souvislosti s věkem pacienta, může se biologický poločas

Tabulka 1
Doporučené dávkování pro piperacilin/tazobaktam

	Doporučené dávkování
Populační průměr	4 g /0,5 g 30 min q8 h
Těhotenství *	×
Těžká sepe	zvýš. nasycovací dávka prodloužená infuze na 3–4 h
Septický šok	zvýš. nasycovací dávka prodloužená infuze na 3–4 h
Popáleniny	zvýš. nasycovací dávka
Chirurgičtí pacienti	n
Obezita **	prodloužená infuze na 3–4 h q8 h
Renální insuficience ***	max 4 g /0,5 g 30 min q12 h
CVVHD	extra dávka 2 g/0,25 g po každém úkonu
CVVHF ***	extra dávka 2 g/0,25 g po každém úkonu
CVVHDF ***	extra dávka 2 g/0,25 g po každém úkonu
Jaterní cirhóza	×

n – neuvedeno; x – není třeba úprava dávky * od 25–31 týdne těhotenství; ** váha pacientů 161 ± 29 kg; *** při clearance kreatininu < 20 ml/min

eliminace prodloužit o 32–55 % oproti populačnímu průměru [8].

Těhotenství

Jak již bylo uvedeno, piperacilin se v malé míře vylučuje do mateřského mléka, u tazobaktamu vylučování do mateřského mléka nebylo studováno. Obě látky procházejí také přes placentu. Kombinace piperacilinu s tazobaktamem se považuje v těhotenství za bezpečnou a u těhotných žen není třeba upravovat dávkování. U žen ve vyšším stadiu těhotenství, tedy od 25.–31. týdne, byly pozorovány snížené maximální plazmatické koncentrace, plochy pod křivkou, kratší eliminační poločasy a vyšší distribuční objemy piperacilinu i tazobaktamu. Distribuční objem u těhotných žen se pohybuje v rozmezí $18,5 \pm 1,6$ l pro piperacilin a $21,9 \pm 2,9$ l pro tazobaktam. Biologický eliminační poločas se zkrátí na 0,61 hod. u piperacilinu a na 0,69 hod. u tazobaktamu [8,18].

Kriticky nemocní pacienti

Vazodilatace a zvýšená kapilární permeabilita během kritických stavů vede k nárůstu distribučního objemu [19]. Během těžké sepse se distribuční objem piperacilinu zvýší až na 34,6 l, clearance se pohybuje v rozmezí $11,8 \pm 4,3$ l/hod. a biologický poločas se prodlouží na 2,4 hod. [20,21]. U septického šoku jsou hodnoty podobné, distribuční objem 40,7 l, clearance 8,2 l/hod. s biologickým poločasem 4,1 hod. Zvýšené hodnoty distribučního objemu vykazují také chirurgičtí pacienti. U stavů se zvýšením distribučního objemu je vhodné k dosažení žádaných cílových koncentrací použít vyšší nasycovací dávku antibiotika [22,23].

Během kritických stavů se často vyskytuje také hypoalbuminémie. Více než 40 % pacientů na JIP má koncentraci sérového albuminu pod 25 g/l. Vazba na proteiny je důležitá v případech, kdy se na ně antibiotikum silně váže, tedy vyšší než 85–90 %. Vaznost piperacilinu/tazobaktamu je pouze 20–30 %. Nižší koncentrace proteinů v séru však přispívá ke zvýšení distribučního objemu [24].

Popáleniny

U pacientů s popáleninami je průměrný distribuční objem 19,5 l, clearance 8,4 l/hod. s biologickým poločasem 1,8 hod. a pro chirurgické pacienty 25 l, clearance 23,8 l/hod. a biologický poločas 1,5 hodiny. Také u nich je vhodné kvůli zvýšenému distribučnímu objemu použít nasycovací dávku [19,25].

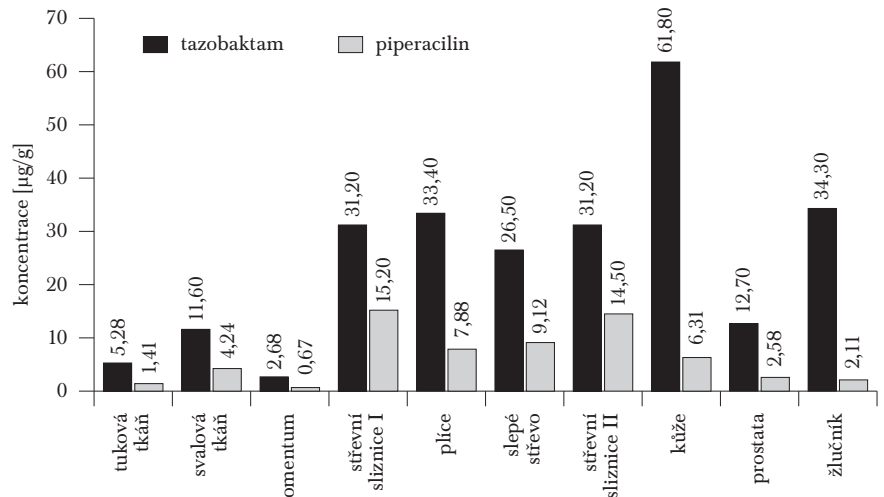
Renální insuficience

Distribuční objem piperacilinu/tazobaktamu se při renální insuficienci výrazně nemění, nicméně hodnoty clearance a biologického poločasu eliminace se zvyšují. U pacientů s clearance kreatininu mezi 10–30 ml/min. klesla renální exkrece piperacilinu na 35 % z podané dávky. Pro tyto pa-

Graf 1

Koncentrace tazobaktamu a piperacilinu ve vybraných tkáních. Doba odběru vzorku přibližně 2 hodiny po podání dávky (2 + 0,5 g pro tukovou tkáň, svalovou tkáň, omentum, střevní sliznici I, prostatu, plíce; 4 + 0,5 g pro slepé střevo, střevní sliznici II, kůži; 3 + 0,375 g pro žlučník).

Upraveno podle Sorgel, F. & M. Kinzig (1993)



cienty je nutné prodloužit dávkovací interval piperacilinu/tazobaktamu z 6 na 8 hodin. U pacientů s clearance kreatininu pod 20 ml/min., u kterých se poločas eliminace piperacilinu prodloužuje trojnásobně a tazobaktamu až pětinašobně, je nutné dávkovací interval prodloužit až na 12 hodin [8,15].

V případě pacientů léčených pomocí kontinuální venovenózní hemodialýzy (CVVHD) se eliminační poločas prodloužil u piperacilinu na 4,3 hod., u tazobaktamu na 5,6 hod. Prodloužený eliminační poločas tazobaktamu způsobuje jeho vyšší kumulaci oproti piperacilinu. Proto by teoreticky bylo u takto léčených vhodné střídat dávky samotného piperacilinu a piperacilin/tazobaktamu. Distribuční objem je v tomto případě také zvýšený [26].

Studie srovnávající kontinuální venovenózní hemofiltraci (CVVHF) a kontinuální venovenózní hemodiafiltraci (CVVHDF) popisuje rozdílné biologické poločasy a sníženou clearance. Pro CVVHF $7,7 \pm 2,3$ hod., CVVHDF $6,7 \pm 1,9$ hod. při průtoku 1 l/hod. a CVVHDF $6,1 \pm 2,0$ hod. při průtoku 2 l/hod. Clearance CVVHF $3,89 \pm 1,23$ l/hod. a u CVVHDF s průtokem 1 l/hod. uvádí $5,0 \pm 1,68$ l/hod., u průtoku 2 l/hod. pak $5,48 \pm 2,11$ l/hod. [27,28].

Jaterní cirhóza

Byly provedeny studie farmakokinetiky u cirhotických pacientů s ascitem a bez ascitu. U ascitických pacientů došlo k velmi rychlému prostupu piperacilinu do peritoneální tekutiny, kdy byly detekovány vysoké koncentrace léčiva již na konci patnáctiminutové infuze s podáním 4 g piperacilinu. Peritoneální koncentrace byly vyšší, než 10 mg/l od 0,5 do 8 hodin po infuzi. Dále byla pozorována pomalá eliminace léčiva z ascitické tekutiny oproti plazmě. Porucha funkce jater však nemá vliv na clearance, proto u těchto nemocných

není potřeba upravovat dávkování [8,29]. Také biologický poločas piperacilinu se prodloužil ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Výraznější rozdíl byl u ascitických pacientů, u nichž byl poločas zhruba dvakrát delší než u kontrolní skupiny. Konkrétně tedy 0,91 hod. pro kontrolní skupinu, 1,52 hod. pro pacienty bez ascitu a 1,95 hod. pro pacienty s ascitem [29].

Obezita

U obézních a morbidně obézních pacientů nastávají změny ve farmakokinetice. Za obézní a morbidně obézní se považují pacienti s BMI 30–39,99 kg/m² a ≥ 40 kg/m². Distribuční objem se u nich zvětšuje, clearance klesá a biologický poločas se prodlužuje. Údajů o farmakokinetice piperacilin/tazobaktamu u obézních a morbidně obézních pacientů je však málo, zejména pak ve spojení s kritickými stavy [30,31].

Zjištěné hodnoty distribučního objemu, clearance a biologického poločasu piperacilinu u pacientů s tělesnou váhou 161 ± 29 kg jsou 33,4 ± 14 l, 13,7 ± 5,2 l/hod. a 1,9 ± 0,9 hod. Pro tazobaktam je to 37,5 ± 15,3 l, 11,1 ± 4,2 l/hod. a 2,6 ± 1 hodin v tomtéž pořadí [30].

Různé (i výše uvedené) studie prokázaly, že prodloužená infuze na dobu 3–4 hodin se jeví jako účinná strategie pro zlepšení dosažení PD cíle. Studie Cheathama a kol. (2013) zahrnuje 14 pacientů (9 mužů, 5 žen): váha 161 ± 29 kg, věk 49 ± 10 let, BMI 52, 3 ± 10,8 kg/m², clearance kreatininu 132 ± 61 ml/min. Pacientům bylo podáváno 4,5 g piperacilin/tazobaktamu každých 8 hodin po dobu 4 hodin nebo 6,75 g každých 8 hodin po dobu 4 hodin. Autoři studie uvádějí, že pro dosažení podobných farmakokinetických profilů jako u neobézních pacientů by bylo zapotřebí 50% zvý-

šení dávky pro 100% zvýšení BMI. Pravděpodobnost dosažení cíle (PTA) > 90 % bylo dosaženo pro MIC 16 mg/l v obou dávkovacích režimech. Pokud pracoviště používá pouze tradiční infuze místo prodloužených, navrhaný dávkovací režim je 3,375 g každé 4 hodiny nebo 4,5 g každých 6 hodin po dobu 30 minut [30].

Toto tvrzení podporuje malá studie publikovaná v roce 2013 Sturm a kol. s 9 pacienty: váha 164 ± 50 kg, věk 57 ± 11 let, BMI 57 ± 15,3 kg/m², clearance kreatininu 75 ± 37 ml/min. Výsledky studie naznačují, že použití tradiční infuze s dávkovacím režimem 4,5 g každých 6 hodin po dobu 30 min. je vhodný dávkovací režim pro tuto skupinu pacientů [31].

Souhrn základních farmakokinetických parametrů u zvláštních skupin pacientů je uveden v *tabulce 2*.

Terapeutické monitorování piperacilin/tazobaktamu

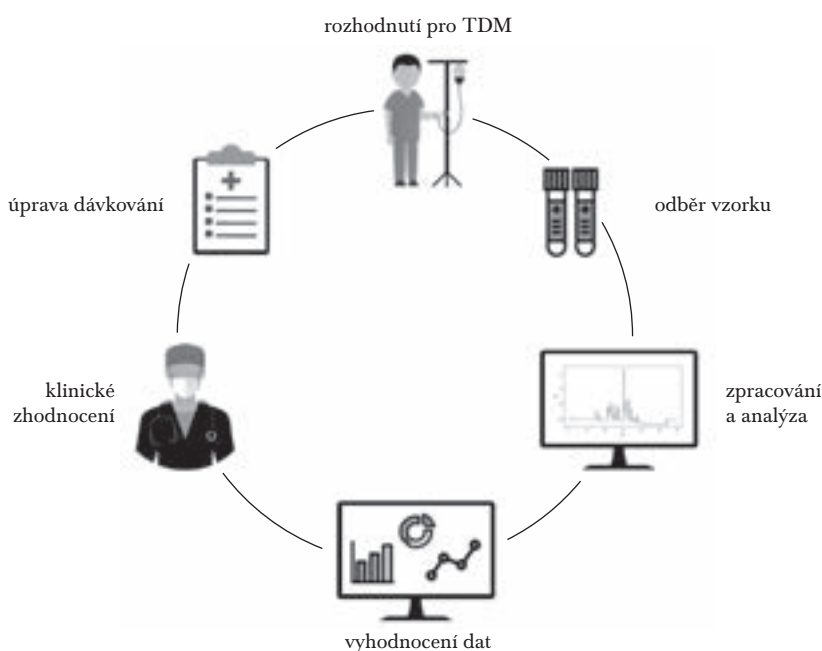
Terapeutické monitorování léčiv (TDM) představuje metodu individualizace a optimalizace terapie s cílem maximalizovat účinnost léčiva a minimalizovat riziko toxicity, stejně tak jako snížit náklady na léčbu a omezit rozvoj antimikrobiální rezistence (*obr. 2*) [32,33]. TDM se tradičně využívá pro monitorování aminoglykosidů či glykopeptidů [33]. Betalaktamová antibiotika však donedávna mezi léčiva doporučená pro TDM zahrnuta nebyla. Důvodem je zejména jejich velký terapeutický index. Značná variabilita farmakokinetiky u pacientů obézních, s renální insuficiencí či kriticky nemocných však zapříčinila nárůst zájmu i o možnost monitorování některých β-laktamových antibiotik [32,33,34].

TDM β-laktamových antibiotik může být užitečné především v případě, kdy by se plazmatické koncentrace antibiotika mohly nedostatečným dávkováním dostat pod terapeutické rozmezí. Zejména u kritických stavů by to mohlo mít fatální důsledky.

Samostatnou skupinou pro další výzkum se pak zdají být pacienti léčení pomocí mimotělního krevního oběhu (CPB) [35]. Při použití CPB dochází ke změně kinetiky léčiva v souvislosti se zvětšením distribučního objemu a změně clearance léčiva [36]. Využití TDM by zde vedlo nejen k prevenci suboptimálního dávkování, ale také k minimalizaci výskytu nežádoucích účinků během CPB [37].

Samotné monitorování provádíme v několika krocích. V první řadě je nutnost správného odběru vzorku od pacienta (obvykle plazmy), ve kterém bude koncentrace antibiotika stanovena a změřena [38]. Nejvhodnější je stanovit volnou frakci léčiva, zejména kvůli možné hypoalbuminémii. Ta může vést k nesprávné interpretaci výsledků a následně k nevhodné úpravě dávkovacího režimu [39,40]. V dalším kroku je modelována farmakokinetika konkrétního pacienta na základě změ-

Obrázek 2
Fáze terapeutického monitorování



řené koncentrace antibiotika a jeho parametrů, jako je věk, hmotnost, pohlaví, clearance a patologické stavy. Dle vypočtených údajů z farmakokinetického modelování je poté doporučeno adekvátní dávkování. Následně je vhodná kontrola dávkovacího režimu a ověření si, že dávkovací režim je optimální [38].

Protože účinná počáteční léčba je důležitá pro celkový klinický výsledek, je potřeba dosáhnout co nejoptimálnějšího PK/PD cíle léčby. Pro piperacilin/tazobaktam je tímto cílem 100 % fT > 4xMIC, tedy aby koncentrace volného léčiva byla udržována nad koncentrací čtyřikrát vyšší, než je MIC daného patogenu, a to po celý dávkovací interval. Dosažení tohoto cíle pomůže maximalizovat účinnost, ale také minimalizovat vznik rezistence [41].

Studie Robertse a kol. (2010), jejímž cílem bylo hodnocení užitečnosti TDM u β -laktamových antibiotik, sledovala mj. 110 kriticky nemocných pacientů přijatých na jednotku intenzivní péče léčených piperacilin/tazobaktamem. Jejich průměrné parametry byly: váha 85,4 \pm 27,7 kg, věk 53,5 \pm 18,3 let, koncentrace kreatininu v séru na začátku terapie 111 \pm 91 mol/l, ClCr > 150–160 ml/min., průměrné trvání léčby 8,5 \pm 7 dní. Pacienti byli hodnoceni bez ohledu na funkci orgánů nebo přítomnosti renální substituční terapie. Jediným vylučovacím kritériem bylo předpokládané ukončení antibiotické léčby do 24 hodin od očekávaného odběru vzorků. TDM bylo prováděno dvakrát týdně. Pacientům byla podána dávka 4,5 g piperacilin/tazobaktamu každých 6 hodin po dobu 30 minut. K úpravě dávky došlo v případě, kdy minimální či ustálená koncentrace léčiva v krvi byla pod hodnotami nižšími než 4–5násobek MIC, které představovaly cílové hodnoty, či naopak nad desetinásobkem MIC. Pouze u 27 pacientů (23 %) nebyla nutná úprava dávkovacího režimu. V dalších případech byla nutná PK/PD optimalizace dávkování (zvýšení dávky, zvýšení frekvence, podání kontinuální nebo prodloužené infuze), kdy u 57 případů (49 %) bylo potřeba zvýšení dávky a u 32 pacientů (28 %) bylo potřeba dávku snížit [32].

Blondiaux a kol. (2010) sledovali léčebné režimy 24 septických pacientů (22 mužů, 2 žen), kterým byl podáván piperacilin/tazobaktam kontinuální infuzí v dávce 200 mg/kg/24 hod. piperacilinu a 25 mg/kg/24 hod. tazobaktamu. Pacienti měli průměrnou váhu 78,7 \pm 16,8 kg a věk 62,5 \pm 14,3 let. Při úvodním dávkovacím režimu byly sérové koncentrace piperacilin/tazobaktamu v ustáleném stavu nad předem stanovenou cílovou koncentrací (čtyřnásobek MIC) pouze u 50 % pacientů. Tento podíl se zvýšil na 75 % po úpravě dávky řízené TDM. Naopak u 17 % pacientů byla koncentrace antibiotika považována za toxickou (> 150 mg/l). Po snížení dávky nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Autoři uvádějí, že denní TDM je vhodné při korigování dávkování u kriticky nemocných pacientů [42].

V současné době probíhá i několik dalších studií zaměřených na TDM β -laktamových antibiotik [43], či přímo piperacilinu/tazobaktamu [44], jejichž výsledky zatím nebyly publikovány.

Randomizovaná studie Hagela a kol. (2020) má hned dva cíle. Primární cíl se zaměřil na porovnání kontinuální infuze piperacilin/tazobaktamu s denním TDM a bez něj u pacientů se závažnou sepsí, nebo septickým šokem, u pacientů bude hodnoceno skóre SOFA a bude sledováno, jak se bude

Tabulka 2
Farmakokinetické parametry piperacilin/tazobaktamu u zvláštních skupin pacientů

	V _d [l]	T _{1/2} [h]	Cl [l/h]
Piperacilin			
Populační průměr	12–21	0,78–1	4,8–7,2
Těhotenství *	18,5 \pm 1,6	0,61	n
Těžká seps	34,6	2,4	11,8 \pm 4,3
Septický šok	40,7	4,1	8,2
Popáleniny	19,5	1,8	8,4
Chirurgičtí pacienti	25	1,5	23,8
Obezita **	33 \pm 14	1,9 \pm 0,9	13,7 \pm 5,2
Renální insuficience	n	1,52–1,95	n
CVVHD	z	4,3	n
CVVHF ***	n	7,7 \pm 2,3	3,89 \pm 1,23
CVVHDF ***	n	6,7 \pm 1,9	5 \pm 1,68
Jaterní cirhóza	n	1,52–1,95	n
Tazobaktam			
Populační průměr	18–34,6	0,5–1	n
Těhotenství *	21,9 \pm 2,9	0,69	n
Obezita **	37,5 \pm 15,3	2,6 \pm 1	11,1 \pm 4,2
CVVHD	z	5,6	n

V_d – distribuční objem; T_{1/2} – biologický poločas; Cl – clearance; n – neuvedeno; z – uvádí se zvýšené hodnoty. * od 25–31 týdne těhotenství; ** váha pacientů 161 \pm 29 kg; *** při průtoku 1 l/h

pohybovat jeho hodnota v závislosti na terapii. Sekundární cíl je porovnání klinického a mikrobiologického úspěchu každého léčebného přístupu. Dále budou pro oba léčebné režimy porovnávány parametry, jako jsou délka pobytu na JIP, délka pobytu v nemocnici, 28denní přežití pacientů, vznik rezistencí, neurologické výsledky, bezpečnost léčby, indexy PK/PD a náklady na terapii. Autoři studie předpokládají lepší klinické výsledky u pacientů s indikací denního TDM [44].

Studie DOLPHIN autorů Abdulla a kol. (2019) si klade za cíl stanovit účinek časného TDM β -laktamů na klinické výsledky u septických pacientů. Autoři uvádějí, že TDM bude nutné provést už v počáteční fázi léčby, jakožto nezbytný rychlý zásah při léčbě sepse, a předpokládají optimalizaci dosažení farmakologického cíle a snížení frekvence terapeutického selhání. Předpokládaný počet pacientů v této randomizované studii je 450 na 8 různých JIP odděleních. Sekundární výsledky studie budou zahrnovat: přežití pacientů na JIP, 28denní přežití, výskyt nežádoucích účinků, dosažení

PK/PD cíle, SOFA skóre, kvalita života a náklady na léčbu. Studie bude sledovat TDM β -laktamů u fluorochinolonů [43].

Roberts a kol. (2010) zmiňují i existenci řady překážek TDM β -laktamů, které je nutné překonat. Jsou to zejména rychlost kvalitního stanovení, absence jednoznačných preklinických a klinických údajů umožňujících definovat vhodné PK/PD cíle pro β -laktamy u kriticky nemocných a vazba léčiva na proteiny (volná vs. vázaná frakce). Preklinická data popisují korelaci mezi pravděpodobností terapeutického úspěchu a koncentracemi volné frakce antibiotika, které přesahují MIC po dobu 40–50 % dávkovacího intervalu. Zdá se, že pro β -laktamová antibiotika by se mělo jednat o upřednostňovaný farmakodynamický cíl. Kriticky nemocní pacienti však budou vyžadovat vyšší cíl pro dosažení klinického úspěchu. Vyšší PK/PD cíl však nemusí být vhodnou volbou pro potlačení rezistence [45].

Publikací o významu TDM piperacilin/tazobaktamu existuje sice řada, je však nedostatek informací o případném významu stanovování plazmatických koncentrací tazobaktamu. Jeho kvantifikaci se zabývá například práce Zandera a kol. (2014) [46]. Jelikož však tazobaktam sám o sobě žádné antimikrobiální účinky nemá a metabolizuje se na neaktivní metabolity, není stanovování jeho koncentrací v biologickém materiálu zřejmě potřebné. Při terapeutickém monitorování tedy bude v praxi využíváno pouze stanovení samotného piperacilinu.

Metody stanovení piperacilinu v biologickém materiálu

Pro stanovení plazmatických koncentrací β -laktamových antibiotik v současnosti nejsou běžně dostupné komerční kity [33]. Pracoviště, které se rozhodne provádět TDM betalaktamů, se proto musí vypořádat s problémem, jakým způsobem bude koncentrace antibiotik měřit. Analytická metoda musí být přesná, správná, reprodukovatelná a musí splňovat validační parametry pro laboratorní analytické metody ve zdravotnictví [33]. K dispozici je celá řada metod – chromatografické metody [47], spektrofoumetrické stanovení [48], biosenzory [49] či tepelné biosnímače [50].

Ačkoliv mnoho publikací uvádí, že je určitá metoda stanovení funkční, nemusí však být vhodná pro TDM. Je potřeba, aby rutinně používaná metoda byla rychlá, levná, jednoduchá, vhodná pro rutinní TDM, a hlavně spolehlivá i dostatečně citlivá. V ideálním případě bychom danou metodou měli být schopni měřit jak velmi nízké, tak velmi vysoké koncentrace antibiotika, při minimální úpravě vzorku a následně rychlé přístrojové analýze [51].

V současnosti je asi nerozšířenější metodou chromatografické stanovování pomocí vysokoúčinné (HPLC) či ultraúčinné (UHPLC) kapalinové chromatografie spojené s UV detekcí nebo detekcí pomocí hmotnostní spektrometrie (MS) [33,52]. Tato metoda funguje na principu rozdílné distribuce dělených látek mezi dvě nemísitelné fáze. Vzorek je unášen mobilní fází přes chromatografickou kolonu, která obsahuje stacionární fázi o přesně definovaných částicích. Analyt je dělen separací na koloně a následně detekován vhodným detektorem [53]. Využití detekce MS je velmi

účinné, ale stále poměrně nákladné. Přesto lze očekávat, že do budoucna bude MS detekce čím dál častější volbou [54].

Spektrofluorometrické stanovení využíváme například u cefalosporinových antibiotik, u kterých množství světla emitovaného produktem degradace antibiotika po kyselé nebo alkalické degradaci koreluje s počáteční koncentrací β -laktamu. U této metody je zapotřebí poměrně komplikovaná preanalytická úprava vzorku s kontrolou pH. Ačkoliv je tato metoda levná, pokud má laboratoř k dispozici luminiscenční spektrometr, není příliš vhodná pro rutinní monitoring [48,51].

Tepelné biosnímače detekují teplo vyzařované enzymatickými reakcemi. V případě β -laktamových antibiotik je to reakce s penicilinázami. Chen a kol. takto stanovovali ampicilin, penicilin V a penicilin G v plné krvi a séru, což výrazně zkracovalo preanalytickou úpravu vzorku. Bohužel i tato metoda má limity. Některá β -laktamová antibiotika jsou podávána společně s inhibitorem β -laktamázy (piperacilin/tazobaktam, ampicilin/sulbaktam, amoxicilin/kyselina klavulanová), což vylučuje možnost proběhnutí enzymatické reakce. Druhý problém spočívá v neschopnosti měřit antibiotika odolná vůči rozkladu β -laktamázy, jako jsou meropenem nebo oxacilin [50].

Využití biosenzorů se do budoucna jeví jako slibná metoda, schopná kvantifikovat i velmi malé molekuly. Aktuálně se využívá například ke stanovení glykémie. Biosenzory byly zatím vyvinuty jen pro některé β -laktamy (cefalosporiny, penicilin G, ampicilin) a nebyly řádně validovány a porovnány s referenční metodou [49,51].

Bylo popsáno mnoho metod pro stanovení piperacilin/tazobaktamu, jak pro jejich samostatné stanovení [55,56,57], tak pro simultánní stanovení s dalšími β -laktamy [47,58,59,60]. Většina z nich využívá pro stanovení koncentrace v biologickém materiálu kapalinovou chromatografii (HPLC, UPLC) s UV nebo MS detekcí.

Každá metoda začíná správným odběrem vzorku, ve kterém je analyt obsažen. Betalaktamová antibiotika můžeme stanovovat v plazmě a séru, v moči, cerebrospinálním moku či v peritoneálním výpotku. V praxi jde většinou o plnou krev, odebranou do zkumavek s antikoagulačním činidlem EDTA [56,57,61] nebo heparinem [47,55,60]. U málo stabilních látek je nutné, aby doba mezi odběrem vzorku a jeho analýzou, případně zpracováním zamezující jeho degradaci, byla co nejkratší. Při pokojové teplotě je piperacilin/tazobaktam stabilní 4–6 hodin [48,56,57,62], při 4 °C 72 hodin [47,61]. Po odstředění krve získáme plazmu, která je následně dále preanalyticky zpracována. Pro výzkumné účely, kdy není zásadní rychlost stanovení, může být uskladněna v mrazících boxech, kde při –80 °C vydrží vzorky uskladněné i několik měsíců [47,55,60,61].

Mezi metody preanalytického zpracování řadíme například precipitaci, filtraci, extrakci na pevné fázi (SPE), extrakci vhodnými činidly či koncentrování [33,52]. Nejčastější a zároveň nejrychlejší a nejlevnější metodou úpravy vzorku je denaturace/precipitace buď acetonitrem, nebo metanolem, kdy je organické činidlo přidáno přímo ke vzorku plazmy. Poté následuje centrifugace a oddělení supernatantu od bílkovinného precipitátu. Vzorek dále může být zakonzentrován odpařováním [47,52,55–57,59,60]. Extrakce na pevné fázi je metoda relativně nákladná a časově nároč-

ná. Vyžaduje více kroků, a dává tedy větší prostor pro následné chyby. Její výhodou je však vyšší přečištění vzorku a zvýšení citlivosti metody [52]. U metod využívající UV detekci je nutnost většího zpracování vzorku, jelikož může docházet k interferenci s dalšími látkami obsaženými v plazmě [33]. U antibiotik podávaných s inhibitorem β -laktamázy je třeba brát v potaz i možnou interferenci inhibitoru [51].

Při úpravě vzorku extrakčními metodami musíme brát v úvahu možné ztráty analyzované látky. Proto se k analyzovanému vzorku přidává interní standard, tedy látka o známé koncentraci s podobnými vlastnostmi, jako má analyt, díky které jsme schopni eliminovat chyby vzniklé procesem úpravy vzorku [53]. V případě využití UV detekce, při měření piperacilinu, můžeme využít jiné antibiotikum, například penicilin G. V případě detekce pomocí MS lze jako interní standard použít deuterovaný piperacilin D5 [52].

Antibiotika jsou v různé míře vázána na sérové proteiny. Před začátkem měření se tedy musíme rozhodnout, zda chceme měřit volnou nebo vázanou frakci. V současné době roste zájem o měření volné frakce jako té, která umožňuje usmrcení bakterií a která je zodpovědná také za toxicitu. Měření volné frakce nemá význam jen u TDM vysoce vázaných antibiotik, ale také, jak již bylo zmíněno, u látek s menší vazebností v případě léčby kriticky nemocných, kteří často trpí hypoalbuminemií [40,51]. Pro měření volné frakce léčiva je nutné další zpracování vzorku, nejčastěji ultrafiltrací nebo rovnovážnou dialýzou. Ultrafiltrace je považována za jednodušší a rychlejší metodu [51]. U piperacilinu, který se váže na plazmatické proteiny v malé míře, se zdá, že volná frakce léčiva je dobře předvídatelná z celkové koncentrace [62], nicméně přinejmenším u části pacientů by mohlo být měření volné frakce přínosné.

Při stanovování koncentrací je důležité používat kalibrovanou a validní metodu s vhodně zvoleným interním standardem, stanovit vzorek co nejdříve po odběru, případně vzorky vhodně skladovat a při vyhodnocování brát v potaz vliv preanalytického zpracování a lidský faktor. Veškerá chybovost by se měla vejít do 15% odchylky.

Závěr

Piperacilin/tazobaktam je antibiotikum s výhodnými farmakokinetickými parametry a širokým terapeutickým rozmezím. U určitých skupin pacientů, zejména kriticky nemocných, morbidně obézních nebo dětí se však jeho farmakokinetické parametry mohou značně lišit od populačního průměru. Tyto změny mohou významně ovlivnit možnost dosažení PK/PD cílů léčby. Ne zcela optimální dávkování potom u nich může vést ke zhoršení klinických výsledků. Suboptimální koncentrace antibiotika v organismu dále zvyšují riziko rozvoje antibiotické rezistence.

Terapeutické monitorování se jeví jako účinná strategie pro efektivní dávkování piperacilin/tazobaktamu přinejmenším u těchto nejohroženějších skupin pacientů. Pro TDM bylo validováno několik metod, z nichž nejčastěji využívané jsou chromatografické metody stanovení s UV nebo MS detekcí. V budoucnu bude snaha o zjednodušení a zrychlení celého procesu TDM, nejlépe za použití rychlých, spolehlivých

ých a cenově dostupných metod, umožňující odběry vzorku a vyhodnocení výsledků přímo u pacienta.

Podpořeno grantem IGA_LF_2020_009.

Literatura

1. Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, 2018.
2. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Piperacillin, CID=43672, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/piperacillin> (accessed on Feb. 19, 2020).
3. Grayson ML, Cosgrove S, Crowe SM, et al. Kucers' the use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs, seventh edition. Boca Raton: CRC Press, 2018.
4. Příborský J. Peniciliny: farmakologie a klinická farmakologie. Praha: Maxdorf, 2004.
5. Perry CM, Markham A. Piperacillin tazobactam – An Updated Review Of Its Use In The Treatment Of Bacterial Infections. *Drugs*. 1999; 57:805–843.
6. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Tazobactam, CID=123630, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tazobactam> (accessed on Feb. 19, 2020).
7. Roberts JA. Using PK/PD to Optimize Antibiotic Dosing for Critically Ill Patients. *Current Pharm Biotech*. 2011;12:2070–2079.
8. SPC Piperacilin/tazobaktam, Summary of Product Characteristics: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
9. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, et al. Is Prolonged Infusion Of Piperacillin/Tazobactam And Meropenem In Critically Ill Patients Associated With Improved Pharmacokinetic/Pharmacodynamic And Patient Outcomes? An Observation From The Defining Antibiotic Levels In Intensive Care Unit Patients (DALI) Cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:196–207.
10. Zhu LL, Zhou Q. Optimal Infusion Rate In Antimicrobial Therapy: Explosion Of Evidence In The Last Five Years. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1105–1117.
11. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al. Continuous Versus Intermittent Beta-Lactam Infusion In Severe Sepsis. A Meta-Analysis Of Individual Patient Data From Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:681–691.
12. Reed MD, Goldfarb J, Yamashita TS, Lemon E, Blumer JL. Single-Dose Pharmacokinetics Of Piperacillin And Tazobactam In Infants And Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:2817–2826.
13. Nau R, Kinzig M, Schippers M, Sorgel F, et al. Kinetics Of Piperacillin And Tazobactam In Ventricular Cerebrospinal Fluid Of Hydrocephalic Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:987–991.
14. Příborský J. Cefalosporiny: farmakologie a klinická farmakologie. Praha: Maxdorf, 1999.
15. Sorgel F, Kinzig M. The Chemistry, Pharmacokinetics And Tissue Distribution Of Piperacillin Tazobactam. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31:39–60.
16. Bryson HM, Brogden RN. Piperacillin/Tazobactam – A Review Of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties And Therapeutic Potential. *Drugs*. 1994;47:506–535.
17. Niwa T, Morimoto M, Hirai T, et al. Effect Of Penicillin-Based Antibiotics, Amoxicillin, Ampicillin, And Piperacillin, On Drug-Metabolizing Activities Of Human Hepatic Cytochromes P450. *J Toxicolog Sciences*. 2016;41:143–146.
18. Bourget P, Sertin A, Lesne-Hulin A, et al. Influence Of Pregnancy On The Pharmacokinetic Behaviour And The Transplacental Transfer Of The Piperacillin-Tazobactam Combination. *Eur J Obstetrics Gynecol and Reproduct Biology*. 1998;76:21–27.
19. Goncalves-Pereira J, Povoas P. Antibiotics In Critically Ill Patients: A Systematic Review Of The Pharmacokinetics Of Beta-Lactams. *Critical Care*. 2011;15:17.
20. Langgartner J, Lehn N, Gluck T, Herzig H, Kees F. Comparison Of The Pharmacokinetics Of Piperacillin And Sulbactam During Intermittent And Continuous Intravenous Infusion. *Chemotherapy*. 2007; 53:370–377.

21. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin Penetration Into Tissue Of Critically Ill Patients With Sepsis-Bolus Versus Continuous Administration? *Crit Care Med.* 2009;37:926–933.
22. Shikuma LR, Ackerman BH, Weaver RH, et al. Effects Of Treatment And The Metabolic Response To Injury On Drug Clearance – A Prospective-Study With Piperacillin. *Crit Care Med.* 1990;18:37–41.
23. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired Target Site Penetration Of Beta-Lactams May Account For Therapeutic Failure In Patients With Septic Shock. *Crit Care Med.* 2001;29:385–391.
24. Blot SI, Pea F, Lipman J. The Effect Of Pathophysiology On Pharmacokinetics In The Critically Ill Patient – Concepts Appraised By The Example Of Antimicrobial Agents. *Adv Drug Deliver Review.* 2014;77:3–11.
25. Bourget P, Sertin A, Lesne-Hulin A, et al. Influence Of Pregnancy On The Pharmacokinetic Behaviour And The Transplacental Transfer Of The Piperacillin-Tazobactam Combination. *Eur J Obstetrics Gynecol Reproduct Biology.* 1998;76:21–27.
26. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Hickstein H, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2002;46:1557–1560.
27. Valtonen M, Tiula E, Takkunen O, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination Of The Piperacillin/Tazobactam Combination During Continuous Venovenous Haemofiltration And Haemodiafiltration In Patients With Acute Renal Failure. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:881–885.
28. Arzuaga A, Isla A, Gascon AR, et al. Elimination Of Piperacillin And Tazobactam By Renal Replacement Therapies With AN69 And Polysulfone Hemofilters: Evaluation Of The Sieving Coefficient. *Blood Purification.* 2006;24:347–354.
29. Hary L, Smail A, Ducroix JP, Baillet J, Andrejak M. Pharmacokinetics And Ascitic Fluid Penetration Of Piperacillin In Cirrhosis. *Fundament Clin Pharmacol.* 1991;5:789–795.
30. Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, et al. Steady-State Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Piperacillin And Tazobactam Administered By Prolonged Infusion In Obese Patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41:52–56.
31. Sturm AW, Allen N, Rafferty KD, et al. Pharmacokinetic Analysis of Piperacillin Administered with Tazobactam in Critically Ill, Morbidly Obese Surgical Patients. *Pharmacotherapy.* 2014;34:28–35.
32. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic Drug Monitoring Of Beta-Lactams In Critically Ill Patients: Proof Of Concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:332–339.
33. Suchánková H. Terapeutické monitorování koncentrací léčiv v klinické praxi. *Prakt lék.* 2018;14:67–69.
34. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic Drug Monitoring Of Antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:27–36.
35. Eliasson E, Lindh JD, Malmstrom RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic Drug Monitoring For Tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:S25–S32.
36. Abdul-Aziz MH, Shekar K, Roberts JA. Antimicrobial Therapy During ECMO – Customised Dosing With Therapeutic Drug Monitoring: The Way To Go? *Anaesthesia Crit Care Pain Med.* 2019;38:451–453.
37. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K. Overcoming Barriers To Optimal Drug Dosing During ECMO In Critically Ill Adult Patients. *Expert Opinion on Drug Metabol Tox.* 2019;15:103–112.
38. Kacňřová I, Grundmann M. TDM antibiotik v klinické praxi. *Kardiologická revue – Int med.* 2015; s. 57–64.
39. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The Clinical Relevance Of Plasma Protein Binding Changes. *Clin Pharmacokin.* 2013;52:1–8.
40. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects Of Hypoalbuminaemia On Optimizing Antibacterial Dosing In Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokin.* 2011;50:99–110.
41. Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, et al. Optimizing -Lactams Treatment In Critically-Ill Patients Using Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Targets: Are First Conventional Doses Effective? *Expert Review Anti-Infect Ther.* 2017;15:677–688.
42. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, et al. Daily Serum Piperacillin Monitoring Is Advisable In Critically Ill Patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:500–503.
43. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM, et al. The Effect Of Therapeutic Drug Monitoring Of Beta-Lactam And Fluoroquinolones On Clinical Outcome In Critically Ill Patients: The DOLPHIN Trial Protocol Of A Multi-Centre Randomised Controlled Trial. *Bmc Infect Diseases.* 2020;20:9.
44. Hagel S, Fiedler S, Hohn A, et al. Therapeutic Drug Monitoring-Based Dose Optimisation Of Piperacillin/Tazobactam To Improve Outcome In Patients With Sepsis (TARGET): A Prospective, Multi-Centre, Randomised Controlled Trial. *Trials.* 2019;20:10.
45. Roberts JA, Hope WW, Lipman J. Therapeutic Drug Monitoring Of Beta-Lactams For Critically Ill Patients: Unwarranted Or Essential? *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:419–420.
46. Zander J, Maier B, Suhr A, et al. Quantification Of Piperacillin, Tazobactam, Cefepime, Meropenem, Ciprofloxacin And Linezolid In Serum Using An Isotope Dilution UHPLC-MS/MS Method With Semi-Automated Sample Preparation. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:781–791.
47. Legrand T, Vodovar D, Tournier N, Khoudour N, Hulin A. Simultaneous Determination Of Eight Beta-Lactam Antibiotics, Amoxicillin, Cefazolin, Cefepime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cloxacillin, Oxacillin, and Piperacillin, in Human Plasma by Using Ultra-High-Performance Liquid Chromatography With Ultraviolet Detection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4734–4742.
48. Omar MA, Abdelmageed OH, Attia TZ. Kinetic Spectrofluorimetric Determination Of Certain Cephalosporins In Human Plasma. *Talanta.* 2009;77:1394–1404.
49. Wong WT, Au HW, Yap HK, et al. Structural Studies Of The Mechanism For Biosensing Antibiotics In A Fluorescein-Labeled Beta-Lactamase. *Bmc Structural Biology.* 2011;11:8.
50. Chen Q, Andersson A, Mecklenburg M, Xie B. Fast Determination Of Antibiotics In Whole Blood. *Clin Microb Infect.* 2013;19:869–874.
51. Carlier M, Stove V, Wallis SC, et al. Assays For Therapeutic Drug Monitoring Of Beta-Lactam Antibiotics: A Structured Review. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:367–375.
52. Caro YS, Camara MS, De Zan MM. A Review Of Bioanalytical Methods For The Therapeutic Drug Monitoring Of Beta-Lactam Antibiotics In Critically Ill Patients: Evaluation Of The Approaches Used To Develop And Validate Quality Attributes. *Talanta.* 2020;210:12.
53. Nováková L, Douša M, Blatný P, et al. Moderní HPLC separace v teorii a praxi II. Praha: Europrint a. s., 2013.
54. Leung KSY, Fong BMW. LC-MS/MS In The Routine Clinical Laboratory: Has Its Time Come? *Analy. and Bioanal Chem.* 2014;406:2289–2301.
55. Naicker S, Valero YCG, Meija JLO, et al. A UHPLC-MS/MS Method For The Simultaneous Determination Of Piperacillin And Tazobactam In Plasma (Total And Unbound), Urine And Renal Replacement Therapy-Effluent. *J Pharmaceut Biomed Anal.* 2018;148:324–333.
56. Li ZP, Li Q, Wang Y, Cao D, Chen C. Determination Of Free And Total Piperacillin-Tazobactam In Plasma By HPLC-MS-MS: An Adapted Method For Neonates. *Chromatography.* 2012;75:533–539.
57. Popowicz ND, O'halloran SJ, Fitzgerald D, Lee YCG, Joyce DA. A Rapid, LC-MS/MS Assay For Quantification Of Piperacillin And Tazobactam In Human Plasma And Pleural Fluid; Application To A Clinical Pharmacokinetic Study. *J Chromatograph B-Anal Technol Biomed Life Sciences.* 2018;1081:62–70.
58. Zander J, Maier B, Suhr A, et al. Quantification Of Piperacillin, Tazobactam, Cefepime, Meropenem, Ciprofloxacin And Linezolid In Serum Using An Isotope Dilution UHPLC-MS/MS Method With Semi-Automated Sample Preparation. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53:781–791.
59. Mcwhinney BC, Wallis SC, Hillister T, et al. Analysis Of 12 Beta-Lactam Antibiotics In Human Plasma By HPLC With Ultraviolet Detection. *J Chromatograph B-Anal Technol Biomed Life Sciences.* 2010;878:2039–2043.
60. Pinder N, Brenner T, Swoboda S, Weigand MA, Hoppe-Tichy T. Therapeutic Drug Monitoring Of Beta-Lactam Antibiotics – Influence Of Sample Stability On The Analysis Of Piperacillin, Meropenem, Ceftazidime And Flucloxacillin By HPLC-UV. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;143:86–93.
61. Mortensen JS, Jensen BP, Zhang M, Doogue M. Preanalytical Stability Of Piperacillin, Tazobactam, Meropenem, And Ceftazidime In Plasma And Whole Blood Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Ther Drug Monitor.* 2019;41:538–543.
62. Wong G, Briscoe S, Adnan S, et al. Protein Binding Of Beta-Lactam Antibiotics In Critically Ill Patients: Can We Successfully Predict Unbound Concentrations? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:6165–6170.

Opakovaná protivirová léčba chronické hepatitidy C – dvě kazuistiky

L. ROŽNOVSKÝ¹, J. MRÁZEK², L. PETROUŠOVÁ¹, I. ORSÁGOVÁ¹,
L. KABIESZOVÁ¹, M. KONEČNÁ¹, A. KLOUDOVÁ²

¹Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava;
²Centrum klinických laboratoří, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

SOUHRN

Rožnovský L., Mrázek J., Petroušová L., Orságová I., Kabieszová L., Konečná M., Kloudová A.: **Opakovaná protivirová léčba chronické hepatitidy C – dvě kazuistiky**

V souboru 211 pacientů s chronickou hepatitidou C léčených přímo působícími antivirovými léky byla neúspěšná protivirová léčba zaznamenána u 4 pacientů. U dvou pacientů, z nichž u prvního došlo k selhání léčby po dasabuviru, ombitasviru s paritaprevirem/ritonavirem, u druhého po glekapreviru s pibrentasvirem, byla aplikována druhá protivirová léčba s podáním trojkombinace sofosbuviru, velpatasviru s voxilaprevirem po dobu 12 týdnů, oba pacienti po léčbě trvale virus vyloučili.

Klíčová slova: chronická hepatitida C, protivirová léčba, opakovaná léčba

SUMMARY

Rožnovský L., Mrázek J., Petroušová L., Orságová I., Kabieszová L., Konečná M., Kloudová A.: **Two case reports of chronic hepatitis C retreatment**

In a group of 211 patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals, four experienced therapy failure. Two patients, one originally treated with dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and the other with glecaprevir/pibrentasvir, received a triple combination of sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir for 12 weeks. Following the retreatment, both patients were permanently virus-free.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, retreatment

Klin mikrobiol inf lék 2020;26(3):96–98

Adresa: doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc., Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, e-mail: ludek.roznovsky@fno.cz

Došlo do redakce: 2. 11. 2020
Schváleno k tisku: 10. 11. 2020

Úvod

Nástup přímo působících antivirových léků v léčbě chronické virové hepatitidy C v posledních letech přinesl obrovský pokrok v léčbě uvedeného onemocnění. Ve srovnání s dřívějšími režimy s interferonem je léčba přímo působícími antivirovými léky výborně tolerována, léčit je možno téměř všechny pacienty, včetně starší populace. K trvalému vyloučení viru dochází u více než 90–95 % léčených pacientů [1,2,3]. Virologické selhání léčby je relativně vzácné po současné léčbě, která zahrnuje dva pangenotypové režimy sofosbuvir s velpatasvirem (SOF/VEL), glekaprevir s pibrentasvirem (GLE/PIB) a kombinaci elbasviru s grazoprevirem, která je určena k léčbě pacientů s genotypem 1 a 4 [4,5,6].

Pro léčbu pacientů s první neúspěšnou léčbou je nyní v naší republice reálně dostupná jen trojkombinace SOF/VEL/VOX, která se podává po dobu 12 týdnů, úspěšnost opakované léčby většinou přesahuje 90 % [5,7].

Vlastní pozorování

Na ostravském pracovišti byla v letech 2015 až 2019 účinnost protivirové léčby hodnocena v souboru 211 pacientů, kteří ukončili protivirovou léčbu a následně splnili kritéria pro hodnocení setrvalé virologické odpovědi (SVR) za 12 nebo 24 týdnů po léčbě. SVR byla zaznamenána u 207 z 211 pacientů (98 %). Pouze u 4 pacientů nebyla léčba po stránce virologické úspěšná, u 3 pacientů došlo k relapsu virémie po ukončení léčby, a to po dasabuviru, ombitasviru s paritaprevirem/ritonavirem (tzv. 3D kombinace), po sofosbuviru s ledipasvirem a po glekapreviru s pibrentasvirem, rezistence na léčbu byla pozorována u jedné nemocné při 3D kombinaci.

Další protivirovou léčbu absolvovali dosud dva pacienti s relapsem po dřívějším podání 3D kombinace a po kombinaci GLE/PIB, údaje o těchto pacientech jsou uvedeny v následujících kazuistikách.

Kazuistika ženy

Pacientka, která se narodila v roce 1960, měla diagnostikovanou chronickou hepatitidu C v roce 2012 a byla infikována genotypem 1b, z rizikových faktorů měla transfuzi krve po porodu v roce 1987. V anamnéze měla dále celiakii s podáním azathioprinu, epilepsii s dlouhodobou kompenzací, hypothyreózu se substituční léčbou a deprese s opakovanou hospitalizací v psychiatrické léčebně. Na spádovém gastroenterologickém pracovišti byla na přelomu let 2013 a 2014 léčena kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem, obtížně tolerovaná léčba byla ukončena po 3 měsících pro rezistenci. Nemocná měla lehce zvýšené hodnoty aminotransferáz, mírnou trombocytopenii, na sonografii břicha mírnou splenomegalii a při vyšetření Fibroscanem fibrózu F3–F4.

Koncem roku 2015 byla pacientka předána do péče naší ambulance, u nemocné byla vyloučena současná infekce virem hepatitidy B a HIV infekce. Před plánovanou protivirovou léčbou byla upravena dlouhodobá medikace, byl vysazen azathioprin i antiepileptika, došlo ke změně psychiatrické medikace. Protivirová léčba s podáním 3D kombinace byla zahájena v lednu 2017, hodnoty virémie jsou uvedeny v *tabulce*, hladiny aminotransferáz byly nadále jen mírně nad horní hranicí normy. Protivirová léčba trvala 12 týdnů, kromě mírných zažívacích obtíží nemocná léčbu tolerovala dobře. Pacientka měla negativní virémii ve 4, 8 i 12 týdnech léčby, dále 4 a 12 týdnů po léčbě. Překvapením byla nově prokázána HCV RNA za 24 týdnů po ukončení léčby, kontrolní vyšetření za další 4 týdny výsledek potvrdilo. Nemocná popírala jakýkoliv rizikový faktor po ukončení protivirové léčby, znovu u ní byl prokázán genotyp 1b, a proto byl stav hodnocen jako pozdní relaps po ukončené léčbě 3D kombinací. I při relapsu virémie měla pacientka nadále jen mírné zvýšení aminotransferáz nad normu.

Pacientka byla nadále výrazně pozitivně motivována k další protivirové léčbě. V červenci 2018 byla u ní zahájena trojkombinace s podáním SOF/VEL/VOX, při zahájení léčby měla střední hodnoty virémie, viz *tabulka*, a nadále jen mírné zvýšení aminotransferáz. Pacientka byla léčena 12 týdnů, léčbu tolerovala dobře. Všechna následující stanovení HCV

RNA byla negativní, a to jak během léčby, tak až do 48 týdnů po léčbě, po ukončené léčbě došlo k poklesu aminotransferáz k normě. Za rok po úspěšné protivirové léčbě byla nemocná předána zpět ke sledování v gastroenterologické ambulanci.

Kazuistika muže

Pacient, který se narodil v roce 1980, dlouhodobě v letech 1995 až 2003 užíval pervitin a heroin, v roce 2005 byla u něj prokázána pozitivita anti-HCV. Při prvním vyšetření téhož roku v naší ambulanci měl diagnostikovanou chronickou hepatitidu C s genotypem 3a a současně chronickou hepatitidu B s nízkou virémií. Pacient byl zejména zpočátku sledován nepravidelně, k další kontrole se dostavil až v roce 2011, poté v roce 2013, od roku 2017 je sledování pacienta pravidelnější. V roce 2017 měl apendektomii s histologickým průkazem karcinoidu s následným sledováním onkologem, ale chemoterapie ani radioterapie nebyla indikována.

Pacient měl opakovaně aktivitu aminotransferáz do trojnásobku normy, v roce 2018 byla na sonografii břicha zjištěna mírná splenomegalie a na Fibroscanu fibróza F2 až F3. Pacient byl HIV negativní. V listopadu 2018 byla u nemocného zahájena protivirová léčba s podáním GLE/PIB, při zahájení léčby měl pacient střední hodnoty virémie HCV RNA, viz *tabulka*, a současně nízkou virémii HBV DNA 900 IU/ml. Za měsíc po zahájení protivirové léčby hepatitidy C došlo k vzestupu HBV DNA na 3 300 IU/ml, a proto byl podán tenofovir disoproxil fumarát v dávce 245 mg denně (splněna česká indikační kritéria) s poklesem HBV DNA na 15 IU/ml za měsíc po zahájení léčby. Pacient byl léčen kombinací GLE/PIB po dobu 8 týdnů, HCV RNA byla negativní ve 4 a 8 týdnech léčby, tj. i při ukončení léčby, ale k relapsu virémie došlo za 4 týdny po ukončení léčby, současně byl zaznamenán přechodný dvojměsíční biochemický relaps se zvýšením aminotransferáz do šestinásobku normy. Pacient negoval rizikové chování v průběhu protivirové léčby, po relapsu byl u něj znovu prokázán genotyp 3a.

U nemocného byla indikována další protivirová léčba, která se ale zpožďovala pro trvající nepravidelné sledování

Tabulka
Vývoj virémie při první a druhé protivirové léčbě u 2 pacientů

		Hodnoty HCV RNA v IU/ml							
		Týdny protivirové léčby				Týdny po ukončení léčby			
		0	4	8	12	4	12	24	48
Žena	1. léčba 3D kombinace	1,4.10 ⁷	0	0	0	0	0	1,0.10 ⁶	1,3.10 ^{6*}
Kazuistika 1	2. léčba SOF/VEL/VOX	6,5.10 ⁶	0	0	0	0	0	0	0
Muž	1. léčba GLE/PIB	2,0.10 ⁶	0	0	–	8,0.10 ⁶	4,7.10 ⁶	N	N
Kazuistika 2	2. léčba SOF/VEL/VOX	6,7.10 ⁶	0	0	0	0**	0***	N	N

Poznámky: N – neprovedeno, * vyšetření za 28 týdnů po léčbě, ** vyšetření za 2 týdny po léčbě, *** vyšetření 14 týdnů po léčbě

nemocného. Pacient navíc nepravidelně užíval i tenofovir, přesto virémie HBV DNA u něj zůstávala trvale nízká nebo nedetekovatelná. U nemocného byla stanovena rezistence HCV na antivirotika, dobrá citlivost byla prokázána na sofosbuvir, voxilaprevir a glekaprevir, rezistence na elbasvir, ledipasvir, pibrentasvir a velpatasvir. Pro druhou léčbu byla zvolena trojkombinace SOF/VEL/VOX, uvedená léčba byla zahájena v březnu 2020, vývoj virémie během a po léčbě s nepravidelnými kontrolami je znovu uveden v tabulce. Pacient trojkombinací užíval 12 týdnů, léčbu toleroval dobře. Po léčbě trvale vyloučil virus, dosud poslední kontrolu s negativní virémií měl 14 týdnů po ukončení léčby, čímž splnil kritéria setrvalé virologické odpovědi, po léčbě došlo k poklesu hodnoty aminotransferáz k horní hranici normy. Pro možný souběh nefrotoxicity při podání tenofoviru se sofosbuvirem byl u pacienta přechodně vysazen tenofovir. Nemocný 4 měsíce užíval entecavir 0,5 mg denně s následným návratem k podání tenofoviru po ukončení protiviroidní léčby hepatitidy C, po celou dobu měl nízkou nebo nedetekovatelnou HBV DNA.

Diskuze

Selhání protiviroidní léčby přímo působícími antiviroitiky je relativně vzácné, v běžné praxi postihuje 2–10 % léčebných pacientů [2,3,6]. Současná česká i evropská doporučení upřednostňují po prvním selhání léčby trojkombinací SOF/VEL/VOX po dobu 12 týdnů, případně kombinací SOF s GLE/PIB po dobu 12 týdnů, po druhém selhání shodnou léčbu v kombinaci s ribavirinem s možným prodloužením léky na 16–24 týdnů, nejproblémovější jsou pacienti infikovaní genotypem 3 s jaterní cirhózou a hepatocelulárním karcinomem [4,5,7,8]. Výběr možností v naší republice je omezen pro nedostupnost samotného SOF. U našich dvou pacientů jsme podali po prvním selhání léčby SOF/VEL/VOX, léčba u našich pacientů byla úspěšná.

Před opakovanou léčbou je vhodné stanovit rezistenci HCV vůči antiviroitickým k přesnějšímu výběru léčby. U první pacientky jsme uvedené vyšetření ještě neměli dostupné, u druhého pacienta byla stanovena rezistence HCV k antiviroitickým, z podané trojkombinace byla dobrá citlivost prokázána na SOF a VOX, ale současně byla zjištěna rezistence na VEL, což určitým způsobem mírně znejistilo výběr léčby u našeho pacienta.

U pacientů s chronickou hepatitidou B a C je doporučena při pozitivitě HBsAg i protiviroidní léčba hepatitidy B. U našeho druhého pacienta, který měl nízkou virémií před zahájením první protiviroidní léčby, jsme tenofovir disoproxil fumarát nasadili až v průběhu protiviroidní léčby hepatitidy C, až když byla prokázána vyšší hladina HBV DNA, což představuje určité riziko dekompenzace chronické hepatitidy B [9]. Preventivní protiviroidní léčba hepatitidy B se má podávat současně při zahájení protiviroidní léčby hepatitidy C, což může být někdy v rozporu s českým indikačním omezením pro léčbu hepatitidy B, ale přitom je to v souladu s platnými doporučeními pro léčbu koinfekce virem hepatitidy B a C [4,5].

Závěr

Selhání protiviroidní léčby hepatitidy C přímými antiviroitiky je relativně vzácné, ve dvou kazuistikách je uvedena úspěšná následná léčba trojkombinací se sofosbuvirem, velpatasvirem a voxilaprevirem.

Literatura

1. Husa P, Husová L. Výsledky bezinterferonové léčby virové hepatitidy C v ČR v reálné praxi. *Gastroent Hepatol.* 2016;70(6):500–507.
2. Su F, Beste LA, Green PK, et al. Direct-acting antivirals are effective for chronic hepatitis C treatment in elderly patients: a real-world study of 17 487 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(6):686–693.
3. Lampertico P, Carrión JA, Curry M, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;72(6):1112–1121.
4. Urbánek P, Fraňková S, Husa P, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2019;25(2):54–76.
5. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170–1218.
6. Takeuchi Y, Akuta N, Sezaki H, et al. Efficacy and safety of elbasvir plus grazoprevir combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *Hepatol Res.* 2019;49(3):256–263.
7. Degasperi E, Spinetti A, Lombardi A, et al. Real-life effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients with previous DAA failure. *J Hepatol.* 2019;71(6):1106–1115.
8. Llaneras JL, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol.* 2019;71(4):666–672.
9. Yeh ML, Huang CF, Huang CI, et al. Hepatitis B-related outcomes following direct-acting antiviral therapy in Taiwanese patients with chronic HBV/HCV co-infection. *J Hepatol.* 2020;73(1):62–71.

První případ křovinného tyfu diagnostikovaný u českého cestovatele

M. TROJÁNEK^{1,2,3}, V. GREBENYUK^{1,3}, J. LHOŤAN³, N. SOJKOVÁ⁴,
L. RICHTEROVÁ^{4,5,6}, H. ROHÁČOVÁ³, F. STEJSKAL^{1,3,7,8}

¹Klinika infekčních nemocí, 2. LF UK Praha; ²Katedra infekčního lékařství, IPVZ, Praha;

³Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha;

⁴Oddělení klinické mikrobiologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha; ⁵Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK Praha;

⁶Ústav laboratorní diagnostiky, 3. LF UK Praha; ⁷Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK Praha;

⁸Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec

SOUHRN

Trojánek M., Grebenyuk V., Lhoťan J., Sojková N., Richterová L., Roháčová H., Stejskal F.: **První případ křovinného tyfu diagnostikovaný u českého cestovatele**

Předkládaná kazuistika popisuje první případ křovinného tyfu diagnostikovaného u českého cestovatele. Infekce byla prokázána u 38letého pacienta, který se vrátil z týdenního pracovně-turistického pobytu v Laosu. Onemocnění se projevilo rozvojem febrilního stavu, zimnicemi, bolestmi svalů, kloubů, lymfadenopatií, výsevem exantému a nálezem typické eschary. Laboratorně byla zjištěna elevace CRP, zvýšená aktivita jaterních aminotransferáz, laktátdehydrogenázy, avšak v krevním obrazu byla popsána pouze hraniční leukocytóza a trombocytopenie. Nákaza byla diagnostikována průkazem specifických protilátek. Pacient byl léčen doxycyklinem v dávce 200 mg/24 hod. po dobu 20 dnů. V průběhu onemocnění, ani v následné rekonvalescenci nedošlo k rozvoji závažných či život ohrožujících komplikací, které bývají u křovinného tyfu popisovány. Prezentovaný případ onemocnění upozorňuje na nutnost širší diferenciální diagnostiky u pacientů s horečnatým stavem a výsevem exantému po návratu z tropů. Vzhledem k narůstajícímu počtu cestovatelů do rizikových oblastí lze předpokládat, že s importovanými případy méně častých, či tzv. opomíjených tropických nálezů se budeme setkávat i v našich podmínkách.

Klíčová slova: křovinný tyfus, Orientia tsutsugamushi, rickettsiázy, horečka, exantém, cestovní medicína

SUMMARY

Trojánek M., Grebenyuk V., Lhoťan J., Sojková N., Richterová L., Roháčová H., Stejskal F.: **The first case of scrub typhus diagnosed in a Czech traveler**

This case report describes the first case of imported scrub typhus in a Czech traveler. The infection was diagnosed in a 38-year-old male traveler returning from a one-week business/tourist trip to Laos who presented with fever, chills, joint and muscle pain, localized inguinal lymphadenopathy, rash and a typical eschar. Although laboratory findings included elevation of CRP, hepatic aminotransferases and lactate dehydrogenase, complete blood count revealed only borderline leukocytosis with mild thrombocytopenia. The diagnosis of scrub typhus was made by serological detection of specific antibodies. The patient was treated with a 200 mg daily dose of oral doxycycline for 20 days. His clinical course was uncomplicated. The case underpins the need for a broader differential diagnosis in patients with travel-related health problems, especially those presenting with fever and rash, including less common or neglected tropical diseases.

Keywords: scrub typhus, Orientia tsutsugamushi, rickettsial infections, fever, rash, travel medicine

Klin mikrobiol inf lék 2020;26(3):99–105

Adresa: MUDr. Milan Trojánek, Ph. D., Klinika infekčních nemocí, 2. lékařská fakulta UK a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8, e-mail: milan.trojaneck@bulovka.cz

Došlo do redakce: 7. 4. 2020

Schváleno k tisku: 14. 8. 2020

Big fleas have little fleas upon their backs to bite 'em,
And little fleas have lesser fleas, and so, ad infinitum.
And the great fleas, themselves, in turn, have greater fleas to go on;
While these again have greater still, and greater still, and so on.

- Augustus De Morgan „Siphonaptera“ (1872)

Úvod

Křovinný tyfus neboli horečka tsutsugamushi či japonská říční horečka představuje systémové horečnaté infekční onemocnění přenášené larvami roztočů. Přestože první popis nákazy, která svým průběhem nápadně připomíná křovinný tyfus, pochází již ze 4. století př. n. l. z Číny, byly první případy křovinného tyfu v novodobé medicíně popsány až v roce 1810. Vývoj poznatků o křovinném tyfu úzce souvisí s válečnými konflikty v oblasti Tichomoří a jihovýchodní Asie, přičemž jen během samotné 2. světové války počty nakažených vojáků dosahovaly desítek tisíc, jak na straně spojenců, tak v japonské armádě. Křovinný tyfus představoval rovněž nejčastější příčinu horečky neznámého původu u amerických vojáků během války ve Vietnamu [1].

Původcem křovinného tyfu je obligátně intracelulární gram-negativní kokobacil *Orientia tsutsugamushi* z čeledi Rickettsiaceae. Rod *Orientia* je příbuzný rickettsiím vyvolávajícím epidemický tyfus (*Rickettsia prowazekii*) přenášený vši šatní, endemický tyfus (*R. typhi*) přenášený blechami a původcům klíšových tyfů (*R. conorii*, *R. africae*, *R. slovaca*, *R. rickettsii*) [2,3].

Onemocnění se vyskytuje především v jižních a východních částech Asie, v jihozápadním Tichomoří a severní Austrálii. Odhaduje se, že v jihovýchodní Asii onemocní ročně kolem 1 milionu osob, avšak epidemiologické údaje o incidenci budou pravděpodobně značně podhodnocené [4].

Vektorem onemocnění jsou drobné larvy roztočů *Leptotrombidium* spp., které se vyskytují na keřích a drobném porostu, zejména ve venkovských oblastech, a cizopasí na malých hlodavcích. Výskyt infikovaných larev bývá obvykle ohniskový. Bakterie do organismu pronikají přes kůži sáním infikované larvy a následně infikují buňky retikuloendoteliálního systému, ve kterých se dále množí. Postižení endotelu se projevuje výsevem vaskulitického exantému a specifickými orgánovými komplikacemi u závažných průběhů onemocnění [1,6].

Inkubační doba onemocnění bývá 6 až 10 dnů. Nákaza se projevuje rozvojem horečnatého stavu s doprovodnými bolestmi hlavy, svalů, lymfadenopatií a výsevem exantému, který obvykle začíná na trupu a šíří se centrifugálně na kon-

četiny. V místě sání larvy se obvykle již před rozvojem celkových příznaků objevuje drobná nebolestivá papula, která později ulceruje a vytváří typickou escharu s nekrotickým středem a zarudlými navality okraji. Mezi nejzávažnější komplikace nákazy patří aseptická meningoencefalitida, myokarditida, akutní syndrom respirační tísně, renální či jaterní selhání. Smrtnost onemocnění v době před objevením antibiotik dosahovala více než 40 %, avšak i v současné době neléčené onemocnění může končit fatálně až v 14 % případů laboratorně potvrzeného křovinného tyfu [1,3,4].

Diagnostika infekce je založena na průkazu specifických protilátek, které se detekují nepřímou imunofluorescencí, metodou ELISA či imunochromatograficky. Lékem volby jsou lipofilní antibiotika, která pronikají intracelulárně, přičemž doporučován je zejména doxycyklin. Alternativně lze užít chloramfenikol, makrolidy či azalidy [1,3,7].

Prevence spočívá v používání repelentů s obsahem DEET na exponovanou kůži a případně i v impregnaci oblečení (např. permetrinem). Pokusy o vývoj vakcíny proti křovinnému tyfu probíhaly ještě za 2. světové války, avšak vzhledem k antigenní heterogenitě vyvolávajících bakterií nebyl vývoj vakcín úspěšný [1,3,7,8].

Kazuistika

38letý dosud zdravý cestovatel se dostavil k vyšetření na Klinikou infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce pro horečnatý stav, doprovázený výsevem exantému po návratu z jihovýchodní Asie. Pacient v posledním roce opakovaně navštěvuje Laos, neboť dohlíží na výstavbu nemocnice v hlavním městě Vientiane. Před začátkem obtíží se vrátil z krátkého 7denního pobytu, přičemž pobýval nejen v samotném hlavním městě, ale podnikl i turistickou cestu do venkovských oblastí severozápadního Laosu, především do okolí měst Huay Xai, Xayaboury a Luang Prabang. Během výletu se pohyboval celkem tři dny v džungli, kde přespával ve volné přírodě na stromech, účastnil se lovu, byl v kontaktu s místními divokými zvířaty (hlodavci, drobní savci, plazi) a přípouští poštipání komáry i kontakt se stojatou sladkou vodou. Nemocný byl řádně očkovan proti virovým hepatitidám A a B, v minulosti i proti žluté zimnici, břišnímu tyfu, choleře a japonské encefalitidě, neboť pobýval v jiných oblastech jihovýchodní Asie a v subsaharské Africe. Antimalarickou chemoprophylaxi neužíval.

Během pobytu v Laosu byl pacient zcela bez zdravotních obtíží, avšak třetí den po návratu začal pociťovat celkovou únavu a zimnici. Následující den se rozvíjí febrilní stav s teplotním maximem kolem 40 °C. Po dvou dnech dochází k přechodnému ústupu horečky, avšak objevuje se výsev celotělového nesvědivého makulopapulózního exantému s maximem na trupu a končetinách. Pátý den od začátku obtíží však opět dochází k rozvoji horečky a progresivnímu zhoršení celkového stavu. Pacient se cítil unavený až celkově vyčerpaný, měl febrilní špičky s třesavkami, zimnicemi a epizody profuzního pocení v nočních hodinách. V úvodu obtíží udával bolesti nosných kloubů a zad, později však spíše povšechné bolesti svalů. Šestý den trvání obtíží se pacient dostavil na akutní ambulanci naší kliniky. Časový průběh všech symptomů uvádí *tabulka 1*.

Tabulka 1
Časový vývoj symptomů

Den 1	Celková únava, zimnice
Den 2–3	Horečky s maximem kolem 40 °C
Den 4	Spontánní ústup horeček, výsev exantému
Den 5	Opětovný rozvoj febrilních špiček, zimnice, třesavky, celková vyčerpanost, noční pocení
Den 6	První vyšetření na naší klinice
Den 10	Empiricky nasazen doxycyklin
Den 11	Ústup horečky
Den 15	Regrese exantému, lymfadenopatie i nočních potů

Při fyzikálním vyšetření byl pacient afebrilní, kardiopulmonálně kompenzovaný, normotenzní a eupnoický. Na kůži byl popsán generalizovaný výsev sytého makulopapulózního středněskvrnitého nesplývavého exantému (*obrázek 1 a 2*). Sliznice orofaryngu nejevila známky zánětu, avšak oboustranně podél kývačů byly hmatné četné drobné nezvětšené lymfatické uzliny. Pacient udával mírné bolesti v oblasti pravého třísla, kde byla hmatná zvětšená lymfatická uzlina o velikosti asi 20 × 10 mm. Hepatosplenomegalie či lymfadenopatie v jiných lokalizacích nebyla vstupně popsána. Podrobné laboratorní nálezy jsou prezentovány v *tabulce 2*, přičemž ve vstupních laboratorních odběrech byla prokázána mírná trombocytopenie, zvýšená sérová aktivita jaterních aminotransferáz, laktadehydrogenázy a zvýšená hodnota beta-2-mikroglobulinu, CRP bylo nízké (22,1 mg/l). Ostatní nálezy byly v mezích fyziologických norem. Rychlé diagnostické testy na malárii a dengue byly negativní. Vzhledem k rizikové cestovní anamnéze byl nemocný pozván ke kontrolnímu vyšetření.

V následujících dnech přetrvávaly intermitentní febrilie a pocit celkové únavy. Při kontrole 10. den od začátku onemocnění byla při fyzikálním vyšetření popsána mírná hepatosplenomegalie a přetrvávající inguinální lymfadenopatie, v oblasti nad pravým třísem byla patrná eschara obvyklá pro rickettsiové infekce (*obrázek 3*). V krevním obraze se

nově rozvíjí mírná leukocytóza s neutrofilii, ale bez posunu k nezralým formám. Laboratorně došlo k dalšímu vzestupu aktivity jaterních aminotransferáz a k nárůstu CRP bez doprovodné elevace prokalcitoninu. RT-PCR vyšetření výtěru z nosohltanu na respirační viry a sérologická vyšetření virových původců respiračních a exantémových nákaz, horeček dengue, chikungunya, syfilis a HIV byla zcela nevytěžná.

V diferenciální diagnostice bylo kromě infekčních chorob pomýšeno také na hematologické onemocnění, neboť u pacienta byly přítomny projevy aktivace lymforetikulární tkáně, rizikové symptomy (horečka, noční poty) a zvýšená hodnota ferritinu. Nález byl konzultován s hematologem, byla doplněna průtoková cytometrie periferní krve a sternální punkce bez průkazu malignity. Vzhledem k diferenciální diagnóze bylo provedeno i CT vyšetření trupu s průkazem krční a tříselné lymfadenopatie a splenomegalie, avšak zvětšené uzliny nejevily rizikové známky maligního procesu. Vzhledem k elevaci zánětlivých parametrů, narůstajícímu počtu leukocytů, přetrvávajícím horečkám a diferenciálně diagnostickým nesnáším bylo rozhodnuto o zahájení empirické antibiotické terapie. Pro suspektní epidemiologickou anamnézu byl zvolen doxycyklin vzhledem k dobrému účinku proti širokému spektru tropických zoonóz i možné rickettsií. Zároveň byly odeslány vzorky séra k vyšetření sérologie rickettsií, tularémie, brucelózy, leptospirózy a Q horečky.

Obrázek 1 a 2
Makulopapulózní exantém na trupu a na paži nemocného



Již druhý den od zahájení antibiotické terapie doxycyklinem v dávkě 200 mg/24 hod. dochází k promptnímu ústupu horečky a pozvolnému zlepšení klinického stavu. Pacient udával již pouze pocit únavy a intenzivní noční poty, kvůli kterým byl nucen měnit osobní a ložní prádlo i několikrát za noc. V kontrolních laboratorních odběrech dochází k dalšímu zvýšení sérové aktivity aminotransamináz, avšak CRP klesá, rovněž tak ustupuje leukocytóza a v diferenciálním rozpočtu bílé krevní řady byla přítomna relativní lymfocytóza. Během následujících dnů došlo k téměř úplné regresi exantému, lymfadenopatie i nočních potů. Hodnota CRP se normalizovala. Vzhledem k dobrému efektu léčby a přetrvávající diagnostické nejistotě byla terapie doxycyklinem prodloužena na celkových 20 dní. Opakovaná sérologická vyšetření rickettsiázy (*R. conori*) byla nadále negativní. Vzhle-

Obrázek 3
Eschara v tříselné oblasti



Tabulka 2
Vybrané laboratorní hodnoty a jejich vývoj v čase

	Den 6	Den 10	Den 12	Den 15	Den 31
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	5,3	10,2	8,2	7,9	6,3
Neutrofilly	63 %	58 %	33 %	36 %	43 %
Lymfocyty	26 %	35 %	58 %	53 %	45 %
Monocyty	9 %	6 %	7 %	8 %	7 %
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	122	187	247	293	195
CRP (mg/l)	22,1	93,7	49,0	13,9	0,9
AST ($\mu\text{kat/l}$)	0,97	1,45	2,56	5,29	1,66
ALT ($\mu\text{kat/l}$)	1,87	1,98	4,16	10,19	5,44
β_2 -mikroglobulin (mg/l)	5,71	6,44	–	4,39	2,35
LD ($\mu\text{kat/l}$)	6,8	9,8	9,8	10,1	3,8
Ferritin (pmol/l)	–	3 315,2	–	–	799,3

dem ke klinickému podezření na křovinný tyfus a rizikové epidemiologické anamnéze bylo zajištěno vyšetření protilátek proti *O. tsutsugamushi* se silně pozitivním nálezem. K průkazu protilátek bylo užito rychlého diagnostického testu firmy Standard Diagnostics detekujícího celkovou hladinu protilátek, včetně tříd IgM, IgG a IgA.

Po dokončení antibiotické léčby byl pacient již zcela bez obtíží. Laboratorně přetrvávaly známky ustupující hepatocelulární léze. Hodnoty ferritinu vykazovaly klesající trend. Při navazujících kontrolních vyšetřeních v rámci dispenzarizační péče došlo k úplné normalizaci všech laboratorních parametrů. S odstupem několika měsíců po první návštěvě naší kliniky byl pacient již zcela bez známek prodělaného onemocnění.

Diskuze

Pojem „tyfus“ poprvé použil Hippokrates kolem roku 460 př. n. l. pro označení horečnatého onemocnění se zastřeným vědomím. Dnes se tak označuje poměrně široká skupina infekčních onemocnění, jejichž symptomatologie se do značné míry překrývá, přičemž zpravidla se jedná o protrahovaný febrilní stav s rozvojem kvalitativní či kvantitativní poruchy vědomí, případně jiné orgánové dysfunkce. Mezi nejvýznamnější původce tyfů patří aerobní obligátně intracelulární gram-negativní bakterie z čeledi Rickettsiaceae, která se v současné době dělí na dva rody – *Rickettsia* a *Orientia*. Jako didakticky užitečné se ukazuje dělení původců rickettsiáz na tři skupiny dle vyvolávaných klinických syndromů a způsobů přenosu (tab. 3 a 4) [1,2,9]. Je třeba poznamenat, že v české literatuře se mezi tyfy řadí také onemocnění způsobené *Salmonella* Typhi (břišní tyfus, angl. typhoid fever).

Křovinný tyfus je onemocnění známé obyvatelům venkovských oblastí Číny a Japonska již přes dva tisíce let. Způsob přenosu se odráží v původním názvu nákazy – ho-

rečka tsutsugamushi (z jap. tsutsuga – škodlivý, zhoubný a mushi – hmyz). Z lékařů jako první popsal klinické případy onemocnění Hakuju Hashimoto v Japonsku v roce 1810, první publikace v evropském odborném časopise pochází až z roku 1875. Původce izoloval z descemetské membrány králičí rohovky v roce 1930 Mataro Nagayo, který následně zavedl novou klasifikaci rodu *Rickettsia* a pojmenoval původce křovinného tyfu jako *R. orientalis*. V následujících letech agens izolovalo nezávisle na sobě několik dalších vědeckých týmů, z nichž každý nabídl svůj vlastní název i klasifikační zařazení (*Theileria tsutsugamushi*, *R. tsutsugamushi*, *R. akamushi*). Taxonomický zmatek přetrvával několik desítek let až do roku 1995, kdy na základě odlišných morfologických a biochemických vlastností byl původce křovinného tyfu vyčleněn do samostatného rodu *Orientia* [1,10].

Během 2. světové války představoval křovinný tyfus jedno z nejvýznamnějších infekčních onemocnění v Asii. U imunologicky naivních vojáků bylo mezi lety 1942 až 1945 diagnostikováno kolem 18 000 případů, smrtelnost dosahovala až 4 %. Rovněž tak během války ve Vietnamu bylo zjištěno, že křovinný tyfus byl nejčastější příčinou horečky neznámého původu u amerických vojáků, přičemž nejvíce případů bylo zaznamenáno u pěchoty a dělostřelectva působících převážně ve venkovních oblastech. Právě válečné konflikty významně přispěly k získání nových poznatků a znalostí o epidemiologii, diagnostice, prevenci a léčbě této infekce [1].

Přesná incidence křovinného tyfu není známa. Odhaduje se, že ročně onemocní přibližně 1 milion osob a smrtelnost infekce se pohybuje mezi 2 až 5 %, přičemž u neléčené nákazy může dle některých studií dosahovat až 70 % [5]. V prospektivní studii z Laosu bylo zjištěno, že *O. tsutsugamushi* je nejčastějším původcem nespecifických horečnatých stavů u dospělých hospitalizovaných pacientů po vyloučení malárie a bakteriémických infekcí (negativní hemokultivační nález) [11]. Vzhledem k tomu, že velká část případů onemocnění není diagnostikována, ani hlášena, byl křovinný tyfus v roce 1999 Světovou zdravotnickou organizací označen za nejvíce opomíjenou tropickou nákazu („neglected tropical disease“), vyvolávající horečnaté onemocnění vyžadující hospitalizaci v jihovýchodní Asii [12]. Tato nákaza je však opomíjena pravděpodobně i u cestovatelů, neboť v dosud největším publikovaném souboru importovaných rickettsióz, který zahrnoval data z 32 center cestovní medicíny zařazených do celosvětové sítě GeoSentinel, bylo v letech 1996 až 2008 identifikováno pouze 16 případů křovinného tyfu [9].

Onemocnění se vyskytuje především v jihovýchodní Asii, avšak endemický výskyt byl prokázán i v jižní Asii, Japonsku, Číně, na Tchaj-wanu, Korejském poloostrově a v Austrálii. Oblast výskytu bývá někdy označována jako tzv. „tsutsugamushi triangle“, který představuje užitečnou mnemotechnickou pomůcku. Vrcholy pomyslného trojúhelníku tvoří Japonsko, severní Austrálie a Indie spolu s Pákistánem. Oblasti uvnitř trojúhelníku jsou považovány za místa s endemickým výskytem nákazy. Ojedinelé případy křovinného tyfu byly hlášeny také ze subsaharské Afriky a z Jižní Ameriky [13–15]. Tyto případy naznačují, že skutečné rozšíření křovinného tyfu může být větší, než se dříve předpokládalo. V roce 2006 byl v Austrálii diagnostikován případ křovinného tyfu importovaný ze Spojených arabských emirátů. Jako původce byl identifikován nový druh – *Orientia chuto* [16].

Rezervoárem i vektorem orientisí jsou larvy nejméně osmi různých druhů roztočů (angl. chiggers) z rodu *Leptotrombidium*. Přírodním hostitelem těchto larev jsou drobní hlodavci. Orientie se množí ve slinných žlázách larev a transovariálně se přenáší na další generace. Vzhledem k tomu, že tyto roztoči sají pouze jednou za celý životní cyklus, pro lidskou nákazu jsou významným rezervoárem pouze jejich larvy, nikoliv hlodavci [17]. Tito roztoči se typicky vyskytují v nevelkých ohniscích vegetace, kde je zajištěna optimální vlhkost a teplo pro jejich množení. Ohniska mohou mít plochu pouhých několik metrů čtverečných a bývají zarostlá typickými křovinami (angl. scrub), keři a hustou vysokou trávou, ale mohou se nacházet

Tabulka 3
Rozdělení rickettsióz dle klinických syndromů, původců, zdrojů a vektorů (volně upraveno podle 1,2)

Skupina	Onemocnění	Původce	Zdroj nákazy	Přenašeč
Křovinný tyfus	Horečka tsutsugamushi	<i>Orientia tsutsugamushi</i> <i>O. chuto</i>	–	Larvy roztočů <i>Leptotrombidium</i> spp.
Tyfové horečky (skvrnivky)	Epidemický tyfus (skvrnivka) Endemický tyfus (skvrnivka)	<i>Rickettsia prowazekii</i> <i>R. typhi</i>	Člověk Krysy a jiní hlodavci	Veš šatní Blecha krysí
Skupina skvrnitých horeček (klíšových tyfů)	Sředozezemní (marseillská) horečka	<i>R. conorii</i>	Hlodavci, pes	Různé druhy klíšat
	Africký klíšový tyfus	<i>R. africae</i>	Hlodavci, dobytek	
	TIBOLA (tick-borne lymphadenopathy)	<i>R. slovaca</i>	Hlodavci	
	Horečka Skalnatých hor	<i>R. rickettsii</i>	Hlodavci	
	Japonský klíšový tyfus	<i>R. japonica</i>	Hlodavci	
	Severoasijský (sibiřský) klíšový tyfus	<i>R. sibirica</i>	Hlodavci	
Bleší rickettsióza	Queenslandský klíšový tyfus	<i>R. australis</i>	Hlodavci, vačnatci	Blecha kočelí a psi
	Bleší rickettsióza	<i>R. felis</i>	Kočka, pes	
	Rickettsiální neštovice	<i>R. acari</i>	Myš	

Tabulka 4
Zjednodušené didaktické dělení rickettsióz (volně upraveno podle 1,2,17)

Skupina	Původce	Přenašeč
Křovinný tyfus	<i>O. tsutsugamushi</i> , <i>O. chuto</i>	Larvy roztočů <i>Leptotrombidium</i> spp.
Tyfové horečky (skvrnivky)	<i>R. prowazekii</i> (epidemický tyfus) <i>R. typhi</i> (endemický tyfus)	Veš šatní Blecha krysí
Skupina skvrnitých horeček	<i>R. conorii</i> , <i>R. slovaca</i> , <i>R. africae</i> , <i>R. rickettsii</i> a další	Různé druhy klíšťat *

* kromě *R. acari* a *R. felis*

i v bambusových lesích, na rýžových polích, palmových plantážích či dokonce v zahradách a na plázcích [1,6].

Inkubační doba onemocnění bývá 6 až 10 dnů (až 18 dnů). Mezi typické projevy infekce patří protrahované a často intermitentní febrilie, intenzivní bolesti hlavy a svalů. Klinickou diagnostiku však komplikuje značná variabilita symptomů onemocnění. Kožní projevy včetně eschary a vaskulitického exantému bývají popisovány zhruba u poloviny pacientů. Escharu lze zároveň zcela jednoduše přehlédnout nebo zaměnit s jinou kožní lézí. Mezi nejčastější lokalizace eschary patří třísla, dolní končetiny či trup. Její vzhled se často přirovnává k drobné popálenině (např. způsobené doutnajícími koncem cigarety). Mezi další klinické projevy a nálezy patří lymfadenopatie, kašel nebo dyspeptické obtíže, včetně nauzey, zvracení, průjmů či zácpy. Někteří nemocní si stěžují na přechodné zhoršení sluchu či tinnitus [1,17,18]. Spektrum možných závažných orgánově specifických komplikací křovinného tyfu je velmi široké. Mezi nejvýznamnější patří rozvoj aseptické meningoencefalitidy, myokarditidy, intersticiální pneumonie s respirační insuficiencí, akutního renálního či hepatálního selhání nebo koagulopatie [1,9,19].

K diagnostice křovinného tyfu byla v minulosti užívána Weil-Felixova reakce, založená na průkazu protilátek zkříženě reagujících s antigeny kmene *Proteus mirabilis* OKX, která však nemá dostatečnou senzitivitu, ani specifitu a k diagnostice rickettsióz již není běžně doporučovaná. Zlatým standardem diagnostiky je průkaz specifických protilátek nepřímou imunofluorescencí (IFA). Tato metoda je však poměrně technicky náročná a obtížně standardizovatelná, proto se rozšiřují rychlé diagnostické testy založené na principu imunochromatografie (ICT). Dle studie Silpasakorna et al. může být senzitivita ICT během akutní fáze dokonce vyšší než u IFA [22]. Tuto metodu jsme užili i v diagnostice nákazy u našeho pacienta. Další možností je průkaz protilátek metodou ELISA. V České republice je dostupná pouze sérologická diagnostika infekce vyvolané *R. conorii*, přičemž v diagnostice klíšťových tyfů lze využít antigenní příbuznosti a možné zkřížené reakce. U našeho pacienta byla však sérologie *R. conorii* nevytěžná.

Protilátky proti *O. tsutsugamushi* dosahují detekovatelných hladin zhruba po jednom týdnu od začátku příznaků, avšak v ojedinělých případech mohou být zachyceny již 4. den. Protilátky třídy IgM dosahují maximálních hladin kolem 15–25 dní trvání onemocnění, následně pozvolna klesají, přičemž séropozitivita přetrvává až 12 měsíců po prodělané naze. Hladina IgG protilátek stoupá od prvního

týdne s maximem kolem 10. měsíce, přičemž může přetrvávat až 36 měsíců od začátku onemocnění [26–28].

Zkřížená sérologická odpověď je dobře dokumentovaná mezi jednotlivými druhy rickettsií ze skupiny klíšťových tyfů (včetně *R. conorii*, *R. rickettsii*, *R. honei*, *R. japonica*, *R. sibirica*), o něco méně časté jsou zkřížené reakce s *R. typhi*. *O. tsutsugamushi* má však celou řadu morfologických i antigenních odlišností od rickettsií. Zkřížená reaktivita je běžná mezi jednotlivými sérotypy orientsií, nikoliv však mezi orientsiemi a ostatními rickettsiemi [24,25]. Vysokou senzitivitu i specifitu mají molekulárně-biologické metody detekce *O. tsutsugamushi* z krve či z biotického vzorku z eschary, avšak jejich limitací je omezená dostupnost.

Diferenciální diagnostika křovinného tyfu je poměrně široká. U každého pacienta s horečnatým stavem po návratu z tropů by měla být vyloučena především malárie. Mezi časté příčiny horečnatých stavů s výsevem exantému u cestovatelů patří tropické arbovirózy, jako jsou např. horečka dengue, chikungunya či Zika. Opomenuty by však neměly být ani kosmopolitně se vyskytující infekce jako např. spalničky, zarděnky, syfilis nebo akutní retrovirózy syndrom. Intermitentní horečkou s doprovodnými chřipkovými příznaky se projevuje i v tropech velmi častá leptospiróza, avšak u ní obvykle nedochází k výsevu exantému. Je třeba myslet také na břišní tyfus, paratyfy a ostatní rickettsiózy. Mezi vzácné příčiny protrahovaných febrilních stavů u cestovatelů patří viscerální leishmanióza, amébový jaterní absces, brucelóza nebo návratný tyfus vyvolaný *Borrelia recurrentis*.

Vzhledem k náročné laboratorní diagnostice křovinného tyfu lze v případě klinicky odůvodněného podezření zahájit empirickou léčbu. K léčbě křovinného tyfu se užívá především doxycyklin. Toto antibiotikum je vhodné hlavně pro jeho lipofilní charakter a dobrý průnik do tkání a buněk. V prezentovaném případě byla léčba zahájena ještě před stanovením kauzální diagnózy. Výborný klinický efekt doxycyklinu se dostavil již druhý den. Mezi odborníky však není shoda o celkové době léčby, ani o dávkování. Většina zdrojů doporučuje standardní 7denní kurz léčby v dávce 200 mg/den. Podle některých novějších studií může být i jediná dávka doxycyklinu pro nekomplikované případy dostačující, avšak u některých pacientů léčených méně než 5 dní může docházet k relapsům. V Thajsku byl hlášen výskyt kmenů se sníženou citlivostí na doxycyklin. Jako alternativu lze použít azitromycin v dávce 1 000 mg v první den léčby a 250–500 mg v následující dva dny. Je vhodný zejména v případě kontraindikace doxycyklinu (např. těhotenství).

Mezi vysoce účinná antibiotika patří i chloramfenikol. Rifampicin, roxitromycin a telitromycin byly rovněž úspěšně používány v léčbě křovinného tyfu, avšak data o jejich efektivitě zatím nejsou dostačující. Původce křovinného tyfu je pravděpodobně přirozeně rezistentní vůči fluorochinolonom, a proto by tato antibiotika neměla být používána. Prodleva v zahájení léčby křovinného tyfu je spojená s vysokým rizikem rozvoje závažných orgánových komplikací [1,7,20,21].

Používání repelentů je v současné době jediným rutinně doporučeným preventivním opatřením. Doporučují se přípravky s obsahem 20 až 30 % DEET, které se musí aplikovat na exponovanou kůži. V případě používání ochranných slunečních krémů by se tyto přípravky měly aplikovat na kůži před repelentem. Oblečení lze impregnovat permetrinem. Další možností, jak snížit riziko nákazy, je vyhnout se pobytu ve volné přírodě, zejména v oblastech s hustou vegetací či známým výskytem nakažených larev. Účinná vakcína proti křovinnému tyfu neexistuje a vzhledem k antigenní heterogenitě orientisí se její vývoj v dohledné době nejeví jako možný. Imunita po prodělaném onemocnění je přechodná a krátkodobá, trvající jenom několik měsíců. Navíc je vysoce kmenově specifická a nechrání proti nakažení jiným kmenem orientisí [1,7,8].

Závěr

Prezentovaná kazuistika dokumentuje první případ křovinného tyfu u českého cestovatele. Stanovení definitivní diagnózy mělo řadu úskalí, z nichž hlavním byla nutnost zařadit tuto vzácnou jednotku do diferenciálně-diagnostického algoritmu navzdory nespecifickým klinickým projevům a omezeným údajům o incidenci onemocnění. Avšak vzhledem k celosvětovému rozvoji cestovního ruchu lze počítat s nárůstem počtu importovaných případů méně častých či vzácných tropických nálezů i v našich podmínkách. Potenciální limitací pro klinickou praxi však představuje obtížná dostupnost diagnostických laboratorních metod ke konfirmaci těchto onemocnění.

Křovinný tyfus patří spolu s ostatními rickettsiózami mezi jednu z nejčastějších opomíjených tropických nálezů („neglected tropical diseases“). Průběh onemocnění může být doprovázen celou řadou život ohrožujících závažných orgánových komplikací, kterým lze předejít včas zahájenou účinnou léčbou běžně dostupnými antibiotiky. Současné diagnostické možnosti nejsou pouze omezené, ale často i nedostupné. Doxycyklin je vysoce účinné a bezpečné antibiotikum, které lze použít nejenom pro léčbu křovinného tyfu, ale i celé řady dalších častých tropických bakteriálních infekcí s tyfoidním průběhem. Empirická léčba je v případě odůvodněného podezření na toto onemocnění postupem všeobecně schvalovaným.

Literatura

- Farrar J, Hotez P, Junghans T, et al. (eds). *Manson's Tropical Diseases*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2014; pp 273–284.
- Vaništa J. Rickettsiázy cestovatelů. *Postgraduální medicína*. 2006; 8(3):323–326.
- Parola P, Raoult D. Tropical rickettsioses. *Clin Dermatol*. 2006;24(3): 191–200.
- Bonell A, Lubell Y, Newton PN, et al. Estimating the burden of scrub typhus: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):1–17.
- Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of mortality from untreated scrub typhus (*Orientia tsutsugamushi*). *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(8):1–13.
- Sexton D. Scrub typhus: Clinical features and diagnosis. UpToDate [on line]. 2018[cited 2019 Oct 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/scrub-typhus-clinical-features-and-diagnosis>.
- Sexton D. Scrub typhus: Treatment and prevention. UpToDate [on line]. 2018[cited 2019 Oct 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/scrub-typhus-treatment-and-prevention>.
- Chattopadhyay S, Richards AL. Scrub typhus vaccines: Past history and recent developments. *Hum Vaccin*. 2007;3(3):73–80.
- Jensenius M, Davis X, Von Sonnenburg F, et al. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996–2008. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(11):1791–1798.
- Lalchandama K. The saga of scrub typhus with a note on the outbreaks in Mizoram. *Sci. Vis*. 2018;18(2):50–57.
- Phongmany S, Rolain JM, Rattanaphone P, et al. Rickettsial infections and fever, Vientiane, Laos. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(2):256–262.
- WHO Recommended Surveillance Standards [online]. Vol 2. Geneva: World Health Organization, 1999[cited 2019 Oct 27]. Available from: <https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/whocdscsr992.pdf>.
- Ghorbani RP, Ghorbani AJ, Manoj KJ, et al. A Case of Scrub Typhus Probably Acquired in Africa. *Clin Infect Dis*. 1997;25(6):1473–1474.
- Balcells ME, Rabagliati R, Garcia P, et al. Endemic scrub typhus-like illness, Chile. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(9):1659–1663.
- Weitzel T, Martinez-Valdebenito C, Acosta-Jamett G, et al. Scrub Typhus in Continental Chile, 2016–2018 *Emerg Infect Dis*. 2019;25(6): 1214–1217.
- Izzard L, Fuller A, Blacksell S, et al. Isolation of a novel *Orientia* species (*O. chuto* sp. nov.) from a patient infected in Dubai. *J Clin Microbiol*. 2010;48(12):4404–4409.
- Murray P, Rosenthal A, Tenover P, Tenover F. *Medical microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby 2005; pp 454–455.
- Bhattacharya P, Mishra J, Akhtar H, et al. Eschar in Scrub Typhus: A Study from North East India. *J Assoc Physicians India*. 2019;67: 38–40.
- Jang MO, Kim JE, Kim UJ, et al. Differences in the clinical presentation and the frequency of complications between elderly and non-elderly scrub typhus patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;58(2):196–200.
- Botelho-Nevers E, Socolovschi C, Raoult D, Parola P. Treatment of Rickettsia spp. infections: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012; 10(12):1425–1437.
- Watt G, Kantipong P, Jongsakul K et al. Doxycycline and rifampicin for mild scrub-typhus infections in northern Thailand: A randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9235):1057–1061.
- Silpasakorn S, Srisamut N, Ekpo P, et al. Development of new, broadly reactive, rapid IgG and IgM lateral flow assays for diagnosis of scrub typhus. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(1):148–152.
- Saraswati K, Day N, Mukaka M, Blacksell S. Scrub typhus point-of-care testing: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):1–18.
- Sando E, Ariyoshi K, Fujita H. Serological Cross-Reactivity among *Orientia tsutsugamushi* Serotypes but not with *Rickettsia japonica* in Japan. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3(3):74.
- Sexton D, McClain M. Clinical manifestations and diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. UpToDate [on line]. 2018[cited 2019 Oct 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-rocky-mountain-spotted-fever>
- Varghese GM, Rajagopal VM, Trowbridge P, Purushothaman D, Martin SJ. Kinetics of IgM and IgG antibodies after scrub typhus infection and the clinical implications. *Int J Infect Dis*. 2018;71:53–55.
- Chen HW, Zhang Z, Huber E, et al. Kinetics and magnitude of antibody responses against the conserved 47-kilodalton antigen and the variable 56-kilodalton antigen in scrub typhus patients. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(6):1021–1027.
- Ching WM, Wang H, Eamsila C, Kelly DJ, Dasch GA. Expression and refolding of truncated recombinant major outer membrane protein antigen (r56) of *Orientia tsutsugamushi* and its use in enzyme-linked immunosorbent assays. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5(4):19–526.

Neobvyklé mikrobiologické nálezy v případech bakterémií – tři kazuistiky

P. JEŽEK¹, R. ŠAFRÁNKOVÁ², L. MALIŠOVÁ³

¹Odd. klinické mikrobiologie a parazitologie, Oblastní nemocnice Příbram, a. s.;

²Státní zdravotní ústav, Česká národní sbírka typových kultur, Praha;

³Státní zdravotní ústav, Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Praha

SOUHRN

Ježek P., Šafránková R., Mališová L.: **Neobvyklé mikrobiologické nálezy v případech bakterémií – tři kazuistiky**

Autoři uvádějí v článku kazuistiky tři případů bakterémie s izolací velmi vzácných mikroorganismů u hospitalizovaných pacientů. U jednotlivých případů je vždy uvedena stručná kazuistika s úvahou k možné etiologické souvislosti s diagnózou a ke klinickému stavu pacienta. Rutinní mikrobiologická diagnostika byla provedena vyšetřením biochemických vlastností komerčními soupravami. Přesné určení mikroorganismů do druhu bylo provedeno ve Státním zdravotním ústavu v Praze metodou hmotnostní spektrometrie MALDI-TOF MS a 16S rDNA sekvenací. Citlivost k antibiotikům byla vyšetřena diskovým difuzním testem a stanovením minimální inhibiční koncentrace mikrometodou ředění na mikrodětičce. V některých případech bylo doplněno vyšetřením metodou vzestupného gradientu (E testy).

Izolace *Stenotrophomonas acidaminiphila* je pravděpodobně vůbec prvním případem záchyty z humánního klinického materiálu.

Klíčová slova: bakterémie, *Psychrobacter sanguinis*, *Stenotrophomonas acidaminiphila*, *Facklamia hominis*

SUMMARY

Ježek P., Šafránková R., Mališová L.: **Unusual microbiological findings in bacteremia cases – three case reports**

The authors present three case reports of bacteremia with very rare microorganisms being isolated in the patients. Each brief case report is accompanied by etiological considerations related to the diagnosis and clinical condition of the patient. Routine microbiology tests were performed by examining the biochemical properties using commercial kits. Two methods were used to determine the microorganism species in the State Institute of Public Health in Prague: MALDI-TOF MS and 16S rDNA sequencing. Antibiotic susceptibility was assessed by the disk diffusion test; minimum inhibitory concentrations were determined using broth microdilution and the gradient diffusion method (E tests). This is probably the first reported case of *Stenotrophomonas acidaminiphila* isolated from human clinical specimens.

Keywords: bacteremia, *Psychrobacter sanguinis*, *Stenotrophomonas acidaminiphila*, *Facklamia hominis*

Klin mikrobiol inf lék 2020;26(3):106–110

Adresa: MVDr. Petr Ježek, Odd. klinické mikrobiologie a parazitologie, Oblastní nemocnice Příbram, a. s., Gen. R. Tesaříka 80, 261 01 Příbram 1, e-mail: petr.jezek@onp.cz

Došlo do redakce: 22. 7. 2020

Schváleno k tisku: 15. 10. 2020

Úvod

Bakterémie v kontextu s dalšími klinickými symptomy a některými laboratorními markery patří mezi život ohrožující stavy, které mohou souviset se závažnými zdravotními komplikacemi, nebo dokonce končit úmrtím pacienta. Jedná se zejména o osoby s kompromitovaným imunitním systémem. Kromě běžně izolovaných a dobře známých mikroorganismů, které jsou obvykle kultivovány z krve, se v hemokultivacích objevují také méně známé a obtížně identifikovatelné druhy, jež mohou činit mikrobiologům a potažmo i lékařům

potíže v interpretaci vzhledem ke klinické symptomatologii pacientů. V tomto důsledku se někdy může váhat s nasazením antibioterapie, protože mohou být pokládány za kontaminace, nebo mohou být špatně identifikovány. Nebo naopak jsou za původce považovány druhy saprofytické či rezidentní flóra kůže a sliznic, což může mít za následek zavedení neadekvátní antibiotické léčby.

Bakterémie mohou být transientní (po dentálních zákrocích), intermitentní (nedrénované abscesy) nebo kontinuální (endovaskulární infekce) [1]. Podle původu je možné je dělit

na komunitní a získané v nemocnici. Jiné dělení je podle lokalizace původce na primární (tj. se zdrojem přímo v krevním řečišti či v srdci) a sekundární (zdroj je v jiném kompartmentu mimo krevní řečiště) [2].

Značný rozvoj medicíny v posledních desetiletích, zavádění nových technologií a postupů ve zdravotnictví, objevy nových účinných preparátů a aplikace moderních metod léčby a diagnostiky umožňuje přežívat stále komplikovanějším pacientům, kteří v minulosti neměli šanci přežít. U takových osob je nutno počítat také s výskytem i méně obvyklých mikroorganismů a v takových případech je mnohdy obtížné rozhodování o etiologické významnosti v souvislosti s klinickým stavem.

Tímto článkem chceme přispět k většímu povědomí tohoto problému a předkládáme tři kazuistiky s účastí třech neobvyklých mikroorganismů z mnoha dalších málo frekvencovaných druhů, jež se mohou v této souvislosti objevit a u nichž je obtížné určit jejich patogenetickou úlohu.

Kazuistika 1

Žena, 74 let, přivezena RZP na oddělení urgentního příjmu v Oblastní nemocnici Příbram. Udává třesavku, zimni-

ci, zvracení a celkovou slabost, včetně pomočení tentýž den ráno. Při příjezdu bolestivost břicha, údajně na ústupu.

Při příjmovém vyšetření zjištěna sinusová tachykardie, cholangioitida s vícečetnou choledocholithiázou (pac. po cholecystektomii). V krevním obraze mírná leukocytóza a výrazná lymfopenie (tabulky 2, 3, 4). Z ostatních laboratorních hodnot zjištěna výrazná elevace jaterních transferáz, bilirubinu, urey a kyseliny močové. CRP při příjmu pouze 26,6 mg/l, ale postupně elevace na 52,1 mg/l (tabulka 3). Na mikrobiologické vyšetření odebrána a zaslána 1 sada (2 lahvičky) hemokultur.

Pacientce byla provedena endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP) s papilotomií, trypsí a extrakcí lithiázy. Zavedena pojistná drenáž. Z antibiotik nasazen ampicilin se sulbaktamem z důvodu mírné elevace zánětlivých markerů a z profylaktických důvodů. Následně došlo k ústupu obtíží a normalizace laboratorních hodnot. Pacientka propuštěna na čtvrtý den hospitalizace do ambulantní péče a doléčena výše zmíněným antibiotikem v perorální formě. Za 3 měsíce po výkonu jí byl odstraněn zavedený stent bez komplikací.

Z mikrobiologického hlediska byl poměrně překvapivý nález v obou zaslaných hemokulturách, kde byly vykultivo-

Tabulka 1
Výsledky identifikací izolovaných agens

Identifikovaný taxon	Biochemická ID		MALDI TOF	16S rDNA
	Skóre	T index	(skóre)	(% shody)
<i>Facklamia hominis</i> *	99,00 *	0,431 *	2,31 (+++)	99,13
<i>Psychrobacter sanguinis</i> **	61,00 **	1,000 **	2,15 (++)	98,48
<i>Stenotrophomonas acidaminiphila</i> ***	56,70 ***	0,856 ***	2,02 (++)	100

* identifikováno biochemickou soupravou jako *Gemella* sp.

** identifikováno biochemickou soupravou jako *Bergeyella zoohelcum*

*** identifikováno biochemickou soupravou jako *Chryseobacterium indologenes*

Tabulka 2
Hodnoty krevního obrazu v době odběru pozitivních hemokultur

Parametr	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
leukocyty ($\times 10^9/l$)	13,9	7,3	14,3
neutrofilly (%)	88,1	78,5	80,2
lymfocyty (%)	3,7	8,6	11,1
eosinofily (%)	0,8	2,6	1,3
basofily (‰)	0,2	0,8	0,3
lymfocyty absolutní počet ($\times 10^9/l$)	0,51	0,63	1,59
neutrofilly segmenty absolutní počet ($\times 10^9/l$)	12,21	5,76	11,47
hematokryt	0,342	0,250	0,341

Tabulka 3

Vybrané laboratorní a klinické parametry pacientů v době odběru pozitivních hemokultur

Sledovaný parametr	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
CRP 1. a 3. den (mg/l)	26,6–86,6	107,2–70,5	70,7–135,1
leukocytóza * ($\times 10^9/l$)	7,2–13,9	7,3–10,8	11,3–32,9
prokalcitonin ($\mu g/l$)	NT	> 100	NT
teplota **	38,5	36,5	36,5
tep/min **	105	89	70
tlak **	140/80	128/80	155/45
třesavka, zimnice **	ano	neuveдено	neuveдено

* měřeno den před a několik dní po odběru pozitivních hemokultur

** zaznamenáno v den odběru pozitivní hemokultury

NT – netestováno

vány Gram pozitivní, kataláza negativní koky. Biochemický profil (Streptotest 24, Erba Lachem, Brno) zařadil kmen s dobrým skóre jako *Gemella* sp. (identifikační skóre 99,0 a T index 0,431). Metodou MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry-Microflex, Bruker, Německo) detekována s dobrým identifikačním skóre (2,19) *Facklamia hominis*. Tuto identifikaci potvrdila sekvenace 16S rDNA s podobností k druhu 99,13% (tabulka 1).

Kazuistika 2

Muž, 63 let, polymorbidní, v roce 2012 ischemická choroba srdeční s trombem v hrotu levé komory, na specializovaném kardiologickém pracovišti implantace MitraClipu a posléze i kardiostimulátor s 1 elektrodou v roce 2014. Ten však bylo nutno eximplantovat pro rozvoj endokarditidy v roce 2016 (s nálezem v hemokulturách *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus faecalis*). V roce 2017 mozková cévní příhoda s dosud přetrvávající parestézií dolních končetin.

Přijat na interní jednotku intenzivní péče s příznaky sepse nejasné etiologie. Asi týden si stěžuje na bolestivost ramene. Den před přijetím nevolnost, zvracení, febrilie, zimnice, bolest na hrudníku. Několik dní před přijetím na ortopedické ambulanci aplikoval ortoped pro bolesti ramene nesteroidní antiflogistika bez efektu. Po přijetí k hospitalizaci se rozvíjí bolestivost v oblasti kolena s otokem. Bolesti v kolenu a následně i lýtku bez ústupu. Na sonografii žil bez nálezu. V hemokultivaci izolován *Streptococcus pyogenes*. Zaléčen vankomycinem i. v. Z laboratorních výsledků při příjmu výrazná elevace zánětlivých markerů (CRP 300 mg/l, prokalcitonin > 100 $\mu g/l$). Na léčbě postupná normalizace laboratorních hodnot.

Přibližně za 2 týdny z opakované punkce kolena získán hnisavý výpotek, kde v mikroskopii nalezeny Gram pozitivní koky, ovšem s negativní kultivací, pravděpodobně následkem účinné antibioterapie vankomycinem. V oblasti lýtky téže končetiny nově abscesová kolekce. Po chirurgickém

ošetření zavedena drenáž. Z punktátu mikroskopicky i kulturačně negativní nález. Ve všech hemokulturách odebraných ve stejný den, kdy byla provedena punkce, byly zachyceny Gram negativní kokobacily, následně identifikovány jako *Psychrobacter sanguinis* (tabulka 1). Laboratorně v té době přetrvává leukocytóza a lymfopenie, CRP 86,7 mg/l. Laboratorní hodnoty některých dalších parametrů z doby izolace mikroorganismu v hemokultuře jsou uvedeny v tabulkách 2–3. Následně ústup bolesti a zlepšování celkového stavu pacienta. Vzhledem ke Gram negativní povaze původce nebyl bohužel testován vankomycin.

Po několika dnech opět recidiva bolesti, subfebrilie, elevace zánětlivých markerů a na kontrolní sonografii subfasciálně velká formace v oblasti lýtky – diagnostikována jako absces Bakerovy pseudocysty (43 \times 14 \times 200 mm). Lýtko flegmonózně prosáklé a při punkci extrahována krvavá tekutina. Indikován k operaci, při níž byl hematoma extrahován a jeho obsah odeslán k mikrobiologickému vyšetření, opět s negativním výsledkem. Empiricky nasazen ortopedem klindamycin. Po zlepšení klinického stavu byl pacient propuštěn do ambulantní péče.

Mikrobiologická identifikace bakterií izolovaných v hemokultuře nebyla přesná (s nízkým identifikačním skóre ukázala na druh *Bergeyella zoohelcum*), a proto byl kmen zaslán do Státního zdravotního ústavu v Praze k dourčení. Zde MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry-Microflex, Bruker, Německo) zařadil mikroorganismus do druhu *Psychrobacter sanguinis* (skóre 2,15). Sekvenace 16S rDNA potvrdila identifikaci s přesností 98,48 % (tabulka 1).

Kazuistika 3

Žena, 77 let, přijata na Interní oddělení Oblastní nemocnice Příbram pro zhoršení stavu při onkologické duplicitě a generalizaci tumoru. Dva dny před přijetím upadla a udává bolestivost kyčle, kde má implantovanou TEP. Onkologická léčba byla ukončena pro progresi stavu.

Postupně dochází k elevaci zánětlivých markerů. Leukocyty postupně z $11,3 \times 10^9/l$ až na $32,9 \times 10^9/l$ (tabulka 2). Podobně CRP vzrůstá z hodnot 70,7 mg/l až na 135,1 mg/l. Další laboratorní hodnoty viz tabulka 3. Vysloveno podezření na infekt nejasné etiologie. Původní metastatická ložiska v plicích a na omentu v tu dobu ve stationárním stavu. Nově zjištěno nejasné hyperechogenní homogenní ložisko nepravidelného tvaru velikosti 7×9 cm v játrech, nelze vyloučit novou metastázu, příp. steatózní ložisko. Při celkovém vyšetření nenalezen jasný fokus infekce. Nabrány hemokultury k mikrobiologickému vyšetření. Při progresi stavu nasazen empiricky amoxicilin s kyselinou klavulanovou a postupně změněno na kombinaci cefotaximu s ciprofloxacinem. V hemokulturách izolovány Gram negativní blíže neurčené nefermentující tyčky. Komerční soupravou (Neferm test 24, Erba Lachema, Brno) nebylo možné mikroorganismus identifikovat. Na základě nejasné mikrobiologické identifikace byla původní léčba empiricky upravena na meropenem v monoterapii. Na této antibioterapii setrvává 8 dní, kdy byla následně propuštěna do domácí péče. Za 13 dní byla přijata z interního oddělení jiné nemocnice s infaustní prognózou a několik hodin po přijetí umírá na následky onkologického onemocnění v pokročilém stadiu.

Neidentifikované nefermentující tyčky byly zaslány na bližší identifikaci do Národní sbírky typových kultur ve Státním zdravotním ústavu v Praze, kde byly ex post identifikovány jako *Stenotrophomonas acidaminiphila*, a to jak metodou MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry-Microflex, Bruker, Německo), tak i sekvenací genu 16S rDNA s přesností 100 % (tabulka 1).

Vývoj vybraných laboratorních hodnot u všech pacientů je uveden v tabulce 4.

Diskuze

Za klinicky signifikantní považujeme v naší nemocnici situaci, kdy je mikroorganismus (nebo více mikroorganismů) izolován z krve pacienta a ten vykazuje dva nebo více symptomů sepse, včetně hematologických či biochemických markerů (tj. CRP, prokalcitonin, změny v krevním obraze apod.) a pro něž není jiné vysvětlení. V případě chybění symptomů je možné považovat za relevantní nález mikroba v krvi pacienta a jeho izolace z nějaké další lokality (např. z moči, rány aj.), případně jeho izolace ve více hemokultivačních nádobkách odebraných z různých míst (a to i v případě, kdy mikroorganismus není izolován v jiných lokalitách téhož pacienta).

Nicméně ani v případě izolace původce pouze z jedné hemokultury ne-

musí být vždy situace vyhodnocena jako kontaminace, jak bylo ukázáno na příkladu koaguláza negativních stafylokoků ve výsledcích nedávných studií [3,4]. Odlišit kontaminaci od relevantního nálezu je často obtížné. Cévní katétry často k vyšetření nejsou dodány a jiný fokus původce je těžké mnohdy odhalit. V případě málo frekvencovaných druhů mikroorganismů je navíc i obtížné se vyjádřit k jejich možnému etiologickému významu, protože se o nich často ani mnoho neví. Ve studii Panceri ML et al. (2004) zjistili více než 11 % méně častých druhů mikroorganismů v případech bakteremií [5].

U našich pacientů byli původci izolováni vždy ve více hemokultivačních nádobkách nabraných ve stejnou dobu z různých míst. Všichni pacienti měli přinejmenším 2 symptomy, či laboratorní markery, které mohou nabízet úvahu o možné etiologické souvislosti. Ve všech případech šlo o seniory a s výjimkou první kazuistiky také o imunokompromitované osoby. Fokus infekce nebyl ani v jednom případě spolehlivě prokázán. U první pacientky předpokládáme, že mohly být primárním zdrojem žlučové cesty, protože u ní nebyl zaznamenán jiný klinický problém. V této lokalitě již také byl tento druh izolován [6] podobně jako v krvi [6,7]. U ostatních případů se nabízí více možností, ale mikrobiologický průkaz z jiných míst než z krve, se také nezdařil. Nicméně ve všech třech případech byla klinicko-mikrobiologická

Tabulka 4

Vývoj vybraných laboratorních hodnot u pacienta 1–3 v době odběru hemokultur

Pacient 1	CRP (mg/l)	LEU ($\times 10^9/l$)	NEU (%)	HCT
0. den	NT	NT	NT	NT
1. den	26,6	13,9	88,1	0,395
3. den	52,1	7,2	72,1	0,342
10. den	NT	NT	NT	NT

Pacient 2	CRP (mg/l)	LEU ($\times 10^9/l$)	NEU (%)	HCT
0. den	107,2	8,5	79,7	0,244
1. den	86,7	7,3	78,5	0,255
3. den	70,5	7,7	78,9	0,263
10. den	28,7	10,8	80,0	0,241

Pacient 3	CRP (mg/l)	LEU ($\times 10^9/l$)	NEU (%)	HCT
0. den	70,7	11,3	74,3	0,342
1. den	83,4	14,3	80,2	0,341
3. den	135,1	14,9	85,0	0,320
10. den	64,6	32,9	86,5	0,298

Legenda: CRP – C-reaktivní protein; LEU – počet leukocytů; NEU – počet neutrofilů; HCT – hematokrit; NT - netestováno

úvaha uzavřena jako „etiologická souvislost se stavem pacienta možná“.

Psychrobacter sanguinis byl již také popsán z izolací z hemokultur [8] a také je považován za oportunního patogena v ranách, kam se zřejmě dostane z okolního prostředí [9].

V posledním případě jde zřejmě o vůbec první izolaci druhu *Stenotrophomonas acidaminiphila* z humánního klinického materiálu. Autoři ke dni odevzdání rukopisu nenašli v dostupné literatuře žádný záznam jeho výskytu v humánních vzorcích. První popis tohoto druhu je z anaerobní vrstvy kalového reaktoru [10] a dosud je znám jeho výskyt pouze z různých typů prostředí.

Všechny kmeny byly uloženy v České národní sbírce typových kultur – *Facklamia hominis* CNCTC 8069, *Psychrobacter sanguinis* CNCTC 7747 a *Stenotrophomonas acidaminiphila* CNCTC 8077.

Závěr

V práci autoři popisují a hodnotí výskyt málo frekventovaných druhů původců v případech bakterémií. Klinický význam izolovaných původců bude do budoucna vyžadovat ještě detailnější výzkum jejich virulentních faktorů a patogenity.

Detekce *Stenotrophomonas acidaminiphila* je zřejmě vůbec první záchyt v humánním klinickém materiálu.

Literatura

1. Ntusi N, Aubin L, Oliver S, et al. Guideline for the optimal use of blood cultures. *SAMJ* 2010;100(12):839–843.
2. Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P et al. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici. 1st ed. Praha: Mladá fronta;2014
3. Thylefors JD, Harbarth S, Pitet D. Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19:581–589.
4. Kim S-D, McDonald MC, Jarvis WR, et al. Determining the significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures at a community hospital: a role for species and strain identification. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:213–217.
5. Panceri ML, Vegni FE, Goglio A, et al. Aetiology and prognosis of bacteraemia in Italy. *Epidemiol. Infect.* 2004;132:647–654.
6. LaClaire L, Facklam R. Antimicrobial susceptibilities and clinical sources of *Facklamia* species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;44(8):2130–2132.
7. Collins MD, Falsen E, Lemozy J, et al. Phenotypic and phylogenetic characterization of some *Globicatella*-like organisms from human sources: Description of *Facklamia hominis* gen. nov., sp. nov. *Int. J. Syst. Bact.* 1997;47(3):880–882.
8. Wirth SE, Ayala del Rio HL, Cole JA, et al. *Psychrobacter sanguinis* sp. nov., recovered from clinical specimens over a 4-year period. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2012;62:49–54.
9. Bonwitt J, tran M, Droz A, et al. *Psychrobacter sanguinis* wound infection associated with marine environment exposure, Washington, USA. *Emerging Infect. Dis.* 2018;24(10):1942–1944.
10. Assih EA, Ouattara AS, Thierry S, et al. *Stenotrophomonas acidaminiphila* sp. nov., a strictly aerobic bacterium isolated from an upflow anaerobic sludge blanket (UASB) reactor. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2002;52:559–568.

Vzpomínka na přednostu MUDr. Pavla Herziga

Dne 27. září 2020 zemřel ve věku 84 let MUDr. Pavel Herzig, bývalý přednosta Kliniky infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava. Celý svůj profesní život zasvětil oboru infekčního lékařství v ostravské nemocnici. Na infekčním oddělení začal pracovat ihned po promoci v roce 1960, specializaci v oboru Přenosné choroby získal v roce 1967.

Po většinu své další kariéry působil ve vedoucích funkcích, v letech 1971 až 1991 jako zástupce primáře infekčního oddělení, v letech 1991 až 1998 jako primář a poté přednosta Kliniky pro léčbu chorob infekčních a AIDS. V roce 1998 získal nárok na starobní důchod, přesto až do roku 2003 aktivně pracoval na klinice jako lékař. MUDr. Herzig byl vždy výborným diagnostikem s excelentním posouzením klinického stavu pacienta. I po ukončení profesní kariéry udržoval úzký kontakt s kolegy na pracovišti a pravidelně se zúčastňoval klinických seminářů.

MUDr. Herzig se aktivně zajímal o společenské dění, byl vášnivým čtenářem, což výrazně přispívalo k jeho rozsáhlému všeobecnému přehledu.

Věnujte mu prosím, spolu s kolegy z Kliniky infekčního lékařství Fakultní nemocnice v Ostravě, tichou vzpomínku.



doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Stručné pokyny pro autory

Redakce přijímá příspěvky v češtině nebo ve slovenštině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Kromě dopisů redakci, diskuzí, zpráv a společenské rubriky jsou všechny přijaté práce recenzovány (*peer review*), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. O výsledcích recenzního řízení a názoru redakce na konečnou úpravu článku je autor informován. Před definitivním odevzdáním do tisku bude autorovi zaslán provizorní výtisk práce k autorské korektuře, která musí být zaslána zpět do redakce do pěti pracovních dnů.

Některé články jsou uváděny v plném znění i na internetové stránce časopisu.

Příspěvky se zasílají do redakce časopisu jednak ve formě kompletního výtisku s obrazovou dokumentací a podpisy hlavního autora, jednak v elektronické podobě na CD nebo e-mailem na adresu redakce.

Titulní list obsahuje (a) údaje pro uvedení do časopisu: název, jména autorů ve zkrácené podobě a s odkazy na pracoviště, názvy pracovišť, typ sdělení a kontaktní adresu (včetně e-mailu) korespondujícího autora, (b) celá jména autorů, (c) údaje sloužící ke komunikaci autora s redakcí: telefon, fax, rodné číslo, bankovní spojení, (d) prohlášení, že zasláný text je určen pro otištění v časopisu *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* a nebyl ani nebude jinde publikován (vyloučení duplicitních publikací), a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopisu, (e) negativní prohlášení o sponzorování či střetu zájmů; v opačném případě, kdy je práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobcem apod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo zainteresován na výsledcích výroby či prodeje, je majitelem popisovaného patentu apod.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena, (f) u klinických studií čestné prohlášení o schválení místní etickou komisí a (g) u pokusů na zvířatech prohlášení, že byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat. Formulář s podpisy autora a všech spoluautorů lze doplnit i během recenzního řízení.

Každý příspěvek musí být přiřazen k některému typu sdělení a podle toho je v redakci posuzován. Musí splňovat určité obsahové a formální požadavky: musí mít předepsaný rozsah, počet literárních odkazů a odpovídající souhrn v češtině (popř. slovenštině) a angličtině (viz tabulka). Původní práce se standardně rozdělují na oddíly Úvod – Materiál a metody – Výsledky – Diskuze – Závěr a má strukturovaný abstrakt rozdělený do odstavců Cíl práce, popř. východisko – (Materiál a) metody – Výsledky – Závěr, anglicky Background nebo Objective(s) – (Material and) Methods – Results – Conclusions. Přehledový článek má volnější formu, důraz je kladen na přehlednost a aktuálnost. Jednoduššími typy příspěvků jsou krátké sdělení, dopis redakci, zpráva, recenze knihy a oznámení. Doporučený postup se otiskuje ve znění, jak byl vydán garantující odbornou společností.

Grafy, schémata, tabulky, vzorce či obrázky musí být připojeny na zvláštním listu, na rubu s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba na ně na příslušných místech uvádět odkazy. Digitální fotografie, tabulky, grafy a další ilustrace v elektronické podobě je vhodné zasílat v příloze textového souboru vždy jako samostatné dokumenty v původním formátu.

Formát bibliografických referencí je popsán a vysvětlen v podrobných pokynech, základní vzory citování literárních pramenů vyplývají z příkladů:

- Standardní článek v časopisu:
Dlouhý P, Herold I, Kolář M, et al. Postavení linezolidu v léčbě rezistentních grampozitivních infekcí. *Klin Mikrobiol Inf Lek.* 2006;12(1):4–9.
- Článek v suplementu časopisu:
Křemen st J, Stříbrná J, Pavlíková A, et al. Metody molekulární biologie v dermatovenerologické diagnostice. *Prakt Léč.* 2005;85(Suppl 1):40–2.
- Monografie (kniha):
Wilson SJ. Blood cultures. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992.
- Kapitola v knize:
Modr Z. Základy farmakokinetiky antibiotik. In: Vacek V, Hejzlar M (eds). Chemoterapie infekčních nemocí v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Avicenum; 1988. s. 42–52.
- Článek ve sborníku:
Leib SL, Leppert D, Clements J, Lindberg RLP, Pfister LA, Täuber MG. Combined inhibition of tumor necrosis alpha converting enzyme and matrix metalloproteinases by BB1101 attenuates disease, mortality and brain damage in experimental bacterial meningitis (Paper 2044). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 September 26–29; San Francisco, USA. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1999.
- CD-ROM (1 CD ze sady):
Mildvan D. (editor). AIDS (Vol. I). In: Mandell GL (editor-in-chief). Atlas of Infectious Diseases on CD-ROM [CD-ROM]. London: Electronic Press Ltd.; 1996.
- Článek z internetu:
Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatol Online J.* 2003 Nov [cited 2004 Jan 10];9(3):4. Available from: <http://dermatology.cdlib.org/93/reviews/viral/scott.html>.

Převzaté rozsáhlejší partie textu a dokumentace musí být doloženy souhlasem autora a vydavatele původní publikace s otištěním. Sdělení nesmí porušit anonymitu pacienta.

Podrobné návody k členění textu a formální úpravě rukopisu, stejně jako některá pravopisná a názvoslovná doporučení, se nachází v úplných pokynech autorům na internetové stránce časopisu <http://kmil.trios.cz/>.

Tabulka: Přehled jednotlivých typů sdělení

Typ sdělení	Obvyklý rozsah	Počet literárních odkazů	Souhrn	Recenzní řízení
původní práce	8–16 normostran	10–20 referencí	strukturovaný	2 recenzenti
přehledový článek	10–20 normostran	20–50 referencí	nestrukturovaný	2 recenzenti
krátké sdělení	3–6 normostran	3–10 referencí	nestrukturovaný	1–2 recenzenti
dopis redakci	1–5 normostran	0–5 referencí	není	neprobíhá
zpráva	1–5 normostran	obvykle nejsou	není	neprobíhá