

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 FNOL 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. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
RNDr. Dittmar Chmelař, Ph.D.
NRL pro anaerobní bakterie, LF Ostravské Univerzity
Doc. RNDr. Jarmila Jelínková, CSc.
Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha
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
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Roman Kula, CSc.
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava
Ing. Mgr. Tomáš Látal
TRIOS, spol. s r. o., Praha
Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, Ph.D.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
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 pro infekční choroby, LF UPJŠ, Košice
Doc. MUDr. Anna Součková, CSc.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK Praha
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

M. Kolář

3

PŮVODNÍ PRÁCE

Porovnání validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest a jejich přínosu v detekci původců nozokomiální pneumonie

T. Gabrhelík, V. Hanulík, P. Jakubec, R. Uvízl, L. Doubravská, M. Röderová, M. Adamus, V. Kolek, M. Kolář

4

Bakteriální původci nozokomiálních pneumonií – multicentrická studie v České republice

M. Htoutou Sedláková, V. Pudová, M. Kolář a pracovní skupina

10

Kdy indikovat empirickou antibiotickou léčbu u akutní komunitní gastroenterokolitidy suspektní bakteriální etiologie?

P. Polák, Z. Bortlíček, M. Vrba, J. Juránková, M. Freibergová, P. Husa

24

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Současný náhled na vankomycin v léčbě infekcí vyvolaných stafylokokem rezistentním na methicilin (MRSA)

J. Martínková

16

ZPRÁVA

Významné životní jubileum doc. MUDr. J. Bardoně, Ph.D., MBA

M. Kolář

29

Rozloučení s doc. MUDr. Milanem Duniewiczem, CSc.

J. Beneš, H. Rozsypal

30

INFORMACE

Obsah 20. ročníku

31

Rejstřík 20. ročníku

32



VYDAVATEL

a adresa redakce:

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

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,
Embbase/Excerpta Medica Database a Scopus.

Všechny příspěvky kromě zpráv a dopisů redakci procházejí nezávislou recenzí.

Vychází 4x ročně, roční předplatné 520,- 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. 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

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

Doc. RNDr. Jarmila Jelínková, CSc.
Institute for Postgraduate Medical Education, Prague

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

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

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

Ing. Mgr. Tomáš Látal
Trios, spol. s r. o., Prague

Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, Ph.D.
National Institute of Public Health, Prague

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

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. Anna Součková, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac., Prague

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



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://knil.trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Mgr. Hedvika Nevečeralová

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

M. Kolář

3

ORIGINAL ARTICLE

**Validity comparison of various biological samples from the lower airway
and their contribution for the detection of nosocomial pneumonia
etiologial agents**

*T. Gabrhelík, V. Hanulík, P. Jakubec, R. Uvázl, L. Doubravská,
M. Röderová, M. Adamus, V. Kolek, M. Kolář*

4

**Bacterial pathogens causing hospital-acquired pneumonia –
a multicenter study in the Czech Republic**

M. Htoutou Sedláková, V. Pudová, M. Kolář and cooperating group

10

**When should empirical antibiotic therapy be indicated
in acute community-onset diarrhea of suspected bacterial etiology**

*P. Polák, Z. Bortlíček, M. Vrba, J. Juránková,
M. Freiberggerová, P. Husa*

24

REVIEWS

**Current view of vancomycin in the treatment of methicillin-resistant
Staphylococcus aureus (MRSA) infections**

J. Martínková

16

NEWS

Congratulations

M. Kolář

29

On the death of doc. MUDr. Milan Duniewicz, CSc.

J. Beneš, H. Rozsypal

30

INFORMATION

Content of Vol. 20

31

Index of Vol. 20

32

**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

Milé kolegyně a milí kolegové, vážení čtenáři,

právě otevíráte stránky prvního letošního čísla našeho společného časopisu „Klinická mikrobiologie a infekční lékařství“, který v tomto kalendářním roce vstoupil do 21. ročníku své existence. Rád bych využil této příležitosti a z celého srdce poděkoval všem členům redakční rady, autorům a samozřejmě i čtenářům za velkou podporu našeho odborného časopisu. Jsem přesvědčen, že „KMIL“ se stal nedílnou součástí naší profese, a věřím, že tomu tak bude i nadále.

Dovolte mi prosím malou rekapitulaci. V roce 2014 bylo na stránkách „KMILu“ publikováno celkem 20 sdělení a za důležitou považuji skutečnost, že náš časopis je nadále uznáván jako standardní recenzovaný časopis. Stále velkou hodnotu má fakt, že „KMIL“ je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica Database a Scopus. Je velmi přínosné, že náš časopis přináší praktická sdělení, která mají významný dopad v běžné infektologické a mikrobiologické praxi, a tím v diferenciálně-diagnostické i léčebně-preventivní péči.

Milí přátelé, první číslo nového ročníku přináší čtyři sdělení, která jsou orientována na problematiku antibiotické léčby a nozokomiální pneumonie, včetně validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest pro diagnostiku této velmi závažné a v řadě případů život ohrožující infekce. Součástí, bohužel velmi smutnou, tohoto čísla je rozloučení se vzácným člověkem a uznávaným odborníkem doc. MUDr. Milanem Duniewiczem, CSc., který nás k našemu velkému zármutku opustil.

Vážení čtenáři, přeji Vám příjemné a inspirující čtení prvního čísla 21. ročníku odborného periodika „Klinická mikrobiologie a infekční lékařství“ a věřím, že i nadále zachováte našemu časopisu svou laskavou přízeň, za kterou Vám předem děkuji.

Se srdečným pozdravem

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
šéfredaktor

Upozornění redakce

Vážení čtenáři,

v letošním roce již není předplatné časopisu **Klinická mikrobiologie a infekční lékařství** hrazeno z členských příspěvků společností SIL a SLM. Proto je třeba si předplatné časopisu hradit samostatně.

Je stále velké množství lékařů, kteří předplatné neuhradili, a časopis je jim zasílán. Žádáme o úhradu předplatného, v opačném případě bude ukončeno zasílání časopisu. Do zprávy pro příjemce prosím **uveďte KMIL a vaše celé jméno a telefon (event. za koho je předplatné hrazeno)**. Tyto údaje jsou nutné pro identifikaci platby!

Předplatné pro rok 2015:

- | | |
|---|------------|
| • členové odborných společností v rámci ČLS JEP (SIL, SLM, SKM) | 440,00 CZK |
| • ostatní předplatitelé v České republice | 540,00 CZK |
| • odběratelé na Slovensku | 24,50 EUR |
| • odběratelé mimo ČR | 30,00 EUR |

Platby provádějte bankovním převodem na CZK účet č.: 577266153 / 0300 (ČSOB, a. s., Praha).

Nebo pro zahraniční odběratele na EURO účet č.: 4007715058 / 7500 (ČSOB, a. s., Bratislava).

Děkujeme

Redakce KMIL

Porovnání validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest a jejich přínosu v detekci původců nozokomiální pneumonie

T. GABRHELÍK¹, V. HANULÍK², P. JAKUBEC³, R. UVÍZL¹, L. DOUBRAVSKÁ¹,
M. RÖDEROVÁ², M. ADAMUS¹, V. KOLEK³, M. KOLÁŘ²

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN OL a LF UP v Olomouci;

²Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci; ³Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN OL a LF UP v Olomouci

SOUHRN

Gabrhelík T., Hanulík V., Jakubec P., Uvízl R., Doubravská L., Röderová M., Adamus M., Kolek V., Kolář M.: **Porovnání validity různých vzorků biologického materiálu z dýchacích cest a jejich přínosu v detekci původců nozokomiální pneumonie**

Cíl: Porovnání validity vzorků endosekretu a bronchoskopického odběru metodou „krytý brush“ (PSB – Protected Specimen Brushing) u pacientů s klinicky prokázanou nozokomiální pneumonií (HAP – Hospital Acquired Pneumonia).

Materiál a metody: U pacientů s HAP byl současně proveden odběr endosekretu (odsátí endosekretu z orotracheální kanyly odsávací cévkou) a PSB (bronchoskopicky asistovaný odběr krytým kartáčkem z místa největšího postižení plicní tkáně, verifikováno CT). Oba vzorky byly zpracovány semikvantitativně běžnými mikrobiologickými postupy. Identifikace mikroorganismů byla prováděna standardními mikrobiologickými postupy za využití automatizovaného systému MALDI-TOF. Pro stanovení podobnosti, respektive identity, bakteriálních izolátů z endosekretu a PSB byla použita metoda pulzní gelové elektroforézy (PFGE).

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 30 pacientů, od kterých bylo získáno a zpracováno 30 párových odběrů endosekretu a PSB. Endosekret byl pozitivní u 23 pacientů (77 %), odběry metodou PSB byly pozitivní u 15 pacientů (50 %). V patnácti případech byl zjištěn stejný patogen v obou typech odběrů a ve všech případech se jednalo o geneticky identické izoláty.

Závěr: Z výsledků studie vyplývá, že odběr vzorků endosekretu umožnil identifikovat všechny patogeny, které byly identifikovány PSB. Vzhledem k vysoké senzitivitě odběru endosekretu a genetické shodě izolátů lze u pacientů s HAP doporučit ke stanovení etiologického agens odběr endosekretu, který je možno získat od pacientů mnohem snadněji.

Klíčová slova: nozokomiální pneumonie, odběr endosekretu, PSB

SUMMARY

Gabrhelík T., Hanulík V., Jakubec P., Uvízl R., Doubravská L., Röderová M., Adamus M., Kolek V., Kolář M.: **Validity comparison of various biological samples from the lower airway and their contribution for the detection of nosocomial pneumonia etiological agents**

Background: The aim of the study was to compare the validity of bronchial secretion sampling and bronchoscopy-assisted protected specimen brushing (PSB) in patients with hospital-acquired pneumonia (HAP).

Materials and Methods: In patients with HAP, bronchial secretion samples (aspiration of lower airway secretions from an orotracheal tube with a suctioning catheter) and PSB (bronchoscopy-assisted sampling from the most affected area of the lung, verified by CT scan) were taken at the same time. Both samples were processed by semiquantitative routine microbiological techniques. Identification of microorganisms was performed by standard microbiological techniques using the MALDI-TOF automated system. For similarity or identity determination of bacterial isolates from bronchial secretion sampling and PSB, pulsed-field gel electrophoresis was used.

Results: Thirty patients were enrolled into the study. Thirty pairs of bronchial secretion samples and PSB samples were obtained and processed. The samples were positive in 23 patients (77 %) and 15 patients (50 %), respectively. In 15 cases, the same pathogen was determined in both samples, and in all those cases, the isolates were genetically identical.

Conclusion: The results of the study show that bronchial secretion samples analysis enabled identification of all pathogens that were identified by PSB. Given the high sensitivity of the bronchial secretion aspiration technique and genetic identity of isolates in both samples, bronchial secretion sampling may be recommended for determining HAP etiological agents as the samples are much easier to obtain from patients.

Keywords: HAP, bronchial secretion sampling, PSB

Klin mikrobiol inf lék 2015; 21(1):4–9

Adresa: Doc. MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D., Strže 571, 760 01 Zlín-Kudlov, e-mail: tomas.gabrhelik@fnol.cz

Přišlo do redakce: 30. 10. 2014

Přijato k tisku: 5. 3. 2015

Úvod

Nozokomiální pneumonie (HAP – Hospital Acquired Pneumonia) patří mezi nejzávažnější a nejčastější infekce v intenzivní medicíně. HAP vzniká po více než dvou dnech hospitalizace a může se projevit ještě 10–14 dní po propuštění z nemocničního zařízení. Její incidence se pohybuje mezi 21–26 % a specifická mortalita se udává v rozmezí 20–60 % [1]. HAP prodlužuje hospitalizaci průměrně o 7–9 dnů [1]. V určitých případech může vést k rozvoji sepse, septického šoku a multiorganového selhání.

V případech, že jsou dýchací cesty pacienta zajištěny orotracheální intubací, spadá tato pneumonie do skupiny ventilátorových pneumonií (VAP – Ventilator Associated Pneumonia). Orotracheální intubace s mechanickou ventilací zvyšují riziko vzniku HAP 3–21× [2]. VAP se objeví až u 27 % pacientů s mechanickou ventilací a je zodpovědná za zvýšení mortality o 30–50 % [3,4].

Nejčastějšími původci HAP jsou gramnegativní bakterie, především *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* [5,6]. Původci VAP jsou velmi často multirezistentní bakteriální kmeny, čímž je limitována volba vhodného antibiotika. Etiologickým agens časně VAP (≤ 4 dny po intubaci) jsou většinou patogeny dobře citlivé na běžná antibiotika (oxacilin-citlivý *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) [5]. Pozdní VAP (od 5. dne) je způsobena velmi často rezistentními patogeny (především *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, oxacilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*) [5]. Je nutné zdůraznit, že správná diagnostika a rychlé podání adekvátní antibioterapie zkracují délku hospitalizace, omezují vznik dalších komplikací a snižují náklady na léčbu pacienta. V klinické praxi představuje problém především správná identifikace etiologického agens HAP. V současné době existují dvě doporučení zabývající se odběrem vhodných materiálů a jejich zpracováním, americké (IDSA/ATS 2005) a evropské (ERS/ESCMID/ESICM 2009). Oba uvedené postupy řeší otázku komplexní péče a rámcově vhodnou iniciální i následnou antibioterapii [3,7].

K izolaci a identifikaci bakteriálních původců HAP se nejčastěji používá odběr sputa a aspirát z endotracheální trubice (endosekret). Protože se v podmínkách intenzivní péče jedná často o těžce nemocné pacienty, může být validita vzorku sputa ovlivněna špatnou compliance pacienta a kontaminací vzorku bakteriemi primárně či sekundárně kolonizujícími horní cesty dýchací. Vzorky endosekretu přicházejí v úvahu u intubovaných pacientů. Odběr je prováděn proškoleným personálem, nicméně i zde je možnost kontaminace vzorku a samotný odběr představuje riziko přenosu nozokomiální bakterie z nemocničního prostředí na pacienta. Naproti tomu metoda bronchoskopického odběru materiálu z dolních cest dýchacích pomocí krytého kartáčku (PSB) je považována za

nejvíce cílenou a specifickou metodu odběru biologického materiálu k mikrobiologickému vyšetření v diagnostice pneumonie [8]. Tato metoda byla poprvé popsána Wimberlym v roce 1979 [9]. Další možností stanovení etiologického agens je kultivace krve u febrilních nemocných, avšak senzitivita tohoto vyšetření nebývá pro nejčastější etiologická agens způsobující HAP vysoká [10]. Diagnostiku u hospitalizovaných pacientů zkvalitňují cílené odběry z dolních dýchacích cest získávané různými bronchologickými metodami nebo punkčně [11]. Představují však další riziko pro pacienta a i zde výsledek být nemusí jednoznačný.

Hlavním cílem této studie bylo porovnání validity vzorků endosekretu a bronchoskopického odběru metodou PSB pro rutinní stanovení etiologického agens způsobující HAP u kriticky nemocných pacientů.

Materiál a metody

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

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

U zařazených pacientů byl při zjištění diagnózy HAP proveden odběr následujících vzorků biologického materiálu pro mikrobiologické vyšetření:

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

Tabulka 1
Etiologická agens HAP

Etiologické agens	Endosekret	PSB	Počet pacientů
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	4	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	2	6
<i>Enterococcus</i> sp.	5	2	5
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	4	1	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	3
<i>Escherichia coli</i>	2		2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	2
<i>Serratia marcescens</i>	1		1

Odběr vzorků

Odběr endosekretu byl proveden standardní technikou sterilní odsávací cévkou. Při PSB byl bronchoskop vždy zaveden do blízkosti ústí příslušného segmentálního bronchu. Pokud byl viditelný sekret v subsegmentálním bronchu, pak byl PSB vysunut do tohoto sekretu, otevřen krytý kartáček a sekret odebrán z této oblasti. V případech, kdy sekret nebyl bronchoskopicky viditelný, byl celý PSB vysunut o 2–3 cm distálně od konce bronchoskopu a následně samotný krytý kartáček o další 2–4 cm do příslušného subsegmentálního bronchu. Poté bylo kartáčkem několikrát pohybováno dopředu, dozadu a rotováno. Následně byl krytý kartáček zasunut zpět do PSB a ten byl extrahován z bronchoskopu. Konec uzavřeného PSB byl omyt v 70% alkoholu a následně odstřížen sterilními nůžkami do 1 ml sterilního fyziologického roztoku. Doba mezi odběrem vzorku a zpracováním vzorku v mikrobiologické laboratoři nepřesáhla 30 minut. Před samotným odběrem nebyl bronchoskopicky odsáván hlen a z důvodu zvýšeného rizika kontaminace odebraného vzorku nebylo přes kanál bronchoskopu aplikováno lokální anestetikum. Vhodná plicní lokalita k odběru vzorku pomocí PSB byla určována pomocí CT plic nebo pomocí bronchoskopie v případě nálezu hnisavého sekretu v segmentálním bronchu.

Zpracování vzorků

Každý vzorek biologického materiálu byl zpracován semikvantitativně běžnými mikrobiologickými postupy a výsledek byl expedován v kvantitě uvedené v CFU/ml (Colony Forming Unit). Kvantita bakterií byla stanovována v rozmezí od 10^2 do 10^{11} CFU. Identifikace mikroorganismů byla prováděna standardními mikrobiologickými postupy za využití automatizovaného systému MALDI-TOF (Bruker Daltonics). Paralelně s bakteriologickou kultivací byl soupravou AnyplexII RB5 Detection (Seegene) proveden průkaz DNA pro *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae*.

Genetická analýza

Pro stanovení podobnosti, resp. identity, bakteriálních izolátů z endosekretu a PSB byla použita metoda pulzní gelové elektroforézy (PFGE). Pro izolaci celogenomové DNA byl každý sledovaný izolát vyočkován na krevní agar a inkubován při 37 °C po dobu 24 hodin za účelem získání čerstvé bakteriální kultury. Jedna čistá bakteriální kolonie byla následně z povrchu krevního agaru naočkována do 20 ml Mueller-Hintonova tekutého bujónu (Trios, s r. o., ČR) a inkubována 24 hodin při 37 °C za mírného třepání. Na druhý den byl bujón s narostlou kulturou použit pro izolaci celkové DNA podle postupu autorů Husičková a kol. [12]. Získaná DNA byla rozštěpena využitím specifických enzymů *XbaI* (Takara, Biotechnology, Japonsko) pro gramnegativní a *SmaI* (Takara, Biotechnology, Japonsko) pro grampozitivní bakterie. Makrorestrikční fragmenty byly rozseparovány v 1,2% (w/v) agarózovém gelu (Pulsed Field Certified agarose, Bio-Rad, USA) po přelití separačním pufrům 0,5 × TBE (Bio-rad, USA) a nastavení následujících parametrů: teplota 14 °C, celkový čas 24 hodin, pulzní časy 2–35 s, napětí 6 V/cm pro gramnegativní bakterie a teplota 14 °C, celkový čas 28 hodin, pulzní časy 1–75 s, napětí

5 V/cm pro grampozitivní bakterie. Po obarvení gelu vodním roztokem ethidium bromidu (0,75 µg/ml) (Sigma-Aldrich, Německo) byly jednotlivé fragmenty vizualizovány v transiluminátoru pod UV světlem. Získané výsledky byly zhodnoceny jednak vizuálně, jednak byl použit počítačový software GelCompare II, version 2.0. (Applied Maths, Kotrijk, Belgium).

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 30 pacientů, od kterých bylo získáno a zpracováno 30 párových odběrů endosekretu a PSB. Celkem bylo získáno 36 bakteriálních izolátů, označených za původce HAP. U sedmi pacientů nebyl izolován žádný patogen ani z jednoho vzorku.

Mezi nejčastěji izolované bakteriální kmeny patřily *Klebsiella pneumoniae* (11), *Pseudomonas aeruginosa* (6), *Enterococcus* sp. (5) a *Burkholderia cepacia* komplex (4). Výčet všech izolovaných patogenů je shrnut v tabulce 1.

Odběrem endosekretu bylo získáno alespoň jedno etiologické agens u 23 pacientů (77 %). Odběry metodou PSB byly pozitivní v 50 % (15 pacientů). Za předpokladu, že PSB je „zlatý standard“ v diagnostice HAP a endosekret „screeningový“ test, pak je senzitivita endosekretu 100 % a jeho specifita 25 %. V patnácti případech byl zjištěn stejný patogen v obou typech odběrů a ve všech případech se jednalo o geneticky identické izoláty. Zastoupení jednotlivých patogenů u sledovaných pacientů je uvedeno v tabulce 2.

U žádného z pacientů, včetně těch, kterým nebylo izolováno bakteriální agens, nebyly prokázány *Mycoplasma pneumoniae* ani *Chlamydia pneumoniae*.

Diskuze

HAP se významně podílí na mortalitě kriticky nemocných pacientů. Pro včasnou diagnostiku má důležitou roli cílený a validní odběr biologického materiálu při zajištění minimalizace rizika pro pacienta (například rozpojování dýchacího okruhu během bronchoskopie, bronchospasmus, poranění sliznice, krvácení aj.). Dalším důležitým krokem je včasné nasazení účinné antibiotické léčby, která zkracuje délku hospitalizace, omezuje vznik dalších komplikací a snižuje náklady na léčbu pacienta. Opožděná a neadekvátní antibiototerapie zvyšuje mortalitu [13]. Z toho vyplývá potřeba správné identifikace etiologického agens HAP, která je ale v klinické praxi poměrně problematická. Byla vyvinuta a studována řada metod sloužících k odběrům biologického materiálu na mikrobiologické vyšetření. Všechna tato vyšetření jsou však zatížena řadou metodologických i jiných problémů. K největším patří kontaminace vzorku, riziko přenosu nozokomiálního kmene z nemocničního prostředí na pacienta či rizika invazivních vyšetření dýchacích cest a plic, jako jsou zhoršení ventilace s hypoxémií, bronchospasmus, krvácení, poškození sliznice, pneumotorax a kardiální postižení.

Z hlediska techniky odběru můžeme tyto metody rozdělit na necílené (tzv. „blind“, nebronchoskopické) a cílené, které jsou prováděny pod endoskopickou (bronchoskopickou) kontrolou. Necílené i cílené odběry mohou být prováděny

tzv. protektivním (chráněným) způsobem, který snižuje riziko kontaminace a falešně pozitivního výsledku. K necíleným technikám řadíme endotracheální aspiraci (ETA), odsátí z bronchů (blind bronchial suction, BBS), bronchoalveolární laváž (blind BAL), necílený odběr krytým kartáčkem (blind protected specimen brushing, blind PSB), necílenou protektivní bronchoalveolární laváž (blind pBAL, mini-BAL) nebo blind Plugged Telescopic Catheter (blind PTC). K cíleným metodám patří bronchoskopicky navigované BAL, pBAL, PTC a PSB.

Zásadním problémem hodnocení mikrobiologických vyšetření vzorků získaných těmito vyšetřeními je odlišení infekce od prosté kolonizace či kontaminace. Klinicky manifestní plicní infekce je definována přítomností $\geq 10^4$ CFU/g tkáně nebo $\geq 10^5$ CFU/ml exsudátu, kde jedna CFU odpovídá jedné živé bakterii. Proto byla vytvořena tzv. „bakteriologická strategie pneumonie“, která definuje „threshold“ hodnoty kvantitativního mikrobiologického vyšetření, které svědčí pro pneumonii. Pro endosekret je to hodnota $\geq 10^6$ CFU/ml, pro PSB $\geq 10^3$ CFU/ml.

Výsledky různých metod odběru se ve studiích, které se zabývají diagnostikou etiologického agens HAP, pohybují v obrovském rozmezí. U necílených metod senzitivita a specifická kolísají u endosekretu mezi 38–87 % a 31–92 %, v případě blind PSB mezi 58–96 % a 71–100 % [14]. U cílených metod jsou senzitivita a specifická PSB mezi 33–100 % a 50–100 % [8,15,16]. Řada autorů uvádí, že nebronchoskopické a bronchoskopické metody mají porovnatelnou výtěžnost v diagnostice HAP [17,18]. Bronchoskopické metody vedou k vyšší specifitě, ale nižší senzitivitě než vyšetření nebronchoskopická [19]. Specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu ještě zvyšují protektivní techniky. Kvantitativní hodnoty mikrobiologických vyšetření bývají vyšší u bronchologických metod než nebronchologických. Shoda mezi nebronchoskopickými a bronchoskopickými metodami je přibližně 80 % a část nebronchoskopických vyšetření přináší falešně negativní výsledky, zvláště při postižení levé plíce [20]. Chastre a spol. uvádějí, že invazivní bronchoskopické metody (např. PSB) jsou schopny identifikovat 80 % všech bak-

Tabulka 2
Zachycené patogeny u jednotlivých pacientů

Pacient č.	Patogen	Endosekret	PSB	Identita
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	ano	ano	ano
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano	ano	ano
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	ano	ano	ano
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	ano	ano	ano
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano	ano	ano
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano		
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano	ano	ano
7	<i>Enterobacter aerogenes</i>	ano	ano	ano
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano	ano	ano
8	<i>Enterococcus sp.</i>	ano		
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano		
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano	ano	ano
10	<i>Enterococcus sp.</i>	ano		
11	Nezjištěn			
12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano	ano	ano
13	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
14	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
14	<i>Escherichia coli</i>	ano		
15	Nezjištěn			
16	<i>Enterobacter aerogenes</i>	ano	ano	ano
16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano		
17	<i>Enterococcus sp.</i>	ano		
17	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	ano		
18	Nezjištěn			
19	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ano		
19	<i>Escherichia coli</i>	ano		
20	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	ano		
21	<i>Enterococcus sp.</i>	ano	ano	ano
22	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
22	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	ano	ano	ano
23	Nezjištěn			
24	<i>Enterococcus sp.</i>	ano	ano	ano
25	Negativní			
26	<i>Proteus mirabilis</i>	ano		
26	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	ano		
27	Nezjištěn			
28	<i>Serratia marcescens</i>		ano	
29	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ano		
29	<i>Proteus mirabilis</i>	ano	ano	ano
30	Nezjištěn			

terí v plicích s výraznou korelací s vyšetřením biotované plicní tkáně, což naznačuje, že tyto metody jsou schopny odlišit kolonizaci od infekce [21]. Příčinou falešně pozitivních výsledků vyšetření mohou být kolonizace nebo orofaryngeální kontaminace. Vzácně může být pozitivita obrazem bronchiolitidy. K falešně negativním výsledkům bronchoskopického vyšetření u pacientů s pneumonií vede řada příčin, především vyšetření v časně době infekce s malou bakteriální náloží, odběr z nepostižené části plic, nepravdělná distribuce patogenní bakterie v sekretu DCD, získání malého množství materiálu (zvláště PSB), metodologicky nesprávné provedení bronchoskopie a antibiotická léčba v době bronchoskopického vyšetření. Je také doporučeno opakovat bronchoskopické vyšetření u symptomatických nemocných s negativním výsledkem PSB, tedy $< 10^3$ CFU/ml.

Existují však i práce, které přímo polemizují s ideou účelosti cílených odběrů. V jedné studii byly výsledky PSB odběru z místa infiltrace a současného blind PSB odběru z kontralaterální plíce shodné v 53 % případů [22]. V jiné práci pak byl výsledek opakované BAL z identické lokality plic shodný v 75 % případů [23]. Meta-analýza z roku 2005 neprokázala vliv bronchoskopických metod na snížení mortality [14]. Tyto metody přesto vedou k zúžení antibiotické léčby, její rychlejší deeskalaci a snížení rizika vzniku a šíření bakteriální rezistence [24].

Zásadním faktorem ovlivňujícím výsledky mikrobiologických vyšetření je probíhající antibioterapie, která snižuje senzitivitu těchto vyšetření. V takových případech může být 10–40 % výsledků falešně negativních [25]. Je rozdílné, zda se pneumonie vyvine jako superinfekce u pacientů, kteří mají již několik dnů nasazenou antibiotickou léčbu, protože bakteriální patogen je rezistentní. V případech, kdy jsou odběry provedeny po zahájení nové antibioterapie pro suspektní pneumonii, je vysoký počet falešně negativních výsledků [26]. Souweine a spol. uvádějí, že skupina pacientů bez aplikace antibiotik a skupina pacientů s antibiotickou léčbou delší než 72 hodin měly obdobnou senzitivitu bronchoskopického vyšetření (PSB 83 %), zatímco skupina s antibiotikami nasazenou v posledních 24 hodinách měla senzitivitu PSB jen 40 % [27]. Jiná práce uvádí, že u nově zahájené antibiotické léčby bylo po 24 hodinách 40 % negativních výsledků, po 48 hodinách 65 % a po 72 hodinách dokonce 88 % [28]. Proto by měly být odběry materiálu z DCD k mikrobiologickému vyšetření provedeny před podáním nových antibiotik. Výsledky mikrobiologických vyšetření mohou predikovat výsledek léčby nebo ovlivnit podávanou antibioterapii. Pokud je výsledek vyšetření PSB $< 10^3$ CFU/ml, pak je selhání léčby vzácné (7 % případů), naopak pokud je výsledek vyšetření PSB $\geq 10^3$ CFU/ml, je selhání léčby časté (56 %). Rello a spol. ve své práci demonstrovají, že na podkladě bronchoskopického vyšetření došlo ke změně léčby u 43 % pacientů, ve 27 % pro neefektivní antibiotickou léčbu, u 9 % pro nedostatečný efekt a u 7 % pacientů nebyla antibioterapie nutná [29].

Závěr

Cílem studie bylo porovnání validity vzorků endosekretu a bronchoskopického odběru metodou PSB pro rutinní sta-

novení etiologického agens způsobující HAP u 30 kriticky nemocných pacientů. Protektivní bronchoskopické metody odběru jsou dle různých studií vysoce specifické a mají vysokou prediktivní hodnotu.

V naší studii byly technicky náročnější odběry metodou PSB pozitivní u 15 pacientů (50 %), odběrem endosekretu bylo získáno alespoň jedno etiologické agens u 23 pacientů (77 %). U všech pozitivních odběrů metodou PSB bylo molekulárně genetickými metodami prokázáno identické etiologické agens HAP i ve vzorku endosekretu. Pokud je považován PSB za „zlatý standard“ v diagnostice HAP a endosekret za „screeningový“ test, pak byla senzitivita endosekretu 100 % a jeho specificita 25 %.

Z výsledků studie vyplývá, že odběr vzorků endosekretu nám umožnil identifikovat všechny patogeny, které byly identifikovány PSB. Odběr endosekretu je však zatížen rizikem falešně pozitivních výsledků. Naopak při PSB bývá získáno menší množství materiálu a je vyšetřována menší oblast plíce s větším rizikem falešně negativního výsledku.

Vzhledem k vysoké senzitivě odběru endosekretu a genetické shodě izolátů s PSB lze doporučit vyšetření HAP odběrem endosekretu, který je možné získat od pacientů mnohem snadněji.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NT14382.

Metodika studie byla schválena etickou komisí FN Olomouc a LF UP v Olomouci.

Literatura

- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867–903.
- Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999;54(10):867–873.
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388–416.
- Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:637–657.
- Jones RF. Microbial etiologie of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1 Suppl):81–87.
- Hanulík V, Uvízl R, Husičková V, Htoutou Sedláková M, Kolář M. Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2011;17(4):135–140.
- Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: *European perspective. Intensive Care Med.* 2009;35:9–29.
- Baughman RP. Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117(4/Suppl 2):203S–206S.
- Wimberley N, Faling LJ, Bartlett JG. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(3):337–343.
- Fujitami S, Sun HY, Yu VL, et al. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest.* 2011;139:909–919.
- Jakubec P, Kolek V, Kolář M. Klinické doporučení diagnostiky a léčby těžké pneumonie. Praha: Dashofer; 2009.
- Husičková V, Čekanová L, Chromá M, et al. Carriage of ESBL- and AmpC-positive Enterobacteriaceae in the gastrointestinal tract of community subjects and hospitalized patients in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012;156(4):348–353.
- Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002;122:262–268.
- Campbell GD Jr. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000;117(4/Suppl 2):207S–222S.

15. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2005; 33:46–53.
16. Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care.* 2008;12:R56 doi: 10.1186/cc6877.
17. Kowalczyk W, Rybicki Z, Tomaszewski D, et al. The comparison of different bronchial aspirate culturing methods in patients with ventilator-associated pneumonia. *Anaesthesiology Intensive Therapy.* 2011;43(2):64–68.
18. Clec'h C, Jauréguy F, Hamza L, et al. Agreement Between Quantitative Cultures of Postintubation Tracheal Aspiration and Plugged Telescoping Catheter, Protected Specimen Brush, or BAL for the Diagnosis of Nosocomial Pneumonia. *Chest.* 2006;130:956–961.
19. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6):1982–1991.
20. Chastre J, Combes A, Luyt CE. The Invasive (Quantitative) Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care.* 2005;50(6):797–807.
21. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lesco M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:231–240.
22. Butler KL, Best IM, Oster RA, et al. Is bilateral protected specimen brush sampling necessary for the accurate diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J Trauma.* 2004;57:316–322.
23. Gerbeaux P, Ledorav V, Boussuges A, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:76–80.
24. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32(11):2183–2190.
25. Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350:433–435.
26. Chastre J, Trouillet JL, Combes A, Luyt CE. Diagnostic Techniques and Procedures for Establishing the Microbial Etiology of Ventilator-Associated Pneumonia for Clinical Trials: The Pros for Quantitative Cultures. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(S1):S88–S92.
27. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med.* 1998;26(2):236–244.
28. Prats E, Dorca J, Pujol M, et al. Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2002;19(5):944–951.
29. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1): 196–200.

Bakteriální původci nozokomiálních pneumonií – multicentrická studie v České republice

M. HTOUTOU SEDLÁKOVÁ¹, V. PUDOVÁ¹, M. KOLÁŘ¹ a pracovní skupina²⁻⁸

¹Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci; ²Ústav mikrobiologie, FN Olomouc;

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Olomouc;

⁴Oddělení klinické mikrobiologie, Thomayerova nemocnice, Praha;

⁵Anesteziologicko-resuscitační klinika, Thomayerova nemocnice, Praha; ⁶Ústav klinické mikrobiologie, FN Hradec Králové;

⁷Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Hradec Králové; ⁸Oddělení klinické mikrobiologie, FN Brno;

⁹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Brno

Pracovní skupina: V. Hanulík², R. Uvzl³, T. Herkel³, T. Gabrhelík³, M. Adamus³, P. Čermák⁴, R. Zazula⁵, T. Řezáč⁵, P. Štastný⁵, A. Rára⁵, P. Paterová⁶, Z. Turek⁷, A. Ševčíková⁸, M. Hanslíánová⁸, J. Stašek⁹, J. Maláška⁹, P. Ševčík⁹

SOUHRN

Htoutou Sedláková M., Pudová V., Kolář M. a pracovní skupina: **Bakteriální původci nozokomiálních pneumonií – multicentrická studie v České republice**

Úvod: Sdělení přináší informace o prevalenci etiologických agens nozokomiálních pneumonií u pacientů čtyř velkých nemocnic v České republice, kteří vyžadovali umělou plicní ventilaci. U izolovaných bakterií byla určena rezistence k antibiotikům a nastíněny možnosti iniciační antibiotické léčby.

Metodika: Do studie bylo zařazeno celkem 155 pacientů hospitalizovaných od 1. 5. 2013 do 31. 1. 2014 na Anesteziologicko-resuscitační klinice Thomayerovy nemocnice v Praze, Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) Fakultní nemocnice Brno, KARIM Fakultní nemocnice Hradec Králové a KARIM Fakultní nemocnice Olomouc s diagnózou nozokomiální pneumonie. Odebrané endotracheální sekrety byly zpracovány běžnými mikrobiologickými postupy. U identifikovaných bakteriálních etiologických agens byla vyhodnocena rezistence k antibiotikům podle kritérií EUCAST, detekována produkce širokospektrých beta-laktamáz typu ESBL a AmpC fenotypovými metodami, která byla následně potvrzena základní genetickou analýzou.

Výsledky: Celkem bylo získáno 266 bakteriálních izolátů pocházejících od 140 pacientů, u 15 pacientů bylo kulturační vyšetření negativní. V 72 % případů byla diagnostikována pozdní nozokomiální pneumonie. Jako původci převažovaly gramnegativní bakterie (81 %), především *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*. Fenotypové testy prokázaly produkci širokospektrých beta-laktamáz typu ESBL a AmpC u 37 % všech testovaných enterobakterií, které byly potvrzeny detekcí genů pro CTX-M, SHV, TEM beta-laktamázy nebo CIT, DHA, EBC a ACC enzymy. Nebyly detekovány žádné bakterie produkující karbapenemázy, meticilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus* ani vankomycin rezistentní enterokoky.

Závěr: V České republice jsou nozokomiální pneumonie způsobeny především gramnegativními bakteriemi. Variabilní citlivost k antibiotikům u dvou nejčastějších species (*Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*) komplikuje rozhodování o iniciační antibiotické terapii, 49 % pacientů v prezentované studii nebylo léčeno adekvátně. Tento fakt zdůrazňuje vliv bakteriální rezistence na přežití pacientů. Naše studie potvrdila, že na nemocniční pneumonii umírá jeden ze tří pacientů.

Klíčová slova: nozokomiální pneumonie, bakterie, rezistence, terapie, mortalita

SUMMARY

Htoutou Sedláková M., Pudová V., Kolář M. and cooperating group: **Bacterial pathogens causing hospital-acquired pneumonia – a multicenter study in the Czech Republic**

Introduction: The objectives were to assess the prevalence of etiologic agents of hospital-acquired pneumonia (HAP) in patients staying in four big hospitals in the Czech Republic and requiring artificial ventilation. The resistance of the isolated pathogens to antibiotics was determined and initial antibiotic therapy was discussed.

Methods: Included in the study were 155 patients with HAP staying from May 1, 2013 to January 31, 2014 in the Departments of Anesthesiology and Critical Care in the following four centers: Thomayer Hospital Prague, University Hospital Brno, University Hospital Hradec Králové and University Hospital Olomouc. From these patients, endotracheal secretion samples were processed using standard microbiology methods. In identified bacterial strains, susceptibility to antibiotics was tested with the microdilution method according to the EUCAST recommendations. Production of ESBL and AmpC beta-lactamases was detected by disk diffusion tests specific for the particular enzymes. ESBL- and AmpC-positive isolates were subjected to basic genetic analysis.

Results: Over the study period, a total of 266 isolates were obtained from 140 patients, with 15 patients having negative culture result. Late-onset pneumonia was present in 72 %. Gram-negative bacteria were most prevalent (81 %), namely *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Phenotypic tests for production of broad spectrum beta-lactamases were positive in 37 % of Enterobacteriaceae. Genes for CTX-M, SHV, TEM beta-lactamases or CIT, DHA, EBC and ACC types of AmpC enzymes were detected. No carbapenemase-producing bacteria, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci were detected.

Conclusion: The study showed that HAP in the Czech Republic was mostly of Gram-negative etiology. Variable antibiotic susceptibility in the two most frequent etiological agents (*Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*) resulted in severe therapeutic difficulties. A total of 49 % of patients received inadequate therapy. This fact suggests the impact of antibiotic resistance on intensive care patients' survival or death. Our study confirmed that one in three patients dies because of HAP.

Keywords: hospital-acquired pneumonia, bacteria, resistance, therapy, mortality

Klin mikrobiol inf lék 2015; 21(1):10–14

Adresa: MUDr. Miroslava Htoutou Sedláková, Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc, e-mail: miroslava.htoutou@seznam.cz

Přišlo do redakce: 6. 4. 2015

Přijato k tisku: 29. 4. 2015

Úvod

Nozokomiální pneumonie („hospital acquired pneumonia“, HAP) a ventilátorová pneumonie („ventilator associated pneumonia“, VAP) jsou v současnosti jednou z nejzávažnějších komplikací u pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče a významnou příčinou jejich morbidit a mortality [1]. Jedná se o jednu z nejčastějších nozokomiálních infekcí vůbec, s odhadovanou incidencí mezi 7–27 % [2]. Ve studii autorů Vincent a spol. prováděné v 17 zemích západní Evropy bylo prokázáno, že HAP u pacientů v intenzivní péči tvoří 47 % nozokomiálních infekcí [3]. Ve studii Uvízla a spol. z roku 2011 je dokumentováno, že nozokomiální pneumonií onemocnělo 10 % pacientů přijatých na intenzivní lůžka [4].

HAP je definována jako pneumonie, která vznikla u hospitalizovaného pacienta po 48 hodinách od přijetí a která v čase přijetí nebyla v inkubační době [5]. VAP se definuje jako nozokomiální pneumonie, která vznikla u intubovaného pacienta s mechanickou ventilací.

Mnohé studie dokazují, že HAP zhoršuje prognózu nemocných, zvyšuje mortalitu, prodlužuje pobyt v nemocnici a zvyšuje náklady na hospitalizaci [1–4]. Bylo vyčísleno, že tato infekce prodlouží pobyt v průměru o 7 až 9 dní a prodraží pobyt o více než 40 tisíc dolarů na pacienta [5]. Dále je dokumentováno, že tvoří 25 % infekcí na jednotkách intenzivní péče a spotřebuje více než 50 % všech předepsaných antibiotik [6].

Z hlediska iniciační antibiotické léčby je nutno rozlišovat časnou a pozdní HAP. Časná HAP se vyznačuje vznikem mezi 3. a 5. dnem od přijetí, minimálním rizikem kolonizace multirezistentními patogeny a lepší prognózou. Naproti tomu pozdní HAP vzniká později (od 5. dne hospitalizace) a bývá často zapříčiněna multirezistentními bakteriemi, které sekundárně osídlily pacientovy dýchací cesty. Jako rizikové z hlediska osídlení multirezistentním agens se považují rovněž pacienti s časnou HAP, kteří byli v předchozích 3 měsících hospitalizováni, dostávali antibiotickou léčbu či jinak byli dlouhodobě asociovaní se zdravotnickou péčí. Tito pacienti by měli být léčeni stejně jako pacienti s pozdní HAP [7].

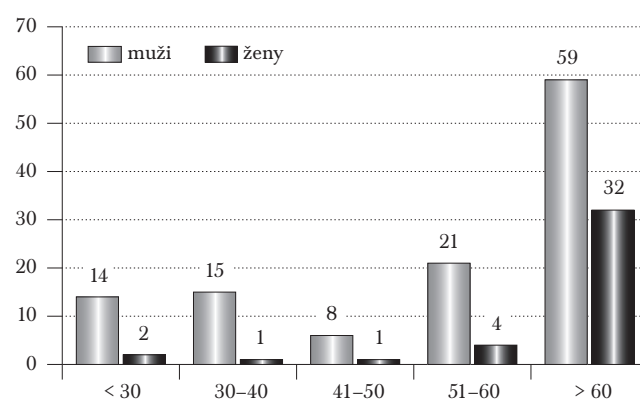
Cílem sdělení je informace o prevalenci etiologických agens časných a pozdních HAP u pacientů čtyř velkých ne-

mocnic v České republice, kteří vyžadovali umělou plicní ventilaci. Dále je popsána rezistence izolátů získaných v rámci této studie k antibiotikům.

Metodika

Do studie bylo zařazeno 155 pacientů hospitalizovaných od 1. 5. 2013 do 31. 1. 2014 na Anesteziologicko-resuscitační klinice Thomayerovy nemocnice v Praze (TN), Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) Fakultní nemocnice Brno (FN Brno), KARIM Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK) a KARIM Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL) s čerstvým nebo progredujícím infiltrátem na skiagramu hrudníku. Dalším parametrem pro zařazení do studie byla přítomnost nejméně dvou z následujících příznaků infekce respiračního traktu; febrilie, hnisavé sputum, leukocytóza $> 10 \times 10^3/\text{mm}^3$ nebo leukopenie $< 4 \times 10^3/\text{mm}^3$, zánětlivý poslechový nálezn na plicích, kašel a/nebo respirační insuficience s hodnotou oxygenačního indexu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg, které se objevily nejdříve po 48 hodinách od hospitalizace. Od pacientů splňujících předepsaná kritéria byl odebrán endotracheální sekret okamžiči-

Graf 1
Soubor pacientů podle pohlaví a věku
(počty jsou v absolutní hodnotě)



tě při zařazení do studie a poté dvakrát týdně. Každý vzorek byl zpracován běžnými mikrobiologickými postupy.

Identifikace mikroorganismů byla provedena za použití standardních biochemických testů a MALDI-TOF MS (Biotyper Microflex, Bruker Daltonics). Citlivost k antibiotikům byla testována diluční mikrometodou dle doporučení EUCAST [8]. Referenční kmeny *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 a *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 byly použity k protokolované kontrole kvality. Produkce širokospektrých beta-laktamáz typu ESBL, AmpC a karbapenemáz byla detekována diskovými difúzními testy příslušnými pro daný typ enzymu [9,10]. Pozitivní fenotypové výsledky byly ověřeny pomocí polymerázové řetězové reakce detekující geny specifické pro daný typ beta-laktamázy [11,12].

U všech kmenů *Staphylococcus aureus* byla testována rezistence k methicillinu/oxacilinu pomocí selektivně diagnostické chromogenní půdy. Případný pozitivní výsledek byl potvrzen průkazem *mecA* genu [13].

Adekvátní iniciační antibiotická terapie byla definována na základě hodnocení dat bakteriální rezistence k antimikrobiálním přípravkům a administrace antibiotik v den odběru vzorku. Pokud u určených bakteriálních patogenů byla potvrzena citlivost na použité antibiotika, byla antibioterapie charakterizována jako adekvátní, v případě rezistence jako neadekvátní.

Výsledky

Od 140 pacientů bylo k dalšímu testování získáno 264 bakteriálních izolátů, u 15 pacientů bylo kultivační vyšetření negativní. Polymikrobiální etiologie byla evidována u 34 pacientů (22 %). Rozdělení pacientů podle pohlaví a věku ukazuje *graf 1*.

Přehled všech získaných patogenů zobrazuje *tabulka 1*. Lze pozorovat převahu gramnegativních bakterií (81 %), především kmenů *Pseudomonas aeruginosa* (17 %), *Klebsiella pneumoniae* (17 %) a *Escherichia coli* (12 %). Enterobakterie tvoří téměř polovinu (49 %) etiologických agens HAP. Z grampozitivních patogenů je nejčastější *Staphylococcus aureus*, ale v rámci celého souboru představuje pouze 9 %.

Rezistenci k antibiotikům u tří nejčastějších patogenů ukazují *grafy 2–4*. Z uvedených údajů je zřejmé, že rezistence kmenů *Klebsiella pneumoniae* k cefalosporinům 3. a 4. generace, fluorochinolonům, gentamicinu, kotrimoxazolu a piperacilin/tazobaktamu přesahuje 50% hranici. Dobrou citlivost si toto species zachovává k meropenemu, kolistinu a relativně i amikacinu a tigecyklinu. V případě *Pseudomonas aeruginosa* byla zaznamenána vysoká rezistence k ciprofloxacinu (50 %), meropenemu (50 %), piperacilin/tazobaktamu (42 %) a cef tazidimu i cefepimu (až 40 %). Relativně dobrou účinnost na toto species vykazují aminoglykosidy. Ke kolistinu, stejně jako v případě *Klebsiella pneumoniae*, je citlivých 100 % kmenů. Co se týče *Escherichia coli*, vysokou rezistenci vykazují kmeny k aminopenicilinům, včetně kombinací s inhibitory bakteriálních beta-laktamáz, (79 %, resp. 39 %), piperacilinu (68 %) a kotrimoxazolu (42 %). Méně než pětina kmenů je odolných k cefalosporinům 3. i 4. generace, aminoglykosidům a fluorochinolonům. K meropenemu, tigecyklinu a kolistinu jsou citlivé všechny kmeny *Escherichia coli*.

Fenotypové testy prokázaly produkci širokospektrých beta-laktamáz typu ESBL a AmpC u 37 % enterobakterií, které byly potvrzeny detekcí genů pro

Tabulka 1

Zastoupení jednotlivých bakteriálních druhů jako etiologických agens HAP (v absolutní hodnotě) podle pracovišť

	TN	FN Brno	FN HK	FNOL	Celkem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	8	14	14	44
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	8	12	9	44
<i>Escherichia coli</i>	8	7	12	4	31
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	14	6	2	25
<i>Enterococcus</i> sp.	9	0	1	9	19
<i>Enterobacter</i> sp.	5	7	5	2	19
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1	12	0	13
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	3	0	7	3	13
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	8	0	4	12
<i>Serratia marcescens</i>	4	1	3	3	11
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	9	0	0	9
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2	0	2	6
<i>Acinetobacter</i> sp.	3	1	1	1	6
<i>Citrobacter koseri</i>	2	1	0	0	3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	0	1	3
<i>Morganella morgannii</i>	1	1	0	1	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	2	0	0	2
<i>Hafnia alvei</i>	0	1	0	0	1

Vysvětlivky: TN – Thomayerova nemocnice, FN Brno – Fakultní nemocnice Brno, FN HK – Fakultní nemocnice Hradec Králové, FNOL – Fakultní nemocnice Olomouc

CTX-M, SHV, TEM beta-laktamázy nebo CIT, DHA, EBC a ACC enzymy. Nebyly detekovány žádné bakterie produkující karbapenamázy, methicilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus* a vankomycin-rezistentní enterokoky.

Nemocniční mortalita byla stanovena na 30 %, přičemž u 25 pacientů nebylo možné dohledat data po přeložení na jiný doléčovací ústav a tito byli z hodnocení vyřazeni. Nejčastěji byly s úmrtím pacienta asociovány enterobakterie (26 případů) a gramnegativní nefermentující tyčky (15 případů). Grampozitivní bakterie byly izolovány jen u dvou případů úmrtí (*Staphylococcus aureus*).

Z hodnocení adekvátnosti iniciační antibiototerapie vyplývá, že adekvátní léčbu (byla potvrzena citlivost bakteriálních patogenů na použité antimikrobní přípravky) obdrželo 51 % pacientů.

Diskuze

Nepříznivá epidemiologická data potvrzují, že nozokomiální pneumonie je právem jednou z nejobávanějších nemocničních infekcí. Naše studie prokázala 30% mortalitu. Kolektiv Werarak a spol. uvádí 46% nemocniční mortalitu, podobně jako studie Tejada a spol., kteří popisují mortalitu 44 % [14,15]. Studie kolektivu Uvízl a spol. dokumentuje, že 35 % pacientů s HAP zemřelo před propuštěním z nemocnice [4]. Piskinova práce, jež uvádí mortalitu 31 %, je rovněž v souladu s našimi závěry [16].

Mnohé studie prokázaly, že vyšší mortalita je asociována s neadekvátní iniciační antibiotickou léčbou a/nebo se zpožděním antibiototerapie [17–19]. Neadekvátní iniciační terapie je zapříčiněna především rezistencí bakteriálních patogenů vyvolávajících nozokomiální pneumonie [20,21]. V naší studii bylo 49 % pacientů léčeno neadekvátně. Ačkoli se může zdát toto číslo vysoké, je srovnatelné s dalšími studii, například práce Uvízla a spol. uvádí neadekvátní antibioterapii ve 41 %, Luna a spol. z roku 2006 až 68 % [4,22].

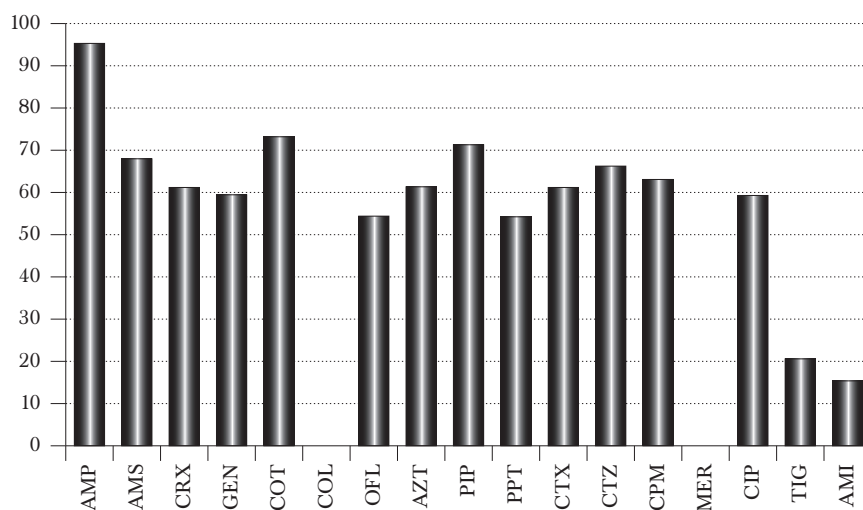
Selhání antibiotické léčby z důvodu přítomnosti rezistentní bakterie je jednou z nejdůležitějších příčin špatné prognózy u pacientů s HAP. Z výsledků naší studie vyplývá, že většina HAP je pozdních (72 %) a je způsobena gramnegativními bakteriemi, především enterobakteriemi a gramnegativními nefermentujícími tyčkami (78 %). Jak je prokázáno v naší práci i v řadě jiných studií, jedním z nejčastějších etiologických agens je

Pseudomonas aeruginosa, izolovaná ve 22–24 % případů [23,24], která je asociována s vyšší mortalitou ve srovnání s jinými patogeny [25]. Co se týče grampozitivních bakterií, je v České republice role *Staphylococcus aureus* v etiologii HAP na rozdíl od mnoha jiných studií méně významná (9 %). SENTRY program (1997–2008) vykázal prevalenci *Staphylococcus aureus* ve 28 % a práce Ioanas a spol. hlásí dokonce 16% podíl methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* na etiologii HAP [23,26].

Rezistence bakteriálních původců HAP na jednotkách intenzivní péče v České republice je značně vysoká. Pokud je zhodnocena citlivost *Klebsiella pneumoniae*, pak je zřejmé, že pro iniciační antibiotickou léčbu jsou nevhodnější meropenem, tigecyklin, amikacin a kolistin. Situaci komplikuje skutečnost, že stejně častým původcem

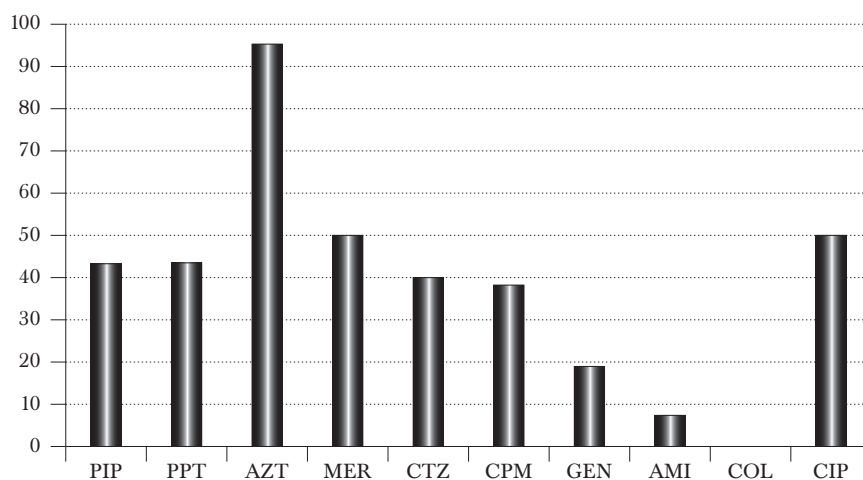
Graf 2

Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k vybraným antibiotikům v procentech

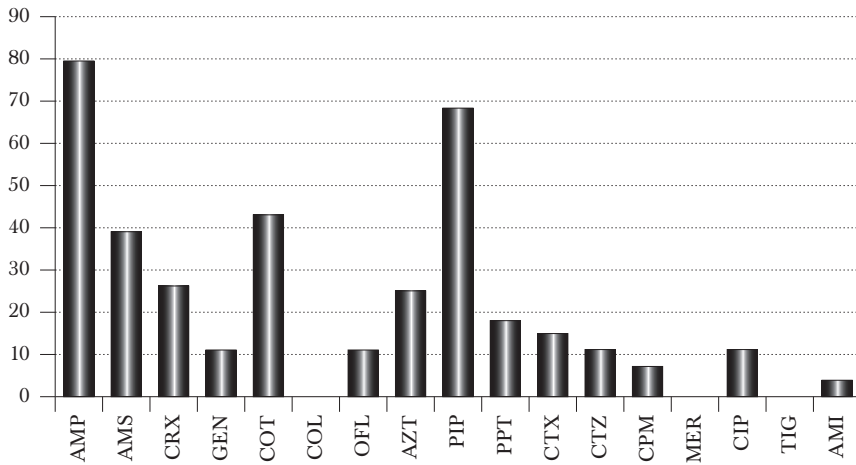


Graf 3

Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k vybraným antibiotikům v procentech



Graf 4
Rezistence *Escherichia coli* k vybraným antibiotikům v procentech



Vysvětlivky: AMP – ampicilin, AMS – ampicilin/sulbaktam, CRX – cefuroxim, GEN – gentamicin, COT – kotrimoxazol, COL – kolistin, OFL – ofloxacin, AZT – aztreonam, PIP – piperacilin, PPT – piperacilin/tazobaktam, CTX – cefotaxim, CTZ – ceftazidim, CPM – cefepim, MER – meropenem, CIP – ciprofloxacin, TIG – tigecyklin, AMI – amikacin

HAP je i *Pseudomonas aeruginosa*, který vykazuje primární rezistenci k tigecyklinu a velmi vysokou sekundární rezistenci k meropenemu. Pro účely včasné a adekvátní antibioterapie byla v řadě zemí vypracována doporučení, která po zhodnocení mnoha faktorů zařazují pacienta do určité rizikové skupiny z hlediska osídlení rezistentními bakteriálními patogeny a doporučují iniciační antibiotickou léčbu [5,7]. Ve studii Ioanase a spol. byly hodnoceny dvě klasifikace (American Thoracic Society classification a Trouillet classification), jež demonstrovaly správnost předpovědi etiologického agens v 91 %, resp. 83 % [26]. Pokud byl pacient léčen podle těchto doporučení, byla terapie adekvátní v 79–80 %, což je značně více než 51 % v naší studii. Bylo by praktické, kdyby byla vytvořena podobná doporučení i v českém prostředí, což by mohlo přispět ke zvýšení úspěšnosti léčby pacientů s HAP.

Závěr

V práci byla prokázána převažující gramnegativní etiologie nozokomiálních pneumonií. Vzhledem k vysoké rezistenci nejčastějších patogenů vyvolávajících HAP je doporučena kombinační iniciační antibiotická léčba obsahující beta-laktamové antibiotikum s účinkem na *Pseudomonas aeruginosa* a aminoglykosid pro rozšíření spektra a zvýšení pravděpodobnosti efektivity terapie.

Práce byla podpořena grantem IGA č. NT/14263.

Literatura

- Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest*. 2000;117:1434–1442.

- Alp E, Güven M, Yıldız O, et al. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in Intensive Care Units: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2004;3:17.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995; 274:639–644.
- Uvizl R, Hanulík V, Husicková V, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011;155: 373–378.
- American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388–416.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999;27:887–892.
- Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157: 531–539.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0, 2013 Jan, and version 4.0, 2014 Jan [cited 2013 May 1 and 2014 Jan 31]. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
- Htoutou-Sedlakova M, Hanulík V, Chroma M, et al. Phenotypic detection of broad-spectrum beta-lactamases in microbiological practice. *Med Sci Monit*. 2011;17: BR147–152.
- Htoutou-Sedláková M, Hanulík V, Chromá M, et al. Rezistence enterobakterií ke karbapenémům. *Klin Mikrobiol Inf Lek*. 2011;17:12–18.
- Perez-Perez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC β -lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2002;40: 2153–2162.
- Pagani L, Dell'Amico E, Migliavacca R, et al. Multiple CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases in nosocomial isolates of Enterobacteriaceae from a hospital in northern Italy. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4264–4269.
- Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2155–2161.
- Weararak P, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: etiology, clinical outcomes, and impact of antimicrobial resistance. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(Suppl 1): S126–138.
- Tejada Artigas A, Bello Drona S, Chacon Valles E, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2001;29: 304–309.
- Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, et al. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: Risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis*. 2012;12:268.
- Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;111:685.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999; 115:462–474.
- Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser V, Kollef M. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002;122:262–268.
- Grusson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 837–843.
- Kollef MH, Ward S, Sherman G. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med*. 2000;28: 3456–3464.
- Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al. Grupo Argentino de Estudio de la Neumonia Asociada al Respirador group. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:158–164.
- Ronald N. Jones. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(S1): S81–S87.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867–902.
- Crouch Brewer S, Jones CB, Leeper KV, Wunderink RG. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 1996;109:1029.
- Ioanase M, Cavalcanti M, Ferrer M, et al. Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J*. 2003;22:876–882.

Současný náhled na vankomycin v léčbě infekcí vyvolaných stafylokokem rezistentním na methicilin (MRSA)

J. MARTÍNKOVÁ

Chirurgická klinika, FN Hradec Králové

SOUHRN

Martínková J.: **Současný náhled na vankomycin v léčbě infekcí vyvolaných stafylokokem rezistentním na methicilin (MRSA)**

Přehledový článek interpretuje doporučení pro léčbu stafylokokových infekcí (MRSA) vankomycinem. Základem se stal Konsensus 2009, na který navazuje řada preklinických a klinických studií až do současnosti. Vycházejí z definování prediktorů baktericidní účinnosti vankomycinu, které se liší od antibiotik betalaktamových a aminoglykosidových. Prediktorem účinnosti je vztah $AUC_{0-24}/MIC > 400$ a C_{min} . Praxe vyžaduje doporučení, jak dosáhnout optimální účinnosti a bezpečnosti vankomycinu podaného infuzí intermitentní versus infuze kontinuální nastavením cílových koncentrací v dynamicky se měnících podmínkách. Změny kinetiky a dynamiky antibiotika vlivem patologických kovariát (SIRS, sepse) i léčby je třeba včas zachytit terapeutickým monitorováním směřujícím k individuální úpravě dávkování.

Klíčová slova: vankomycin, PK/PD, terapeutické monitorování, C_{min} , $AUC_{0-24}/MIC > 400$

SUMMARY

Martínková J.: **Current view of vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections**

The review article interprets recommendations for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections with vancomycin. These stem from a 2009 consensus followed by numerous preclinical and clinical studies carried out until now. They are based on defining the predictors of the bactericidal activity of vancomycin that are different from those in beta-lactam and aminoglycoside antibiotics. The predictors are $AUC_{0-24}/MIC > 400$ and C_{min} . Practice requires recommendations on how to achieve maximum effectiveness and safety of vancomycin administered by intermittent vs. continuous infusion by attaining target concentrations under dynamically changing conditions. Changes in the kinetics and dynamics of the antibiotic due to pathological covariates (SIRS, sepsis) and treatment should be detected as soon as possible by therapeutic monitoring aimed at individual adjustment of dosage.

Keywords: vancomycin, PK/PD, therapeutic monitoring, C_{min} , $AUC_{0-24}/MIC > 400$

Klin mikrobiol inf lék 2015; 21(1):16–23

Adresa: Prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc., Chirurgická klinika, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: martinkova.jir@gmail.com

Došlo do redakce: 15. 1. 2015

Přijato k tisku: 20. 4. 2015

Úvod

Glykopeptidové antibiotikum vankomycin bylo zavedeno do praxe v roce 1958. Nesplňuje požadavky na optimální antibiotikum. Má velkou molekulu (1 446 daltonů), proto se distribuuje pomalu, do orgánů a tkání proniká nespolehlivě [1]. Distribuce je ovlivněna také vazbou na plazmatické bílkoviny (dosahuje až 50 %). Pro distribuci je dostupná jen volná nevázaná frakce. Distribuce je orgánově specifická a ovlivnitelná patologickým stavem. Na příklad 0–18 % sérové koncentrace se dosahuje v intaktních meningách, zvyšuje se na 36–48 % až vlivem zánětlivých změn. Maximum je v plicích (41–51 %), v kůži a měkkých tkáních (10–30 %) [2,3]. Distribuční objem (V_d) u jedince s normální funkcí

ledvin se pohybuje v rozsahu 0,4–1,0 l/kg, při renálním selhání se zvyšuje na 0,72–0,9 l/kg. Z GIT se vankomycin vstřebává málo, proto pro systémový účinek je indikováno podání intravenózní. Eliminuje se hlavně ledvinami. Renální clearance představuje 80–90% clearance celkové (plazmatické). Pro praxi je důležité, že těsně koreluje s hodnotou clearance endogenního kreatininu (Cl_{kr}) [4]. Extranální clearance se přisuzuje konjugaci na neúčinné produkty v játrech [3].

Kinetický profil vankomycinu je popsán dvou- nebo tříkompartmentovým modelem s bifázickou rychlostí eliminace. Biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$) při normální funkci

ledvin = 6 hod. S poklesem Cl_{kr} (> 60 ml/min) se prodlužuje na 9 hod. a s prohlubující se dysfunkcí v průměru od 32,3 hod. (60 ml/min $< Cl_{kr} < 10$ ml/min) až k 147 hod. ($Cl_{kr} < 10$ ml/min). Při anurii $t_{1/2}$ dosahuje až 200 hod. [4].

Baktericidní účinek vankomycinu vůči grampozitivním mikroorganismům ve fázi dělení je charakteristický pomalým nástupem. Mechanismus spočívá v inhibici inkorporace mureinových monomerů do tvořícího se peptidoglykanu nezbytného pro syntézu mikrobiální stěny.

Nežádoucí a toxické účinky. Na bázi idiosynkrazie vankomycin vyvolává vazodilataci (zčervenání) až „red man“ syndrom, závislejší na rychlosti dávkování. Může být spojen s hypotenzí. Mechanismem je vyplavení histaminu z mastocytů nealergického původu. Lze mu předcházet snížením rychlosti podávání (infuze po dobu 60 min).

Toxický účinek, rovněž závislý na plazmatické koncentraci, může ovlivnit funkci ledvin a vzácně vnitřního ucha – účinek nefrotoxický a ototoxický. Účinek nefrotoxický je přičítán subcelulárnímu účinku vankomycinu jako oxidativního stresoru na úrovni proximálního tubulu. Nefrotoxicita je hodnocena jako reverzibilní a mírná [5]. Byla zaznamenána u 10–20 % nemocných pod vlivem dávek konvenčních a u 30–40 % po dávkách vysokých (> 4 g/24 hod.). Za kritérium pro diagnózu byl zvolen pokles Cl_{kr} o 50 % nebo vzestup kreatininémie [3]. Změny se objevují během několikadenní léčby obvykle mezi 4.–8. dnem [5–7]. Vzhledem ke známé nízké citlivosti kreatininémie, která nevystihne menší změny renální funkce, se nepodařilo s určitostí odhadnout, kdy nastupují. Někteří autoři uvádějí opožděný nástup symptomů během léčby a návrat k normě až v čase po ukončení hospitalizace (ve 29 %) [5]. Vzácněji je s toxicitou spojována intersticiální nefritida i akutní renální selhání vyžadující dialýzu [8].

Poměrně značná pozornost byla věnována faktorům (kovariátům), které by mohly zrychlovat nebo potencovat klinický projev vankomycinové nefrotoxicity. Byly vytipovány: $C_{min} > 20$ mg/l nebo vysoké dávky (> 4 g/24 hod.), současná léčba léčiv s nefrotoxickým účinkem (aminoglykosidy, cefalosporiny, kličková diuretika, rtg-kontrastní látky), prodloužená antibiotická léčba (> 7 dní) a hospitalizace na JIP [1–3]. Méně často je uváděn vyšší věk, intermitentní podávání, vysoká hodnota C_{max} , výchozí vysoká koncentrace endogenního kreatininu, současná peritonitida, onemocnění jater, vysoké APACHE skóre, tělesná hmotnost > 101 kg, přítomnost dekubitů, zhoubné onemocnění a neutropenie. Většina z nich nevede ke změnám, které by korelovaly s intenzitou expozice [8], proto se jejich výčet považuje za neprokázaný [5].

Ačkoliv je vankomycin užíván desítky let, byl úzký rozsah mezi jeho minimální terapeutickou a minimální toxickou koncentrací – „úzké terapeutické okno“ – popsán teprve nedávno [1]. Zároveň byl celosvětově zaznamenán posun minimální inhibiční koncentrace *in vitro* (MIC) vankomycinu u všech kmenů *Staphylococcus aureus* doprava, tj. směrem k vyšším hodnotám [9]. Selhání léčby a vývoj mikrobiální rezistence byly proto spojovány s nedostatečným dávkováním antibiotika. Z těchto důvodů se rozhodly odborné společnosti vypracovat pro terapii vankomycinem doporučení.

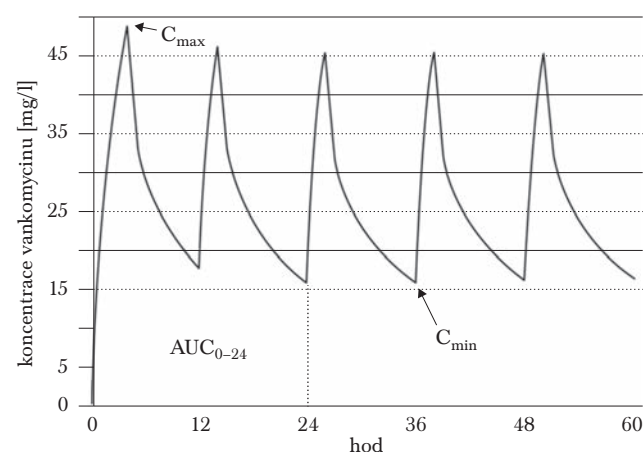
Stalo se tak v roce 2005 z aktivity The American Society of Health-System Pharmacists a The Infectious Diseases Society of America a v roce 2009, kdy iniciativu převzala Society of Infectious Diseases Pharmacists [1].

V sázce nebylo pouhé navýšení dávek. Vankomycin je standardem pro léčbu infekcí vyvolanými *Staphylococcus aureus* rezistentním na methicilin (MRSA). MRSA je významným patogenem nozokomiálních infekcí a zároveň příčinou > 10 % infekcí končících septickým šokem. V USA infekce MRSA dosahuje 25,8 % s mortalitou 45–55 % [10]. Z uvedeného vyplývá, že se vankomycin podává často pacientům hospitalizovaným na JIP, jejichž stav bývá vážný až kritický.

Kinetika vankomycinu v těchto případech bývá charakteristická především dynamickými proměnami distribučního objemu (Vd) v důsledku terapeutické intervence nebo retence tekutin způsobenou patologickými kovariáty, retencí tělesných tekutin podmiňujícími (SIRS) [11]. Podobně jako u betalaktamových antibiotik kulminuje retence mezi 2.–5. dnem léčby [12]. S nárůstem extravaskulárního objemu [13] při sepsi, hypoalbuminémii, volumoterapii, popáleninách a chirurgické drenáži, ascitu aj. [14] se zvyšuje také Vd antibiotika rozpustného ve vodě až na 2–3násobek normy [11]. Analýza přesunujících se tekutin potvrzuje koncentrace hydrofilního antibiotika prokázané v intersticiálním objemu, srovnatelné s profilem koncentrací v plazmě

Obr. 1
Intermitentní podávání vankomycinu. Fluktuace plazmatických koncentrací a cílové PK parametry

Fluktuace simulované plazmatické koncentrace vankomycinu u 60letého muže (70 kg tělesné hmotnosti, sérový kreatinin 80 μ mol/l, Cl_{kr} 100 ml/min) po intermitentním intravenózním podání nárazové dávky (2 g) a dávek udržovacích (1 g jednododinovou infuzí každých 12 hod.).



C_{max} – maximální (vrcholová) koncentrace (peak), C_{min} – minimální (údolní trough) koncentrace, AUC_{0-24} – plocha pod křivkou (v čase dvou dávkovacích 12 hod. intervalů).

Počínaje 3. dávkou se nastolil rovnovážný stav, C_{max} a C_{min} jsou ve stejné výši, rychlost podávání = rychlosti eliminace.

[15,16]. Druhou častou změnou farmakokinetiky bývá změna rychlosti eliminace (renální exkrece) vankomycinu jako důsledek vyšší rychlosti glomerulární filtrace (> 130 ml/min) u hyperkinetické formy onemocnění, nebo naopak její pokles při renální dysfunkci až selhání [17,18].

Objevily se i jiné praktické problémy. Dosažení terapeutických koncentrací bylo obtížné u hemodialyzovaných nemocných [4,10]. Dávkování vankomycinu bylo ovlivněno

časovým rozložením dávek (během dialýzy nebo po jejím ukončení), typem filtru a trváním dialýzy.

V neposlední řadě bylo třeba zvažovat reziduální funkci ledvin, časový interval mezi dialýzami a aktuální tělesnou hmotnost [10].

Na druhou stranu změny dávkování vankomycinu vzbuzovaly obavy z rizika nefrotoxicity a ototoxicity [4], zejména u nemocných s předcházejícím renálním selháním, při sou-

Tabulka 1

Konsensus z roku 2009 doporučuje agresivnější dávkování a také monitorování cílových plazmatických koncentrací [1]

Terapeutické monitorování Význam C_{\min} a C_{\max}	TDM – individuální predikce dávkování na základě stanovení vankomycinu v plazmě – je přesná a praktická metoda pro monitorování účinnosti. Monitorování je založeno a stanovení sérové koncentrace C_{\min} za podmínek ustáleného stavu ($C_{\min,ss}$), kterého je dosaženo při pravidelném dávkování přibližně před čtvrtou dávkou, tj. 0,5 hod. před jejím podáním. Indikace monitorování: „úzké terapeutické okno“ (prevence toxicity), u všech stavů predisponujících ke kumulaci vankomycinu, toxicitě – zejména pokles renální funkce, nebo naopak k rychlé exkreci a následnému nedostatečnému dávkování a selhání léčby. Současná léčba nefrotoxicitními látkami. Patologické stavy vedoucí ke změně V_d a Cl vankomycinu: těhotenství, popáleniny, obezita, transplantace ledvin, hemodialýza aj.
Optimální C_{\min} (IIV)	C_{\min} má vždy splňovat požadavek > 10 mg/l jako prevence rezistence (zejména středně citlivých kmenů s VISA-like charakteristikou. Je-li MIC patogenu ≤ 1 mg/l, pak hodnota C_{\min} by měla přinejmenším dosahovat 15 mg/l, aby cílový vztah AUC/MIC činil 400.
Optimální C_{\min} při komplikovaných infekcích: bakteriémie, sepse, endokarditida, osteomyelitida, meningitida, nozokomiální pneumonie aj. způsobené <i>St. aureus</i>	C_{\min} 15–20 mg/l se doporučuje k usnadnění distribuce antibiotika, a tím i zvýšení pravděpodobnosti dosažení cílové koncentrace vankomycinu a dostatečné účinnosti.
Dávkování k dosažení cílové C_{\min}	Dávkovací režim: dávka 15–20 mg/kg aktuální hmotnosti podávaná každých 8–12 hod. pacientům s normální renální funkcí (Cl_{kr} 80–100 ml/min) je předpokladem pro dosažení obou cílových parametrů (PK/PD), je-li současně MIC ≤ 1 mg/l. Vyšší hodnoty MIC vybízejí ke zvážení volby alternativního antibiotika.
Kritéria hodnocení (IIV)	Kontrola C_{\min} (15–20 mg/l) pro případ současné léčby neurotoxiny (aminoglykosidy, kličková diuretika, vazopresory), při nestabilní renální funkci a prodlouženém podávání (3–5 dnů).
Frekvence monitorování (IIV)	U všech pacientů, u nichž se předpokládá léčba > 48 –72 hod. primárně jako prevence nedostatečného dávkování. Provést první kontrolu C_{\min} před 4. dávkou, tj. v předpokládaném ustáleném stavu plazmatických koncentrací (C_{ss}). U hemodynamicky stabilních pacientů, kteří dosáhli cílové C_{\min} , provést monitorování 1krát týdně, u nestabilních pacientů podle potřeby.
Intermitentní versus kontinuální infuze	Pro vysokou interindividuální variabilitu PK i PD nebyl prokázán významný rozdíl v účinnosti kontinuálního vs intermitentního podání. Kontinuální podání ale rychleji navodí účinnou a poměrně stabilní plazmatickou koncentraci. Je méně nefrotoxicke.
Dávka nárazová a udržovací u komplikovaných infekcí (CIV, IIV)	CIV: nárazová dávka 25–30 mg/kg se doporučuje pro dosažení cílových koncentrací v relativně ustáleném stavu (20–25 mg/l), s maximální rychlostí infuze 10–15 mg/min. IIV: Optimální C_{\min} =15–20 mg/l. U pacientů s normální Cl_{kr} je cílové koncentrace dosaženo udržovací dávkou 15–20 mg/kg 2–3krát denně.
Nefrotoxicita	Nefrotoxicita je definována jako 2–3krát prokázané zvýšení sérové kreatininémie o ≥ 50 % po několikadenní léčbě vankomycinem (72 hod.), není-li jiný prokazatelný důvod.
Ototoxicita	Je vzácná. TDM neslouží k prevenci ototoxicity. Může být zvažována u pacientů léčených zároveň jinými ototoxickými léčivy (aminoglykosidy).

TDM – terapeutické monitorování (therapeutic drug monitoring); C_{\max} – maximální terapeutická koncentrace na konci infuze; C_{\min} – minimální terapeutická koncentrace 0,5 hod. před následující dávkou; IIV – intermitentní podání CIV – kontinuální podání

časném podávání nefrotoxických a ototoxických léčiv nebo při dlouhodobé expozici antibiotiku [3]. Později se skutečně ukázalo, že incidence nefrotoxicity přímo koreluje s hodnotou C_{\min} (mg/l) [19] a bylo třeba hodnotit také závažnost toxicity.

Z výše uvedených důvodů hledal Konsensus 2009 odpověď na následující otázky:

1. Existují prediktory baktericidní účinnosti vankomycinu?

Prvním předpokladem, ze kterého autoři vycházeli, bylo, že účinnost vankomycinu *in vivo* není time-dependentní, tj. neodpovídá fraksi dávkovacího intervalu zajištěné plazmatické koncentrací převyšující MIC *in vitro* ($fT\% > MIC$), jak je tomu u betalaktamových antibiotik (peniciliny, karbapenemy). Účinnost vankomycinu není závislá ani na C_{\max} – prediktoru účinku aminoglykosidů [20]. Ukázalo se, že antibiotickou baktericidní účinnost proti stafylokokům *in vivo* nejlépe predikuje specifický vztah PK/PD (tj. definovaný vztah farmakokinetiky a dynamiky). Cílem se stalo dosažení $AUC_{0-24}/MIC > 400$, kde AUC_{0-24} je plocha pod křivkou plazmatických koncentrací dosažená za 24 hod. a MIC minimální inhibiční koncentrace *in vitro* [11] (viz obr. 1).

Význam AUC_{0-24}/MIC byl dokazován retrospektivně. Kritériem hodnocení predikce PK/PD pro účinnost vankomycinu se stala mortalita pacientů s komplikovanou bakteriemií a infekční endokarditidou (MRSA) nebo pneumonií [21,22].

2. Je účinnější/bezpečnější podání intermitentní infuzí (IIV) nebo kontinuální infuzí (CIV)?

Jaké jsou cílové hodnoty plazmatických koncentrací pro intermitentní a kontinuální podání?

Mezi **intermitentním a kontinuálním** podáním vankomycinu nebyl nalezen významný rozdíl v účinnosti. Příčinou je značná variabilita kinetických i dynamických parametrů.

Kontinuální podávání však navozuje terapeutickou koncentraci relativně rychle a spolehlivěji udržuje její výši na relativně ustálené úrovni [23–25]. Recentní metaanalýza prokázala nižší riziko nefrotoxicity vankomycinu podávaného kontinuálně (6,26).

Cílové parametry predikující baktericidní účinnost:

AUC_{0-24}/MIC *in vitro* > 400 (za předpokladu MIC *in vitro* ≤ 1 mg/l)*

C_{\min} = 15–20 mg/l (IIV), „plateau fáze“ plazmatické koncentrace 15–25 mg/l (CIV) (obr. 2a,b)

*podle The EUCAST MIC distribution website

Zkratky: IIV – intermitentní infuze, CIV – kontinuální infuze, C_{\min} – údolní koncentrace při IIV stanovená 0,5 h před následující dávkou, C_{ss} – plazmatická koncentrace v ustáleném stavu (plateau fáze), AUC – plocha pod křivkou plazmatické koncentrace/čas. Dávky vankomycinu, které vedou

k dosažení uvedených hodnot C_{\min} a C_{ss} , se prezentují jako „vysokodávkovaný vankomycin“.

3. Jak dosáhnout cílového vztahu PK/PD vankomycinu? Konvenční dávkování versus individuální kontrola dávkování na bázi TDM.

3.1 Konvenční dávkování: 0,5 g každých 6 hod. nebo 1,0 g každých 12 hod. (bez náležitých důkazů o účinnosti). U většiny pacientů se pravděpodobně nedosáhne cílových parametrů. Důvod: jestliže dávka 1g podaná během 1–2hod. infuze navodí postinfuzní plazmatickou koncentraci 15–35 mg/l a $t_{1/2}$ vankomycinu = 6 h (předpokládá normální Cl_{kr}) [2], pak bude hodnota C_{\min} na konci 12hod. dávkovacího intervalu velmi nízká. Čím větší rychlost glomerulární filtrace, tím nižší pravděpodobnost dosažení cílového C_{\min} .

3.2 Individuální úprava dávkování na bázi monitorování

Ke zvýšení efektivity léčby vankomycinem doporučuje **Konsensus z roku 2009** monitorování plazmatických koncentrací vankomycinu, tj. detekci plazmatických koncentrací antibiotika za účelem odhadu individuálních kinetických parametrů a pro úpravu dávkování tak, aby bylo dosaženo cílových hodnot.

Abyste bylo vyhověno potřebám léčby závažných stavů, bylo nutno vytvořit podmínky rychlého dosažení cílových parametrů a jejich několika denního ustálení – **po dobu kritického intervalu 48–72 hod.** Proto byl podpořen význam **dávky nárazové a udržovací**. Úkolem dávky nárazové bylo vyplnit velký Vd a nastolit co nejrychleji terapeutickou koncentraci. Prediktorem se stala **tělesná hmotnost** (kopíruje retenci tělesných tekutin – graf 2a). Úkolem dávky udržovací bylo udržet úroveň plazmatické koncentrace nastolené dávkou nárazovou. Prediktorem dávky udržovací je hodnota Cl_{kr} (graf 2b, c).

Přehled doporučení, která byla vydána na základě Konsensu 2009, prezentuje **tabulka 1**.

Dva roky po vyhlášení Konsensu si jeden z autorů postěžoval, že v praxi nebylo do té doby dosaženo významného pokroku. Prediktory baktericidní účinnosti (cílové PK/PD) byly sice determinovány spolu s kritérii TDM, není však doporučen žádný z **dávkovacích režimů**, který by k dosažení v cílových parametru vedl. O tom svědčí ukázka dávkovacích režimů CIV vankomycinu u kriticky nemocných za posledních 15 let (**tabulka 2**). Pozoruhodná je klinická studie Wysockého z roku 2001, která jako jedna z mála randomizovaných kontrolovaných studií poskytla relevantní výsledky pro Konsensus 2005 i 2009.

Výsledky studií uvedených v **tabulce 2** ukázaly zejména: CIV – cílová plazmatická koncentrace byla dosažena relativně rychle a zůstala méně variabilní [29]. Zvýšená renální clearance ($Cl_{kr} > 130$ ml/min) byla prediktorem nedostatečné plazmatické koncentrace a selhání antibiotické léčby [27]. Obecně vysoká incidence neúspěchu v dosažení cílové koncentrace je varující.

3.3 Máme představu o cestě do budoucna?

Určitý model pro kontinuální podání představuje retrospektivní kinetická studie vypracovaná na základě dat získaných od 206 kriticky nemocných pacientů v sepsi [30]. Odhad

kinetických parametrů byl proveden pomocí NONMEMu. Program „Monte Carlo“ (simulation in Crystal Ball) předvedl simulaci vlivu (ne)adekvátních dávek nárazových/udržovacích i patologického stavu na plazmatické koncentrace vankomycinu. Výhodou stimulace je, že ukazuje principy, kterými je třeba se řídit, i když simulované „optimální dávkování“ vankomycinu je nutno brát jako pracovní verzi. Vždy je třeba validovat také bezpečnost léčby.

Úkolem je zvolit rychlost dávkování vankomycinu v kontinuální infuzi tak, aby bylo dosaženo cílové plazmatické koncentrace 20–25 mg/l.

Na základě simulace individuálních plazmatických koncentrací program demonstruje důležitost volby dávky nárazové a udržovací (0–48 hod.) (obr. 2a,b), a to v podmínkách fyziologické i patologické renální funkce (obr. 2c).

Simulace nabízí úpravy dávkování:

Nedaří-li se dosáhnout cílové plazmatické koncentrace ($C_{pl} < 20$ mg/l), pak podat nárazovou dávku 500 mg a pokračovat dávkou udržovací navýšenou o 500–1 000 mg/24 hod. Naopak, je-li plazmatická koncentrace > 30 mg/L, pak přerušit kontinuální infuzi na 4 hod. a snížit udržovací dávku o 500–1 000 mg/24 hod.

V případě **renálního selhání** ponechat dávku nárazovou, redukovat dávku udržovací podle Cl_{kr} . Odběr krve na stanovení vankomycinu CIV: první odběr po 16 hod. od začátku infuze, kdy se předpokládá ustálení plazmatických koncentrací.

4. Speciální populační skupiny a individualizovaná strategie léčby vankomycinem

4.1 Renální selhání

Navržená rychlost dávkování:

Intermitentní podání: dávka nárazová 25–30 mg/kg s maximální rychlostí 15 mg/min. Dávka udržovací se individualizuje podle Cl_{kr} .

Kontinuální infuze: dávka nárazová 15 mg/kg, maximální rychlost 15 mg/min, udržovací dávku predikuje Cl_{kr} (podle navrženého vzorce) [4].

4.2 Hemodialýza

Model VDC (vancomycin dose calculator) umožňuje výpočet udržovacího dávkování u nemocných na hemodialýze.

Tabulka 2

Navození cílové plazmatické koncentrace 15–25 mg/l kontinuálním podáním (CIV) vankomycinu v dávce nárazové a udržovací. Srovnání s podáním intermitentním (IIV)

	Cílová koncentrace-plateau [mg/L]	Volba dávkovacího režimu dávka nárazová a dávka udržovací		Skutečně dosažená plazmatická koncentrace [mg/l]	IIV versus CIV
		[mg/kg]	[mg/kg/24 hod.]		
Wysocki 2001* JIP [25]	20–25	15	30	24(8)	čas k dosažení cílové konc. významně kratší u CIV 25 hod. vs 60 hod.u IIV
Vuagnat 2004 Osteomyelitis [27]	20–25	20	40	26(6)	IIC-zvýšení Cl_{kr} a NU (43 % vs 2 %) $p = 0,03$
Hutschala 2009 Kardiochirurgie [24]	20–25	20	individuální podle TDM	25(4)	nefrotoxicita: 37 % vs 28 % (NS) mortalita: 30 % vs 33 %
Spapen 2011 JIP [28]	15–20	15	30	52 % < 25 < 48 %	vysoký počet nedostatečného dávkování
Saugel 2012 JIP [29]	15–20	1 000–1 250	60	19,8 (9,8–29,4)	$C_{pl} < 15$ mg/l: počet klesá ode dne 1 (44 %), ke dni 2 (29 %) a dni 3(23 %)
Vandecasteele 2013 JIP [8]		IIV – 25 CIV – 15	15–20 mg/kg/12 hod. 30 mg/kg/24h dávky udržovací doporučeny pro $Cl_{kr} < 90$ ml/min		Pro dávku udržovací IIV navržen odhad podle úrovně Cl_{kr} . Pro případ poklesu renální funkce je vypracován vzorec pro úpravu rychlosti dávkování pro CIV.

Průměr (SD) ukazuje významnou interindividuální variabilitu v dosažené cílové koncentraci v plazmě; Cl_{kr} – kreatininémie; CIV – kontinuální infuze; IIV – intermitentní infuze.

*Studie randomizovaná, kontrolovaná (119 pacientů, JIP). Selhání léčby IIV 21 %, CIV 19 % pacientů (NS). Incidence nefrotoxicity při IIV – 19 %, CIV – 16 %.

Vstupními údaji je C_{\min} před dialýzou, BMI a interval do další dialýzy, cílový $C_{\min} = 15\text{--}20\text{ mg/l}$. Cíle bylo dosaženo v 78 % pacientů. U zbývajících 22 % se zabránilo extrémně vysokým nebo nízkým hodnotám C_{\min} [31].

4.3 Obezita

Revidovaný protokol (redukováná denní dávka 15 mg/kg i.v. každou 8.–12. hod.) [32].

5. Metody monitorování vankomycinu. Přehled [3,30,33].

5.1 PK/PD parametry

AUC/MIC ≥ 400 – tento vztah odráží tělesnou expozici vankomycinu. Je prediktivní pro účinnost vankomycinu v případech, že MIC je $\leq 1\text{ mg/l}$. Odhaduje se, že podmínka je splněna přibližně v 85 % onemocnění vyvolaných *St. aureus* (EUCAST). Praktický problém představuje nejednotnost laboratorních metod pro stanovení MIC. Také výpočet AUC/MIC není pro rutinní využití praktický.

Pro praktické monitorování **intermitentního podání** se doporučuje C_{\min} , tj. koncentrace, která dobře koreluje s AUC/MIC [3]. Pro **podání kontinuální** je doporučena plazmatická koncentrace v „plateau fázi“. Za ideálních konstantních podmínek by opakované podávání oběma způsoby navodilo „rovnovážný, ustálený stav, steady state“, který nastává v okamžiku, kdy rychlost přívodu léčiva je rovna rychlosti jeho eliminace. Během patologického stavu se však rovnováha porušuje zejména vinou změn rychlosti eliminace určené patologickými kovariáty i léčbou. Z tohoto důvodu někteří autoři používají termínu „pseudosteady state“. Pro praxi je však důležité, že je důvodem pro častější monitorování a individuální úpravu dávkování.

5.2 Alternativní metody [4]

5.2.1 Analýza na základě lineární regrese poskytuje odhad individuálních kinetických parametrů vankomycinu s využitím nejméně dvou stanovených plazmatických koncentrací za předpokladu fitování profilu podle jednodílného modelu. Metoda vyžaduje přesné údaje o podání. Využívá data týkající se dávkovacího intervalu, pro který byla získána, proto nemůže vzít v úvahu jiné faktory (např. změny renální funkce).

5.2.2 Populační metody (nomogramy)

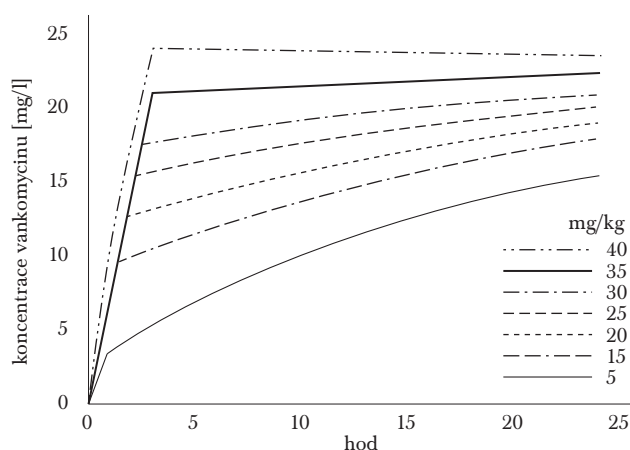
Odhadují dávkování vankomycinu na základě populačních kinetických parametrů bez znalosti parametrů individuálních. Nomogramy předpokládají lineární farmakokinetiku, těsnou korelaci mezi hodnotou clearance vankomycinu a Cl_{kr} a také mezi ideální a skutečnou tělesnou hmotností pacienta. Jsou populární, poskytují výsledky snadno interpretovatelné, nevyžadují specializované znalosti ani z oboru farmakokinetiky, ani vybavení. Je však třeba se ujistit, že pacient vyhovuje populaci, pro kterou byl monogram vytvořen. Nomogramy předpokládají stabilitu primárních kinetických parametrů (distribučního objemu a clearance), proto se nehodí pro případy ve vážném klinickém stavu, u kterých se naopak předpokládá významný vliv patologických změn (ev. intenzivní léčby) na kinetiku hydrosolubního antibiotika, projevující se v obou kinetických parametrech.

Obr. 2

Kontinuální infuze vankomycinu v léčbě infekce MRSA u pacienta v kritickém stavu. Zahájení léčby vankomycinem. Význam volby dávky nárazové a udržovací a jejich kombinace (podle Robertse 2013).

Obr. 2a

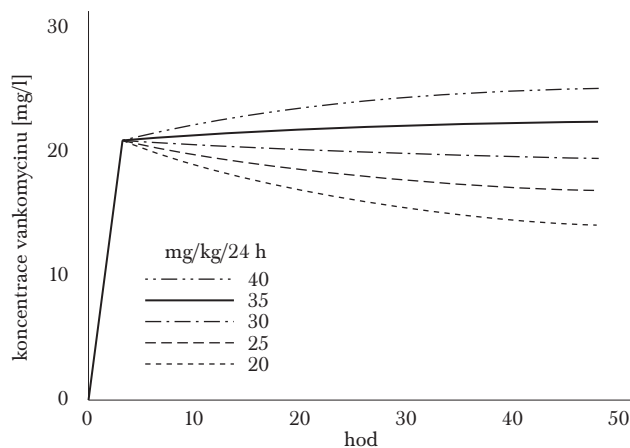
Význam nárazové dávky pro rychlost nastavení cílové plazmatické koncentrace při konstantní dávce udržovací (35 mg/kg/24 hod.). Porovnejme nabízené kombinace. Cl_{kr} 120 ml/min/1,73 m², tělesná hmotnost 78 kg, retence tekutin < 8 litrů. Úkolem je dosažení cílové plazmatické koncentrace v rozsahu 20–25 mg/l.



Nárazová dávka 35 mg/kg zajistí rychlé navození plazmatické koncentrace v potřebné výši (do 3 hod.). Je predikována tělesnou hmotností. Kombinace nižší dávky nárazové + konstantní dávky udržovací (35 mg/kg/24 hod.) nedosáhne cílové koncentrace ani do 24 hod.

Obr. 2b

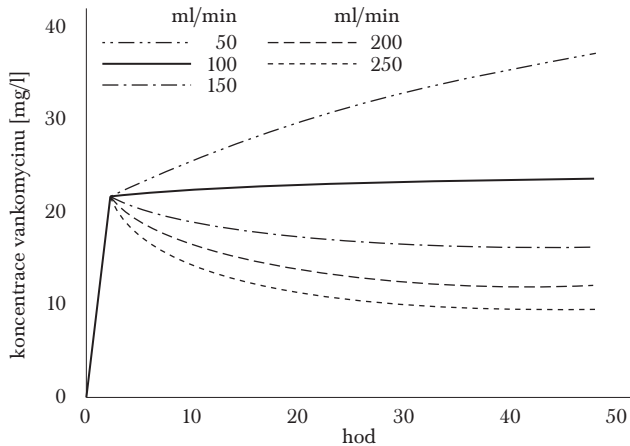
Význam dávky udržovací (mg/kg/24 hod.), při konstantní dávce nárazové $Cl_{kr} = 120\text{ ml/min}$. Úkolem je udržet cílovou plazmatickou koncentraci (navozenou dávkou nárazovou 35 mg/kg/3 hod., viz obr. 2a) v rozsahu 20–25 mg/l.



Vyhovuje dávkování 30–35 mg/kg/24 hod.

Obr. 2c

Vliv funkce ledvin na plazmatické koncentrace vankomycinu po podání nárazové dávky 35 mg/kg a dávky udržovací 35 mg/kg/24 hod. Simulace vlivu funkce ledvin hodnocené podle Cl_{kr} na plazmatickou koncentraci vankomycinu (červeně vyznačena situace z obr. 2b).



Zvýšená hodnota Cl_{kr} (> 130 ml/min) bývá u hyperkinetických stavů. Vede k rychlému vyloučení vankomycinu, je rizikovým faktorem pro selhání antibiotické léčby. Snížená hodnota Cl_{kr} (< 60 ml/min) je známkou renální dysfunkce a rizikovým faktorem pro toxicitu. Udržovací dávkování je nutno individuálně korigovat. Závěr: dávku udržovací predikuje Cl_{kr} .

5.2.3 Bayesiánský přístup

Poskytuje výhody populační metody (*a priori*) kombinované se současnou kinetickou informací získanou od pacienta (*a posteriori*), např. MM-USCPACK (Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA). Tyto programy mohou vypočítat dávkování na základě jedné plazmatické koncentrace a predikují i relevantní počáteční dávku před dosažením relativně ustáleného stavu. Tím získávají čas zejména pro pacienty v kritickém stavu. Odhadují nejpřesněji individuální dávkování, ale vyžadují spolupráci klinického farmakologa/farmaceuta. Také demografické informace o pacientovi společně s funkční charakteristikou musí být spolehlivé a přesné. Pokud se využívají pro individuální dávkování, je třeba se ujistit, že se program řídí příslušnými cílovými parametry.

Recentní práce ostravského pracoviště klinické farmakologie [34] vychází ze stejného principu. K predikci dávkování vankomycinu doporučuje farmakokinetický program MW-Pharm (verze 3,30, ev. vyšší), který je českými odbornými pracovišti pro účely TDM relativně často užíván. Ve shodě s moderními poznatky autoři vypracovali návrh terapeutického monitorování vankomycinu a individuální úpravu dávkování včetně základních metodických pokynů. Ukázky výstupu, který poskytuje software, jsou toho názorovým dokladem.

Závěr

Co víme o účinku/toxicitě vankomycinu

Je dokázána přímá korelace mezi dávkou a účinkem terapeutickým i toxickým (nefrotoxicitou). Vztah mezi dávkou a baktericidním účinkem nejlépe vyjadřuje model AUC/MIC – vyjadřující expozici vankomycinu. Expozice vankomycinu dobře koreluje s dalším individuálním údajem – s C_{min} .

Optimální účinnost antibiotické léčby je predikována hodnotou C_{min} 15–20 mg/l při intermitentním podání a plazmatickou koncentrací v relativně rovnovážném stavu („plateau fáze“) 20–25 mg/l při kontinuálním podání.

Kontinuální infuze je stejně účinná jako podávání intermitentní, výhodou kontinuální infuze je rychlejší dosažení žádané plazmatické koncentrace a nižší nefrotoxicita.

Co potřebuje praxe od medicínského bádání v rámci novelizace závěrů, které poskytuje Konsensus 2009?

V první řadě potřebuje randomizovanou, multicentrickou klinickou studii pro reanalýzu cílových plazmatických koncentrací a validaci dávkovacího režimu. Vyvinout program „kalkulátor“, který by sloužil individuálnímu odhadu rychlosti podávání vankomycinu včetně volby intermitentního nebo kontinuálního způsobu a rizik toxicity (pravděpodobně odstupňovaný podle závažnosti vlivu kovariát). **Kalkulátor** by pracoval se vstupními informacemi o pacientovi, které jsou běžně dostupné.

V dalším kroku je třeba analyzovat a popsat zásady, jak si počínal při závažné infekci s bakteriemi u stavů s potenciálním vysokým rizikem (stáří, diabetes). Provést komplexní reanalýzu na téma incidence letality, význam nežádoucích účinků a toxicity. Analyzovat rizika vývoje rezistence stafylokokové flóry a také, jak zjistit a eliminovat stafylokoky v biofilmech. Nároky jsou vysoké a netřeba zdůrazňovat, že vyžadují multicentrickou organizaci prospektivní studie a mezioborovou spolupráci.

Autorka děkuje IGA MZ za podporu této práce v rámci projektu NT 14089-3/2013.

Literatura

- Rybak MJ, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr R, Craig W. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:82–98.
- Chambers HF. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. Vancomycin. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. Eleventh ed. Brunton LL, Lazo JS and Parker KL editors, McGRAW-HILL, Medical Publishing Division, 2007, Chapter 46, pp. 1173–1202.
- Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int.* 2010;77(9): 760–764.
- Shimamoto Y, Fukuda T, Tominari S, et al. Decreased vancomycin clearance in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pathol.* 2013; 69:449–457.
- Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(2):95–101.
- Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(1):17–24.

7. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243–1255.
8. Vandecasteele SJ, De Vriese AS, Tacconelli E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(4):743–748.
9. Garnier F, Chaimier D, Walsh T, et al. 1-year surveillance study of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* strains in a French hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(1):146–149.
10. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis. *Semin Dial*. 2011;24(1):50–55.
11. Blot S, Kourenti D, Akova M, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014; 18(3):1–11.
11. Llopis-Salvia PNV, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31(5):447–454.
12. Kaška M, Martinková J, Havel E, et al. Personalizovaná antibiotická terapie na chirurgické jednotce intenzivní péče – přehled současných znalostí a výsledky observační kinetické studie. *Rozhl Chir*. 2014;93(9):456–462.
13. Balik M, Sedivy J, Waldauf P, et al. Can bioimpedance determine the volume of distribution of antibiotics in sepsis? *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(3):345–350.
14. Imaura M, Yokoyama H, Kohyama T, et al. Prediction of distribution volume of vancomycin in critically ill patients using extravascular lung water and pulmonary vascular permeability indices. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(11):814–820.
15. Kiang TKL, Schmitt V, Ensom MHH, Chua B, Hafeli UO. Therapeutic drug monitoring in interstitial fluid. A feasibility study using a comprehensive panel of drugs. *J Pharm Sci*. 2012;101:4642–4652.
16. Hafeli UO, Ensom MH, Kiang TK, et al. Comparison of vancomycin concentration in blood and interstitial fluid: a possible model for less invasive therapeutic drug monitoring. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49:2123–2125.
17. Avent ML, Vaska VL, Rogers BA, et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach. *Intern Med J*. 2013;43(2):110–119.
18. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840–851.
19. Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The Relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother*. 2012;46(11):1477–1483.
20. Suzuki Y, Kawasaki K, Sato Y, et al. Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chemotherapy*. 2012;58(4):308–312.
21. Brown J, Brown K, Forrest A. Vancomycin AUC₂₄/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(2):634–638.
22. Holmes ME, Turnidge JDWJ, Robinson JO, et al. Vancomycin AUC/MIC Ratio and 30-Day Mortality in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(4):1654–1663.
23. Di Mondi VP, Rafferty K. Review of continuous-infusion vancomycin. *Ann Pharmacother*. 2013;47:219–227.
24. Hutschala D, Kinzner C, Skhirdladze K, et al. Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac surgery: continuous versus intermittent infusion. *Anesthesiology*. 2009;111(2):356–365.
25. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(9):2460–2467.
26. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2527–2536.
27. Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(4):351–357.
28. Spapen HD, Janssen van Doorn K, Diltor M, et al. Retrospective evaluation of possible renal toxicity associated with continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):26.
29. Saugel B, Nowack MC, Hapfelmeier A, et al. Continuous intravenous administration of vancomycin in medical intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2013; 28(1):9–13.
30. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, et al. Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(6):2704–2709.
31. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, De Vriese AS. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15–20 microg/mL in persons undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):124–129.
32. Reynolds DC, Waite LH, Alexander DP, De Ryke CA. Performance of a vancomycin dosage regimen developer for obese patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2012; 69(11):944–950.
33. Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity. *Clin Ther*. 2014;36(7):1098–1101.
34. Kacňová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování vankomycinu v rutinní klinické praxi. *Vnitř Lék*. 2014; 60(10):846–851.

Kdy indikovat empirickou antibiotickou léčbu u akutní komunitní gastroenterokolitidy suspektní bakteriální etiologie?

P. POLÁK^{1,2}, Z. BORTLÍČEK^{1,3}, M. VRBA⁴, J. JURÁNKOVÁ^{4,5},
M. FREIBERGEROVÁ², P. HUSA^{1,2}

¹Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno; ²Klinika infekčních chorob, FN Brno;

³Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita Brno; ⁴Oddělení klinické mikrobiologie, FN Brno;

⁵Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

SOUHRN

Polák P., Bortlíček Z., Vrba M., Juránková J., Freibergarová M., Husa P.: **Kdy indikovat empirickou antibiotickou léčbu u akutní komunitní gastroenterokolitidy suspektní bakteriální etiologie?**

Cíl práce: Popsat základní charakteristiky dospělých pacientů s akutní komunitní salmonelózou či kampylobakteriózou. Dle výsledků analýzy aktualizovat diagnosticko-terapeutické algoritmy.

Materiál a metody: Sběr dat probíhal retrospektivně v období od 1. 1. 2011 do 31. 12. 2013. Dle charakteristik při přijetí do nemocnice byli pacienti zařazeni do dvou skupin: skupina riziková se systémovými příznaky splňující alespoň dvě kritéria syndromu systémové zánětlivé odpovědi a pacienti s elevací prokalcitoninu v séru (nad 0,5 ng/ml). Onemocnění u ostatních pacientů bylo hodnoceno jako prostá intestinální forma. Pacienti s komunitní postantibiotickou kolitidou byli ze studie vyřazeni. Data byla statisticky zpracována.

Výsledky: Doba trvání příznaků méně než 3 dny před přijetím do nemocnice a jednotlivě i následující faktory (z nichž některé jsou současně i součástí klasifikace SIRS) korelovaly statisticky významně s rizikovou formou onemocnění, a to i po adjustaci na věk: tělesná teplota nad 38 °C, počet leukocytů v periferní krvi nad 12 × 10⁹/l, neutrofilie nad 9 × 10⁹/l a hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) nad 150 mg/l. Riziková forma onemocnění dle stanovených kritérií vyskytla u 60 z nich (18,7 %). Průměrný počet leukocytů v celém souboru byl 9,4 × 10⁹/l; medián 8,4 (1,7–89,0). V 194 případech (60,4 %) byl počet leukocytů při přijetí do nemocnice v referenčním rozmezí. Průměrná hodnota CRP byla 92,9 mg/l; medián 77,0 (1,0–342,0). Zvýšená hodnota prokalcitoninu byla pozorována u 21 osob, vyšetření nebylo rutinně prováděno. Pozitivní hemokultivační vyšetření bylo pouze ve 2 případech – vždy se jednalo o salmonely; vyšetření nebylo rutinně prováděno. V celém souboru se vyskytlo 34 jedinců s dokumentovanou poruchou imunitního systému (10,6 %), riziková forma salmonelózy či kampylobakteriózy se vyskytla pouze u 11 z nich (3,4 %). Antibiotiky bylo v celém souboru léčeno celkem 306 jedinců (95,3 %); průměrná doba antibiotické léčby byla 8,7 dne, medián 7 dnů (maximální délka léčby 31 dnů).

Závěry: Indikace antibiotik u salmonelózy/kampylobakteriózy by neměla být založena pouze na zvýšené hodnotě CRP, ale na komplexním zhodnocení trvání onemocnění, individuálních rizik u daného nemocného a dynamiky parametrů zánětu. Hemokultivační vyšetření by mělo být prováděno častěji.

Klíčová slova: komunitní průjem, salmonelóza, kampylobakterióza, antibiotická léčba, rezistence k antibiotikům

SUMMARY

Polák P., Bortlíček Z., Vrba M., Juránková J., Freibergarová M., Husa P.: **When should empirical antibiotic therapy be indicated in acute community-onset diarrhea of suspected bacterial etiology**

Background: The aims of this study were to describe the basic parameters of adult patients with acute community-onset salmonellosis or campylobacteriosis responsible for more than 90 % of all cases of community-onset diarrhea in the Czech Republic, and, according to the results of this analysis, to update the diagnostic and therapeutic algorithms.

Materials and methods: The data were collected retrospectively between January 1, 2011 and December 31, 2013. Patients with systemic signs of infection having at least 2 signs of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or with elevated serum procalcitonin levels (more than 0.5 ng/ml) were classified as being at risk for the invasive form of the disease. The remaining patients were classified as having the simple intestinal form of the disease. Patients with community-onset post-antibiotic diarrhea were excluded. The data were statistically processed.

Results: The following clinical factors were statistically significantly correlated with the high-risk form of the disease: duration of illness of less than 3 days before admission and any of the following (some of them are part of the SIRS classification), even after being adjusted for age: body temperature above 38 °C, peripheral blood white cell count (WBC) above 12 × 10⁹/L, neutrophil count above 9 × 10⁹/L and CRP level above 150 mg/L. The risk form of the disease occurred in 60 cases (18.7 %). The mean WBC was 9.4 × 10⁹/l (median, 8.4; range, 1.7–89.0). The WBC within the normal range was seen in 194 cases (60.4 %). The mean CRP level was 92.9 mg/l (median, 77.0; range, 1.0–342.0). An elevated procalcitonin level was seen in 21 patients; the marker was not routinely measured. Positive blood culture results were obtained in 2 persons with salmonellosis; the examination was not routinely performed. There were 34 patients (10.6 %) with documented immune system dysfunction; the risk form of salmonellosis or campylobacteriosis was seen in only 11 of them (3.4 %). A total of 306 patients (95.3 %) were treated with antibiotics; the mean duration of antibiotic therapy was 8.7 days (median, 7; range, 2–31).

Conclusions: Antibiotic treatment in salmonellosis/campylobacteriosis should not be indicated only due to elevated CRP levels but rather after comprehensive evaluation of the duration of symptoms, individual risk factors and dynamic changes in markers of inflammation. Blood culture tests should be carried out more frequently.

Keywords: community-onset diarrhea, salmonellosis, campylobacteriosis, antibiotic treatment, antibiotic resistance

Klin mikrobiol inf lék 2015; 21(1):24–28

Adresa: MUDr. Pavel Polák, Ph. D., KICH FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: pavel.polak@fnbrno.cz

Došlo do redakce: 5. 1. 2015

Přijato k tisku: 17. 4. 2015

Úvod

Salmonely a kampylobaktery jsou v České republice dlouhodobě příčinou více než 90 % všech komunitních bakteriálních průjmů. Výrazně méně často se vyskytuje yersinióza a listerióza, nákaza způsobená patogenními kmeny *Escherichia coli* a dosud naprosto raritně komunitní kolitida způsobená *Clostridium difficile* bez předchozího užívání antibiotik [1]. Klinická manifestace salmonelózy i kampylobakterií může být omezena pouze na zažívací trakt (neinvazivní, intestinální forma) anebo je onemocněním komplikováno průnikem (invazí) bakterií do sterilních tkání makroorganismu (sepsis, tvorba abscesů, peritonitida, osteomyelitida, endokarditida ad.) [2–7]. K rozvoji invazivní formy onemocnění jsou disponováni především jedinci s porušenou funkcí intestinální epiteliální bariéry, s porušenými funkcemi imunitního systému a pacienti s přítomností cizorodého materiálu v organismu [3–7].

Celosvětově je dokumentován prudký nárůst rezistence salmonel i kampylobakterů k antibiotikům [8–11]. Proto by měla být antibiotická terapie indikována pouze u jedinců s vysokým rizikem invazivního onemocnění anebo u pacientů se sepsí či s ložiskovými komplikacemi [2,12,14,15]. Z metaanalýzy studií zabývajících se salmonelózou v Cochraneově databázi vyplývá, že použití antibiotik nezkrátí dobu trvání průjmů a nevede ani ke kratší době tzv. nosičství v rekonvalescenci [13]. Enterorhagie ani tenesmy samy o sobě rovněž nepředstavují indikaci antibiotické léčby [16]. Ačkoli se jedná o velmi častá onemocnění, je situace v praxi komplikovaná i pro zkušeného klinika. Výsledky kulturačního vyšetření stolice na obligátní intestinální patogeny jsou k dispozici teprve v odstavu 48–72 hodin. Během tohoto intervalu probíhá léčba ryze empiricky, což klade vysoké nároky na ošetřujícího lékaře.

Předkládaná práce si klade za cíl souhrnně popsat základní charakteristiky souboru dospělých pacientů léčených pro salmonelózu a kampylobakterií na Klinice infekčních chorob (KICH) Fakultní nemocnice (FN) Brno, rozlišit mezi rizikovou a neinvazivní formou onemocnění v období do získání mikrobiologických výsledků a identifikovat indikační kritéria pro empirickou antibiotickou léčbu akutních komunitních průjmů bakteriální etiologie.

Materiál a metody

Dospělí pacienti (na KICH nejsou léčeny děti) hospitalizovaní pro salmonelózu/kampylobakterií v období od

1. 1. 2011 do 31. 12. 2013 byli rozděleni do dvou podskupin dle průběhu onemocnění:

- 1) pacienti s neinvazivní formou infekce;
- 2) pacienti s rizikovou formou infekce.

Do skupiny s rizikovou formou infekce byli zařazeni pacienti s elevací prokalcitoninu v séru (nad 0,5 ng/ml) a pacienti splňující alespoň dvě kritéria syndromu systémové zánětlivé odpovědi (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS): počet leukocytů v periferní krvi pod $4 \times 10^9/l$ nebo nad $12 \times 10^9/l$, tachykardie (nad 100/min), tachypnoe (nad 20/min), tělesná teplota nad 38 °C nebo pod 36 °C. Byly studovány a vyhodnoceny základní demografické a laboratorní parametry.

Statistická metodika

Kategoriální proměnné jsou prezentovány pomocí četností výskytu jednotlivých kategorií a příslušným procentuálním zastoupením. Spojité proměnné jsou sumarizovány pomocí popisné statistiky, konkrétně průměru, mediánu, minima a maxima.

Pro zhodnocení souvislosti mezi vstupními charakteristikami pacientů a formy onemocnění bylo spočítáno Odds ratio (OR; poměr šancí), které kvantifikuje šanci na výskyt rizikové formy onemocnění vůči referenční kategorii. Výpočet OR je doplněn 95% intervalem spolehlivosti a příslušnou *p*-hodnotou. Vzhledem ke statisticky významnému rozdílu ve věku mezi pacienty s různou formou onemocnění byly výsledné hodnoty OR adjustovány na věk pacienta při přijetí, pro zjištění vlivu hodnoceného parametru na průběh onemocnění po zohlednění rozdílného věku při přijetí.

Výsledky

Počty pacientů hospitalizovaných v jednotlivých letech s danou formou onemocnění jsou prezentovány v *tabulce 1*. Statistické vyhodnocení potenciálních prediktivních faktorů rizikové formy onemocnění je shrnuto v *tabulce 2*.

Ze sledovaných anamnestických faktorů s rozvojem rizikové formy salmonelózy/kampylobakterií statisticky významně koreluje imunosuprese jakékoli etiologie a dlouhodobé užívání opioidů. Z klinických charakteristik pak s rizikovou formou onemocnění koreluje doba trvání příznaků méně než 3 dny a jednotlivě i následující faktory (z nichž některé jsou současně i součástí klasifikace SIRS): tělesná teplota nad 38 °C, počet leukocytů v periferní krvi

Tabulka 1
Přehled výskytu jednotlivých forem onemocnění ve studovaném období

Rok hospitalizace n (%)	Riziková forma – salmonely (n = 136)	Neinvazivní forma – salmonely (n = 125)	Riziková forma – kampylobaktery (n = 24)	Neinvazivní forma – kampylobaktery (n = 136)	Celkem
2011	12 (26,1)	34 (73,9)	3 (5,7)	50 (94,3)	99 (100)
2012	13 (24,5)	40 (75,5)	12 (20,3)	47 (79,7)	112 (100)
2013	11 (17,7)	51 (82,3)	9 (18,8)	39 (81,3)	110 (100)
Celkem	36 (22,4)	125 (77,6)	24 (15,0)	136 (85,0)	321 (100)

nad $12 \times 10^9/l$, neutrofilie nad $9 \times 10^9/l$ a hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) nad 150 mg/l. Retence dusíkatých katabolitů v séru (urea nad 12 mmol/l a kreatinin nad 250 μ mol/l) statisticky významně koreluje s výskytem rizikové formy onemocnění až po adjustaci na věk. S rozvojem rizikové formy onemocnění nebyla prokázána signifikantní souvislost přítomnosti rizikových kardiovaskulárních faktorů (arteriální hypertenze, ischemické choroby srdeční, diabetu mellitu 2. typu, stavu po cévní mozkové příhodě, kouření cigaret), chronické renální insuficience, nádorového onemocnění v anamnéze, malnutrice/imobility a užívání inhibitorů cyklooxygenázy (nesteroidní antiflogistika, kyselina acetylsalicylová) anebo pohlaví. V případě akutního renálního selhání s nutností akutní hemodialýzy se však vždy jednalo o pacienty se salmonelózou.

Z celkového počtu 321 pacientů se riziková forma onemocnění dle stanovených kritérií vyskytla u 60 z nich (18,7 %). Průměrný počet leukocytů v celém souboru byl $9,4 \times 10^9/l$; medián 8,4 (1,7–89,0). V 194 případech (60,4 %) byl počet leukocytů při přijetí do nemocnice v referenčním rozmezí. Průměrný počet neutrofilů v celém souboru byl $7,4 \times 10^9/l$; medián 6,6 (1,1–22,8). Průměrná hodnota CRP byla 92,9 mg/l; medián 77 (1–342). Zvýšená hodnota prokalcitoninu v séru byla pozorována u 21 jedinců v souboru (6,5 %), s průměrnou hodnotou 15,5 ng/ml a mediánem 0,84 ng/ml (rozptyl 0,51–159,9).

V celém souboru se vyskytlo 34 jedinců s dokumentovanou poruchou imunitního systému (10,6 %), z toho 23 jedinců užívalo imunopresiva, cytostatika nebo perorální kortikoidy; ojediněle byly pozorovány hematologické malignity, imunitní pancypopenie s nutností nitrožilní substituce imunoglobulinů, dva pacienti byli po splenektomii a dva měli funkční hyposplenismus. Riziková forma salmonelózy či kampylobakteriémie se vyskytla u 11 z nich (32,4 %).

Antibiotiky bylo v celém souboru léčeno celkem 306 jedinců (95,3 %); průměrná doba antibiotické léčby byla 8,7 dne, medián 7 dnů (2–31). Podrobný rozbor použitých antibiotik je součástí jiné publikace autorů, nejčastěji se jednalo o cefalosporiny III. generace, cotrimoxazol, metronidazol a roxithromycin.

V podskupině rizikové formy salmonelózy bylo antibiotiky léčeno 97,2 % pacientů s průměrnou dobou léčby 10,0 dne; přitom ve 44,4 % případů byl počet leukocytů v normě a medián hodnoty CRP dosahoval 157,7 mg/l (5,7–330,6).

V podskupině intestinální formy salmonelózy bylo antibiotiky léčeno 92,8 % pacientů s průměrnou dobou terapie 8,1 dne; přičemž v 79,2 % byl počet leukocytů v normě a medián hodnoty CRP dosahoval 71,9 mg/l (1,0–342,0).

V podskupině rizikové formy kampylobakteriémie bylo antibiotiky léčeno 100 % pacientů s průměrnou dobou léčby 9,3 dne; počet leukocytů v referenčním rozmezí byl pozorován v 16,7 % těchto případů a medián hodnoty CRP dosahoval 85,0 mg/l (19,0–266,2). V podskupině intestinální formy kampylobakteriémie bylo antibiotiky léčeno 96,3 % pacientů s průměrnou dobou terapie 8,8 dne; přičemž v 57,4 % případů byl pozorován normální počet leukocytů a medián hodnoty CRP dosahoval 67,1 mg/l (1,0–264,3).

Na základě získaných údajů v provedené studii se pravděpodobnost rozvoje syndromu systémové zánětlivé odpovědi u salmonelózy/kampylobakteriémie pohybuje mezi 1 : 5 až 1 : 6. Pravděpodobnost rozvoje rizikové formy onemocnění u pacienta s porušenými funkcemi imunitního systému je v prezentované studii přibližně 1 : 3 (zastoupení těchto pacientů bylo v analyzovaném souboru minoritní).

Diskuze

Z provedené analýzy vyplývá, že indikace empirické antibiotické léčby u komunitního průjmového onemocnění bez předchozí antibiotické léčby (čili s minimální pravděpodobností kolitidy způsobené *Clostridium difficile*) je velmi problematická. V literárních přehledech je udáván výskyt invazivní formy onemocnění, tzn. bakteriémie či extraintestinálních fokusů v 1–3 % salmonelových či kampylobakterových nákaz – pravděpodobnost této formy onemocnění je tedy velmi nízká. Lékař v klinické praxi by měl indikovat antibiotickou léčbu komunitního průjmovitého onemocnění suspektní bakteriální etiologie až po komplexním zhodnocení anamnézy, klinického stavu, laboratorních parametrů a potenciálních rizik (dysmikrobie, indukce bakteriální rezistence k antibiotikům). Z anamnestických faktorů jsou významné především faktory o porušené funkci imunitního systému (hyposplenismus či asplenie; nádorové onemocnění; autoimunitní onemocnění; nákaza lidským virem imunitní nedostatečnosti – HIV; porucha střevní epitelální bariéry a další) a léčba imunopresivy, kortikosteroidy, cytostatiky nebo chemoterapií. Klinický stav pacienta je v akutní fázi onemocnění často dramatický: Pacient je

schvácený, pravidlem jsou tenesmy, může být přítomna enterorhagie. Přítomnost enterorhagie či tenesmů nicméně nepředstavuje indikaci k zahájení antibiotické léčby. Enterorhagie je projevem závažnějšího postižení střevní sliznice zánětem, sama o sobě však není příznakem invazivní formy onemocnění. Tenesmy jsou klinickým projevem spasmů hladké svaloviny trávicí trubice, na čemž se zčásti jistě podílí i kapilární hypoperfúze (u části pacientů dochází k rychlému odeznění tenesmů po adekvátní substituci intravaskulárního objemu). Přítomnost tachykardie a tachypnoe je zčásti podmíněna dehydratací a stresovou situací, proto by bylo chybné tyto klinické charakteristiky hodnotit izolovaně jako samostatný projev syndromu systémové zánětlivé odpovědi. Zvláštní pozornost je třeba věnovat tělesné teplotě, ovšem s vědomím, že antibiotikum není antipyretikum. Zvýšená tělesná teplota patří do klinického obrazu i neinvazivní formy salmonelózy či kampylobakterií. Jistý podíl na zvýšené tělesné teplotě může mít i pokročilý stupeň extracelulární dehydratace. Jednou ze základních nespecifických a nejrychlejších odpovědí na stresové podněty je u savců včetně člověka uvolnění leukocytů do periferní krve (leukocytóza) s neutrofilii [17]. Tento jev nastává i při akutní gastroenteritidě. Z vlastní zkušenosti mohou autoři doložit, že prostá enterotoxikóza (klinicky nezřídka dramatická) bývá pravidelně doprovázena výrazným vzestupem počtu leukocytů v periferní krvi s posunem doleva. Po parenterální rehydrataci pak dochází k rychlému odeznění

gastrointestinální symptomatologie a k úpravě počtu leukocytů do referenčního rozmezí během několika málo hodin. Obdobnou dynamiku někdy vykazuje počet leukocytů i při bakteriálních nákazách zažívacího traktu. Na základě těchto pozorování lze tvrdit následující: Leukocytóza s posunem doleva první den onemocnění není ještě plně vypovídající stran syndromu systémové zánětlivé odpovědi; naopak normální počet leukocytů v periferní krvi po několika dnech trvání onemocnění je jev velmi příznivý a odráží odeznění stresového podnětu. Přetrvávající leukocytóza i po několika dnech onemocnění naopak vyžaduje zvýšenou pozornost a svědčí pro pokračující zánětlivé onemocnění. Tato pozorování korelují s pracemi thajských autorů zabývajících se možnostmi empirické antibiotické léčby komunitních průjmů [18,19]. Stejnou pozornost je třeba věnovat i hodnocení zvýšené hodnoty C-reaktivního proteinu. Jedná se o bílkovinu akutní fáze produkovanou hepatocyty. Doba syntézy CRP je asi 16 hodin. Při několikahodinovém trvání onemocnění nebude tedy hodnota CRP vypovídající, protože ještě nemusela dosáhnout svého vrcholu. Naopak po několika dnech onemocnění je nutno počítat i s výrazně zvýšenými hodnotami CRP (dostatečně dlouhá doba pro jeho syntézu při trvajícím stimulu = zánětu), což je součástí patofyziologie zánětlivého procesu, a to i v případech, že se jedná pouze o zánětlivé postižení střevní sliznice (neinvazivní, intestinální formu onemocnění). Velká část studovaného souboru měla při přijetí do nemocnice počet leukocytů v periferní krvi v refe-

Tabulka 2
Porovnání vstupních charakteristik dle formy onemocnění

Charakteristika	Riziková kategorie	Neinvazivní forma n (%)	Riziková forma n (%)	Odds ratio (95% CI) p-hodnota - neadjustované	Odds ratio (95% CI) p-hodnota - po adjustaci na věk
Imunosuprese	Ano	23 (67,6)	11 (32,4)	2,32 (1,06–5,08) p = 0,035	2,87 (1,28–6,45) p = 0,011
Opioidy	Ano	3 (33,3)	6 (66,7)	9,56 (2,32–39,40) p = 0,002	13,54 (3,15–58,25) p < 0,001
Trvání před hospitalizací	≤ 3 dny	149 (77,2)	44 (22,8)	2,19 (1,14–4,21) p = 0,018	1,91 (0,98–3,72) p = 0,056
Teplota [°C]	> 38 °C	19 (44,2)	24 (55,8)	7,77 (3,76–16,06) p < 0,001	7,09 (3,4–14,81) p < 0,001
Leukocyty [× 10 ⁹ /l]	> 12 × 10 ⁹ /l	33 (62,3)	20 (37,7)	3,55 (1,84–6,85) p < 0,001	3,42 (1,75–6,68) p < 0,001
Neutrofily [× 10 ⁹ /l]	> 9 × 10 ⁹ /l	37 (58,7)	26 (41,3)	4,92 (2,48–9,77) p < 0,001	4,64 (2,32–9,3) p < 0,001
CRP [mg/l]	> 150 mg/l	42 (65,6)	22 (34,4)	3,05 (1,63–5,72) p < 0,001	2,73 (1,44–5,17) p = 0,002
Urea [mmol/l]	> 12 mmol/l	38 (74,5)	13 (25,5)	1,60 (0,79–3,25) p = 0,190	2,34 (1,09–5,03) p = 0,030
Kreatinin [μmol/l]	> 250 μmol/l	19 (67,9)	9 (32,1)	2,28 (0,97–5,34) p = 0,058	3,18 (1,30–7,80) p = 0,011

renčním rozmezí. V jednotlivých podskupinách (riziková versus intestinální) onemocnění byly výrazně zvýšeny hodnoty CRP. Z těchto údajů lze usuzovat, že indikace antibiotické léčby se často z velké části opírala o klinický stav při přijetí k hospitalizaci a především o vstupní hodnoty CRP. Vzhledem k vysokému procentu pacientů léčených antibiotiky (> 90 % jedinců v souboru) se nelze vyjádřit k otázce, jak by intestinální formy daných onemocnění probíhaly bez použití antibiotik.

Na základě údajů získaných touto analýzou došlo na KICH ke změně diagnosticko-terapeutických algoritmů. Empirická antibiotická léčba akutní komunitní gastroenterokolitidy suspektní bakteriální etiologie (s výjimkou suspektní klostridiové kolitidy) je nyní vyhrazena pouze pro pacienty splňující kritéria SIRS a/nebo pro pacienty s vysokým rizikem invazivní formy onemocnění. U ostatních pacientů se léčba zahajuje intenzivní parenterální rehydratací s pravidelnou kontrolou klinického stavu a v případě pochybností i s časnou kontrolou dynamiky parametrů zánetu v odstupu 6–12 hodin s následným přehodnocením situace. V případě zahájení empirické antibiotické léčby a následném průkazu neinvazivní formy salmonelózy či kampilobakteriázy je dbáno na časnou deeskalaci (ukončení) této léčby. Je pravděpodobné, že při zvýšené pozornosti věnované rozhodování o empirické antibiotické léčbě komunitních průjmových onemocnění v našem regionu bude možno ještě snížit procento antibiotiky léčených pacientů.

Autoři jsou si vědomi limitací vyplývajících z použitého rozdělení na rizikové a neinvazivní formy onemocnění pouze pomocí klasifikace SIRS a/nebo zvýšenou hodnotou prokalcitoninu v séru. V literatuře se za invazivní formu salmonelózy či kampilobakteriázy považuje prokázaná bakteriémie či průnik patogenů do vnitřních orgánů a vyskytuje se asi u 1–3 % všech případů [4]. Cílem této práce bylo zaměřit se na kritické období prvních 48–72 hodin od přijetí pacienta do nemocnice do doby, než jsou k dispozici výsledky mikrobiologických kultivací. Tento časový interval není dostatečně zpracován v soudobé české ani zahraniční literatuře. Použité rozdělení může přesto pomoci k uvážlivější preskripci antibiotik u akutní komunitní gastroenteritidy.

Závěr

V každodenní klinické praxi je správná indikace empirické antibiotické léčby značně obtížná a vyžaduje jistotu zkušenost. S ohledem na populační důsledky indukce bakteriál-

ní rezistence k antibiotikům a na individuální rizika vyplývající z intestinální dysmikrobie je zapotřebí každodenně kriticky přehodnocovat indikaci antibiotické léčby.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

1. Available from: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2003-2012-absolute>.
2. Beneš J. Infekční lékařství. 1 vyd. Praha: Grada; 2009:235–244.
3. Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, et al. Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. *Lancet*. 2012;379(9835):2489–2499.
4. Gordon MA. Invasive nontyphoidal Salmonella disease: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(5):484–489.
5. Hsu RB, Tsay YG, Chen RJ, et al. Risk factors for primary bacteremia and endovascular infection in patients without acquired immunodeficiency syndrome who have nontyphoid salmonellosis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(7):829–834.
6. Laupland KB, Schönheyder HC, Kennedy KJ, et al. Salmonella enterica bacteraemia: a multi-national population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2010;10(95):1–6.
7. Gazonne L, Legrand P, Renaud B, et al. Campylobacter fetus bloodstream infection: risk factors and clinical features. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(3):185–189.
8. Bardoň J, Kolář M, Čekanová L, et al. Prevalence of Campylobacter jejuni and its Resistance to Antibiotics in Poultry in the Czech Republic. *Zoonoses and Public Health*. 2009;56:111–116.
9. Zemličková H, Dědičová D, Jakubů V, et al. Antibiotická rezistence u netyfových sérovarů Salmonella spp. v České republice. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2013;62(2):43–49.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report – reporting on 2011 surveillance data and 2012 intelligence data. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf>
11. Available from: <http://www.cdc.gov/narms/pdf/2011-annual-report-narms-508c.pdf>
12. Sánchez-Vargas FM, Abu-El-Hajja MA, Gómez-Duarte OG. Salmonella infections: an update on epidemiology, management, and prevention. *Travel Med Infect Dis*. 2011;9(6):263–277.
13. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD001167.
14. Chen PL, Chang CM, Wu CJ, et al. Extraintestinal focal infections in adults with nontyphoid Salmonella bacteraemia: predisposing factors and clinical outcome. *J Intern Med*. 2007;261(1):91–100.
15. Epps SV, Harvey RB, Hume ME, et al. Foodborne campylobacter: infections, metabolism, pathogenesis and reservoirs. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):6292–6304.
16. Gazonne L, Legrand P, Renaud B, et al. Campylobacter fetus bloodstream infection: risk factors and clinical features. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(3):185–189.
17. Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(3):279–288.
18. Lee CN, Chen CJ, Tang KS, et al. Avoidance of antibiotic administration to Campylobacter enterocolitis mimicking severe salmonellosis by clinical and laboratory features. *J Trop Pediatr*. 2015;61(1):25–31.
19. Tribble DR, Baqar S, Pang LW, et al. Diagnostic approach to acute diarrheal illness in a military population on training exercises in Thailand, a region of campylobacter hyperendemicity. *J Clin Microbiol*. 2008;46(4):1418–1425.

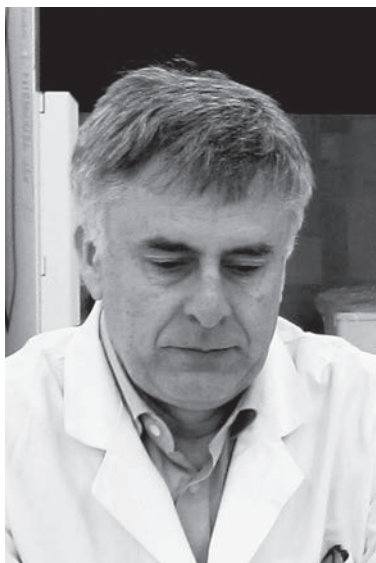
Významné životní jubileum doc. MVDr. J. Bardoň, Ph.D., MBA

Milé kolegyně a milí kolegové, vážení čtenáři,

Často a opakovaně se říká i píše, že čas plyne jako voda. A tak se stalo, že v prosinci roku 2014 oslavil 50. narozeniny doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA, zástupce šéfredaktora našeho časopisu „Klinická mikrobiologie a infekční lékařství“, zapálený mikrobiolog a vzácný přítel řady z nás. Rád bych využil této příležitosti a popřál doc. Bardoňovi k jeho životnímu jubileu vše nejlepší, hodně zdraví, štěstí, pracovních úspěchů a životního elánu.

Dovolte mi, abych krátce rekapituloval jeho profesní dráhu. Doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA, se narodil dne 26. 12. 1964 v Zábřehu na Moravě. Gymnázium absolvoval v Třinci a v letech 1983–1988 studoval Vysokou školu veterinární v Brně, studijní obor Všeobecné veterinární lékařství. V roce 1995 získal první atestaci na Veterinární a farmaceutické univerzitě v Brně a o tři roky později pak i druhou atestaci. V roce 2007 úspěšně absolvoval studium MBA.

Po skončení studií na Vysoké škole veterinární v Brně nastoupil na Státní veterinární ústav v Olomouci a zde pracuje doposud, od roku 1992 jako ředitel této instituce. Současně od roku 2002 pracuje na Ústavu mikrobiologie Lékařské fakulty UP v Olomouci (LF UP). Titul Ph.D. získal v roce 2001, v roce 2010 úspěšně absolvoval habilitační řízení na LF UP a s účinností od 1. listopadu 2010 byl jmenován docentem pro lékařskou mikrobiologii. Od srpna 2006 vede Národní referenční laboratoř pro kampylobaktery a toto téma patří k jeho oblíbeným, jak o tom svědčí celá řada kvalitních prací v českých i zahraničních časopisech, včetně uznávaných periodik s impakt faktorem.



Doc. Bardoň je uznávaným odborníkem v oblasti zoonóz a prezentoval celou řadu ústních i písemných sdělení na toto téma. Velmi významná je jeho vědecká činnost, v současné době je hlavním řešitelem dvou projektů IGA MZ ČR a spolupodílel se na řešení dalších 4 projektů IGA MZ ČR nebo NAZV. Publikoval celkem 64 prací, z toho 51 původních sdělení (22× v časopisech s impakt faktorem), je spoluautorem jedné monografie (vysokoškolská učebnice) a 2 skript. Počet citací podle WOS dosáhl čísla 120 bez autocitací a jeho H-index je 7. Je vhodné zdůraznit, že je velmi oblíbeným učitelem lékařské mikrobiologie na LF UP, jak o tom svědčí evaluace výuky studenty.

Nejen prací živ je člověk, a tak i doc. Bardoň má své koníčky, ke kterým patří jízda na kole a lyžování, turistika, a velmi rád si odpočine při manuální práci na chatě v Beskydech. Za svého koníčka však bezsporu považuje i mikrobiologii, a proto velmi často při pobytu na chatě přemýšlí například o dalších vědeckých projektech nebo článcích pro náš KMIL.

Milý Honzo, dovol, abych Ti jménem redakční rady poděkoval za skvělou a odpovědnou práci pro mikrobiologii, náš časopis a popřál do dalších let vše nejlepší.

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
šéfredaktor

Rozloučení s doc. MUDr. Milanem Duniewiczem, CSc.

Doc. MUDr. Milan Duniewicz, CSc., zemřel dne 18. 12. 2014 ve věku téměř 94 let. Byl významným odborníkem v oboru infekčního lékařství a mnoho let působil jako pedagog na infekční klinice Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy.

Doc. Duniewicz se narodil 20. 12. 1920 v Plzni. Své mládí prožil v Českých Budějovicích. Po promoci v roce 1951 na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze zahájil svoji lékařskou praxi na infekčním oddělení v Českých Budějovicích. Po náročných začátcích absolvoval základní vojenskou službu v Hradci Králové, kde onemocněl virovou hepatitidou, a zbytek vojenské služby odsloužil na infekční klinice prof. Ondráčka. Odtud přešel jako sekundář k profesoru Procházkovi na infekční kliniku na Bulovku a později se stal asistentem u prof. Kredby. Nástavbovou atestaci z přenosných nemocí složil v roce 1959 a po několika letech obhájil kandidátskou a habilitační práci.

V poválečném období se doc. Duniewicz zabýval zejména diagnostikou a terapií brucelózy. Tato nemoc byla tehdy u nás dosti rozšířená v chovech dobytka a často se přenesla na lidi, kteří s nemocnými zvířaty přicházeli do kontaktu. Eliminace brucelózy v českých zemích byla jedním z velkých úspěchů našeho zdravotnictví v 50. letech. Po vymýcení brucelózy se doc. Duniewicz věnoval problematice zánetů centrálního nervového systému. Zprvu svou pozornost obrátil ke klíšťové meningoencefalitidě a již v začátcích přípravy vakcinace proti této infekci spolupracoval na klinických studiích s prof. Kunzem z Vídně. Jako jeden z prvních zkoušel v léčbě hyperimunní globulin. Později se zaměřil na bakteriální meningitidy v celém věkovém rozpětí včetně novorozenců. Na infekční klinice na Bulovce dlouhá léta vedl



oddělení specializované na léčbu hnisavých meningitid. Zavedl léčbu megadávkami chloramfenikolu; tato terapie byla účinná a poměrně dobře snášena. V 70. a 80. letech, čili v době před nástupem cefalosporinů 3. generace, to byla optimální léčebná možnost. V této době ještě neexistovaly oborové jednotky intenzivní péče, nemocní byli ošetřováni na standardním oddělení, bez možnosti umělé plicní ventilace, kontinuálního komplexního monitorování a eliminačních technik. Doc. Duniewicz však disponoval skvěle vycvičeným týmem zkušených sester a s nimi dokázal dosáhnout téměř stejných léčebných výsledků, jako máme dnes, kdy naprostá většina nemocných s touto diagnózou leží na plně vybaveném oddělení intenzivní péče.

Doc. Duniewicz působil dlouhodobě jako vědecký sekretář Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP, v této funkci udržoval četné kontakty se zahraničními odbornými společnostmi.

Publikoval asi 120 vědeckých prací v domácím i zahraničním tisku, je autorem tří monografií a také kapitoly o brucelózách v německé pětisvazkové Brüsckeho Příručce vnitřních nemocí, vydané v Jeně v roce 1983. Jeho poslední významnou publikací je monografie Neuroinfekce, kterou vydal spolu s doc. Adamem v nakladatelství Maxdorf Jessenius v roce 1999.

Tímto výčtem odborných úspěchů a zásluh však nelze život doc. Duniewiczze dostatečně popsat. Měl totiž ještě mnohé další zájmy, především cestování, nevyhýbal se žádným radostem, které život nabízí, byl výborným společníkem, žil naplno. V této podobě zůstává zachován ve vzpomínkách všech, kdo ho znali.

Jiří Beneš, Hanuš Rozsypal

Obsah 20. ročníku

M. Kolář – úvodník	3
L. Hozáková, L. Rožnovský, H. Bílková Fránková: Felinóza – stále aktuální zoonóza	4
P. Polák, J. Juránková, P. Husa: Patofyziologie a patogenese salmonelové sepsy	11
P. Polák, A. Ševčíková, H. Štroblová, Z. Čermáková, P. Husa: Kazuistika oční komplikace leptospirózy	15
H. Zelená, R. Kumštarová, J. Škárek, M. Bojar, I. Mífek: Meningoencefalitidy způsobené virem Toscana u českých cestovatelů po návratu ze Středomoří	18
P. Lysková, V. Hubka, P. Navrátilová, M. Kolařík, M. Skořepová: Dva případy mykotické infekce nehtů s účastí <i>Cryptodoxyla hypophloia</i>	23
A. Chrdle: Normální lidský imunoglobulin by mohl nahradit nedostupné koňské sérum proti difterii	27
P. Pazdiora: Počty HIV/AIDS prudce rostou – problémy přibývají	29
O. Lochmann: K nedožitému devadesátinám prof. MUDr. Vladislava Potužníka, DrSc. – mé osobní vzpomínky	30
Obsah 19. ročníku	31
Rejstřík 19. ročníku	32
J. Bardoň: Úvodník	35
I. Kolářková, K. Házová, A. Skočková, R. Karpíšková: Výskyt shigatoxigenních kmenů <i>Escherichia coli</i> u prasat a skotu na jatkách v ČR v roce 2013	36
J. Beneš, J. Galský, S. Zaxharov, F. Stejskal: Pohotovostní zásoba život zachraňujících antiinfektiv	43
H. Ambrožová, O. Džupová, D. Smíšková, H. Roháčová: Familiární výskyt botulismu – kazuistika	40
P. Polák, J. Juránková, P. Husa: Kamylobakterióza	50
J. Beneš, P. Husa, O. Nyč, S. Polívková: Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané <i>Clostridium difficile</i>	56
J. Bardoň: Problematika bakteriálních zoonóz na 24 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases in Barcelona	67
J. Bardoň: Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., padesátiletý	68
L. Rožnovský: Úvodník	71
P. Mlynářčík, M. Kolář, M. Röderová: Nové technologie na testování citlivosti bakterií na antibiotika	72
P. Sedláček, P. Múdry, J. Horáková, P. Keslová, L. Šrámková, V. Chrenková, P. Hubáček, J. Štěrba: Doporučení antimykotické profylaxe, diagnostiky a léčby v dětské hemato-onkologii – přehled literatury a doporučení odborníků s podporou PSDH	85
E. Schréterová, V. Takáčová, M. Nikš, L. Pastvová, L. Tomčo, L. Siegfried: Metody fenotypového důkazu New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1) u <i>Klebsiella pneumoniae</i> izolovaných na Slovensku	79
I. Orságová, L. Rožnovský, L. Petroušová, M. Konečná, L. Kabieszová, K. Šafarčík, A. Kloudová: Dysfunkce štítné žlázy při léčbě chronické hepatitidy B a C interferonem alfa – dvacetileté zkušenosti	92
P. Ježek, J. Zavadilová, R. Kolínská, P. Švec, J. Guttwirth, P. Petráš: <i>Corynebacterium imitans</i> izolované z hemokultury u pacienta se suspektní bakteriemi – první izolace v humánním klinickém materiálu v České republice	98
J. Sagan, L. Rožnovský, N. Petejová, J. Mrázek, D. Vaňková: Méně obvyklá diagnostika závažného průběhu leptospirózy	102
D. Sedláček: 20. světový kongres – AIDS 2014 (IAC 2014), Melbourne, Austrálie	105
D. Chmelař: Dopis redakci	107
H. Ambrožová: Vyjádření autorů k reakci RNDr. Dittmara Chmelaře, Ph.D., na článek Familiární výskyt botulismu – kazuistika, uvedeného v KMIL v červnu 2014	107
S. Plíšek: Úvodník	111
P. Prášil, S. Plíšek, P. Boštík: Oční forma toxoplazmózy – hledání strategie léčby	112
K. Hricová, M. Kolář: Efluxní pumpy bakterií – role v rezistenci na antibiotika a jejich možné inhibitory	116
P. Husa, J. Šperl, P. Urbánek, S. Plíšek, P. Kümpel, L. Rožnovský: Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B	121
P. Urbánek, P. Husa, J. Šperl, S. Plíšek, L. Rožnovský, P. Kümpel: Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV)	134
E. Bartáková: Zpráva ze 17. kongresu Evropské společnosti klinické virologie	147

Rejstřík 20. ročníku

- AIDS 3/105
 antibiotika 3/72
 antibotulinní sérum 2/40
 antiinfektiva 2/43
 antimykotika 3/85
 antimykotická profylaxe 3/85
 aseptická meningoencefalitida 1/18
 autoprotilátky 3/92
 bakterémie 3/98
 botulismus 2/40, 3/107
 Bunyaviridae 1/18
Campylobacter 2/50
Clostridium difficile 2/56
Corynebacterium imitans 3/98
Cryptosporidium parvum 1/23
 dětská hemato-onkologie 3/85
 dezinfekce 4/116
 difterie 1/27
 diplopie 2/40
 dysarthrie 2/40
 dysfunkce štítné žlázy 3/92
 efluxní pumpy 4/116
 EHEC 2/36
 encefalopatie 1/4
Escherichia coli 2/36
 exstirpace 1/4
 felinóza 1/4
 fenotypové testy 3/79
 fidaxomicin 2/56
 flebovirus 1/18
 hemokultury 3/98
 HIV/AIDS nemocní 1/29
 chronická hepatitida B 3/92, 4/121
 chronická hepatitida C 3/92, 4/134
 importované infekce 1/18
 inhibitory efluxních pump 4/116
 interferon alfa 3/92
 intestinální epitelální bariéra 2/50
 invazivní mykotické onemocnění 3/85
 kamylobakteriáza 2/50
 karbapenem rezistentní enterobakterie 3/79
 karbapenemázy 3/79
Klebsiella pneumoniae 3/79
 klinická virologie 4/147
 koňské sérum 1/27
 korynebakteria 3/98
 léčba chronické hepatitidy B 4/121
 léčba chronické hepatitidy C 4/134
 léčba kolitidy 2/56
 léčba toxoplazmózy 4/112
 leptospiróza 1/15, 3/102
 lidský imunoglobulin 1/27
 metronidazol 2/56
 moč 3/102
 mykotické infekce 1/23
 NDM-1 3/79
 neregistrované léky 2/43
 oční komplikace 1/15
 oční toxoplazmóza 4/112
 onychomykóza 1/23
 patofyziologie 1/11, 2/50
 pohotovostní zásoba antiinfektiv 2/40
 polymerázová řetězová reakce 3/102
 post-antibiotická kolitida 2/56
 potravinová zvířata 2/36
 rezistence k antibiotikům 2/50, 4/116
Salmonella Enteritidis 1/11
 saprotrófní mikroskopické houby 1/23
 sepse 1/11
 shigatoxigenní kmeny 2/36
 specifický léčebný program 2/43
 STEC 2/36
 stěry 2/36
 syndrom Guillainův-Barréův 2/50
 technologie testování 3/72
 terbinafin 1/23
 testování citlivosti bakterií na antibiotika 3/72
 Toscana virus 1/18
Toxoplasma gondii 4/112
 transplantace stolice 2/56
 uveitida 1/15
 uzlinový syndrom 1/4
 vankomycin 2/56
 zoonóza 1/4, 2/67, 3/102
 život zachraňující léky 2/43