



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci

Ústav mikrobiologie

**Kumulativní antibiogramy – jeden z pilířů
antibiotického stewardshipu v éře narůstající
rezistence bakterií k antibiotikům**

**Cumulative antibiograms – one of the „core”
elements of Antibiotic Stewardship in era of
increasing bacterial resistance**

Disertační práce

MUDR. VÁCLAVA ADÁMKOVÁ

Studijní program P5166 Lékařská mikrobiologie

Vedoucí práce: prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

V Olomouci, 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji disertační práci s názvem „Kumulativní antibiogramy – jeden z pilířů antibiotického stewardshipu v éře narůstající rezistence bakterií k antibiotikům“ jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Souhlasím s porovnáním textu mé disertační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Olomouci dne:

podpis

Poděkování

Chtěla bych poděkovat svému školiteli, prof. MUDr. Milanu Kolářovi, PhD. Za trpělivost, se kterou se mi věnoval a za jeho cenné rady.

Dále bych ráda poděkovala své dceři Vandě Adámkové za pomoc a cenné připomínky při zpracování této disertační práce, které mi velmi pomohly

Cíle práce

Primárním cílem práce je prezentovat možná úskalí tvorby kumulativních antibiogramů s ohledem na jediné existující doporučení CLSI a navrhnout doporučení pro jejich přípravu v ČR.

Sekundárním cílem pak dokumentovat význam kumulativních antibiogramů pro ABS.

Seznam použitých zkratk

ABS	antibiotický stewardship
AMC	amoxicilin/kyselina klavulanová
AMI	amikacin
AMP	ampicilin
AMR	antimikrobiální rezistence
ATB	antibiotikum
CDC	Center for Disease Control
CLI	klindamycin
CLSI	the Clinical and Laboratory Standards Institute
COT	cotrimoxazol
CTX	cefotaxim
CTX-C	cefotaxim citlivý
CTX-R	cefotaxim rezistentní
CTZ	ceftazidim
DCD	dolní cesty dýchací
DDD	definovaná denní dávka
ERT	ertapenem
ERY	erytromycin
ESGAP	the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Antimicrobial stewardshiP
EUCAST	the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FQ	fluorované chinolony
FUR	furantoin
GEN	gentamicin
IAI	nitrobřišní infekce (intra-abdominal infection)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
JIP	jednotka intenzivní péče
KAR	karbapenemy
KARIM	Klinika anestezie resuscitace a intenzivní medicíny
KMATB	Klinická mikrobiologie a ATB centrum
LNZ	linezolid

MALDI	Matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight
TOF	
MER	meropenem
MRSA	methicilin rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	methicilin senzitivní <i>Staphylococcus aureus</i>
OXA	oxacilin
PIT	piperacilin/tazobaktam
pol.	pololetí
RČ	rodné číslo
RIF	rifampicin
SCCmec	staphylococcal cassette chromosome mec
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SIRS	Systematic Inflammatory Response Syndrome
spp.	species
ÚHKT	Ústav hematologie a krevní transfuze
URO	Urologická klinika
VA-LRTI	ventilator-associated lower respiratory tract infection
VAN	vankomycin
VAP	ventilator-associated pneumonia
VAT	ventilator-associated tracheobronchitis
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
VRE	vankomycin rezistentní enterokoky

Obsah

1.	ÚVOD.....	8
1.1.	<i>Antibiotický stewardship</i>	11
1.2.	<i>Kumulativní antibiogram</i>	15
2.	MATERIÁL A METODY	18
2.1.	<i>Sběr dat a analýza</i>	19
2.2.	<i>Skríning na 1. chirurgické klinice VFN</i>	22
3.	VÝSLEDKY	23
3.1.	<i>Rozbor sporných doporučení CLSI</i>	25
3.1.1.	Zahrnout pouze diagnostické izoláty, ale nezahrnovat izoláty ze surveillance a screeningu nebo ze vzorků odebraných z jiných zdrojů než od pacientů.	25
3.1.1.1.	Skríningové izoláty <i>Enterococcus faecium</i> a jejich dopad na celkovou hladinu rezistence na ÚHKT	26
3.1.1.2.	Diagnostické izoláty <i>Enterococcus faecium</i> a jejich dopad na celkovou hladinu rezistence na ÚHKT	28
3.1.2.	Zahrnout pouze první izolát daného druhu u pacienta za dobu analýzy.....	29
3.1.3.	Tvorba samostatných hlášení pro každé zdravotnické zařízení, které spadá pod danou laboratoř, s dodatečnými daty stratifikace podle aktuálních klinických potřeb zařízení. 34	
3.1.3.1.	Subanalýza dle věku.....	35
3.1.3.2.	Subanalýza izolátů stejného druhu z různých klinicky validních materiálů	37
3.1.4.	Vypočítat kumulativní antibiogramy nejlépe na úrovni druhu. Pro <i>Staphylococcus aureus</i> navíc vypočítat samostatné kumulativní antibiogramy pro všechny izoláty a pro podskupinu izolátů rezistentních k methicilinu.	39
3.1.4.1.	Kumulativní antibiogramy na úrovni druhu	40
3.1.4.2.	Stratifikace dat na základě příznačných fenoménů rezistence.....	41
3.1.5.	Vypočítat procentní podíl citlivosti podle kombinace druhu bakterie a antibiotika, nezahrnovat však izoláty s intermediární citlivostí.....	45
3.2.	<i>Surveillance rezistence kolonizujících kmenů a implikace pro antibiotické režimy v chirurgických oborech VFN.</i>	46
4.	DISKUSE.....	51
4.1.	<i>Komentáře ke sporným doporučením CLSI</i>	51
4.1.1.	Zahrnout pouze diagnostické izoláty, ale nezahrnovat izoláty ze surveillance a screeningu nebo ze vzorků odebraných z jiných zdrojů než od pacientů.	51
4.1.1.1.	Skríningové izoláty <i>Enterococcus faecium</i> a jejich dopad na celkovou hladinu rezistence na ÚHKT	52
4.1.1.2.	Diagnostické izoláty <i>Enterococcus faecium</i> a jejich dopad na celkovou hladinu rezistence na ÚHKT	52
4.1.2.	Zahrnout pouze první izolát daného druhu u pacienta za dobu analýzy.....	54
4.1.3.	Tvorba samostatných hlášení pro každé zdravotnické zařízení/kliniku, která spadají pod danou laboratoř, s dodatečnými daty stratifikace podle aktuálních klinických potřeb zařízení/kliniky.	56
4.1.3.1.	Subanalýza dle věku.....	56
4.1.3.2.	Subanalýza izolátů stejného druhu z různých klinicky validních materiálů	58
4.1.4.	Vypočítat kumulativní antibiogramy nejlépe na úrovni druhu. Pro <i>Staphylococcus aureus</i> navíc vypočítat samostatné kumulativní antibiogramy pro všechny izoláty a pro podskupinu izolátů rezistentních k methicillinu.	60
4.1.4.1.	Kumulativní antibiogramy na úrovni druhu	60
4.1.4.2.	Stratifikace dat na základě příznačných fenoménů rezistence.....	61
4.1.5.	Vypočítat procentní podíl citlivosti podle kombinace druhu bakterie a antibiotika, nezahrnovat však izoláty s intermediární citlivostí.....	64
4.2.	<i>Surveillance rezistence kolonizujících kmenů a implikace pro antibiotické režimy v chirurgických oborech VFN.</i>	66
5.	ZÁVĚR	69
6.	LITERATURA	73
7.	SEZNAM PŘÍLOH.....	83
7.1.	<i>Doporučená antibiotická profylaxe pro I. Chirurgickou kliniku.</i>	83

7.2.	<i>Doporučená iniciální terapie infekcí u dospělých pacientů pro kliniky VFN.....</i>	85
7.3.	<i>Návrh grafické prezentace kumulativních antibiogramů.....</i>	93
7.4.	<i>Návrh tabulkové prezentace kumulativních antibiogramů.....</i>	94
7.5.	<i>Seznam publikací.....</i>	95
7.6.	<i>Souhrn.....</i>	98

1. Úvod

Infekční onemocnění provázela lidstvo po celou dobu jeho existence, protože mikroorganismy zde byli dříve než vyšší živočichové a s největší pravděpodobností tu budou i po nás.

Objev penicilinu a jeho uvedení do praxe během druhé světové války znamenalo obrovský průlom v medicíně. Avšak již Sir Alexander Fleming v roce 1945 během své přednášky u příležitosti udělení Nobelovy ceny upozornil na fakt, že není obtížné „udělat“ bakterii rezistentní k penicilinu. *„Ta doba prý nastane až si lidstvo bude moci koupit penicilin v obchodě a člověk díky své neznalosti a ignorantství si antibiotikum poddávkuje, přičemž tato expozice subinhibičním dávkám povede k selekci rezistentních bakterií“* [1]. Jeho slova se záhy potvrdila. Objevení se a rychlé šíření rezistentních bakterií během posledních dvou dekad nám odkrylo hloubku našich neznalostí o evoluci bakteriální rezistence a ekologických procesech uvnitř mikrobiální populace. Masivní nárůst rezistence v posledních letech spolu s omezeným spektrem nových účinných antibiotik je důvodem zamyslet se nad racionálním přístupem k antiinfekční terapii [2].

Determinanty rezistence cirkulují v mikrobiomu miliony let a existovaly i před érou komerčně připravovaných antibiotik, jak dokládají metagenomické analýzy pravěké DNA z permafrostu, které identifikovaly geny kódující rezistenci k betalaktamům, tetracyklinům a glykopeptidům; a tyto geny jsou velmi podobné genům dnes izolovaným od rezistentních bakterií vyvolávajících infekce spojené s poskytovanou zdravotní péčí [3]. Počet infekcí vyvolaných bakteriemi rezistentními na běžně užívaná antibiotika se celosvětově zvyšuje [4].

Při příležitosti Světového dne zdraví v roce 2011 ředitelka Světové zdravotnické organizace varovala před narůstající rezistencí s tím, že svět míří k postantibiotické éře, kterou později nazvala *„the end of modern medicine as we know it“* [5,6].

Aby byla zachována účinnost stávajících antibiotik a s tím související možnost efektivní léčby, je nezbytná aktivní spolupráce kliniků a mikrobiologů v monitorování a predikci výskytu rezistence. Systematicky prováděná surveillance umožňuje sledovat dlouhodobé trendy vývoje

rezistence i vyhodnotit dopady intervenčních opatření zaměřených na snížení výskytu a šíření rezistentních bakterií [7]. V roce 2015 Světová zdravotnická organizace připravila globální akční plán, kde surveillance antimikrobiální rezistence je zmiňována jako základní kámen kontroly AMR [8].

Problém narůstající rezistence je alarmující o to více, že v preklinickém výzkumu je jen velmi málo nových účinných molekul, a nelze proto v blízké budoucnosti očekávat zásadní rozšíření současného spektra dostupných antibiotik [9].

Nadměrná spotřeba antibiotik zvyšuje pravděpodobnost selekce rezistentních kmenů nejen u léčeného jedince, ale následně vede i k nárůstu rezistence na lokální úrovni. V klinické praxi se u kriticky nemocných s nadměrným a neindikovaným podáváním antibiotické léčby setkáváme často. Za hlavní příčinu antibiotické polypragmatie je považována obava z prodlení zahájení empirické terapie nebo podání neúčinných antibiotik, neboť neadekvátní a pozdě zahájená antibiotická terapie je faktorem zvyšujícím morbiditu i mortalitu kriticky nemocných. Proto je u pacientů s předpokládanou nebo prokázanou infekcí doporučováno časně zahájení léčby antibiotikem s co nejširším spektrem účinku (empirická terapie), nicméně je třeba se vyvarovat neadekvátně dlouhému podávání širokospektrých antibiotik bez provedení cílené úpravy dle mikrobiologických nálezů [10].

Z klinického pohledu je alarmující skutečnost, že dochází jak ke vzestupu počtu infekcí vyvolaných rezistentními bakteriálními kmeny, tak k signifikantnímu zvyšování počtu antibiotik, ke kterým jsou uvedené bakterie rezistentní. Infekce vyvolané multirezistentními kmeny jsou v porovnání s infekcemi vyvolanými citlivými kmeny spojeny s významně vyšší morbiditou i mortalitou, ne však proto, že by rezistence k antibiotikům byla faktorem virulence, ale proto, že není účinná léčba zahájená včas [11]. Nejenom u pacientů v intenzivní péči je antibiotická terapie často indikována empiricky (tedy bez znalosti infekčního agens), a proto je v případě infekcí vyvolaných multirezistentními bakteriemi dokumentováno opoždění zahájení adekvátní antibiotické léčby až o 5 dnů, neboť časně nasazená širokospektrá empirická antibiotická terapie již není účinná vůči

vyvolávajícímu multirezistentnímu patogenu [12,13]. Opoždění adekvátní antibiotické terapie je přitom u kriticky nemocných spojeno s vyšší mortalitou, riziko nepříznivého klinického vývoje a úmrtí stoupá de facto úměrně s každou hodinou opoždění [14]. Adekvátní a racionální antibiotická terapie proto vyžaduje

- senzitivní a specifickou laboratorní diagnostiku k potvrzení infekční etiologie stavu (biomarkery infekce);
- včasné a správně provedené mikrobiologické vyšetření k časně identifikaci vyvolávajícího agens (případně molekulární diagnostika patogenu);
- odpovídající empirickou antibiotickou léčbu (širokospektré antibiotikum a/anebo jejich kombinace, časná aplikace, adekvátní dávkování, úměrná doba podávání);
- a v neposlední řadě identifikaci patientských rizikových faktorů spojených s vyšším výskytem infekcí vyvolaných multirezistentními kmeny [15].

Z těchto důvodů jsou do empirické antimikrobní terapie stále častěji zahrnovány další faktory, včetně lokální úrovně rezistence nejčastěji izolovaných původců, které by měly vést k tomu, že zahájená léčba bude co nejúčinnější. Mnohé mikrobiologické laboratoře proto poskytují klinickým pracovištím pravidelně tzv. kumulativní antibiogramy, které jsou nedílnou součástí antibiotického stewardshipu.

1.1. Antibiotický stewardship

Ačkoliv je termín „Antibiotický stewardship“ již všeobecně akceptován, přetrvávají výzvy s ním spojené. Rapidní nárůst používání tohoto pojmu bez jeho přesné definice vedl ke vzniku mnoha zmatek, lokálním interpretacím a domněnkám o tom co je a co není ABS a jaká je role lékařů v jeho realizaci. Především lékařů, kteří se nesespecializují na infekční choroby, protože pojem „stewardship“ není užíván v jiných oborech medicíny. Nepoužívá se spojení např. „stewardship antihypertenziv“ nebo stewardship antidiabetik“ a je to logické, protože antibiotika jsou zcela unikátní skupinou léků, která má dopad jak na konkrétního pacienta, tak na celou společnost, především ve smyslu epidemiologické bezpečnosti. Další komplikací v uchopení pojmu ABS je jeho obtížný překlad z angličtiny do jiných jazyků, kde pro něj není odpovídající náhrada.

Poprvé se v odborné literatuře pojem ABS objevil v roce 1996, v dalších letech se objevovaly sporadické články na toto téma. V roce 2011 však bylo zaznamenáno již 100 sdělení a exponenciální růst vidíme v posledních pěti letech, kdy jsou publikovány stovky článků skloňujících stewardship ve všech možných kombinacích.

První článek zmiňující pojem antimikrobiální stewardship publikovali John E. McGowan Jr a Dale N. Gerding v USA [16]. Chtěli upozornit na skutečnost, že bychom měli k antibiotikům přistupovat jako ke vzácnému neobnovitelnému přírodnímu zdroji, a proto použili pojem „Antibiotický stewardship“, který podle nich zahrnoval jak přiměřené používání antibiotik, když je to potřeba, tak vyvarování se jejich zbytečného podávání takzvané „pro jistotu“. Inspirací pro neobvyklé slovní spojení jim byla jedna nedělní bohoslužba, kde v evangeliu bylo rozebíráno správné hospodaření – ve smyslu správcovství/šafářství. Již v roce 1997 byl tento jejich pojem začleněn dvěma významnými americkými odbornými společnostmi – Society for Healthcare Epidemiology of America a Infectious Diseases Society of America do doporučených postupů pro prevenci bakteriální rezistence v nemocnicích [17]. V následující roce se tento výraz dostal i do Evropy a Ian Gould spolu s Josem van der Meerem založili ESGAP (the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study

Group for Antimicrobial stewardship), čímž rozšířili používání termínu „antibiotický stewardship“ celosvětově.

Pojem stewardship je používán i v jiných oblastech než jenom medicíně, např. v etice, politice, ekonomii, teologii a dalších. Slovo stewardship se objevilo v angličtině ve středověku a znamenalo spravování rozsáhlého majetku, v našem chápání to můžeme označit jako jakési šafářství.

V dnešním slova smyslu je stewardship vnímán jako pečlivé a odpovědné řízení čehokoliv.

IDSa v roce 2012 popsala „antibiotický stewardship“ jako koordinovanou intervenci, která má zlepšit používání antibiotik podporou výběru vhodného antibiotika, včetně dávkování, délky podávání a cesty podání [18]. Chápání ABS jako souboru intervencí zaměřených na pouze jeden cíl - individuální preskripci antibiotik, přehlíží onu „šafářskou“ roli ostatních účastníků celého procesu od pacienta, přes management nemocnice až po farmaceutické koncerny, a zároveň naráží na další problém a to, že používané termíny „vhodný“, „racionální“, „optimální“ přímo nezvažují potřebu rovnováhy mezi potřebami individuálními a celospolečenskými a tím v podstatě bagatelizují nedílnou hodnotu stewardshipu znamenající „odpovědnost“ [19].

Často je jako synonymum pojmu „stewardship“ používán výraz zachování (konzervace), avšak jsou zde výrazné významové rozdíly. Zachování účinnosti antibiotik je mnohem širší pojem než antibiotický stewardship a zahrnuje další strategie, které nemají úplný vztah k používání antibiotik, jako je vakcinace, prevence a kontrola infekcí, včetně hygienických opatření [20]. Proti tomu je antibiotický stewardship výhradně o tom, jak konkrétně antibiotika používat. ABS koncept zahrnuje prvky, které naopak nejsou součástí „zachování ATB“, jako např. optimalizace terapie pro konkrétního pacienta. Další pojetí, které přesahuje stewardship je „správná klinická praxe“, která zahrnuje optimalizaci léčby konkrétního pacienta, ale významně méně zdůrazňuje rozměr společenské odpovědnosti.

„Diagnostický stewardship“ je opět stále častěji používané slovní spojení týkající se modifikace procesu nebo objednání, provedení a nahlášení výsledků diagnostických testů za účelem zlepšení kvality léčby infekcí.

Nicméně použití slova stewardship v tomto kontextu není úplně nejvhodnější, neboť lékař nedohlíží na proces laboratorní diagnostiky jako

takové, ale pouze využívá výsledky diagnostických testů ke zlepšení antibiotické léčby. Proto je zlepšování diagnostiky nedílnou součástí každého ABS, neboť nelze správně nasadit léčbu bez předchozí správné diagnostiky.

Antibiotický stewardship by měl být vnímán jako strategie v rámci každodenních činností. Slovo strategie pochází z řeckého slova „strategos“, což znamená obecnou ale sjednocenou sadu manévřů vedoucí ke zničení nepřítele. Klíčovým výrazem je zde slovo obecný spíše než konkrétní. Neboť až naplněním strategie je konkrétní činnost, která je prováděna na lokální, nikoliv národní úrovni [21].

Navíc když jednotlivé části postupu nejsou sjednocené, tak může dojít k rozporům mezi nimi. Na základě výše uvedeného by mohl být ABS definován jako ucelený, popř. sjednocený soubor postupů které vedou k odpovědnému užívání antibiotik. Tato definice je použitelná jak pro jednotlivce (předepisující lékař) tak i pro všechny zúčastněné osoby napříč humánním i animálním zdravím a okolním prostředím. V tabulce 1 jsou uvedeny možné role jednotlivých subjektů v rámci ABS [19].

Tabulka 1. Role jednotlivých účastníků Antibiotického stewardshipu

Účastník	Co znamená být dobrým ATB „stewardem“/šafářem?	Příklady činností
Lékař	Používám ATB odpovědně, protože:	<ul style="list-style-type: none"> • Stanovím správnou diagnózu • Dodržuji lokální doporučené postupy • Pravidelně reviduji potřebu léčby • Vysvětlím pacientovi, jak užívat ATB po propuštění z nemocnice
Sestra	Pomáhám zajistit odpovědné používání ATB tím, že:	<ul style="list-style-type: none"> • Odeberu klinicky validní materiál ve vhodnou dobu
Pacient	Užívám ATB odpovědně, tím že:	<ul style="list-style-type: none"> • Dodržuji doporučení od lékaře • Neskladuji ani neužívám zbytky ATB z předchozí terapie

Tým pro ABS	Pomáhá ostatním ve zdravotnickém zařízení tím, že:	<ul style="list-style-type: none"> • Analyzuje kumulativní antibiogramy • Vytváří lokální doporučené postupy • Podporuje audity a vytváří zpětné vazby pro předepisující lékaře
Zemědělci	Používám ATB odpovědně tím, že	<ul style="list-style-type: none"> • Je nepoužívám jako růstové faktory
Farmaceutické firmy	Farmaceutická společnost přispívá ke správnému používání tím, že	<ul style="list-style-type: none"> • Omezuje reklamu na širokospektrá ATB • Pomáhá zajistit, aby nedocházelo k výpadkům v zásobování

Zároveň bere v potaz, že jak ucelený soubor léčebných postupů, tak i uvážené použití antibiotik odráží danou situaci (stav pacienta, možné alergie, renální funkce, etiologické agens apod.) a proto se mohou nepatrně lišit na základě vyhodnocení konkrétní situace.

Definice by mohla být rozšířena o nedávno uznaný popis významu slova odpovědnost [22].

Antibiotický stewardship je ucelený, popř. sjednocený soubor postupů které vedou k užívání antibiotik takovým způsobem, že léčba je udržitelná a účinná pro každého kdo ji potřebuje.

Mnoho z těchto kroků vyžaduje opakovaný sběr a analýzu dat pro zpětné potvrzení jejich účinnosti. Za hodnotitelná data se považují především údaje o spotřebě jednotlivých skupin antibiotik (délka terapie, definovaná denní dávka, počet hospitalizací, počet lůžkodnů nebo množství antibiotika spotřebovaného na jeden kilogram živočišné biomasy) a údaje o bakteriální rezistenci, tj. kumulativní antibiogramy.

1.2. Kumulativní antibiogram

Kumulativní antibiogram může být definován jako přehled výskytu rezistence k jednotlivým antibiotikům u bakterií izolovaných z biologického materiálu pacienta [23].

Užitečnost kumulativních antibiogramů závisí především na robustních vstupních datech (tj. standardizované testování citlivosti k bakterií k antibiotikům) stejně tak jako na transparentnosti a shodném vytváření antibiogramů napříč různými mikrobiologickými laboratořemi [24,25].

Spolehlivé kumulativní antibiogramy mohou výrazně pomoci jak při zamezení nesprávné volby antibiotika, tak při snížení excesivního používání širokospektrých antibiotik v okamžiku, kdy u konkrétního pacienta výsledky mikrobiologického vyšetření a stanovení citlivosti na antibiotika ještě nejsou k dispozici [26].

Kumulativní antibiogramy by měly být pravidelně poskytovány nejenom klinickým lékařům, kterým slouží jako podklad při volbě vhodného antibiotika, ale zároveň i členům nemocničních ABS týmů, kteří by měli na jejich podkladě za včas odhalit problém narůstající bakteriální rezistence či objevení se nového fenotypu rezistence. Surveillance bakteriální rezistence musí být prováděná ve spolupráci klinického mikrobiologa a ABS týmu [24]. Objevení se neobvyklého fenotypu rezistence je z mikrobiologického hlediska velmi zajímavé, ne vždy se však jedná o potvrzený případ, ale pouze o interpretační či laboratorní chybu, kterou správně vytvářené antibiogramy mohou relativně snadno odhalit. Zde je zcela nezastupitelná role klinického mikrobiologa, který nový či atypický fenotyp objeví v rámci denní praxe a ověří, zdali je tento opravdu správný, většinou konfirmací v Národní referenční laboratoři pro antibiotika a nález je poté referován [27]. Jestliže se ale přijde na takovýto výsledek až v rámci hodnocení zpracovaného kumulativního antibiogramu, tak se pravděpodobně jedná o chybu, která byla přehlédnuta v rutinním provozu [28]. Eliminace chyb je možná pouze pravidelnou analýzou dat a kontrolou dodržování doporučení pro přípravu kumulativních antibiogramů, což není vždy úplně jednoduché. Zapantis a kol. [29] analýzou 209 kumulativních antibiogramů odhalili 14 % „neobvyklých“ výsledků jako např. enterokoky citlivé k cefalosporinům nebo

kmeny *Stenotrophomonas maltophilia* citlivé k imipenemu. Obdobná zjištění byla confirmována i dalšími autory [24,28]. Častou chybou, nejenom při tvorbě kumulativních antibiogramů, je též reportování nedoporučených kombinací původce – antibiotikum, jako například *Pseudomonas aeruginosa* – cotrimoxazol nebo *Enterobacter cloacae* complex – potencovaný aminopenicilin [24], což vede k zavádějícímu dojmu výskytu multirezistentních kmenů, ačkoliv se jedná o tzv. přirozené (primární) rezistence.

Na druhou stranu dlouhodobá analýza lokálních kumulativních antibiogramů umožňuje laboratoři aktivní přístup k selektivnímu sdělování výsledků, což je jednou ze součástí ABS a je doporučováno odbornými společnostmi jako důležitý faktor ovlivňující preskripci antibiotik. Přesto mnoho laboratoří stále poskytuje plné výsledky všech testovaných antibiotik, včetně nedoporučených kombinací patogen – antibiotikum, což může vést k zbytečnému nadužívání širokospektrých antibiotik, především v případech klinicky méně závažných infekcí vyvolaných dobře citlivými kmeny bakterií, např. infekce dolních močových cest a terapie fluorovanými chinolony či cefalosporiny vyšších generací [30,31,32].

Forma prezentace kumulativních antibiogramů koncovým uživatelům záleží na poskytující laboratoři, zvolí-li formu grafů nebo sumární tabulkový přehled. V případě prezentace formou grafů je možné názorně v čase sledovat trendy vývoje citlivosti nebo rezistence, avšak graf je vytvářen vždy pro jedno agens a sestavu příslušných antibiotik. Tabulková forma naopak umožňuje sumarizovat všechny sledované bakterie a všechna antibiotika do jednoho souboru a procentně vyjádřit rezistenci nebo citlivost. Nevýhodou takovéto prezentace je aktuální přehled za dané období a není patrný žádný trend vývoje. Proto je nezbytné doplnit přehledovou tabulku o podrobný komentář analyzující trendy a poskytující i případná doporučení. Pro přehlednost lze použít i barevnou stratifikaci charakterizující procento necitlivosti, např. červeně znázorněné pole u izolátů s citlivostí nižší než 70 % apod [33].

Ačkoliv první doporučený postup tvorby kumulativních antibiogramů byl představen americkým Institutem pro klinické a laboratorní standardy

(CLSI) již v roce 2002, tak po deseti letech pouze 50 % laboratoří v USA mělo implementováno plné doporučení CLSI [34].

Ne všechna doporučení CLSI pro tvorbu kumulativních antibiogramů jsou zcela jednoznačná. Především ta, která se týkají výběru izolátů (jestli zahrnout „pouze“ diagnostické a vyloučit skriningové), zacházení s duplicitními izoláty, kdy nejsou duplicity jednoznačně definovány a v neposlední řadě prezentace procentního podílu citlivých kmenů k daným antibiotikům.

V Evropě je obdobou CLSI the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, který vydává pravidelně doporučení pro standardizaci testování citlivosti bakterií k antibiotikům včetně interpretačních kritérií [34], ale doporučení pro tvorbu antibiogramů a následnou analýzu dat v rutinních laboratořích stále chybí [35].

2. Materiál a metody

Laboratoře Klinické mikrobiologie a Antibiotického centra Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky zpracovávají biologický materiál od pacientů ze Všeobecné fakultní nemocnice a z Ústavu hematologie a krevní transfuze. Všeobecná fakultní nemocnice disponuje 1537 lůžky, z toho 227 lůžek spadá pod intenzivní péči, až 40 % pacientů hospitalizovaných ve VFN je imunokompromitovaných (hematoonkologičtí, onkologičtí pacienti a pacienti na imunosupresivní terapii). Ústav hematologie a krevní transfuze má 40 lůžek, z toho 13 lůžek pro intenzivní péči včetně transplantační jednotky. ÚHKT je největší hematologické centrum v České republice, ročně provádí více než 70 alogenních transplantací kostní dřeně především u pacientů s akutní myeloidní leukemií.

Denně se v laboratořích KMATB vyšetří kolem jednoho tisíce patientských vzorků klinicky validních nebo skriningových materiálů a citlivost na antiinfektiva se stanovuje přibližně u třetiny z nich, dle závažnosti materiálu či požadavků klinických pracovišť.

2.1. Sběr dat a analýza

Stanovení citlivosti na antibiotika se provádělo a provádí u všech kmenů izolovaných z klinicky validních materiálů (předpokládaný původce infekce – diagnostický izolát) a dále u skrínigových materiálů (od pacientů na jednotkách intenzivní péče a hematologických pacientů). U jednotlivých diagnostických izolátů se testovala doporučená antibiotika dle EUCAST. Ze skrínigových materiálů (výtěr z rekta, výtěr z nosu, výtěr z krku/dutiny ústní) byly identifikovány gramnegativní tyčinky a rutinně se detekovala produkce širokospektrých betalaktamáz u zástupců čeledi *Enterobacterales*. Pro účely surveillance se provedlo testování citlivosti na vybraná antibiotika (amoxicilin/kyselina klavulanová, gentamicin, amikacin, cefotaxim, ofloxacin, ertapenem). Kmeny *Pseudomonas aeruginosa* se testovaly rutinně na všechna protipseudomonádová antibiotika, u *Enterococcus faecium* byla stanovena citlivost k vankomycinu a k linezolidu a u kmenů *Staphylococcus aureus* citlivost k oxacilinu, klindamycinu, erytromycinu, gentamicinu, rifampicinu a cotrimoxazolu..

Identifikace kmenů se prováděla pomocí hmotnostní spektrometrie MALDI-TOF (Bruker Daltonik, Německo), popřípadě pomocí biochemických testů. Stanovení citlivosti bakteriálních kmenů na antibiotika bylo standardizováno a interpretace výsledků se řídila aktuálními doporučeními EUCAST. Rutinně se prováděla disková difuzní metoda, minimální inhibiční koncentrace se stanovila buď mikrodiluční metodou (Erba Lachema, Brno, CZ) nebo pomocí E-testů^R (bioMérieux, SA, Marcy l'Etoile, Francie). Výsledky byly zaznamenávány do laboratorního informačního systému (LIS) Janiga. Pro přípravu kumulativních antibiogramů byla data extrahována z LIS do excelových souborů.

Naše laboratoř začala od roku 2011 pravidelně poskytovat všem pracovištím kumulativní antibiogramy vybraných bakteriálních agens: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus agalactiae* (pro gynekologicko-porodnickou kliniku pouze), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* a *Enterobacter cloacae* complex. Příprava kumulativních antibiogramů vycházela ze základního doporučení CLSI, tab. 2 [36], kdy kumulativní antibiogramy byly vydávány každých šest

měsíců pro bakteriální izoláty z moče a ze skriningových materiálů a jednou ročně pro izoláty z ostatních klinicky validních materiálů, když bylo splněno kritérium minimálního počtu unikátních izolátů (alespoň 30).

Dále byly opakovaně provedeny cílené analýzy bakteriálních kmenů izolovaných ze skriningového vyšetření výtěru z rekta od pacientů z 1. chirurgické kliniky za účelem nastavení antibiotické profylaxe a přípravy lokálního doporučeného postupu iniciální antibiotické terapie nitrobršních infekcí (kapitola 2.2).

Tabulka 2. Hlavní doporučení CLSI týkající se tvorby a prezentace kumulativních antibiogramů

1. Vytvářet kumulativní antibiogramy alespoň jednou ročně.
2. Pro zajištění statistické validity odhadu zahrnout pouze druhy, které mají data o antimikrobiální citlivosti u nejméně 30 izolátů.
3. Vypočítat kumulativní antibiogramy nejlépe na úrovni druhu. Pro <i>Staphylococcus aureus</i> navíc vypočítat samostatné kumulativní antibiogramy pro všechny izoláty a pro podskupinu izolátů rezistentních k methicillinu.
4. Pro <i>Streptococcus pneumoniae</i> a cefotaxim/ceftriaxon/penicilin: zpracovat kumulativní antibiogramy jak s breakpointy pro meningitidu, tak respirační infekce; v případě penicilinu i breakpointy pro perorální aplikaci.
5. Zahrnout pouze diagnostické izoláty, ale nezahrnovat izoláty ze surveillance a skriningu nebo ze vzorků odebraných z jiných zdrojů než od pacientů.
6. Zahrnout pouze první izolát daného druhu u pacienta za dobu analýzy.
7. Hlásit pouze výsledky u těch antibiotik, která jsou testována pravidelně. Pokud laboratoř používá vlastní pravidla testování, tedy pokud jsou testována specifická antibiotika u podskupiny izolátů, tyto dodatečné výsledky nezahrnovat do hodnocení.

- | |
|---|
| 8. Tvorba samostatných hlášení pro každé zdravotnické zařízení/kliniku, které spadají pod danou laboratoř, s dodatečnými daty stratifikace podle aktuálních klinických potřeb zařízení/kliniky. |
| 9. Vypočítat procentní podíl citlivosti podle kombinace druhu bakterie a antibiotika, nezahrnovat však izoláty s intermediární citlivostí. |

2.2. Skríning na 1. chirurgické klinice VFN

V listopadu 2012 a 2018 bylo provedeno cílené skrínigové vyšetření výtěru rekta u všech pacientů přijímaných na 1. chirurgickou kliniku VFN k akutním nebo k elektivním výkonům v dutině břišní. Záměrem studie bylo zjistit podíl rezistentních kmenů kolonizujících gastrointestinální trakt, porovnat tyto nálezy s kulturačními nálezy z klinicky validních materiálů rutinně odebraných při nitrobřišních operacích a následně nastavit chirurgickou antibiotickou profylaxi a iniciální terapii nitrobřišních infekcí. V listopadu 2012 bylo vyšetřeno 238 pacientů a 293 v listopadu 2018, resp. Výtěry z rekta byly kultivovány na Columbia agaru (Biorad, CZ), chromogenním agaru Uriselect^R (Biorad, CZ), identifikace kmenů byla provedena pomocí hmotnostní spektrometrie MALDI-TOF (Bruker Daltonik, Německo) a u všech izolátů gramnegativních tyčinek byla stanovena citlivost na vybraná antibiotika diskovou difuzní metodou s interpretací výsledků dle aktuálního vydání EUCAST, neobvyklé nálezy byly ověřeny kvantitativní metodou stanovení citlivost. Získaná data byla podkladem pro tvorbu lokálních doporučených postupů.

3. Výsledky

Mnohá doporučení CLSI pro tvorbu kumulativních antibiogramů jsou pojatá velmi zjednodušeně a nereflektují zcela potřeby klinických pracovišť v rámci velkých zdravotnických zařízení, proto mohou vést nepřesným interpretacím výsledků.

Ve výsledkové části jsou v grafické formě prezentovány rozdílné možnosti přístupu ke zpracování získaných dat u jednotlivých, dle mého názoru, nejvíce kontroverzních doporučení, v diskusi jsou pak dané přístupy hodnoceny, mimo jiné i v kontextu klinické relevance.

Pro názornou demonstraci možných nejednoznačných doporučení jsou vybrány vždy pouze některé druhy bakterií, kde jsou rozdíly v přístupech ke zpracování dat nejvíce ilustrativní, neboť zpracování všech izolovaných kmenů by bylo značně široké a v konečném důsledku by nebylo již přínosem.

Za rozporuplná doporučení považuji následující:

- Zahrnout pouze diagnostické izoláty, ale nezahrnovat izoláty ze surveillance a skríningu nebo ze vzorků odebraných z jiných zdrojů než od pacientů
- Zahrnout pouze první izolát daného druhu u pacienta za dobu analýzy
- Tvorba samostatných hlášení pro každé zdravotnické zařízení/kliniku, které spadá pod danou laboratoř, s dodatečnými daty stratifikace podle aktuálních klinických potřeb zařízení/kliniky
- Vypočítat kumulativní antibiogramy **nejlépe** na úrovni druhu. Pro *Staphylococcus aureus* navíc vypočítat samostatné kumulativní antibiogramy pro všechny izoláty a pro podskupinu izolátů rezistentních k methicilinu
- Vypočítat procentní podíl citlivosti podle kombinace druhu bakterie a antibiotika, nezahrnovat však izoláty s intermediární citlivostí

Samostatnou subkapitolu pak tvoří výsledky prevalenční studie na 1. chirurgické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a jejich implikace pro lokální antibiotické režimy.

Názvy jednotlivých subkapitol výsledkové části a následně diskuse odpovídají znění doporučení CLSI uvedených v tabulce 2.

3.1. Rozbor sporných doporučení CLSI

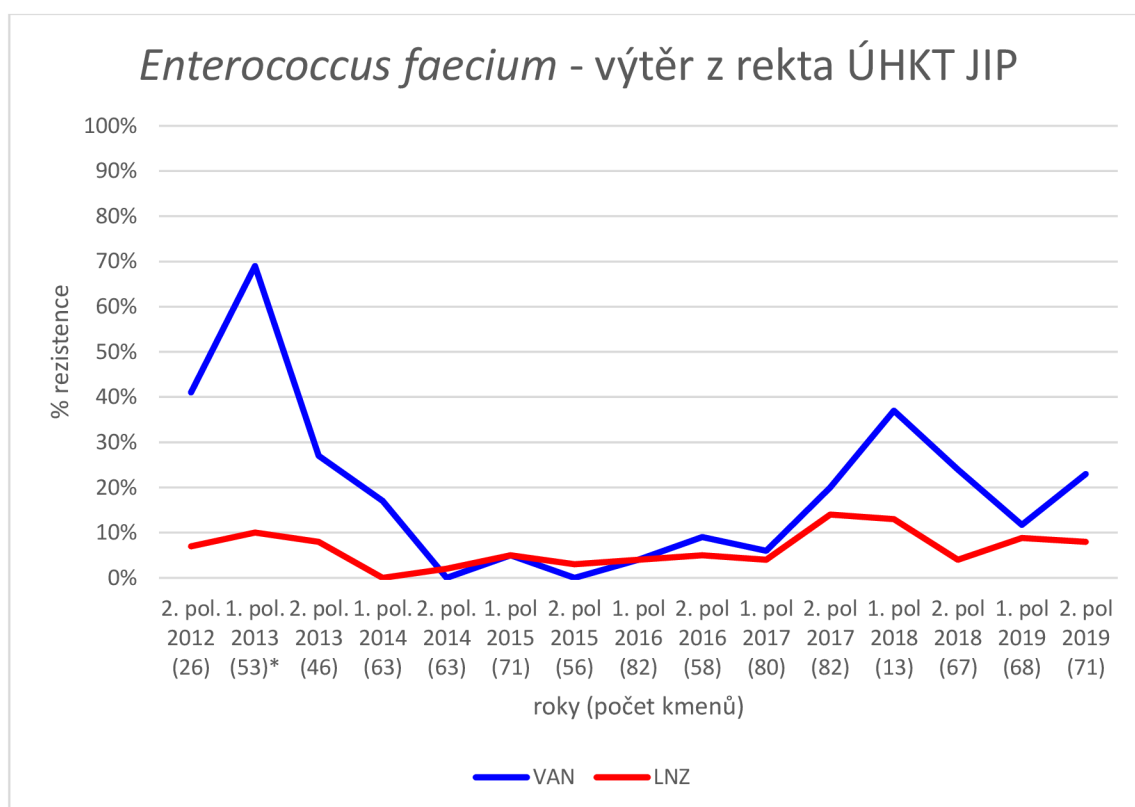
3.1.1. Zahrnout pouze diagnostické izoláty, ale nezahrnovat izoláty ze surveillance a screeningu nebo ze vzorků odebraných z jiných zdrojů než od pacientů.

Dle doporučení CLSI by měly být kumulativní antibiogramy zpracovány pouze pro tzv. diagnostické izoláty, tj. pro předpokládané původce infekce, z klinicky validních materiálů. V laboratořích, kde jsou vyšetřovány klinické materiály od praktických lékařů, ambulantních specialistů a podobně, jsou k dispozici data převážně z těchto diagnostických izolátů a mohou být pro tvorbu antibiogramů použity. V laboratořích, které jsou součástí velkých zdravotnických zařízení s vysokým podílem intenzivní lůžkové péče, pak tyto laboratoře mají k dispozici zároveň velké množství tzv. skrínigových dat, neboť pravidelné monitorování kolonizace dlouhodobě hospitalizovaných pacientů je součástí rutinní praxe. Data ze skrínigových vyšetření predikují úroveň rezistence na daném oddělení i aktuální výskyt případných rezistentních bakteriálních kmenů u konkrétního pacienta a jsou k dispozici dříve, než pacient rozvine klinicky manifestní infekci jejímž zdrojem je velmi často jeho vlastní mikrobiota.

3.1.1.1. Skriningové izoláty *Enterococcus faecium* a jejich dopad na celkovou hladinu rezistence na ÚHKT

Na příkladu kmenů *Enterococcus faecium* a jeho citlivosti k vankomycinu a linezolidu uvádím korelaci mezi výskytem kmenů *E. faecium* rezistentních k vankomycinu výtěru z rektu a izolátů VRE z hemokultur (subkapitola 3.1.2) u pacientů na lůžkovém oddělení a jednotce intenzivní péče ÚHKT.

Graf 1. Kumulativní antibiogram *Enterococcus faecium* ze skriningových vzorků výtěru z rektu u pacientů na jednotce intenzivní péče ÚHKT

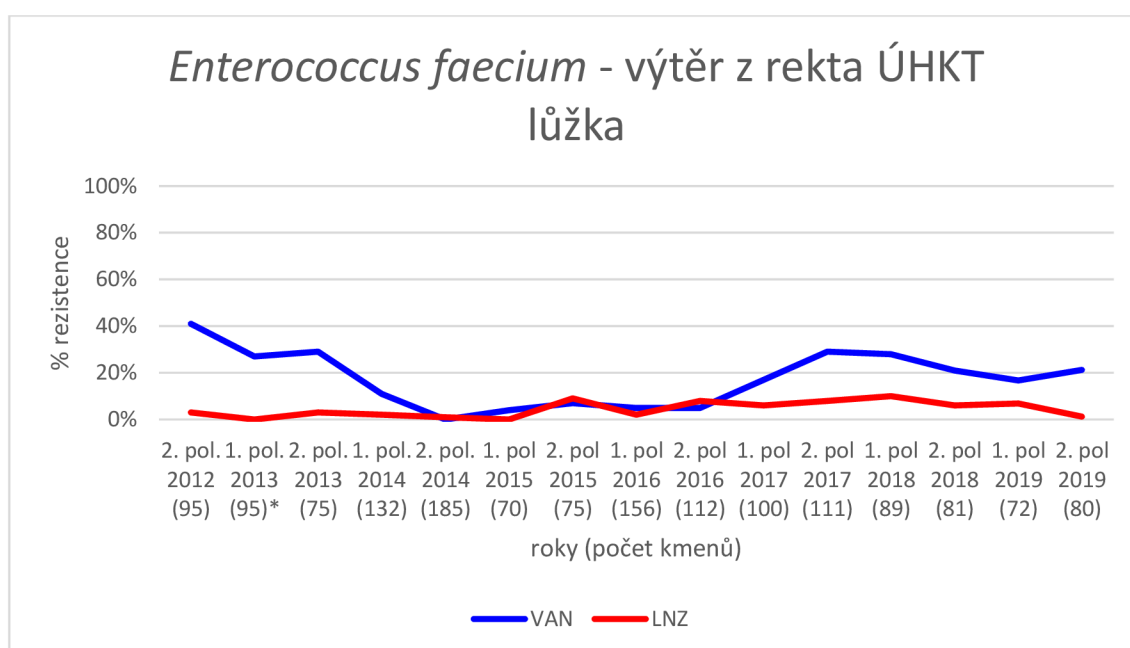


Zkratky: ÚHKT – Ústav hematologie a krevní transfuze; JIP – jednotka intenzivní péče;
VAN – vankomycin; LNZ – linezolid

V roce 2013 byl zaznamenán enormní podíl vankomycin rezistentních kmenů *Enterococcus faecium* na JIP ÚHKT. Následující pokles výskytu byl odrazem zavedených epidemiologických opatření. Další nárůst až na 37 % je patrný v roce 2018, tento je doprovázen i nárůstem rezistence

k linezolidu až na 13 %. Pravděpodobně se jednalo o následek nižší compliance se zavedenými opatřeními po dlouhodobě příznivém vývoji, v případě VRE (Graf 1).

Graf 2. Kumulativní antibiogram *Enterococcus faecium* ze skriningových vzorků výtěru z rektu u pacientů na lůžkovém oddělení ÚHKT



Zkratky: ÚHKT – Ústav hematologie a krevní transfuze; VAN – vankomycin. LNZ - linezolid

Nejvyšší výskyt vankomycin rezistentních kmenů *Enterococcus faecium* byl zachycen ve druhém pololetí 2012 a dosahoval 41 %, druhý vzestup je pozorovatelný v roce 2017, ale podíl VRE nepřesáhl 30% hranici.

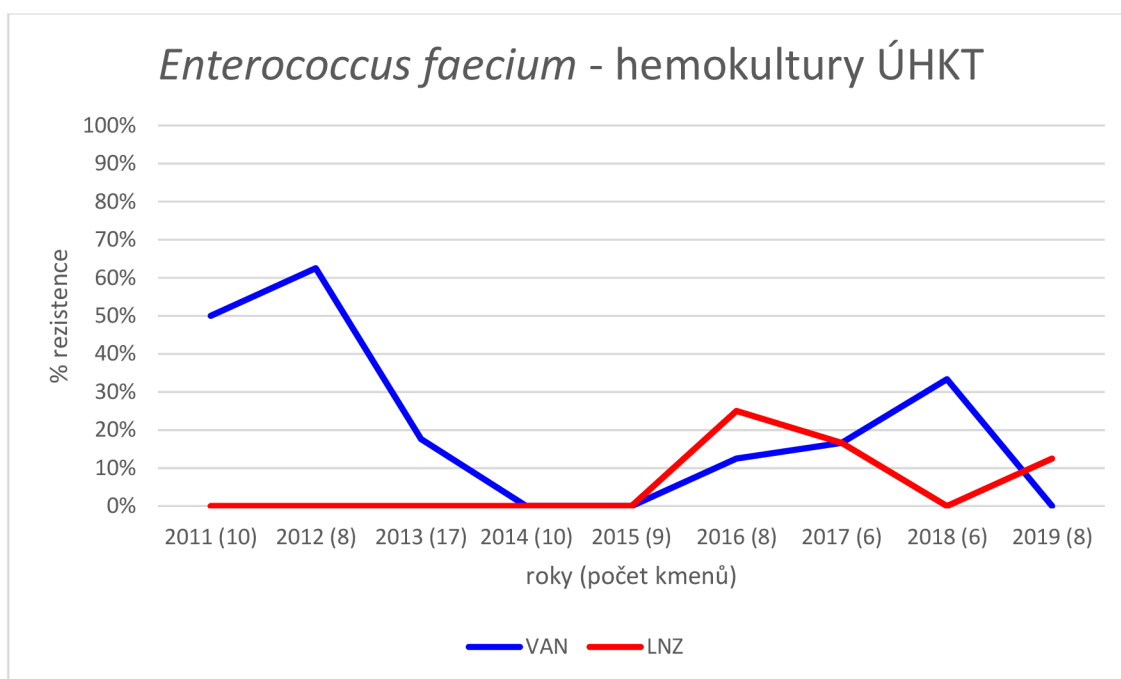
Rezistence k linezolidu je relativně stabilní v čase a nepřesáhla hranici 10 %. (Graf 2)

Nižší výskyt vankomycin rezistentních izolátů *Enterococcus faecium* na lůžkovém oddělení ÚHKT může být důsledkem jednoduššího dodržování bariérových ošetrovacích režimů, ale přesto i zde je patrný výkyv, který o jedno referenční období předchází data z jednotky intenzivní péče.

3.1.1.2. Diagnostické izoláty *Enterococcus faecium* a jejich dopad na celkovou hladinu rezistence na ÚHKT

Zpracování kumulativních antibiogramů z diagnostických izolátů bývá komplikováno jejich nedostatečným počtem v daném časovém období, Zpracování nedostatečného množství dat tak může být zavádějící, avšak dá-li se do korelace i s jinými nálezy. např. skriningovými, tak přesto může pomoci identifikovat případné problémy pro ABS.

Graf 3. Kumulativní antibiogram *Enterococcus faecium* z hemokultur u pacientů na ÚHKT



Zkratky: ÚHKT – Ústav hematologie a krevní transfuze; VAN – vankomycin. LNZ – linezolid

Přestože záchyt kmenů *Enterococcus faecium* v hemokulturách je relativně nízký a nesplňuje kritéria počtu kmenů pro statistické zpracování dle CLSI, profil získané rezistence v čase však reflektuje situaci ze skriningových materiálů, viz grafy 1 a 2. V roce 2012 činil podíl VRE 62,5 % a druhého vrcholu dosáhl v roce 2018, kdy vankomycin rezistentní *E. faecium* tvořil třetinu izolátů (Graf 3).

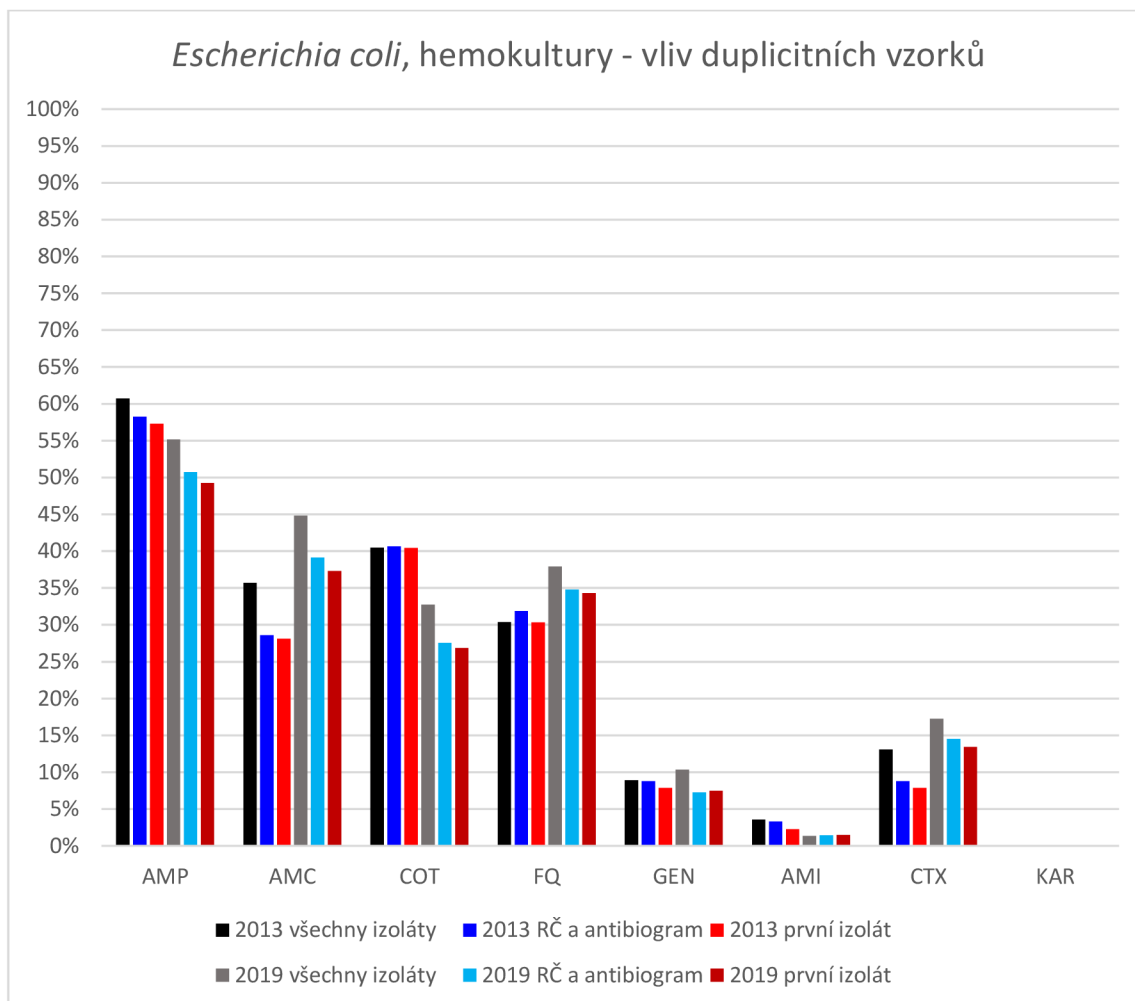
3.1.2. Zahrnout pouze první izolát daného druhu u pacienta za dobu analýzy

Použití metody pouze tzv. prvního izolátu k tvorbě kumulativního antibiogramu je opět možné jenom tehdy, když se jedná buď o ambulantní nebo krátkodobě hospitalizované pacienty s akutní infekcí. V případě pacientů dlouhodobě hospitalizovaných či vyžadujících intenzivní péči dochází k mnohdy k reinfekcím či superinfekcím a s délkou hospitalizace narůstá riziko výskytu stejných bakteriálních agens, ale s rozdílnou, většinou sníženou citlivostí k antibiotikům.

Kalkulace antibiogramu s duplicitními vzorky nebo s jejich eliminací nemá vliv na sledování trendu vývoje rezistence, avšak různá kritéria hodnocení ovlivňují aktuální hladinu rezistence.

V následujících grafech ilustruji odlišné výsledky podílu rezistentních izolátů vybraných bakterií jak z klinicky validních vzorků (diagnostických izolátů), tak skriningových nálezů. Vždy jsou porovnány hodnoty získané zpracováním dat pro všechny existující nálezy daného bakteriálního druhu od pacienta ve sledovaném časovém období s tzv. prvním izolátem (tj. dle prvního data záchytu u pacienta) a s izoláty, které vykazují fenotypově odlišné antibiogramy u daného pacienta (grafech označeno jako rodné číslo a antibiogram).

Graf 4. Vliv duplicitních vzorků *Escherichia coli* z hemokultur na úroveň rezistence

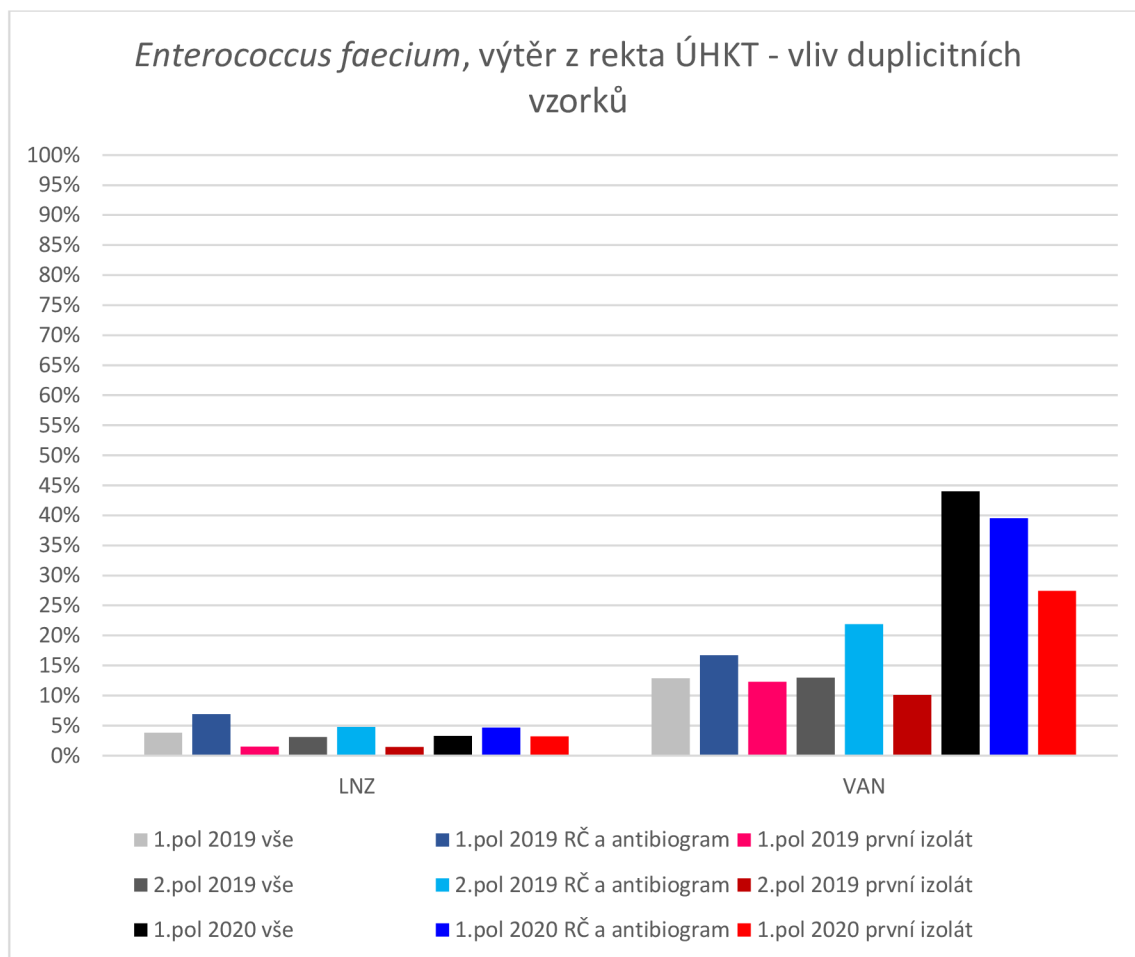


Zkratky: AMP – ampicilin; AMC – amoxicilin/kyselina klavulanová; COT – cotrimoxazol; FQ – fluorované chinolony (ofloxacin); GEN – gentamicin; AMI – amikacin; CTX – cefotaxim; KAR – karbapenemy (ertapenem); RČ – rodné číslo

Antibiogram při použití pouze prvního izolátu od pacienta ukazuje nižší hodnotu rezistence, než když se započtou všechny fenotypově odlišné izoláty od daného pacienta ve sledovaném období. Započítání úplně všech nálezů od jednoho pacienta pak může vést ke zkreslení celkové úrovně rezistence, která je dána neúměrným počtem opakujících se izolátů během hospitalizace (Graf 4). Rezistence k ampicilinu při započítání všech izolátů v roce 2013 byla 60,7 %, při použití pouze prvního izolátu pak 57,3 % a v roce 2019 mírně poklesla na 55,2 % a 49,3 %, resp., u potencovaného aminopenicilinu 35,7 % vs. 28,1 % a 44,8 % vs. 37,3 % resp., ke cotrimoxazolu byla rezistence v roce 2013 stejná při uvedených přístupech,

ale v roce 2019 se lišila – u všech izolátů 32,8 % a u prvního izolátu 26,9 %. Podobné je to i fluorovaných chinolonů, kdy v roce 2013 je rezistence shodná (všechny izoláty vs. první izolát) a v roce 2019 pak 37,9 % vs. 34,3 %. U gentamicinu na rozdíl od amikacinu je výraznější rozdíl opět v roce 2019 a to 10,3 % vs. 7,5 %. Cefotaxim vykazuje podobné trendy jako aminopenicilinu, 13,1 % vs. 7,8 v roce 2013 a 17,2 % vs. 13,4 % v roce 2019

Graf 5. Vliv duplicitních vzorků *Enterococcus faecium* ze skrínungu na úroveň rezistence

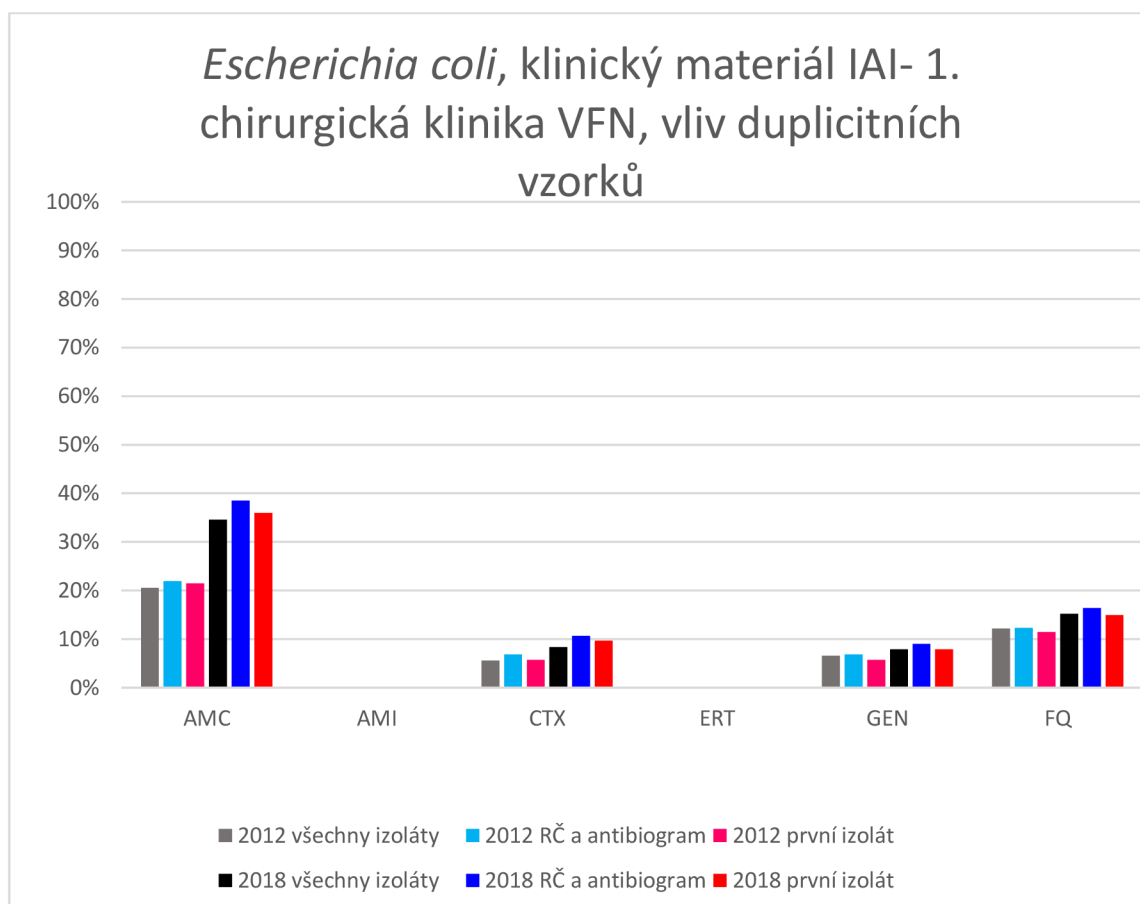


Zkratky: LNZ – linezolidu; VAN – vankomycin; RČ – rodné číslo; pol. - pololetí

Rezistence k linezolidu je všech sledovaných období nejvyšší v kategorii unikátního antibiogramu v porovnání se všemi či prvním izolátem. V prvním pololetí 2019 to bylo 6,9 %, 3,8 % a 1,5 % resp., obdobný charakter vidíme i

u vankomycinu 16,7 %, 12,9 % a 12,3 % resp. V prvním pololetí 2020 u linezolidu opět nejvyšší rezistenci vykazuje skupina unikátního antibiogramu (4,7 %, 3,3 % a 3,2 % resp.), avšak u vankomycinu je nejvyšší rezistence při započítání všech izolátů, poté u unikátního antibiogramu a prvního izolátu (44 %, 39,5 % a 27,4 % resp.). Započtení všech izolátů nebo pouze prvních či definovaných antibiogramem významně ovlivní výsledky u skriningových nálezů od pacientů dlouhodobě hospitalizovaných, kdy se skrining provádí pravidelně a během hospitalizace dochází ke kolonizaci rezistentními kmeny, které by se při kalkulaci pouze s prvním izolátem nepromítly do celkových dat. Pacient též může být v čase kolonizován kmeny s různým antibiogramem, a proto by se měly tyto započítat (Graf 5).

Graf 6. Vliv duplicitních vzorků *Escherichia coli* z klinických materiálů u nitrobršních infekcích na úroveň rezistence



Zkratky: AMC – amoxicilin/kyselina klavulanová; AMI – amikacin; CTX – cefotaximu; ERT – ertapenem; GEN – gentamicin; FQ – fluorované chinolony (ofloxacin); RČ – rodné číslo; IAI – intra-abdominální infekce.

V roce 2012 nejsou rozdíly v kalkulaci antibiogramu zásadní, ale v datech za rok 2018 vidíme nejvyšší rezistenci v kategorii unikátních antibiogramů v porovnání se všemi nebo prvním izolátem. U potencovaného penicilinu je to 38,5 %, 34,5 % a 35,9 %, u cefotaximu 10,7 %, 8,4 % a 9,6 %, u gentamicinu 9 %, 7,9 % a 7,8 % a u ofloxacinu 16,4 %, 15,2 % a 14,9 % resp. V případě klinicky validních unikátních materiálů s polymikrobními nálezy jako jsou např. materiály z dutiny břišní při intraabdominálních infekcích, které nebývají posílány opakovaně, by neměl být patrný významný rozdíl při kalkulaci s duplicitními izoláty, avšak rozdíl je patrný při započítání pouze prvního, resp. jednoho izolátu, neboť se mohou vyskytovat i izoláty jednoho bakteriálního druhu s různými fenotypy rezistence (Graf 6).

3.1.3. Tvorba samostatných hlášení pro každé zdravotnické zařízení, které spadá pod danou laboratoř, s dodatečnými daty stratifikace podle aktuálních klinických potřeb zařízení.

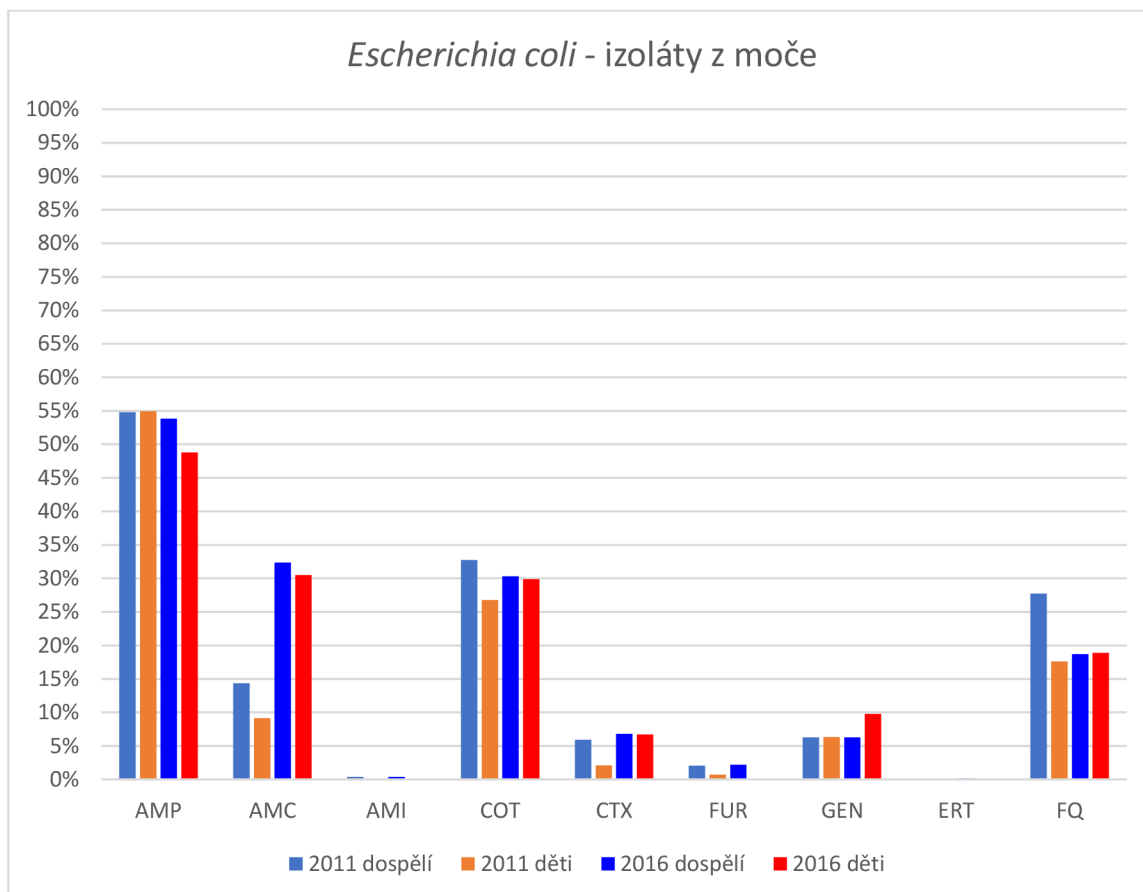
Stratifikace dat je důležitá pro definování problémů ABS. Vyšetřuje-li laboratoř pro více subjektů s rozdílnou skladbou pacientů, je třeba provést analýzu minimálně dat získaných od dětských a dospělých pacientů, nejenom proto, že ne všechna antibiotika lze použít na léčbu infekcí u pediatrických pacientů, ale i úroveň rezistence se může lišit a pak mohou být celková data zkreslená, je-li podíl izolátů z dětské populace vysoký. Dále vhodné a pro účely ABS důležité je zpracování izolátů jednoho druhu bakterie i z různých klinicky validních materiálů pro jednotlivá zařízení či kliniky, protože lze odhalit případné epidemiologické souvislosti šíření jednoho kmene napříč klinikou při nějakém invazivním vyšetřovacím postupu, například bronchoskopii.

Jako názornou ukázkou subanalýzy dle věku jsem zvolila rozdíl v rezistenci močových izolátů *Escherichia coli* u dospělých a dětských pacientů z Urologické kliniky VFN (graf 7), především trend nárůstu rezistence je odlišný mezi dětskou a dospělou populací.

Pro demonstraci důležitosti stratifikace dle klinického materiálu a různých pracovišť jsem vybrala izoláty *Pseudomonas aeruginosa* z moči od dospělých pacientů z Urologické kliniky VFN a z moči a z materiálů z dolních dýchacích cest (aspirát, sputum-odsav, bronchoalveolární laváž) od pacientů z Kliniky anesteziologie a resuscitace a intenzivní medicíny VFN (graf 8).

3.1.3.1. Subanalýza dle věku

Graf 7. Porovnání rezistence močových izolátů *Escherichia coli* u dětí (<15 let) a dospělých v letech 2011 a 2016



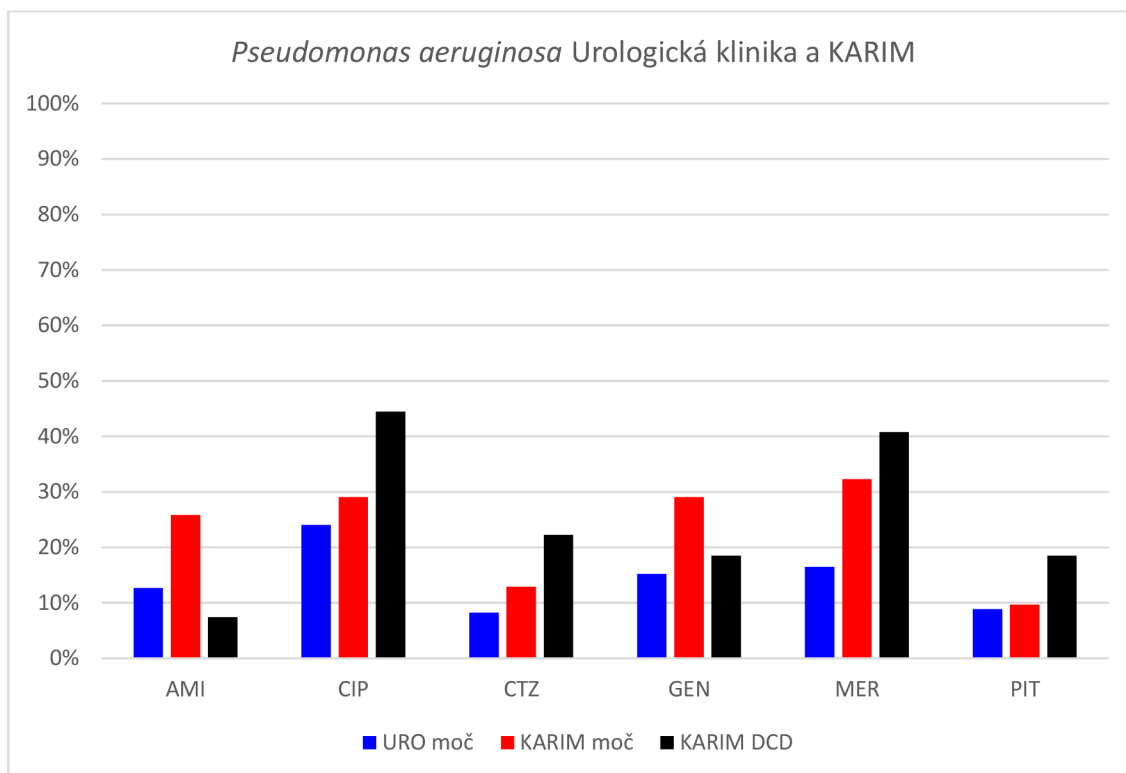
Zkratky: AMP – ampicilin; AMC – amoxicilin/kyselina klavulanová; AMI – amikacin; COT – cotrimoxazol; CTX – cefotaxim; FUR – nitrofurantoin; GEN – gentamicin; ERT – ertapenem; FQ – fluorované chinolony (ofloxacin)

Subanalýza močových izolátů *Escherichia coli* dle věku ukazuje významnější rozdíly v citlivosti mezi věkovou skupinou dětí a dospělých v roce 2011 u potencovaného aminopenicilinu, cotrimoxazolu, cefotaximu, a především u fluorovaných chinolonů. Tyto rozdíly se však v následujícím časovém období zcela setřely, dokonce je u gentamicinu rezistence vyšší u dětí než u dospělých. Alarmující je trojnásobný nárůst rezistence u potencovaného aminopenicilinu z 9 % na 30 % a u cefotaximu z 2,1 % na 6,7 % během pěti let u izolátů od dětí. Naopak rezistence k ampicilinu klesla

z 55 % na 49 %. U dospělých došlo též k nárůstu rezistence u potencovaného aminopenicilinu z 14,4 % na 32,4 %, ale u ostatních antibiotik není nárůst rezistence tak markantní, u cefotaximu z 5,9 % na 6,7 % resp. nebo dokonce došlo k poklesu podílu rezistentních kmenů u cotrimoxazolu z 32,7 % na 30,3 % a u ofloxacinu z 27,7 % na 18,7 % resp.

3.1.3.2. Subanalýza izolátů stejného druhu z různých klinicky validních materiálů

Graf 8. Porovnání rezistence izolátů *Pseudomonas aeruginosa* z moče a dolních dýchacích cest od pacientů z Urologické kliniky a Kliniky anesteziologie a resuscitace a intenzivní medicíny VFN, 2019



Zkratky: AMI – amikacin; CIP – ciprofloxacin; CTZ – ceftazidim; GEN – gentamicin; MER – meropenem; PIT – piperacilin/tazobaktam; URO – urologická klinika, KARIM – klinika anesteziologie a resuscitace; DCD dolní dýchací cesty

Analýza izolátů stejného druhu bakterie ukazuje výrazné rozdíly v rezistenci nejenom mezi jednotlivými klinikami, ale i mezi izoláty z různých klinicky významných materiálů v rámci jedné kliniky. Izoláty *P. aeruginosa* z Urologické kliniky vykazují nižší míru rezistence v porovnání s močovými izoláty z KARIM – amikacin 12,7 % vs. 25,8 %, ciprofloxacin 24 % vs. 29 %, ceftazidim 8,2 % vs. 13 %, gentamicin 15,2 % vs. 29 %, meropenem 16,5 % vs. 32,3 % a piperacilin/tazobaktam 8,9 % vs. 9,7 %, resp. Izoláty z dolních dýchacích cest jsou v porovnání s močovými izoláty citlivější k aminoglykosidům, především je patrná nízká rezistence k amikacinu (7,4

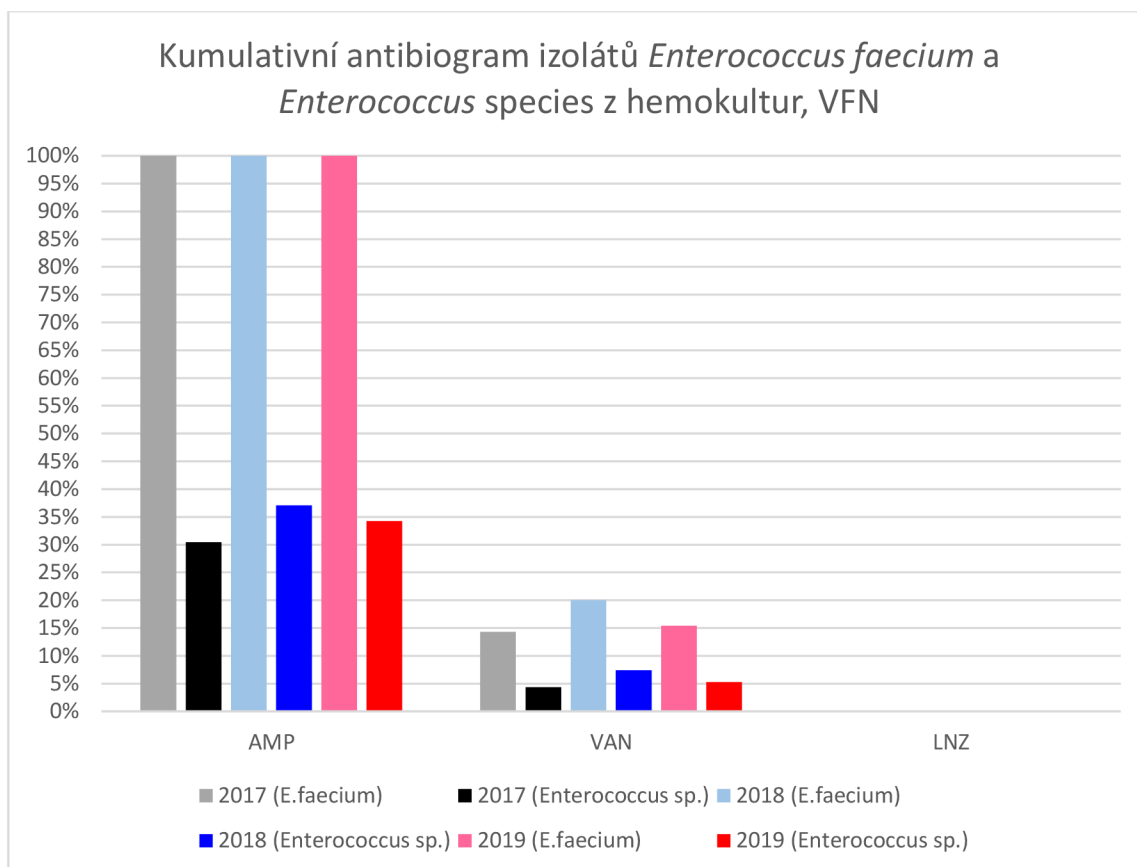
% vs. 25,8 %). Naopak rezistence k antibiotikům, které se ve vyšší míře používají k terapii infekcí DCD na KARIM, je výrazně vyšší – ciprofloxacin 44,4 %, ceftazidim 22,2 %, meropenem 40,1 % a piperacilin/tazobaktam 18,5 %.

3.1.4. Vypočítat kumulativní antibiogramy nejlépe na úrovni druhu. Pro *Staphylococcus aureus* navíc vypočítat samostatné kumulativní antibiogramy pro všechny izoláty a pro podskupinu izolátů rezistentních k methicilinu.

Pouze rodová identifikace a následné zpracování antibiogramů pro celý rod může být pro některé bakteriální agens zavádějící. Některé druhy bakterií snáze rozvinou rezistenci k některým antibiotikům než jiné. Pro demonstraci jsem zvolila rod *Enterococcus* a dva jeho nejčastěji izolované druhy *E. faecalis* a *E. faecium*.

3.1.4.1. Kumulativní antibiogramy na úrovni druhu

Graf 9. Vliv odlišných profilů rezistence různých bakteriálních druhů v rámci jednoho rodu



Zkratky: AMP – ampicilin; VAN – vankomycin; LNZ – linezolid

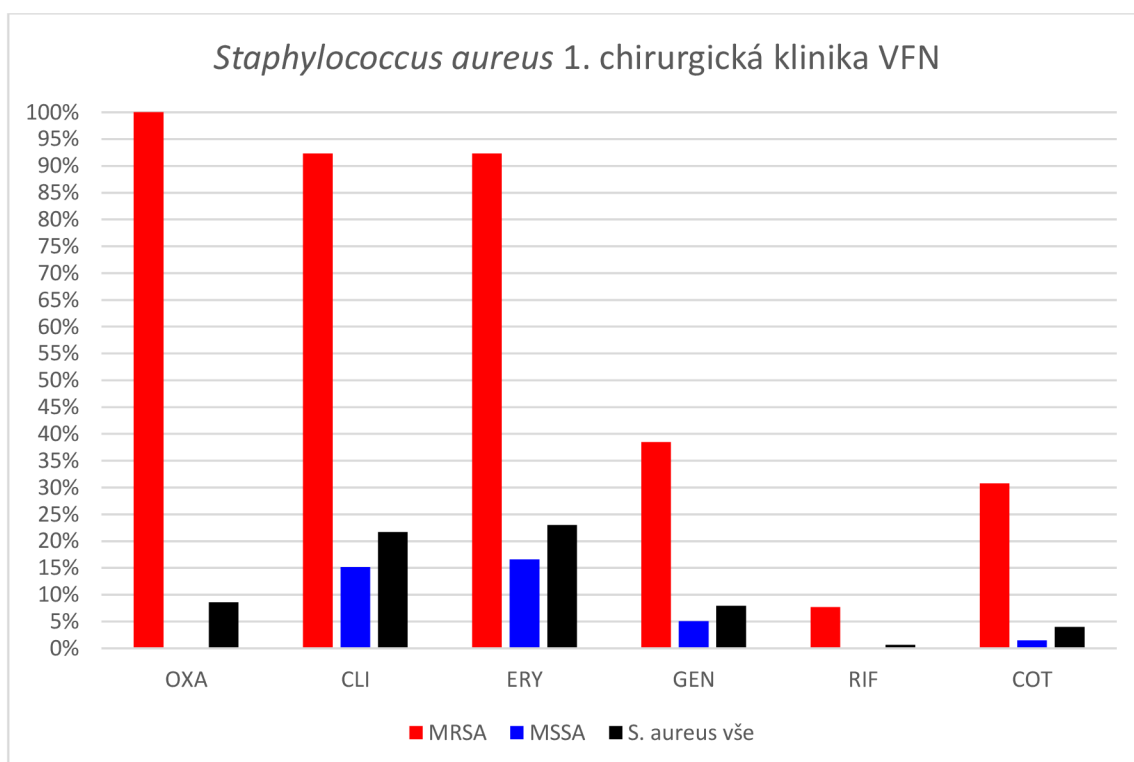
Zásadní rozdíl v datech je patrný při zpracování kumulativního antibiogramu na úrovni druhu anebo rodu. V analyzovaném souboru byly započítány do rodu *Enterococcus* izoláty *E. faecalis* a *E. faecium* izolované z hemokultur v letech 2017, 2018 a 2019. *Enterococcus faecium* je v daném souboru zcela rezistentní k ampicilinu a má i vyšší úroveň rezistence k vankomycinu (14,3 %, 20 % a 15,4 %) oproti sumárním hodnotám (4,3 %, 7,4 % a 5,3 %), které jsou dány velmi nízkou rezistencí a vysokým počtem izolátů *E. faecalis* zahrnutých do analýzy.

3.1.4.2. Stratifikace dat na základě příznačných fenoménů rezistence.

Subanalýza bakteriálních izolátů s definovaným fenotypem rezistence může být ovlivněná množstvím dostupných dat. Samostatné zpracování dat u rezistentních fenotypů neodpovídá celkové úrovni rezistence.

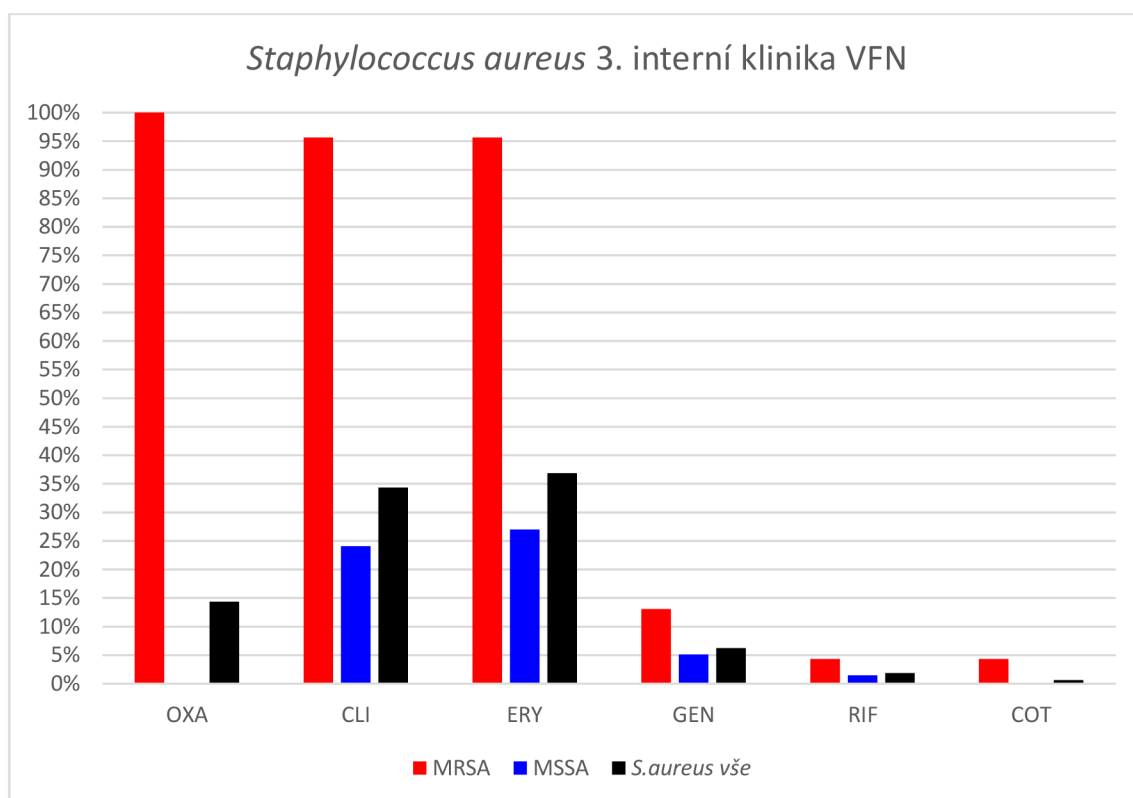
Pro ilustraci rozdílů mezi citlivými a rezistentními fenotypy uvádím jak antibiogram pro ranné izoláty *Staphylococcus aureus* i s podskupinu izolátů rezistentních k methicilinu od pacientů z 1. chirurgické kliniky (Graf 10) a 3. interní kliniky VFN (Graf 11), tak močové izoláty *E. coli*, kde tím fenotypovým znakem je produkce širokospektrých betalaktamáz, zde reprezentována rezistencí k cefotaximu (Graf 12). Produkce širokospektrých betalaktamáz byla potvrzená standardními laboratorními testy (není součástí této práce).

Graf 10. Kumulativní antibiogram diagnostických izolátů *Staphylococcus aureus* zohledňující subpopulaci kmenů citlivých a rezistentních k methicilinu (oxacilinu) od pacientů z 1. chirurgické kliniky VFN, 2019



Zkratky: OXA – oxacilin; CLI – klindamycin; ERY– erytromycin; GEN – gentamicin; RIF – rifampicin; COT – cotrimoxazol; MRSA – methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus*, MSSA – methicilin senzitivní *Staphylococcus aureus*

Graf 11. Kumulativní antibiogram diagnostických izolátů *Staphylococcus aureus* zohledňující subpopulaci kmenů citlivých a rezistentních k methicilinu (oxacilinu) od pacientů z 3. interní kliniky VFN, 2019

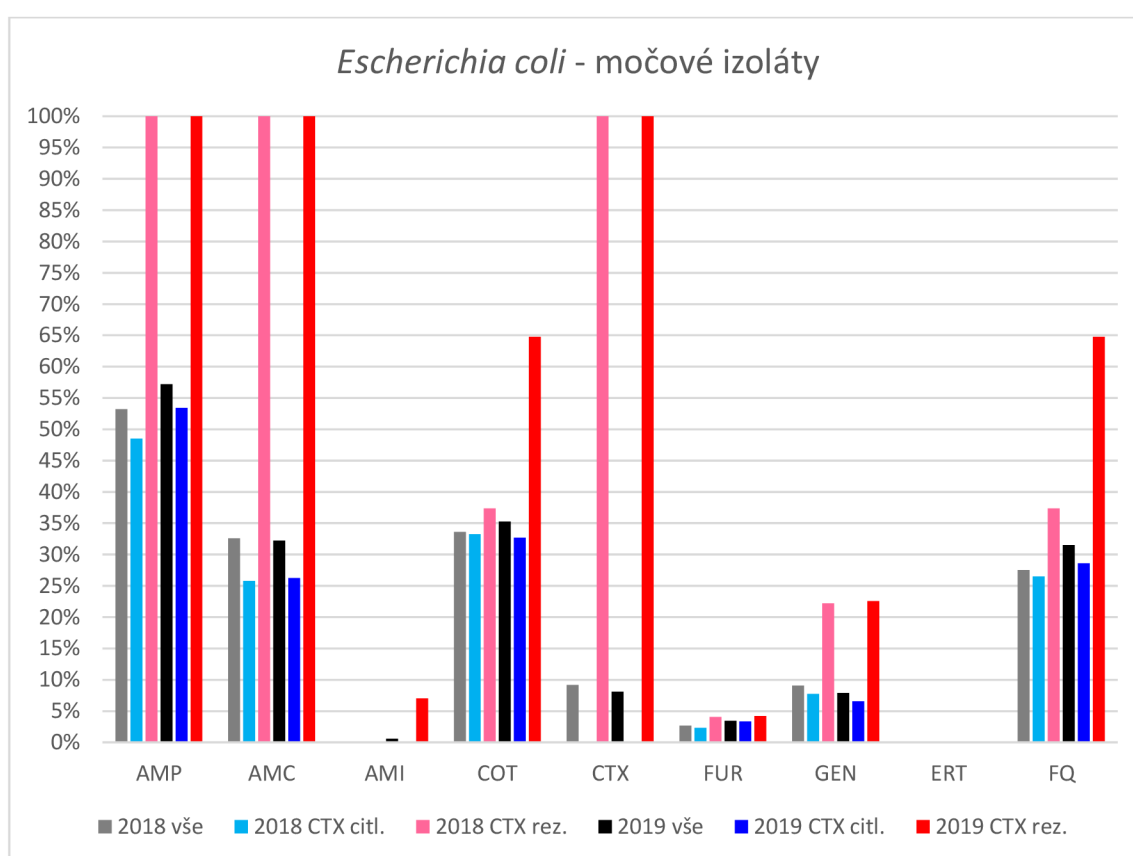


Zkratky: OXA – oxacilin; CLI – klindamycin; ERY– erytromycin; GEN – gentamicin; RIF – rifampicin; COT – cotrimoxazol; MRSA – methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus*, MSSA – methicilin senzitivní *Staphylococcus aureus*

Z grafů 10 a 11 je patrný rozdíl úrovně rezistence *S. aureus* mezi oběma klinikami, byť se jedná o izoláty od pacientů s rannou infekcí nebo infekcí kůže a měkkých tkání. Rezistence k oxacilinu je na 1. chirurgické klinice 8,5 % a na 3. interní klinice 14,4 %, ke klindamycinu 21,7 % a 34,4 % resp. V subpopulaci MRSA dosahuje na obou klinikách rezistence ke klindamycinu více než 90 % (92,3 % a 95,7 % resp.), avšak výrazný rozdíl je v rezistenci ke gentamicinu a cotrimoxazolu 38,5 % vs. 13 % a 30,8 % a

4,3 % resp. V subpopulaci MSSA je úroveň rezistence významně nižší, u klindamycinu činí 15 % a 12,1 % resp., rezistence ke gentamicinu dosahuje shodně 5 % a rezistence ke cotrimoxazolu byla zachycena pouze na 1. chirurgické klinice (1,4 %).

Graf 12. Kumulativní antibiogram močových izolátů *Escherichia coli* zohledňující subpopulaci kmenů citlivých a rezistentních k cefotaximu



Zkratky: AMP – ampicilin, AMC – amoxicilin/kyselina klavulanová, AMI – amikacin, COT – cotrimoxazol, CTX – cefotaxim, FUR – furantoin, GEN – gentamicin, ERT – ertapenem FQ – fluorované chinolony (ofloxacin)

Analýza jednotlivých subpopulací izolátů dle fenotypu rezistence ukazuje vyšší rezistenci v subpopulaci rezistentního fenotypu, v porovnání s celou skupinou, u většiny antibiotik s výjimkou furantoinu. Významný rozdíl je u amikacinu, kde v roce 2018 nebyl zachycen ani jeden kmen rezistentní a v roce 2019 bylo již 7 % kmenů rezistentních, dále u cotrimoxazolu a

ofloxacinu je patrný shodný nárůst z 37,4 % na 47,9 %. U citlivého fenotypu žádný takto významný meziroční nárůst není pozorován.

Výše rozdílu mezi celkovou populací a subpopulací rezistentních a citlivých izolátů je dán počtem těch rezistentních vůči celku.

3.1.5. Vypočítat procentní podíl citlivosti podle kombinace druhu bakterie a antibiotika, nezahrnovat však izoláty s intermediární citlivostí

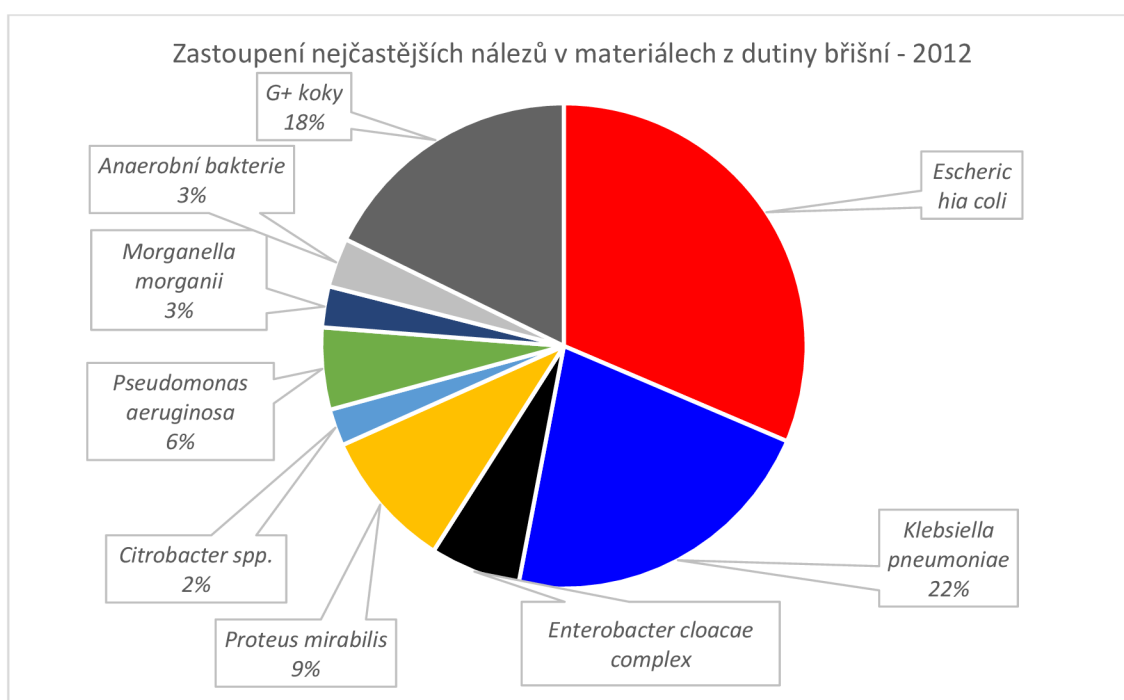
Nová interpretační kritéria EUCAST platí od ledna 2021 a proto změny týkající současných dat nemá laboratoř v čase přípravy této práce k dispozici. Dopady změn tak nejsou prezentovány v grafické podobě, ale pouze diskutovány v kapitole 4.1.5.

3.2. Surveillance rezistence kolonizujících kmenů a implikace pro antibiotické režimy v chirurgických oborech VFN.

Nastavení antibiotických režimů ať profylaktických nebo kurativních musí vycházet z lokálních dat. Identifikace původců a stanovení kumulativních antibiogramů je proto zcela esenciální.

Zde jsou prezentovány výsledky prevalenční studie sledující zastoupení nejčastějších etiologických agens (Graf 13,14) izolovaných z klinických materiálů z dutiny břišní od pacientů s intraabdominální infekcí, nejčastěji sekundární peritonitidou, a jejich antibiogramy (Graf 15). Dále jsou zhodnocena data z cílených skriningových vyšetření výtěru z rektu (graf 16), je-li zde možné nalézt korelaci pro možnou úpravu iniciálně podávaných antibiotik.

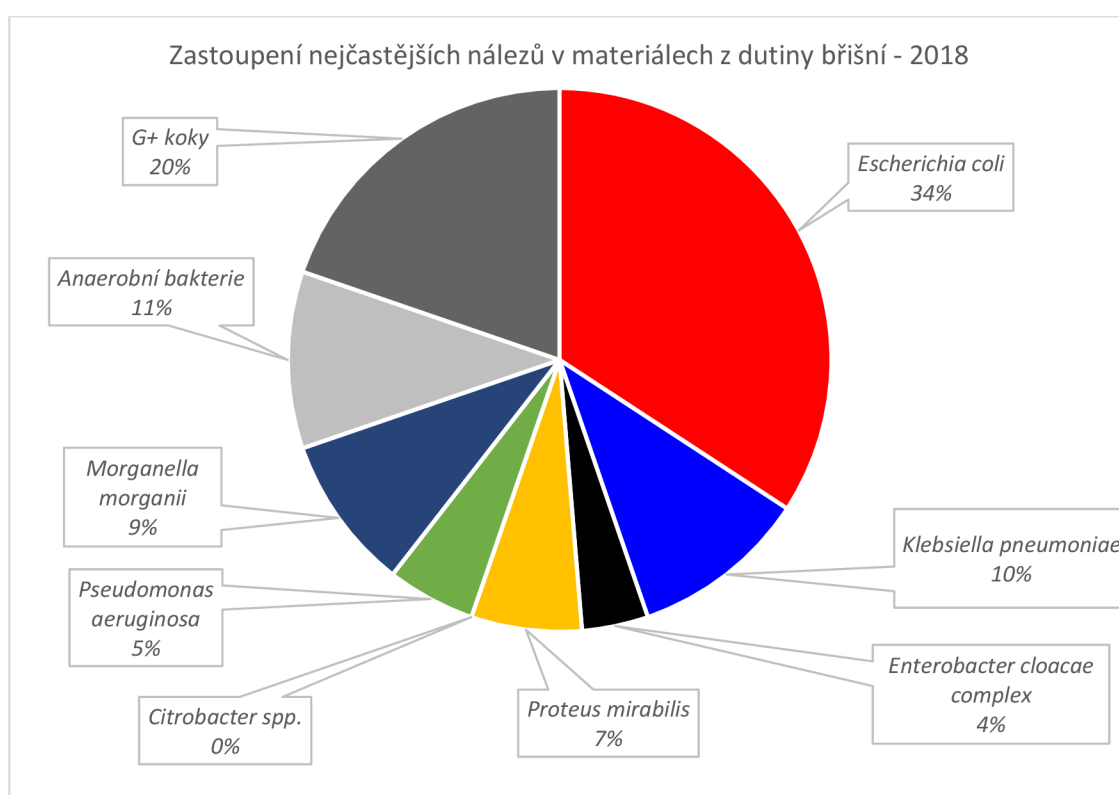
Graf 13. Zastoupení nejčastějších kultivačních nálezů v klinickém materiálu z dutiny břišní od pacientů s nitrobřišní infekcí hospitalizovaných na 1. chirurgické klinice VFN v roce 2012



Zkratky: G+ koky – grampozitivní koky; spp. - species

Gramnegativní bakterie tvořily 79 % nálezů z klinicky validních materiálů v uvedeném období. Přičemž *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* představovaly 53 %. Z grampozitivních bakterií se jednalo především o enterokoky a zástupce viridujících streptokoků.

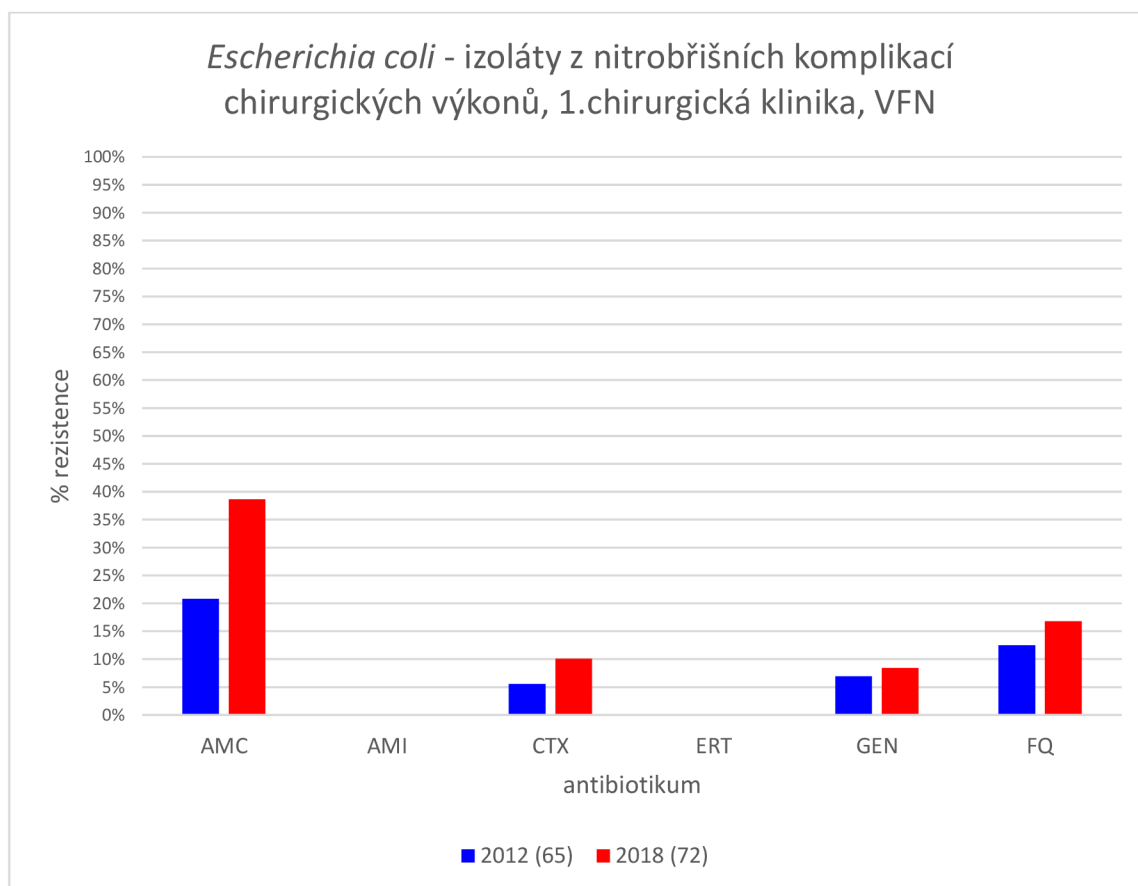
Graf 14. Zastoupení nejčastějších kulturačních nálezů v klinickém materiálu z dutiny břišní od pacientů s nitrobršní infekcí hospitalizovaných na 1. chirurgické klinice VFN v roce 2018



Zkratky: G+ koky – grampozitivní koky; spp. - species

Gramnegativní bakterie v roce 2018 tvořily 69 % nálezů z klinicky validních materiálů a *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* představovaly 44 % těchto nálezů. Oproti roku 2012 byl téměř trojnásobně vyšší záchyt anaerobních bakterií, 3 % vs. 11 %.

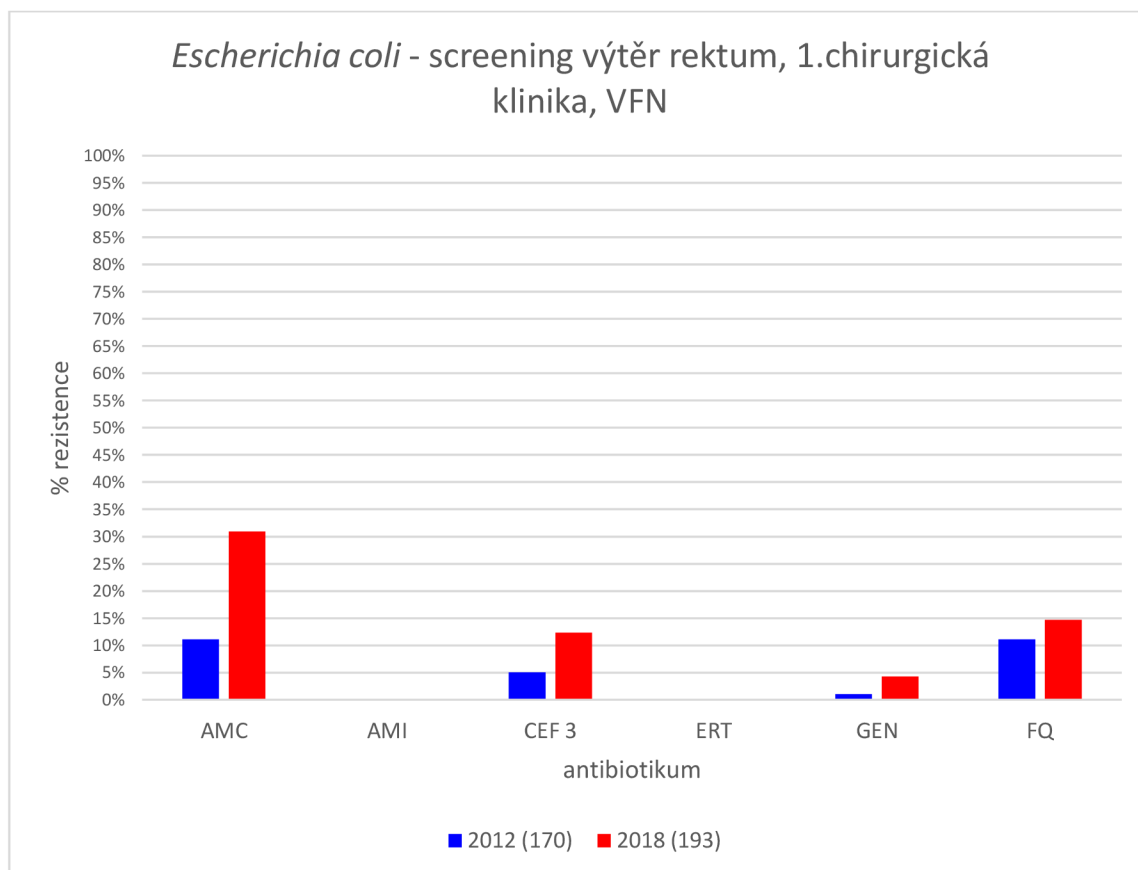
Graf 15. Porovnání rezistence k vybraným antibiotikům u izolátů *Escherichia coli* z klinických materiálů z dutiny břišní od pacientů s nitrobřišní infekcí hospitalizovaných na 1. chirurgické klinice VFN v roce 2012 a 2018



Zkratky: AMC – amoxicilin/kyselina klavulanová; AMI – amikacin; CTX – cefotaxim; ERT – ertapenem; GEN – gentamicin; FQ – fluorované chinolony (ofloxacin). V závorce je uveden počet unikáních izolátů

Mezi sledovanými obdobími je patrný nárůst rezistence u potencovaného aminopenicilinu z 21 % v roce 2012 na 39 % v roce 2018, což je nárůst téměř o 100 % a podobný trend lze vidět i u cefotaximu (zástupce cefalosporinů třetí generace a jeden z markerů produkce širokospektrých betalaktamáz), kde je nárůst rezistence též téměř stoprocentní. V případě gentamicinu je nárůst pouze 20% a u ofloxacinu, jako zástupci fluorovaných chinolonů je 40%. Všechny izoláty v obou sledovaných obdobích byly citlivé pouze k amikacinu a karbapenemům (zástupce ertapenem).

Graf 16. Porovnání rezistence k vybraným antibiotikům u izolátů *Escherichia coli* z výtěru z rektu od pacientů s nitrobřišní infekcí hospitalizovaných na 1. chirurgické klinice VFN v roce 2012 a 2018



Zkratky: AMC – amoxicilin/kyselina klavulanová; AMI – amikacin; CTX – cefotaxim; ERT – ertapenem; GEN – gentamicin; FQ – fluorované chinolony (ofloxacin). V závorce je uveden počet unikáních izolátů.

Obdobný, ale výraznější trend nárůstu rezistence, v porovnání s kmeny izolovanými z dutiny břišní, je vidět i u kmenů *Escherichia coli* získaných ze skríningu výtěru z rektu. Rezistence u potencovaného aminopenicilinu narostla z 11 % v roce 2012 na 31 % v roce 2018, což je téměř trojnásobný vzestup, u cefotaximu z 5 % na 12 %, u gentamicinu došlo ke čtyřnásobnému vzestupu z 1 % na 4 % a o více než třetinu (36 %) se zvýšila rezistence u ofloxacinu z 11 % na 15 %, resp. Ani v kolonizujících nálezech nebyl zachycen kmen rezistentní k amikacinu nebo karbapenemům (zástupce ertapenem).

Doporučení pro profylaxi a iniciační antibiotickou terapii ve Všeobecné fakultní nemocnici je uvedeno v příloze 7.1 a 7.2.

4. Diskuse

4.1. Komentáře ke sporným doporučením CLSI

4.1.1. Zahrnout pouze diagnostické izoláty, ale nezahrnovat izoláty ze surveillance a screeningu nebo ze vzorků odebraných z jiných zdrojů než od pacientů.

Laboratoř Klinické mikrobiologie a ATB centra poskytuje kumulativní antibiogramy izolátů z klinicky validních materiálů jednou ročně. Dle CLSI doporučení by měly být vyloučeny skriningové izoláty z kumulativních antibiogramů. Přesto se domnívám, že samostatné zpracování kumulativních antibiogramů ze skriningových izolátů má význam.

Vzhledem k tomu, že ve Všeobecné fakultní nemocnici je vysoký podíl intenzivních lůžek a více než třetina pacientů je imunosuprimovaná, tak je zaveden na jednotkách intenzivní péče jednotlivých klinik plus na celé 1. interní klinice hematoonkologické a na ÚHKT pravidelný screening pacientů. Dvakrát týdně (v pondělí a ve čtvrtek) se odebírá výtěr z nosu, výtěr z rekta. Primárním cílem skriningu je detekovat kolonizaci pacienta, která se při dlouhodobé hospitalizaci mění v čase a bakteriální translokace bývá zdrojem infekčních komplikací u těchto pacientů [37,38].

Bakteriální translokace je invazí bakterií střevní mikrobioty přes střevní sliznici do původně sterilní tkáně. Bakterie se nemusí dostat až do krevního řečiště, aby došlo k manifestaci systémové zánětlivé reakce. Ta vzniká vlivem účinku zánětových mediátorů imunitní stimulace ve splachnické oblasti (střevní stěně, mezenterálních lymfatických uzlinách) bez invaze živých mikroorganismů až do oběhu. Porucha střevní bariery je též spojena s transportem neživých buněčných fragmentů nebo jiných toxických látek ze střeva, které vyvolávají systémovou zánětovou reakci až multiorgánová postižení cestou lymfatické drenáže [39].

Z uvedených důvodů poskytujeme samostatné kumulativní antibiogramy jednotlivým pracovištím i ze skriningových kmenů. Tyto jsou zpracovávány každých šest měsíců, protože je k dispozici dostatečný počet izolátů (více než 30).

4.1.1.1. Skriningové izoláty *Enterococcus faecium* a jejich dopad na celkovou hladinu rezistence na ÚHKT

Typickým příkladem bakterie, na které lze demonstrovat přínos surveillance bakteriální rezistence, je *Enterococcus faecium*, který je součástí normální střevní mikrobioty a u oslabených jedinců, nejčastěji při střevní mukozitidě, dochází k jeho translokaci do krevního řečiště [40].

V okamžiku, kdy je pacient septický a je třeba co nejrychleji zahájit antibiotickou terapii, která pokryje možné původce, jak grampozitivní, tak gramnegativní [41] a nejsou-li k dispozici žádné předběžné výsledky, tak znalost kumulativních antibiogramů se významným způsobem podílí na rozhodovacím procesu empirické volby antibiotik. Např. vysoký podíl vankomycin rezistentní kmenů *Enterococcus faecium* ve skriningu kolonizujících bakteriálních kmenů (Graf 1,2) je důležitým faktorem při volbě empirického antibiotického krytí u pacientů ve febrilní neutropénii (Graf 3), kdy je třeba pokrýt velmi široké spektrum možných původců a není čas čekat na výsledky kultivací.

4.1.1.2. Diagnostické izoláty *Enterococcus faecium* a jejich dopad na celkovou hladinu rezistence na ÚHKT

Přestože záchyt kmenů *E. faecium* v hemokulturách na ÚHKT není tak častý, nesplňuje plně statistická kritéria CLSI pro minimální počet kmenů, tak ale podíl VRE kopíruje tyto kolonizační nálezy. Další význam surveillance kolonizujících nálezů je v rychlejší reakci na zvyšující se výskyt rezistentních kmenů. V roce 2012 byl podíl VRE na JIP ÚHKT 40%, v prvním pololetí 2013 dokonce 70% a tento nepříznivý trend se odrážel i v záchytech z hemokultur, tudíž byla přijatá restriktivní opatření stran úklidu oddělení a hygieny rukou personálu, což mělo významný vliv na pokles podílu VRE až pod 10 % jak na jednotce intenzivní péče, tak na lůžkovém oddělení ÚHKT. Strategie profylaktických antibiotických režimů přitom zůstala zachována. Vysoký podíl VRE ve výtěrech z rekta není většinou dán zvýšenou spotřebou antibiotik a jejich selekčním tlakem, ale reflektuje spíše nižší compliance personálu s dodržováním bariérových

ošetřovatelských režimů [42]. Klonalita VRE byla provedena a prokázala rozšíření stejného kmene, ale data nebyla oficiálně publikována.

4.1.2. Zahrnout pouze první izolát daného druhu u pacienta za dobu analýzy

Metody pro zacházení s duplikáty izolátů (tj. s izoláty stejného druhu získanými z po sobě jdoucích kultur u stejného pacienta během analyzované doby) jsou různé. Výběr izolátů pro statistické zpracování a přípravu kumulativních antibiogramů není jednoznačně definován.

Dle CLSI je v úvahu brán pouze první izolát daného druhu u pacienta za dobu analýzy bez ohledu na místo odběru, druh vzorku, profil antimikrobiální citlivosti, nebo jiné fenotypové vlastnosti. Další možností je strategie všech izolátů, tj. všechny izoláty daného druhu shromážděné během analyzované doby jsou brány v úvahu stejně a jsou zahrnuty do analýzy. Dále pak přístup založený na epizodě, kdy duplicitní vzorky jsou zahrnuty tehdy uplyne-li od znovu zachycení minimální interval n (5, 10, 30 dnů apod.), tj. první izolát daného druhu u pacienta je zahrnut, následující izoláty jsou po dobu n dní vynechány, dokud není zahrnut další izolát. Zde však nepanuje jasná shoda u definice epizody [43].

Naše laboratoř preferuje strategii založenou na tzv. unikátních antibiogramech daného kmene, tzn. duplikáty jsou vybírány vzhledem k profilu antimikrobní citlivosti u každého pacienta za stanovené období, které je šest nebo dvanáct měsíců, dle počtu izolátů. Jednotlivé přístupy mohou ale též nemusí ovlivnit výsledný výstup.

Započítání všech izolátů *E. coli* z hemokultur (Graf 4) ukazuje vyšší podíl rezistence u betalaktamových antibiotik (ampicilin, amoxicilin/kyselina klavulanová a cefotaxim) v porovnání s výsledky získanými při kalkulaci antibiogramu za použití pouze prvního izolátu od pacienta či izolátů vybraných na základě odlišného antibiogramu u daného pacienta. U potencovaného aminopenicilinu v roce 2013 tento rozdíl činil 27 % a v roce 2019 byl již jen 20 % a u cefotaximu byl tento rozdíl dokonce 68% v roce 2013 a 28% v roce 2019. U ostatních testovaných antibiotik nejsou rozdíly již tak patrné. V případě hemokultur je započítání všech izolátů do statistiky zavádějící, protože vzhledem k jejich opakovanému odběru u septického pacienta dochází k výraznému navýšení počtu stejných kmenů. Na druhou

stranu kalkulace pouze s prvním izolátem může vést k podhodnocení úrovně rezistence, protože u dlouhodobě hospitalizovaných pacientů dochází k opakovaným septickým epizodám a nejenom vlivem terapie mohou být následné izoláty téhož kmene již jinak citlivé, většinou více rezistentní, a proto je třeba výběr izolátů do statistiky pečlivě zvážit, především v nemocnicích třetího typu, kde je skladba pacientů a podíl immunosuprimovaných diametrálně odlišný od případů komunitních infekcí. Stejně je tomu tak u skrínigových materiálů, kdy u dlouhodobě hospitalizovaných pacientů a pravidelně prováděného skrínigu vede započtení pouze prvního izolátu k výraznému podhodnocení stavu rezistence (Graf 5). V prvním pololetí 2019 byla rezistence *E. faecium* ve výtěrech z rekta od pacientů z ÚHKT k linezolidu u prvních izolátů 2 % a při kalkulaci s unikátním antibiogramem 7 %, tedy 3,5krát nižší. Podobné rozdíly jsou patrné i u vankomycinu, kdy např. v prvním pololetí 2020 byla rezistence u prvního izolátu 24 % a u unikátního antibiogramu již 40 %. Výpočet za použití unikátního antibiogramu odráží nejenom přítomnost více fenotypů jednoho bakteriálního druhu u daného pacienta, ale ukazuje též na možnou míru cross-kolonizace při dlouhodobé hospitalizaci [44]. Na rozdíl od hemokultur nemá započítání všech izolátů u nitrobřišních infekcí takový dopad na úroveň rezistence (Graf 6). Rozdíl je však již patrný při započítání unikátních izolátů dle antibiogramu u daného pacienta. Úroveň rezistence při započítání prvního izolátu je u potencovaného aminopenicilinu 36 % a u cefotaximu 10 %, v případě kalkulace s unikátním antibiogramem je rezistence 39 % a 11 %, resp. U nitrobřišních infekcí se jedná většinou o polymikrobní etiologii a výskyt více fenotypů jednoho bakteriálního druhu není výjimečný, především u *E. coli* [45], proto je patrný vliv unikátního antibiogramu na rezistenci. V takovýchto případech by nebylo jasné, který z izolátů si vybrat do analýzy.

4.1.3. Tvorba samostatných hlášení pro každé zdravotnické zařízení/kliniku, která spadají pod danou laboratoř, s dodatečnými daty stratifikace podle aktuálních klinických potřeb zařízení/kliniky.

Může být provedena celá škála subanalýz, pokud je otestován dostatečný počet odlišných izolátů, aby se zajistila statistická validita odhadů rezistence podskupin, včetně stratifikace izolátů například podle:

- 1) času kultivace (komunitní nebo nozokomiální infekce),
- 2) umístění pacienta (jednotlivá nemocniční oddělení, jako JIP, nebo zda je pacient hospitalizován nebo léčen ambulantně),
- 3) populace pacientů (např. dle věku, diagnózy apod.),
- 4) druhu vzorku nebo jeho místa odběru (např. krev a ostatní sterilní vzorky, moč, vzorky z respiračního ústrojí, stěry z kůže).

Analýza antibiogramu v jednotlivých podskupinách může za včas odkrýt nepříznivé trendy vývoje rezistence, popř. ukázat i jiné problémy, které lze řešit v rámci antibiotického stewardshipu.

Implementace dat z kumulativních antibiogramů do nástrojů ovlivňujících preskripční chování lékařů (doporučené postupy, lokální informační systémy apod.) je zcela žádoucí a je jedním z faktorů přispívajícím k omezení nadužívání či nevhodného používání antibiotik v léčbě nejčastějších bakteriálních infekcí [46].

Pro potřeby této práce jsem zpracovala dva příklady. Jednak subanalýzu dle věku u infekce močových cest, kde nejčastějším původcem uroinfekce u dětí i dospělých, v komunitě i v nemocnici je *Escherichia coli* [47], fakt, který se učí již medicí během svého pregraduálního studia a který může vést k domněnce, že antibiotická terapie uroinfekcí, především nekomplikovaných, je relativně snadná. A dále stratifikaci dat dle klinického materiálu.

4.1.3.1. Subanalýza dle věku

To, že je znám pravděpodobného původce nic neznamená, protože dle klinického stavu pacienta nelze poznat, jestli je původce dobře citlivý k antibiotikům či nikoliv. Tíže obtíží je dána faktory virulence, a nikoliv rezistencí k antibiotikům [48].

Narůstající rezistence kmenů *Escherichia coli* izolovaných od pacientů s močovými infekcemi je alarmující, postupně se zužuje spektrum perorálních forem antibiotik, která by bylo možné použít pro léčbu nekomplikovaných infekcí močových cest a pacienty je tak nutné často hospitalizovat jenom kvůli parenterálnímu podávání antibiotik [49; 50; 51]. Problém správné volby antibiotika však není pouze ve správné identifikaci původce infekce, farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech antibiotika. ale též v samotném pacientovi, především věku, protože ne všechna antibiotika jsou indikována pro léčbu infekcí v dětském věku [52]. Proto analýza dat a příprava kumulativních antibiogramů by měla odrážet i tento fakt. Většinou jsou původci infekcí u dětí méně rezistentní než u dospělých a použití globálních dat by mohlo nepříznivě ovlivnit empirickou volbu antibiotik u dětských pacientů [53].

Subanalýza úrovně rezistence u močových izolátů *Escherichia coli* v populaci dětských a dospělých pacientů (Graf 7) ukazuje významně nižší rezistenci k cefalosporinům třetí generace u dětí v roce 2011, 2 % oproti 6 % u dospělých a poměrně výrazný nárůst rezistence v dětské populaci v roce 2016, 6 % vs. 7 % resp. V porovnání s celonárodními daty z roku 2011 (děti 1 %, dospělí 2 %) je rezistence k cefalosporinům třetí generace v našem souboru vyšší. Obdobný trend nárůstu rezistence je patrný i z opakované národní „Močové studie“ z roku 2016 [54,55].

Alarmující je především nárůst rezistence *E. coli* k potencovaným aminopenicilinům, nejenom u dospělých, ale především u dětí, z 9 % v roce 2011 dosáhla úroveň rezistence u dětí v roce 2016 již 31 %. Výsledky z roku 2011 opět korespondují s celonárodními daty z „Močové studie“ prováděné Národní referenční laboratoří pro ATB, kdy celostátní podíl rezistence k potencovanému aminopenicilinu byl u dětí 9% a u dospělých 11%.

Faktorů podílejících se na vzniku a rozvoji rezistence bakterií k antibiotikům je celá řada, ale zcela nepopiratelný vliv hraje spotřeba antibiotik [56,57]. Pravděpodobný vliv na enormní nárůst rezistence *E. coli* k potencovaným aminopenicilinům v našich národních datech lze spatřovat i v nárůstu spotřeby chráněných penicilinů v ČR, kdy v roce 2008 byla jejich spotřeba 3,7 DDD/1000 obyvatel/den a v roce 2018 již 5 DDD/1000 obyvatel/den,

v porovnání s některými jinými evropskými státy je tento nárůst až padesátinásobně vyšší, například v Norsku v roce 2018 byla spotřeba chráněných penicilinu pouze 0,1 DDD/1000 obyvatel/den a v Německu 0,58 DDD/1000 obyvatel/den [58].

4.1.3.2. Subanalýza izolátů stejného druhu z různých klinicky validních materiálů

Pacienti přijímaní na jednotku intenzivní péče s nutností připojení na umělou plicní ventilaci jsou ve vysokém riziku vzniku a rozvoje infekcí dolních dýchacích cest spojených právě s ventilací – VA-LRTI. Mezi VA-LRTI se řadí ventilátorová pneumonie – VAP) a ventilátorová tracheobronchitída – VAT [59].

Ačkoliv klinicko-radiologické odlišení obou jednotek není zcela snadné, tak obě se podílejí různou měrou na progresi stavu pacienta. Zatímco VAP je spojená se zvýšenou mortalitou (z toho 6-15 % úmrtí je vztaženo k samotné VAP), tak v případě ventilátorové tracheobronchitídy je korelace méně zřejmá. Avšak obě nosologické jednotky jsou spojeny se zvýšenými náklady na léčbu, především s preskripcí antibiotik na JIP, i když potřeba léčby VAT celkově podávanými antibiotiky je kontroverzní [59].

Původci VA-LRTI jsou velmi často multirezistentní. Tento fakt může mít nepříznivý dopad na průběh onemocnění díky nevhodné antibiotické terapii, což má za následek eskalaci léčby se všemi negativními konsekvencemi. Proto znalost pacientovi mikrobioty a celková úroveň rezistence původců v daném zdravotnickém zařízení/klinice je zcela esenciální [60].

Incidence ventilátorové pneumonie se pohybuje mezi 2-16 na počet ventilovaných dnů a asi 44 % případů je vyvoláno *Pseudomonas aeruginosa* [61].

Nový přístup k zánětu a infekci dolních dýchacích cest počítá s kontinuálním modelem kolonizace, následné ventilátorové tracheobronchitídy a pneumonie, nikoliv s binárním. Jako kolonizace je označena přítomnost potenciálně patogenních mikroorganismů v tracheobronchiálních vzorcích (endotracheální aspirát či

bronchoalveolární laváž) bez známek systémové infekce. VAT reprezentuje přechodný proces mezi kolonizací a VAP [62].

Neexistuje žádná standardní definice VAT, což vede k aplikaci různých diagnostických kritérií. The Center for Disease Control VAT definuje jako stav bez známek pneumonie na rentgenovém snímku a přítomnost alespoň dvou příznaků z následujících: teplota $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$, kašel, zvýšená produkce sputa, chrupky, vrzoty či bronchospazmy a dále pozitivní kultura z tracheobronchiálních materiálů [63].

Pravidelná monitorace ventilovaných pacientů, se znalosti kumulativních antibiogramů, pak přispívá k racionálnějšímu přístupu k následné antibiotické terapii, když jí pacient potřebuje. Včas jsou nasazena vhodná antibiotika, která reflektují epidemiologickou situaci i v případě iniciální léčby, kdy ještě konkrétní výsledky od pacienta nejsou k dispozici.

Analýza izolátů stejného druhu bakterie ukazuje výrazné rozdíly v rezistenci jak mezi jednotlivými klinikami, tak mezi izoláty z různých klinicky významných materiálů v rámci jedné kliniky (Graf 8). Izoláty *P. aeruginosa* z Urologické kliniky měly nižší míru rezistence v porovnání s močovými izoláty z KARIM, přesto je celkový profil rezistence podobný. Naopak izoláty z dolních dýchacích cest vykazovaly v porovnání s močovými izoláty nižší rezistenci k aminoglykosidům, především u amikacinu byl rozdíl nejvíce patrný (7 % vs. 26 %). Aminoglykosidová antibiotika, a především amikacin nejsou léky první volby u VAP/VAT vzhledem k průniku do plicní tkáně [64]. Naopak rezistence k antibiotikům, která jsou doporučena a používají se v managementu VA-LRTI jako jsou chinolonová antibiotika či karbapenemy byla rezistence v porovnání s močovými izoláty vyšší – ciprofloxacin 44 % vs. 29 %, meropenem 40 % vs. 32 %. *P. aeruginosa* je schopná silné tvorby biofilmu, který hraje významnou roli v patogenezi infekcí. Většina buněk rostoucích v biofilmu vykazuje nižší metabolickou aktivitu což může přispívat ke zvýšené rezistenci v biofilmu, zvláště u antibiotik, které ovlivňují aktivní růst a metabolické procesy v bakteriální buňce [65].

4.1.4. Vypočítat kumulativní antibiogramy nejlépe na úrovni druhu. Pro *Staphylococcus aureus* navíc vypočítat samostatné kumulativní antibiogramy pro všechny izoláty a pro podskupinu izolátů rezistentních k methicillinu.

4.1.4.1. Kumulativní antibiogramy na úrovni druhu

Přestože některé práce reportují kumulativní antibiogramy pro celý rod *Enterococcus*, a ne pro jednotlivé druhy [66,67,68], tak se domnívám, že je třeba kumulativní antibiogramy vytvářet pro jednotlivé druhy bakterií v rámci daného rodu s ohledem jednak na primární rezistenci a dále na různé fenotypové charakteristiky, např. vysoká citlivost k ampicilinu u *E. faecalis*, a naopak např. vyšší výskyt rezistence k vankomycinu u *E. faecium*. (Graf 9). Na izolátech enterokoků z hemokultur ve VFN v letech 2017-2019, kdy byly zachyceny pouze kmeny *E. faecalis* a *E. faecium*, lze toto snadno dokumentovat. Jestliže se započítají všechny kmeny dohromady, tak rezistence celé skupiny k ampicilinu je v jednotlivých letech 30 %, 37 % a 34 %, resp., přičemž rezistence *E. faecium* k ampicilinu byla v daném souboru vždy 100 %. Stejně tak podíl vankomycin rezistentních kmenů je v sumárním antibiogramu významně zkrácen absencí kmenů *E. faecalis* rezistentních k vankomycinu, ta je v souboru prezentována pouze izoláty *E. faecium*. Rozdíl mezi celkovou rezistencí k vankomycinu a rezistencí pouze *E. faecium* byla 5 % vs. 14 % v roce 2017, v roce 2018 již 7 % vs. 20 % a v roce 2019 poklesla na 5 % vs. 15 %. Vzhledem k současným možnostem zrychlené laboratorní diagnostiky, především identifikace pomocí MALDI-TOF, kdy lze určit původce v hemokultuře během několika hodin od signalizace pozitivní lahvičky [69,70], tak společný kumulativní antibiogram pro rod *Enterococcus* je velmi zavádějící, neboť rezistence k vankomycinu je u kmenů *E. faecium* významně vyšší než u ostatních enterokoků a tato koresponduje i s národními daty [71]. Z výše uvedených důvodů je proto míra rodově specifické rezistence zavádějící a neměl by tento přístup být používán.

4.1.4.2. Stratifikace dat na základě příznačných fenoménů rezistence.

Ne všechny laboratoře testují rutinně celé spektrum antibiotik, ale často je testována tzv. první linie antibiotik (stanoví si ji daná laboratoř) a v případě rezistence následuje v dalším kroku testování tzv. rozšířené citlivosti. Při této strategii, ale není možné adekvátně zpracovávat kumulativní antibiogramy, neboť ucelená data nejsou k dispozici pro všechny kmeny [72]. CLSI např. doporučuje pro kmeny *Staphylococcus aureus* navíc vypočítat samostatné kumulativní antibiogramy pro všechny izoláty a pro podskupinu izolátů rezistentních k methicilinu.

Staphylococcus aureus je jedním z nejčastějších původců infekcí nejenom v komunitě, ale i v nemocnici. Spektrum manifestních infekcí je rozsáhlé od infekcí kůže a měkkých tkání, včetně infekcí v místě chirurgického výkonu, přes infekce kostí a kloubů až po bakteriémie [73].

Rezistence k methicilinu zprostředkovaná *mecA* genem je získána horizontálním přenosem mobilních genetických elementů SCC mec [74]. Poprvé byly kmeny MRSA zachyceny již v šedesátých letech minulého století u hospitalizovaných pacientů, od devadesátých let se rozšířily i do komunity. Ačkoliv se vyskytují globálně není zde unikátní pandemický kmen [75].

Mobilní genetické elementy nesoucí geny rezistence získaly kmeny MRSA při různých nezávislých příležitostech. Geny rezistence k trimetoprimu (*dfrA* a *dfrK*) erytromycinu (*ermC*), klindamycinu (konstitutivní exprese *ermC*) a tetracyklínům (*tetK* a *tetL*) byly identifikovány na inserčních sekvencích, transpozonech a někdy i na plazmidech jak u MRSA, tak u methicilin citlivých kmenů *S. aureus* [76]. Silný selekční tlak nemocničního prostředí má za následek sdruženou rezistenci nemocničních MRSA kmenů i k dezinfekčním prostředkům či těžkým kovům [77].

Při porovnání izolátů *S. aureus* ze dvou odlišných klinik, chirurgické a interní (Graf 10, 11), je patrný rozdíl bakteriální rezistence k většině testovaných antibiotik. Na první chirurgické klinice bylo 8 % kmenů rezistentních k methicilinu oproti 14 % na třetí interní klinice, obdobně rezistence ke klindamycinu je nižší na chirurgické klinice (21 % vs 34 %). Rozdíl může být pravděpodobně dán skladbou pacientů. Na třetí interní

klinice VFN se specializují na léčbu endokrinních poruch, a především léčbu diabetu, proto též největší podíl infekčních komplikací tam tvoří pacienti se syndromem diabetické nohy, kde *S. aureus* je dominantním patogenem a výskyt methicilin rezistentních kmenů je též vyšší v porovnání s běžnou populací pacientů s infekcemi měkkých tkání, kteří jsou léčeni na chirurgické klinice [78,79,80].

Analýza subpopulace methicilin rezistentních kmenů z obou klinik dokumentuje vysokou rezistenci ke klindamycinu (92 % a 95 %, resp.), ale významně rozdílnou ke gentamicinu (38 % a 13 %) a cotrimoxazolu (30 % vs 4 %). Což může být částečně dáno i antibiotickou politikou jednotlivých pracovišť a celkovým spektrem infekcí tam léčených.

V subpopulaci methicilin citlivých kmenů byla zachycena rezistence ke klindamycinu také, ale v mnohem menším měřítku, 15 % a 12 %, resp. A rezistence ke cotrimoxazolu byla detekovaná pouze na chirurgické klinice. Podobnou stratifikaci jako v případě kmenů *S. aureus* methicilin rezistentních lze použít i pro gramnegativní tyčinky a jejich rezistenci například k cefalosporinům třetí generace, kdy lze předpokládat vyšší úroveň rezistence [81] i vůči jiným skupinám antibiotik nejčastěji z důvodů sdružené rezistence (Graf 12). Z prezentovaných dat je patrné, že při stratifikaci kmenů *Escherichia coli* na „cefotaxim-citlivé a cefotaxim-rezistentní“ byla rezistence vyšší u fluorovaných chinolonů, v roce 2018 byla rezistence u fenotypu CTX-C 27 % a u CTX-R fenotypu 37 % a v roce 2019 to bylo 29 % a 65 % resp., u aminoglykosidů, především u gentamicinu byla rezistence v roce 2018 v souboru CTX-C 8 % a u CTX-R 22 %, v roce 2019 7 % a 23 % resp., u amikacinu v 2018 nebyl zachycen ani jeden kmen rezistentní k amikacinu, přičemž v roce 2019 byla rezistence ve skupině CTX-R už 7%. Podobně výrazný nárůst rezistence byl pozorován v roce 2019 i u cotrimoxazolu (65 % u CTX-R oproti 33 % ve skupině CTX-C). Pouze u nitrofurantoinu není patrný výrazný vliv rezistentního fenotypu na rezistenci a rozdíl mezi fenotypy CTX-C a CTX-R byl v roce 2018 2 % a v roce 2019 pouze 1 %. Stoprocentní citlivost byla zachována jenom u karbapenemů.

Analýza a tvorba antibiogramů pro podskupiny izolátů s charakteristickým typem rezistence, například v důsledku produkce širokospektrých

betalaktamáz, je opět zavádějící a vykazuje vyšší míru rezistence, zvláště pak v případech, kdy se jedná o testování tzv. druhé linie antibiotik při objevení se zvýšené rezistence v první linii. Na druhou stranu lze takovou subanalýzu využít při reprezentativním počtu vzorků a v kontextu dalších epidemiologických dat k nastavení úvodní terapie v době, kdy výsledky daného pacienta ještě nejsou k dispozici a antibiotická terapie musí být vzhledem ke klinickému stavu pacienta zahájena co nejdříve [82], ale může to vést ke zbytečnému nadužívání rezervních antibiotik, především karbapenemů, což v éře narůstající rezistence bakterií ke karbapenemům, není žádoucí. Proto je vždy třeba zvážit, jestli pacient má rizikové faktory pro přítomnost multirezistentních bakterií, [83] jestliže nemá, pak se řídit celkovým antibiogramem, a nikoliv subanalýzou multirezistentního fenotypu.

4.1.5. Vypočítat procentní podíl citlivosti podle kombinace druhu bakterie a antibiotika, nezahrnovat však izoláty s intermediární citlivostí.

V případě, že se kumulativní antibiogramy prezentují procentem citlivosti ať již v grafické nebo tabulkové podobě, tak může docházet ke zkreslení některých dat, v důsledku pravidelných změn interpretačních kritérií vydávaných EUCAST. Ke změnám většinou dochází u breakpointů pro kategorii „citlivý“. Zároveň CLSI doporučuje nezahrnovat do kumulativních antibiogramů izoláty s tzv. intermediální kategorií citlivosti, která jako taková však byla v EUCAST zrušená. Tyto, dá se říct, největší změny v interpretačních kritériích za poslední roky byly zveřejněny v lednu 2020, ve verzi 10.0 [34].

Pro několik antibiotik a bakterií EUCAST představil nové breakpointy, které kategorizují tzv. „divoký typ“ bakteriální izolátů (tzn. mikroorganismy bez fenotypově detekovatelných mechanismů získané rezistence) jako „citlivý za zvýšené expozice“ (I) místo původní interpretace „citlivý při standardním dávkování antibiotika“ (S). V nové verzi 10.0 jsou pro tyto kombinace bakterie-antibiotikum arbitrárně uváděny breakpointy mimo měřitelné hodnoty, tj. pro stanovení minimální inhibiční koncentrace (MIC) je breakpoint uveden jako $S \leq 0.001$ mg/l a pro diskovou difuzní metodu $S \geq 50$ mm. Popsané změny se týkají následujících bakterií a antibiotik:

- *Enterobacterales* – cefazolin, cefuroxim i.v. a imipenem (platí pouze pro *Morganella morganii*, *Proteus* spp. a *Providencia* spp.)
- *Pseudomonas* spp. - piperacilin, piperacilin-tazobaktam, tikarcilin, tikarcilin-k. klavulanová, cefepim, ceftazidim, imipenem, aztreonam, gentamicin, ciprofloxacin a levofloxacin
- *Stenotrophomonas maltophilia* – trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)
- *Acinetobacter* spp. - ciprofloxacin
- *Staphylococcus* spp. - ciprofloxacin, levofloxacin a ofloxacin
- *Enterococcus* spp. – imipenem
- *Streptococcus* skupiny A, B, C a G – levofloxacin
- *Streptococcus pneumoniae* – levofloxacin

- *Haemophilus influenzae* – amoxicilin p.o., amoxicilin/kyselina klavulanová p.o. a cefuroxim p.o.
- *Moraxella catarrhalis* – cefuroxim p.o.
- *Burkholderia pseudomallei* – amoxicilin/kyselina klavulanová p.o., ceftazidim, doxycyklin, chloramfenikol a trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)

Pro výše uvedené kombinace by dle nových interpretačních kritérií neměly laboratoře ve výsledku uvádět interpretaci „S“, tj. citlivý při standardním dávkování. Laboratoře měly tyto nové standardy implementovat co nejdříve, nejpozději však do konce roku 2020, s tím že v přechodném období bylo možné ještě používat pro zmíněné případy breakpointy platící ve verzi 9.0 Implementace těchto nových a u některých bakterií, především u *Pseudomonas* spp., zcela zásadních změn, bude mít rozsáhlý dopad nejenom na hodnocení epidemiologických dat, resp. tvorbu kumulativních antibiogramů v případě, že by se laboratoř při tvorbě antibiogramů striktně řídila doporučením CLSI a prezentovala procento citlivosti jednotlivých kmenů k daným antibiotikům, ale především na změnu managementu léčby např. u pacientů s otitis externa, kde se lokálně používal gentamicin ve formě kapek a pro toto antibiotikum není v současné době stanoven breakpoint. Z výše uvedeného důvodu naše laboratoř vytváří kumulativní antibiogramy od začátku jejich poskytování jako přehled procenta rezistentních izolátů, nikoliv citlivých, protože vliv expozice a dávkování na interpretaci kategorie R (rezistentní) se v EUCAST doporučeních výrazně nemění v čase. Vzhledem k tomu, že se změny týkají současných dat a laboratoř nemá v čase přípravy této práce k dispozici kompletní data o rezistenci rutinně testovaných bakterií, tak dopady změn nejsou prezentovány v grafické podobě.

4.2. Surveillance rezistence kolonizujících kmenů a implikace pro antibiotické režimy v chirurgických oborech VFN.

Antibiotická profylaxe v chirurgických oborech je primárně zaměřená na snížení rizika infekce operační rány. Jedním ze základních principů podávání antibiotické terapie pro léčbu infekce je cílené podávání dle etiologického agens na nezbytně dlouhou dobu s cílem potlačit infekci a zároveň snížit riziko selekce rezistence bakteriálních původců k nejčastěji používaným antibiotikům. Za fyziologických podmínek je střevní mikrobiota udržována uvnitř střeva jeho strukturou a trvalou funkční aktivitou střevní bariery [84].

U chirurgických pacientů může dojít k poruše bariérové funkce střeva a bakteriální translokaci nejenom po velkých břišních operacích ale i z důvodu prodělání šokového stavu (např. u polytraumatu) a v neposlední řadě u chronicky nemocných pacientů, kteří podstupují jakoukoliv operaci. Ve skupině chronicky nemocných jde především o nemocné s dlouhotrvající mírnou bakteriální translokací, která se vlivem operačního výkonu výrazně zhorší, jedná se o pacienty např. s jaterní cirhózou, celiakií, idiopatickými střevními záněty, dlouhodobou onkologickou léčbou apod [85]. Důsledkem bakteriální translokace jsou pak infekční komplikace nebo zesílení systémové zánětové odpovědi. S přibývajícím počtem chirurgicky rizikových pacientů, kteří podstupují akutní i plánované operace, a se zvyšováním úrovně chirurgické a intenzivní péče v záchraně akutních šokových stavů tak nastává nutnost začlenění znalosti pacientovy mikrobioty, alespoň úrovně rezistence k antibiotikům do každodenní praxe. Infekční komplikace způsobené bakteriální translokací nejsou jenom nitrobřišní, ale i systémové, především postihující respirační trakt, u kterých souvislost s bakteriální translokací ze střeva nebývá běžně vnímána.

Především u osob s vysokým rizikem bakteriální translokace by se měl předoperačně provést skrínění na rezistentní bakteriální kmeny výtěrem z rekta, protože tyto informace umožňují alespoň časně antibioticky zasáhnout v případě pooperačních infekčních komplikací [86]. Nejsou-li tyto

informace k dispozici, pak kumulativní antibiogramy mohou napovědět a antibiotickou profylaxi upravit.

Mezi nejčastější původce infekčních komplikací kolorektálních operačních výkonů patří *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*, podíl kmenů *E. coli* v souboru 2012 a 2018 činil 31 % a 34 % resp., u *K. pneumoniae* 22 % a 10 %, resp. (Graf 13,14), což odpovídá i ostatním publikovaným studiím [87]. Antibiotikum zvolené k profylaktickému krytí by mělo svým spektrem účinku zahrnovat možná etiologická agens, což nejenom v případě *E. coli* znamená reflektovat aktuální epidemiologickou situaci a narůstající rezistenci na antibiotika [87,88,89].

Nárůst rezistence izolátů *Escherichia coli* z klinicky validních materiálů od pacientů s nitrobršňní infekcí je signifikantní, především u ko-amoxicilinu (amoxicilin/kyselina klavulanová), kdy v roce 2012 byla rezistence 21 % a v roce 2018 již 39 %, dvojnásobně stoupla rezistence i k cefalosporinům třetí generace (Graf 15), která byla na vrub produkce širokospektrých betalaktamáz. Stejný trend lze pozorovat i u skriningových nálezů *E. coli* z výtěru z rekta (Graf 16).

Pooperační stav po velkém chirurgickém výkonu je vždy spojen se systémovou zánětovou reakcí (MALDI) [90].

Tento stav může být komplikován další reakcí na bakteriální translokaci, ke které dochází až v 50 % břišních operací. Nemusí se vždy jednat o sepsi ale i o důsledky zvýšené střevní propustnosti se systémovým působením bakteriálních fragmentů, endotoxinu či jiných antigenních a toxických látek procházejících přes střevní bariéru [91]. Porucha střevní bariéry tak neohrožuje pacienta pouze infekčními komplikacemi, ale i prohloubením zánětové reakce v podobě sterilního SIRS se stimulací proteinokatabolické reakce se všemi jejími důsledky jako je např. porucha hojení rány [92].

Infekce v místě chirurgického výkonu komplikuje 4-10 % výkonů na tlustém střevě, 3-7 % výkonů na tenkém střevě a 3-27 % výkonů na rektu v závislosti na rizikových faktorech [93], např. resekce rekta je spojená s vyšším rizikem vzniku infekčních komplikací než resekce tračníku intraperitoneální cestou [94].

Mezi významné rizikové faktory mimo jiné patří kontaminace operačního pole fekální mikrobiotou, neúmyslná perforace nebo vylití střevního obsahu do dutiny břišní [95,96]. V klinických studiích, kde jsou pacienti sledováni podrobněji je procento komplikací ještě vyšší, 17-26 % [97].

Ostatní infekční komplikace jako fistuly, nitrobřišní abscesy, peritonitidy či sepse jsou méně časté, avšak o to závažnější [98].

U pacientů bez antibiotické profylaxe nebo při neadekvátní profylaxi se infekční komplikace rozvíjí až v 60 % případů oproti necelým 10 % pacientů na vhodné odpovídající profylaxi [99].

Vzhledem k tomu, že skrínigových izolátů je k dispozici daleko více v kratším časovém intervalu, lze při pravidelném 6měsíčním zpracování kumulativních antibiogramů rychleji zareagovat na případnou zhoršující se epidemiologickou situaci a upravit profylaktické antibiotické režimy tak, aby se snížil výskyt pooperačních infekčních komplikací. V případě přípravy kumulativních antibiogramů pro jednotlivé kliniky a s ohledem na charakter primárního vzorku započítání skrínigových kmenů *E. coli* u nitrobřišních infekcí nezvýší celkové procento rezistence, protože zdroj infekce je právě v kolonizující mikrobiotě. Podobně lze hodnotit i záchyt kmenů *Enterococcus faecium* v hemokulturách u hematologických pacientů, kde nejčastějším zdrojem je opět bakteriální translokace z gastrointestinálního traktu, viz výše [100].

5. Závěr

Primární role kumulativních antibiogramů tkví především v poskytování relevantních dat klinickým lékařům s cílem lépe se orientovat ve volbě vhodného antibiotika v úvodní fázi antibiotické terapie, kdy výsledky mikrobiologického vyšetření nejsou k dispozici nebo jsou ve fázi rozpracování. Pravidelně vytvářené kumulativní antibiogramy dále ukazují trendy vývoje bakteriální rezistence k antibiotikům, což umožňuje definovat případné problémy pro ABS. Proto by příprava a tvorba kumulativních antibiogramů měla být rutinní součástí služeb poskytovaných mikrobiologickou laboratoří.

Tyto by měly být poskytovány alespoň jednou ročně, v případě velkých laboratoří či fakultních pracovišť každého půl roku, nejenom pro izoláty z klinicky validních materiálů, ale i pro skrínigové izoláty, které jsou u dlouhodobě hospitalizovaných pacientů často původcem infekčních komplikací (především infekcí močového traktu u pacientů s permanentně zavedeným močovým katetrem nebo infekcí krevního řečiště u imunosuprimovaných pacientů, kdy dochází k translokaci střevní mikrobioty v průběhu intenzivní léčbě).

Zásadní problém je však v absenci definovaných standardizovaných kritérií pro jejich tvorbu, neboť CLSI doporučení jsou relativně obecná, a ne zcela jednoznačná a jiná nejsou k dispozici. Vzhledem k významu kumulativních antibiogramů nejenom pro surveillance rezistence, ale především jako podpora rozhodovacího procesu výběru vhodného antibiotika, by měl být odbornou společností vypracován národní standard přípravy kumulativních antibiogramů s cílem jasně definovat kritéria pro jejich tvorbu.

Antibiotický stewardship se řadí mezi klíčové kroky vedoucí k tomu, že antibiotika budou dostatečně účinná i v nadcházejících letech. ABS je strategií vedoucí k odpovědnému používání antibiotik a kumulativní antibiogramy jsou nedílnou součástí této strategie.

Závěrem navrhuji postup pro tvorbu kumulativních antibiogramů pro potřeby klinické mikrobiologie v České republice:

Zpracovat kumulativní antibiogramy alespoň jedenkrát za rok

- Připravit kumulativní antibiogramy původců izolovaných z klinicky validních materiálů jsou-li k dispozici data o antimikrobiální citlivosti u nejméně 30 izolátů
- Pro močové izoláty vytvořit samostatné kumulativní antibiogramy a reportovat výsledky jsou-li k dispozici data o antimikrobiální citlivosti u nejméně 30 izolátů
- U izolátů z hemokultur připravit kumulativní antibiogramy u všech původců jsou-li izolovány více než 30krát za dané časové období
- Vytvářet samostatné kumulativní antibiogramy pro nejčastější izoláty ze skriningových materiálů pro sledování trendů rezistence jeli počet kmenů s daty o antimikrobiální citlivosti alespoň 30

Zahrnout pouze ukončené a verifikované výsledky

Zahrnout každý jeden izolát od pacienta s unikátním antibiogramem za zvolené časové období (šest měsíců nebo maximálně jeden rok)

Vytvářet kumulativní antibiogramy na druhové úrovni, nikoliv na rodové (především u enterokoků)

Pro *Streptococcus pneumoniae* a cefotaxim/ceftriaxon/penicilin: zpracovat kumulativní antibiogramy jak s breakpointy pro meningitidu, tak respirační infekce

Reportovat procento rezistence (nikoliv citlivosti)

Kumulativní antibiogramy cílovým subjektům prezentovat buď ve formě

- ❖ **grafu**: daný bakteriální druh, definovaná sada relevantních antibiotik (nezahrnovat přirozené rezistence) a upřesnění původu izolátu (moč, hemokultura, hnis apod) – příloha 7.3
- ❖ nebo **tabulky**, kde jsou sumárně uvedeny všechny významné izoláty z daného materiálu a procento rezistence u relevantních antibiotik (sumární tabulkové formě u přirozeně rezistentních bakterií k danému antibiotiku uvést např. R ne 100 %). Pro přehlednost barevně zvýraznit hodnoty které přesahují „významnou“ hladinu v daném zdravotnickém zařízení, např. více než 30% rezistence apod – příloha 7.4.

Pro potřeby ABS dále samostatně prezentovat neobvyklé fenotypy rezistence, (Tabulka 3) v jakékoliv frekvenci výskytu.

Tabulka 3. Neobvyklé fenotypy rezistence (modifikováno dle EUCAST) [101]

Gramnegativní bakterie	
Bakterie	Neobvyklý fenotyp
<i>Enterobacterales</i> (s výjimkou <i>Morganellaceae</i> a <i>Serratia marcescens</i>)	Rezistence ke kolistinu
<i>Enterobacterales</i>	Rezistence ke karbapenemům
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Rezistence ke kolistinu
<i>Acinetobacter</i> spp.	Rezistence ke kolistinu
<i>Haemophilus influenzae</i>	Rezistence k cefalosporinům třetí generace, karbapenemům nebo fluorovaným chinolonům
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Rezistence k cefalosporinům třetí generace nebo fluorovaným chinolonům
<i>Neisseria meningitidis</i>	Rezistence k cefalosporinům třetí generace nebo fluorovaným chinolonům
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Rezistence ke spektinomycinu
<i>Bacteroides</i> spp.	Rezistence k metronidazolu
Grampozitivní bakterie	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Rezistence ke glykopeptidům, streptograminům, glycylyklinům, oxazolidinům, lipopeptidům
Koaguláza negativní stafylokoky	Rezistence k vankomycinu, lipoglykopeptidům, streptograminům, oxazolidinům nebo glycylyklinům

<i>Corynebacterium</i> spp.	Rezistence k vankomycinu, lipoglykopeptidům, streptograminům, oxazolidinům nebo glycylycyklinům
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Rezistence ke karbapenemům, glykopeptidům, lipopeptidům, glycylycyklinům, streptograminům, či oxazolidinům
Betahemolytické streptokoky skupiny A, B, C a G	Rezistence k penicilinu, cefalosporinům, glykopeptidům, glycylycyklinům, oxazolidinům nebo streptograminům
<i>Enterococcus</i> spp.	Rezistence k daptomycinu, linezolidu nebo glycylycyklinům
<i>Clostridium difficile</i>	Rezistence k metronidazolu, vankomycinu nebo fidaxomicinu

6. Literatura

1. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>
2. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277-283
3. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477: 457–461
4. World Health Organisation (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: WHO; 2014. dostupné z: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
5. World Health Organisation (WHO). World health day 2011. Geneva: WHO; 2011. dostupné z: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/en/;
6. World Health Organisation (WHO). Antimicrobial resistance in the European Union and the world. Geneva: WHO; 2012. dostupné z: http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/en/
7. Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:502–11
8. World Health Organisation (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015. dostupné z: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>
9. Theuretzbacher U, Outtersson K, Engel A, Karlén A. The global preclinical antibacterial pipeline. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(5):275-285. doi:10.1038/s41579-019-0288-0
10. Kumar A, Ellis P, Arabi Y. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136(5):1237-1248. doi: 10.1378/chest.09-0087
11. Vardakas KZ, Dimitrios K, Matthaïou DK, Matthew E, Falagas ME, Elli Antypa E, Asimoula Koteli A, Antoniadou E. Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit. *J Infect* 2015;70:592–9

12. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 416–422
13. Lepape A, Jean A, De Waele J, et al. European intensive care physicians' experience of infections due to antibiotic-resistant bacteria. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9:1. Published 2020 Jan 2
14. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1187–1197
15. Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis*. 2007;44(6):867-873.
16. McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz* 1996;4:370e6
17. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for healthcare epidemiology of America and infectious diseases society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:275e91
18. Fishman N. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:322e7
19. Dyar OJ, Obua C, Chandy S, Xiao Y, Stålsby Lundborg C, Pulcini C. Using antibiotics responsibly: are we there yet? *Future Microbiol* 2016;11:1057e71
20. Mendelson M, Balasegaram M, Jinks T, Pulcini C, Sharland M. Antibiotic resistance has a language problem. *Nature* 2017 May 3;545(7652):23e5
21. Eden C, Ackermann F. Making strategy: the journey of strategic management. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc; 2013
22. Monnier AA, Eisenstein B, Hulscher ME, Gyssens IC. DRIVE-AB WP1 group. Towards a global definition of responsible antibiotic use:

- results of an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jun 1;73(suppl_6):vi3-vi16.
23. NCCLS. 2002. Analysis and presentation of cumulative susceptibility test data; approved guideline. NCCLS document M39-A. NCCLS, Wayne, Pa.
 24. Moehring RW, Hazen KC, Hawkins MR, Drew RH, Sexton DJ, Anderson DJ. Challenges in Preparation of Cumulative Antibigram Reports for Community Hospitals. *J Clin Microbiol.* 2015;53(9):2977-2982. doi:10.1128/JCM.01077-15
 25. Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):867-873.
 26. Laupland KB, Ross T, Pitout JD, Church DL, Gregson DB. Investigation of sources of potential bias in laboratory surveillance for anti-microbial resistance. *Clin Invest Med.* 2007; 30(4):E159–66
 27. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin—United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(26):565-7. Also available from: URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5126a1.htm> [cited 2009 Mar 14]
 28. Boehme MS, Somsel PA, Downes FP. Systematic review of antibiograms: A National Laboratory System approach for improving antimicrobial susceptibility testing practices in Michigan. *Public Health Rep.* 2010;125 Suppl 2(Suppl 2):63-72
 29. Zapantis A, Lacy MK, Horvat RT, et al. Nationwide antibiogram analysis using NCCLS M39-A guidelines. *J Clin Microbiol.* 2005;43(6):2629-2634.
 30. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Executive Summary: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):1197-1202.
 31. Tan TY, McNulty C, Charlett A, Nessa N, Kelly C, Beswick T. Laboratory antibiotic susceptibility reporting and antibiotic prescribing in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(2):379-384

32. McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections?. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1396-1404
33. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Specification for a Hospital Cumulative Antibigram. Sydney: ACSQHC; 2019
34. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. dostupné z <http://www.eucast.org>. 2020
35. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(4):349–83.
36. CLSI. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2014
37. Nagarjuna D, Mittal G, Dhanda RS, Verma PK, Gaiind R, M. Yadav M Faecal *Escherichia coli* isolates show potential to cause endogenous infection in patients admitted to the ICU in a tertiary care hospital. *New Microbe and New Infect* 2015; 7: 57–66
38. Fernández-Verdugo A, Fernández J, Escudero D, Cofiño L, Epidemiological surveillance for multidrug-resistant microorganisms in a general ICU *Rev Esp Quimioter* 2017;30(3): 201-206
39. Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol.* 2007 Oct;28(10):429-36
40. Ford CD, Gazdik MA, Lopansri BK, Webb B et al. Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Colonization and Bacteremia and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 23 (2017) 340–346
41. Candel FJ, Borges Sá M, Belda S et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter*, 2018;31(4):298-315

42. Hochmuth P, Magnuson J, Owens K. Survival of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on acrylic nails, bed linen, and plastic keyboard covers. *American Journal of Infection Control* Volume 33, Issue 5, June 2005, Pages e32)
43. Shannon, K P, French, GL. Antibiotic resistance: effect of different criteria for classifying isolates as duplicates on apparent resistance frequencies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002;49:201–4
44. Hota B. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection?. *Clin Infect Dis*. 2004;39(8):1182-1189
45. Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010-2011. *J Chemother*. 2015;27(2):67-73
46. Neugebauer M, Ebert M, Vogelmann R. A clinical decision support system improves antibiotic therapy for upper urinary tract infection in a randomized single-blinded study. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):185.
47. Schaeffer, A.; Schaeffer, E. Infections of the urinary tract. In *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed.; Wein, A., Kavoussi, L., Eds.; Elsevier Saunders: Philadelphia, PA, USA, 2012; pp. 258–260
48. Cepas V, Soto SM. Relationship between Virulence and Resistance among Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(10):719.
49. Wagenlehner F, Tandogdu Z, Bartoletti R, et al. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. *Pathogens*. 2016;5(1):10.
50. Critchley IA, Cotroneo N, Pucci MJ, Mendes R. The burden of antimicrobial resistance among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in the United States in 2017. *PLoS One*. 2019 Dec 10;14(12):e0220265.
51. Hrbacek J, Cermak P, Zachoval R. Current Antibiotic Resistance Trends of Uropathogens in Central Europe: Survey from a Tertiary Hospital Urology Department 2011-2019. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Sep 22;9(9):630
52. Purssell E. Antimicrobials. *Understanding Pharmacology in Nursing Practice*. 2019;147-165. Published 2019 Sep 4.

53. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, Riordan A, Lyall H, Patel SV, Bernatoniene J, Versporten A, Heginbothom M, Goossens H, Sharland M; ARPEC project Group members. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open*. 2016 Nov 3;6(11):e012675
54. http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/NRLs/atb/PSMR/mocova_studie/2011/mocova_studie_2011.pdf
55. http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/NRLs/atb/PSMR/mocova_studie/2016/Mocova_studie_ATB_rezistence_2016.pdf
56. Stapleton PJ; Lundon DJ; McWade R; Scanlon N; Hannan MM; O'Kelly F; Lynch M. Antibiotic resistance patterns of Escherichia coli urinary isolates and comparison with antibiotic consumption data over 10 years, 2005–2014. *Ir.J.Med.Sci.* 2017;186,733–741
57. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):E3463-E3470.
58. Centrální koordinační skupina NAP ČR: Spotřeba antibiotik v České republice v letech 2008-2018 – 1. část. Farmakoterapeutické informace 1/2020; dostupné z <http://www.sukl.cz/sukl/2020>
59. Torres A, Niederman MS, Chastre J et al (2017) International ERS/ESICM/ ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 50:1700582
60. Martin-Loeches I, Pova P, Rodriguez A et al (2015) Incidence and prognosis of ventilator associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicenter, prospective, observational study. *Lancet Respir Med* 3:859–868

61. Sarda C, Fazal F, Rello J. Management of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by resistant gram-negative bacteria: which is the best strategy to treat? *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(8):787–98
62. Keane and Martin-Loeches *Critical Care* 2019, 23(Suppl 1):134
63. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128–40
64. Dull WL, Alexander MR, Kasik JE. Bronchial secretion levels of amikacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979;16(6):767-771.
65. Rybtke M, Hultqvist LD, Givskov M, Tolker-Nielsen T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections: community structure, antimicrobial tolerance and immune response. *J Mol Biol.* 2015;427(23):3628–45
66. Lamoth F, Wenger A, Prod'hom G, Vallet Y, Pluss-Suard C, Bille J, et al. Comparison of hospital-wide and unit-specific cumulative antibiograms in hospital – and community-acquired infection. *Infection.* 2010; 38(4):249–53
67. McGregor JC, Bearden DT, Townes JM, Sharp SE, Gorman PN, Elman MR, et al. Comparison of antibiograms developed for inpatients and primary care outpatients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 76 (1):73–9;
68. Shannon KP, French GL. Validation of the NCCLS proposal to use results only from the first isolate of a species per patient in the calculation of susceptibility frequencies. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(6):965-969.
69. Delport JA, Strikwerda A, Armstrong A, Schaus D, John M. MALDI-ToF short incubation identification from blood cultures is associated with reduced length of hospitalization and a decrease in bacteremia associated mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(7):1181-1186
70. Azrad M, Keness Y, Nitzan O, et al. Cheap and rapid in-house method for direct identification of positive blood cultures by MALDI-TOF MS technology. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):72
71. <https://apps.szu.cz/earsnet/patogen.php>

72. Heginbothom ML, Magee JT, Bell JL, Dunstan FD, Howard AJ, Hillier SL, et al. Laboratory testing policies and their effects on routine surveillance of community antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(6):1010–7
73. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603-661.
74. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(6):1549-1555.
75. Tenover FC et al. Characterization of a strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* widely disseminated in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 2006;44:108–118
76. Malachowa N & DeLeo FR Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell. Mol. Life Sci.* 2010;67:3057–3071
77. Sidhu MS, Heir E, Leegaard T, Wiger K & Holck A Frequency of disinfectant resistance genes and genetic linkage with beta-lactamase transposon Tn552 among clinical staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46:2797–2803
78. Hatipoglu, M.; Mutluoglu, M.; Turhan, V.; Uzun, G.; Lipsky, B.A.; Turk-DAY Study Group; Sevim, E.; Demiraslan, H.; Eryilmaz, E.; Ozuguz, C.; et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: A prospective multi-center study. *J. Diabetes Complicat.* 2016,30: 910–916
79. Serra, R.; Grande, R.; Butrico, L.; Rossi, A.; Settimio, U.F.; Caroleo, B.; Amato, B.; Gallelli, L.; de Franciscis, S. Chronic wound infections: The role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2015; 13, 605–613
80. Nicoleta M, Gheorghe I, Popa M, et al. Phenotypic and genotypic investigation of resistance and virulence features of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from hospitalized patients. *Romanian Biotechnological Letters.* 2016;21(3):11591

81. Bonomo RA. β -Lactamases: A Focus on Current Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(1):a025239. Published 2017 Jan 3.
82. Candel FJ, Borges Sá M, Belda S et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter*, 2018;31(4):298-315
83. Bassetti M, Righi E, Vena A, Graziano E, Russo A, Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug- resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(5):385-393
84. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(3):G171-G193.
85. Assimakopoulos SF, Triantos C, Maroulis I, Gogos C. The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease. *Gastroenterology Res.* 2018 Aug;11(4):261-263
86. Adámková V. The role of new antibiotics in intra-abdominal infections in the era of multi-resistant bacteria. *Rozhl Chir.* 2019 Spring;98(4):145-151
87. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention, *J Hosp Infect*, 2008;70,2:3-10
88. Niitsuma T, Kusachi S, Takesue Y, Mikamo H, Asai K, Watanabe M. Current status of postoperative infections after digestive surgery in Japan: The Japan Postoperative Infectious Complications Survey in 2015. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3(3):276-284.
89. Pham TN, Loupias P, Dassonville-Klimpt A, Sonnet P. Drug delivery systems designed to overcome antimicrobial resistance. *Med Res Rev.* 2019 Nov;39(6):2343-2396.
90. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Oct;73(4):801-8
91. Qiao Z, Li Z, Li J, Lu L, Lv Y, Li J. Bacterial translocation and change in intestinal permeability in patients after abdominal surgery. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2009 Aug;29(4):486-91

92. Altshuler AE, Kistler EB, Schmid-Schönbein GW. Autodigestion: Proteolytic Degradation and Multiple Organ Failure in Shock. *Shock*. 2016 May;45(5):483-933
93. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008. *Am J Infect Control*. 2009; 37:783–805
94. Coppa G, Eng K. Factors involved in antibiotic selection in elective colon and rectal surgery. *Surgery*. 1988; 104:853–8
95. Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Qual Health Care*. 1999; 8:132–6
96. Suding P, Jensen E, Abramson MA, et al. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Arch Surg*. 2008; 143:907–12
97. Itani KM, Wilson SE, Awad SS, et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med*. 2006; 335:2640–51
98. Bartlett S, Burton R. Effects of prophylactic antibiotics on wound infection after elective colon and rectal surgery. *Am J Surg*. 1983; 145:300–9
99. Gorbach SL, Condon RE, Conte JE Jr, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for surgical prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 1992; 15(suppl 1):S313–38
100. Magee JT. Effects of duplicate and screening isolates on surveillance of community and hospital antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54(1):155–62
101. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Intrinsic resistance and Unusual phenotypes. Version 3.2, 2020. dostupné z http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/.

7. Seznam příloh

7.1. Doporučená antibiotická profylaxe pro I. Chirurgickou kliniku.

chirurgický výkon	režim ¹	antibiotika	alternativa
Obecná chirurgie – elektivní operace			
Chirurgie kýl s/bez implantace cizorodého materiálu	krátkodobý	Amoxicilin/kyselina klavulanová	Klindamycin
Chirurgie gastroduodenální oblasti a oblasti hiátu			Ciprofloxacin
Chirurgie hepatopankreatobiliární oblasti		Amoxicilin/kyselina klavulanová + Gentamicin	Ciprofloxacin + Metronidazol
Chirurgie žlučníku		Amoxicilin/kyselina klavulanová + Gentamicin	
Chirurgie tenkého i tlustého střeva		Amoxicilin/kyselina klavulanová + Gentamicin	
Chirurgie sleziny		Amoxicilin/kyselina klavulanová	Ciprofloxacin
Endokrinochirurgie		Amoxicilin/kyselina klavulanová	Klindamycin nebo Cefazolin
Plastická chirurgie			
Chirurgie prsu			
Chirurgie varixů DKK		Amoxicilin/kyselina klavulanová	Klindamycin
Obecná chirurgie – akutní operace			
Chirurgie kýl	krátkodobý/24 hodin	Amoxicilin/kyselina klavulanová + Gentamicin	Klindamycin
Chirurgie gastroduodenální oblasti			Ciprofloxacin
Chirurgie hepatopankreatoduodenální oblasti			Ciprofloxacin + Metronidazol
Cholecystitis acuta			Ciprofloxacin
Chirurgie tenkého i tlustého střeva			Ciprofloxacin + Metronidazol
Appendicitis acuta			
Chirurgie periproktální oblasti (abscesy)			
Penetrující poranění břicha			
Hemoperitoneum			
Abscesy měkkých tkání			Amoxicilin/kyselina klavulanová + Klindamycin
Gangréna DK			
Hrudní chirurgie			
Elektivní operace (resekce, biopsie, dekortikace, talcage)	krátkodobá/24 hodin	Ampicilin-sulbaktam	Klindamycin nebo Cefazolin
Traumatologie			

¹ **krátkodobý:** pouze úvodní dávka, u delších výkonů perioperační podání; **24 hodin:** úvodní dávka, u delších výkonů perioperační podání a dále celkem do 24 hodin

Akutní a elektivní operace s implantací kovu	krátkodobá/24 hodin	Cefazolin	Klindamycin
Dávkovací schéma			
hmotnost pacienta	do 80 kg	80-120 kg ²	
úvodní dávka (20-30 minut před výkonem při úvodu do anestezie)	Amoxicilin/kyselina klavulanová 1,2 g Ampicilin-sulbaktam 1,5 g	Amoxicilin/kyselina klavulanová 1,2 g Ampicilin-sulbaktam 1,5 g	
pokračovací dávka	Amoxicilin/kyselina klavulanová 1,2 g Ampicilin/sulbaktam 1,5 g	Amoxicilin/kyselina klavulanová 1,2 g Ampicilin/sulbaktam 1,5 g	
- perioperační podání (podání v průběhu déletrvajících výkonů; ztráta >1,5 l krve)	3 hodiny	3 hodiny	
- standardní podání (podání po skončení výkonu do 24/48 hodin)	8 hodin	6 hodin	
úvodní dávka (20-30 minut před výkonem při úvodu do anestezie)	Cefazolin 1 g	Cefazolin 2 g	
pokračovací dávka	Cefazoline 1 g	Cefazoline 2 g	
- perioperační podání (podání v průběhu déletrvajících výkonů; ztráta >1,5 l krve)	3 hodiny	3 hodiny	
- standardní podání (podání po skončení výkonu do 24/48 hodin)	8 hodin	6 hodin	
úvodní dávka (20-30 minut před výkonem při úvodu do anestezie)	Klindamycin 600 mg	Klindamycin 600 mg	
pokračovací dávka	Klindamycin 600 mg	Klindamycin 600 mg	
- perioperační podání (podání v průběhu déletrvajících výkonů; ztráta >1,5 l krve)	3 hodiny	3 hodiny	
- standardní podání (podání po skončení výkonu do 24/48 hodin)	8 hodin	6 hodin	
úvodní dávka (20-30 minut před výkonem při úvodu do anestezie)	Gentamicin 320 mg ³	Gentamicin 400 mg ⁴	
dávkovací interval	pouze jednorázové podání	pouze jednorázové podání	
úvodní dávka (20-30 minut před výkonem při úvodu do anestezie)	Ciprofloxacin 400 mg	Ciprofloxacin 400 mg	
pokračovací dávka	Ciprofloxacin 400 mg	Ciprofloxacin 400 mg	
- standardní podání (podání po skončení výkonu do 24/48 hodin)	12 hodin	8 hodin	

² U pacientů s hmotností nad 120 kg konzultace s ATB střediskem.

³ U pacientů s renální insuficiencí nebo užívající diuretika úprava dávky nebo konzultace s ATB střediskem.

⁴ U pacientů s renální insuficiencí nebo užívající diuretika úprava dávky nebo konzultace s ATB střediskem.

7.2. Doporučená iniciální terapie infekcí u dospělých pacientů pro kliniku VFN.

Onemocnění	Poznámka	Antibiotika/antimykotika/antivirotika	Alternativa
Infekce močových cest			
Akutní cystitída	Léčba u žen	Nitrofurantoin Pivmecillin Cotrimoxazol	Fosfomycin Amoxicilin/kyselina klavulanová
	Léčba u mužů	Amoxicilin/k. klavulanová Pivmecillin	Cotrimoxazol
Akutní relaps recidivující cystitidy	Před zahájením antimikrobiální léčby je naprosto nezbytné odebrat vzorek moči na kultivační vyšetření!		
Akutní uretritída		Doxycyklin Azitromycin	Ceftriaxon – gonokoková uretritída Metronidazol – <i>Trichomonas vaginalis</i>
Akutní epididymitída		Doxycyklin Azitromycin	Ciprofloxacin Ceftriaxon – gonokoková uretritída
Akutní prostatitída	Akutní bakteriální prostatitída s horečkou a celkovými příznaky	Levofloxacin +aminoglykosid Ciprofloxacin +aminoglykosid Piperacilin/tazobaktam (+aminoglykosid) Ceftriaxon (+aminoglykosid)	
	Akutní bakteriální prostatitída bez horečky	Levofloxacin (2-4 týdny) Ciprofloxacin (2-4 týdny) Doxycyklin 10 dnů Cotrimoxazol (2-4 týdny)	
	Chronická bakteriální prostatitída	Levofloxacin (4-6 týdnů) Ciprofloxacin (4-6 týdnů) Doxycyklin 10 dnů Cotrimoxazol (4-6 týdnů)	
Akutní pyelonefritída		Amoxicilin/k. klavulanová (+aminoglykosid) Ampicilin/sulbaktam (+aminoglykosid) Ciprofloxacin +aminoglykosid	Cefotaxim + aminoglykosid Karbapenem

Onemocnění	Poznámka	Antibiotika/antimykotika/antivirotika	Alternativa
Urosepse	Komunitní	Amoxicilin/k. klavulanová +aminoglykosid Ampicilin/sulbaktam +aminoglykosid	Cefotaxim + aminoglykosid
	Nozokomiální	Karbapenem (+amikacin ev. kolistin)	Ceftazidim/avibaktam
Infekce dýchacích cest - komunitní			
Akutní tonzilofaryngitída		Penicilin	Claritromycin Klindamycin
Peritonzilární/ retrofaryngeální absces		Ampicilin/sulbaktam	Klindamycin
Akutní sinusitída		Ampicilin/sulbaktam	Claritromycin Doxycyklin Cotrimoxazol Moxifloxacin
Akutní mezotitída		Ampicilin	Ampicilin/sulbaktam Cotrimoxazol Moxifloxacin
Akutní exacerbace CHOPN		Konzultace ATB centra	
Pneumonie	Lehký průběh	Ampicilin/sulbaktam (+klaritromycin)	Doxycyklin Moxifloxacin
	Těžký průběh	Ampicilin+ampicilin/sulbaktam+ciprofloxacin	Cefotaxim+moxifloxacin
Empyém		Konzultace ATB centra	
Chřipka		Oseltamivir (Tamiflu)	Zanamivir (Relenza)
Infekce dýchacích cest – nozokomiální: KONZULTACE ATB CENTRA			
Infekce kůže a měkkých tkání			
Absces	Chirurgická drenáž	Amoxicilin/kyselina klavulanová (dle stavu) Klindamycin (dle stavu)	Linezolid rifampicin
Erysipel		Penicilin	Klindamycin (linezolid)
Flegmona	Monomikrobiální	Penicilin+klindamycin	Linezolid Ceftarolin

Onemocnění	Poznámka	Antibiotika/antimykotika/antivirotika	Alternativa
	Polymikrobiální	Piperacilin/tazobaktam	Klindamycin+gentamicin
Flegmona	Narkomani, pokousání zvířetem, popáleniny	Konzultace ATB centra	
Nekrotizující infekce	KONZULTACE ATB CENTRA!		
Mastitida		Amoxicilin/kyselina klavulanová Klindamycin	Linezolid
Osteomyelitida, diabetická noha	Osteomyelitida	Klindamycin (+ Gentamicin)	Linezolid (+gentamicin)
	Diabetická noha	Ampicilin/sulbaktam+Klindamycin (+ Gentamicin)	Piperacilin/tazobaktam Ertapenem
Nitrobřišní infekce			
Spontánní bakteriální peritonitida		Cefotaxim	Karbapenem
Komunitní extrabiliární nitrobřišní infekce (peritonitidy, abscesy)	Stabilizovaný pacient bez rizikových faktorů pro ESBL	Amoxicilin/kyselina klavulanová nebo Ampicilin/sulbaktam	Ciprofloxacin + metronidazol NEBO Klindamycin + gentamicin + metronidazol
	Stabilizovaný pacient s rizikovými faktory pro ESBL	Ertapenem	Tigecyklin
	V kritickém stavu bez rizikových faktorů pro ESBL	Piperacilin/tazobaktam	Konzultace ATB centra
	V kritickém stavu s rizikovými faktory pro ESBL	Karbapenem 2. skupiny (meropenem, imipenem) + flukonazol	Konzultace ATB centra
Komunitní biliární nitrobřišní infekce	Stabilizovaný pacient bez rizikových faktorů pro ESBL	Amoxicilin/kyselina klavulanová nebo Ampicilin/sulbaktam	Ciprofloxacin + metronidazol
	Stabilizovaný pacient s rizikovými faktory pro ESBL	Tigecyklin	Konzultace ATB centra
	V kritickém stavu bez	Piperacilin/tazobaktam	Konzultace ATB centra

Onemocnění	Poznámka	Antibiotika/antimykotika/antivirotika	Alternativa
	rizikových faktorů pro ESBL		
	V kritickém stavu s rizikovými faktory pro ESBL	Piperacilin/tazobaktam + tigecyklin ± flukonazol	Konzultace ATB centra
Nozokomiální nitrobřišní infekce	Stabilizovaný pacient	Piperacilin/tazobaktam + tigecyklin + flukonazol	Ceftazidim/avibaktam
	V kritickém stavu	Piperacilin/tazobaktam + tigecyklin + echinokandin	Karbapenem 2. skupiny (meropenem, imipenem) + glykopeptid (vankomycin, teicoplanin) + echinokandin
Peritonitída spojená s peritoneální dialýzou	Dávkování v tabulce Dávkovací schéma	Cefazolin+aminoglykosid intraperitoneálně	Vankomycin+cefotaxim intraperitoneálně
Infekce gastrointestinálního traktu			
Střevní bakteriální onemocnění, relaps idiopatických střevních zánětů		Ciprofloxacin + Metronidazol	Cotrimoxazol + Metronidazol
Akutní divertikulitída	Lehký průběh	Ampicilin/sulbaktam	Ciprofloxacin + Metronidazol
	Závažný klinický průběh	Piperacilin/tazobaktam	Ertapenem (metronidazol)
Clostridiová kolitida	Llehký průběh	Vankomycin p.o.!	Metronidazol
	Závažný klinický průběh	Vankomycin p.o. + Metronidazol i.v.	Fidaxomicin
	Fulminantní průběh	Konzultace ATB centra	
Helicobacter pylori	Doporučení pro první volbu zahrnuje čtyřkombinaci bez bismutových přípravků (inhibitor protonové pumpy + amoxicilin + metronidazol + klaritromycin /PAMC/) nebo s bismutem (inhibitor protonové pumpy + bismut + metronidazol + tetracyklin /PBMT/). Trojkombinace (inhibitor protonové pumpy + klaritromycin + buď amoxicilin nebo metronidazol) je vyhrazeno pouze pro státy se známou nízkou rezistencí ke klaritromycinu nebo s prokazatelnou vysokou mírou úspěšnosti eradikace. Terapeutický režim s rifabutinem je doporučen pro pacienty, u nichž došlo k selhání odpovědi na předchozí možnosti.		

Onemocnění	Poznámka	Antibiotika/antimykotika/antivirotika	Alternativa
Kampylobakteriόza	Antibiotická léčba je určena pro pacienty s těžkým průběhem onemocnění, imunosuprimované pacienty či těhotné ženy.	Klaritromycin nebo azitromycin, alternativně doxycyklin U imunosuprimovaných pacientů lze přidat k posílení účinku gentamicin.	
Cholecystitida, cholangitida	Lehký průběh	Ampicilin/sulbaktam	Cefoperazon Ciprofloxacin
	Závažný klinický průběh	Piperacilin/tazobaktam (+aminoglykosid)	Tigecyklin (+aminoglykosid) Karbapenem
Ostatní			
Febrilní neutropenie	Nízké riziko	Ciprofloxacin + Amoxicilin/kyselina klavulanová,	Ciprofloxacin+klindamycin
	Vysoké riziko – hemodynamicky stabilní	Piperacilin/tazobaktam +amikacin	Ceftazidim + Amikin Eratapenem
	Vysoké riziko – hemodynamicky nestabilní	Meropenem + vankomycin + amikacin(kolistin) +antimykotika	Linezolid+ceftazidim/avibaktam +antimykotika
SEPSE	KONZULTACE ATB CENTRA!		
Předčasný odtok plodové vody	Známky zánětu	Ampicilin + Gentamicin	Klindamycin
	Septický stav	Aminopenicilin s inhibitorem betalaktamázy + Aminoglykosid (Gentamicin)	Meropenem s vankomycinem
Infekce v chirurgické ráně	KONZULTACE ATB CENTRA!		
Meningoencefalitida s bakteriální	Komunitní	Cefotaxim nebo Ceftriaxon + Ampicilin (+Aciklovir)	Meropenem (+Aciklovir)

Onemocnění	Poznámka	Antibiotika/antimykotika/antivirotika	Alternativa
	Nozokomiální (pooperační)	Linezolid+Meropenem	Vankomycin + Meropenem
Encefalitis herpetická		Aciclovir	

Dávkovací schéma		
Antibiotikum	Dávka (forma)	Dávkovací interval
Ampicilin	2-3 g	6 hodin
Amoxicilin/kyselina klavulanová ^d	1,2-2,4 g (i.v.) 625-1 g (p.o.)	6–8 hodin
Ampicilin/sulbaktam ^d	1,5 – 3 g ^a (i.v.)	6–8 hodin
Penicilin	2,5 MIU-5MIU (i.v.ú)	4-6 hodin
Ceftazidim/avibaktam	2,5 g (i.v.)	8 hodin
Moxifloxacin	400 mg (p.o.)	12-24 hodin
Levofloxacin	500 mg	12-24 hodin
Ciprofloxacin	400 – 800 ^a mg (i.v.) 500 – 750 mg (p.o.)	8 - 12hodin
Cotrimoxazol	960 mg (i.v., p.o.)	8-12 hodin
Doxycyklin	4 mg /kg (i.v.)	Rozděleno do dvou dávek
Tigecyklin	50-100 mg	12 hodin
Metronidazol	2 g (p.o.) 500 mg – 1g	Jednorázově (STD) 8 hodin (ostatní)
Piperacilin/tazobaktam	4,5 – 9 g ^a (i.v.)	6 - 8 hodin ^a
Meropenem	2 g LD dále 1 g (i.v.) 2 g (i.v.)	6 hodin (kontinuální infuze) ^b 8 hodin (generikum)!!!

Imipenem/cilastatin	500/500 mg-1000/1000 mg (i.v.)	6-8 hodin
Ertapenem	1 g (i.v.)	12-24 hodin
Vankomycin ^e	0,5 g ^c LD dále 2 g (i.v.) 250 mg p.o.	24 hodin (kontinuální infuze) 6 hodin (CDI)
Klindamycin	300–900 mg ^a (i.v.) 150-600 (p.o.)	6–8 hodin
Linezolid	600 mg	8-12 hodin
Amikacin ^e	15 mg/kg (i.v.)	24 hodin
Gentamicin ^e	5 -7,5 mg/kg (i.v.)	24 hodin
Fosfomycin	3 g	Jednorázově
Pivmecillinam	200-400 mg	8 hodin
Azitromycin	250 mg – 1 g	24 hodin
Klaritromycin	500-1000 mg	12 hodin
Ceftriaxon	1 g (i.m.) 2-3 g (i.v.)	Jednorázově (STD) 12 hodin (neuroinfekce)
Ceftazidim	1-2 g	6-8 hodin
Cefotaxim	1-2 g (i.v.)	6-8 hodin
Ceftarolin	600 mg	6-8 hodin
Cefixim	800 mg (p.o.)	Jednorázově
Nitrofurantoin	100 mg	6-8 hodin
Kolistin	LD 6-9 MIU a dále 2-3 MIU	6 hodin
Oseltamivir	75-150 mg	12 hodin
Zanamivir	10 mg	12 hodin
Fidaxomicin	200 mg	12 hodin

Aciklovir	500-750 mg (i.v.)	8 hodin
Antimykotikum		
Flukonazol	600 mg LD, dále 400 mg (i.v.)	8–24 hodin
Caspofungin	70 mg LD, dále 50 mg (i.v.)	24 hodin
Anidulafungin	200 mg LD, dále 100 mg (i.v.)	24 hodin
Micafungin	100 mg (i.v.)	24 hodin
Amfotericin B	5 mg/kg (i.v.)	24 hodin

LD – úvodní dávka (loading dose)

^a dle váhy pacienta

^b meropenem má stabilitu 6 hodin, proto je třeba infuzi 1g meropenemu měnit po 6 hodinách u originálního přípravku

^c bolus vankomycinu v pomalé infuzi (alespoň 30 min.)

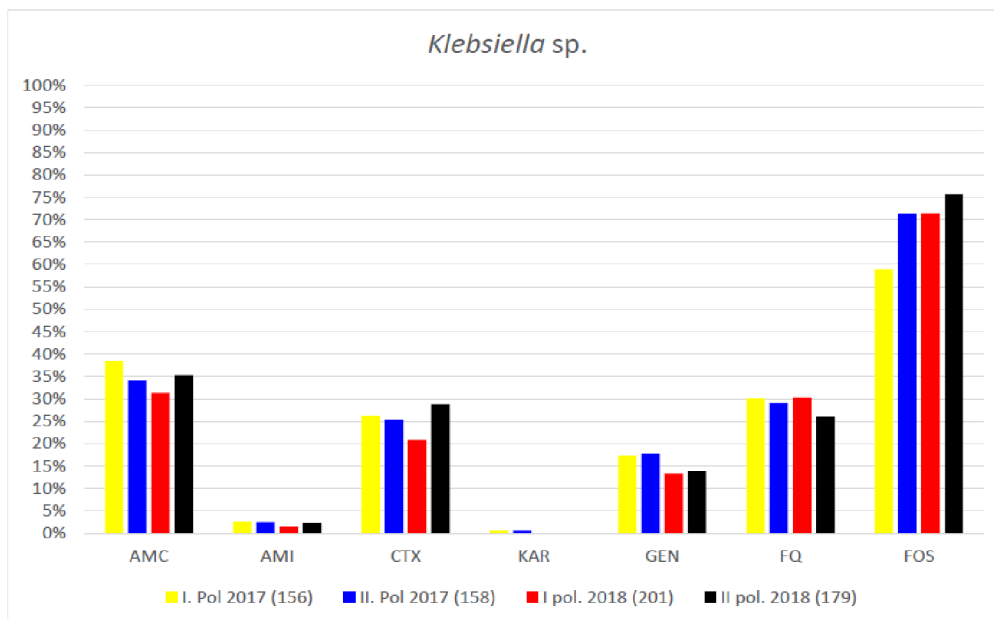
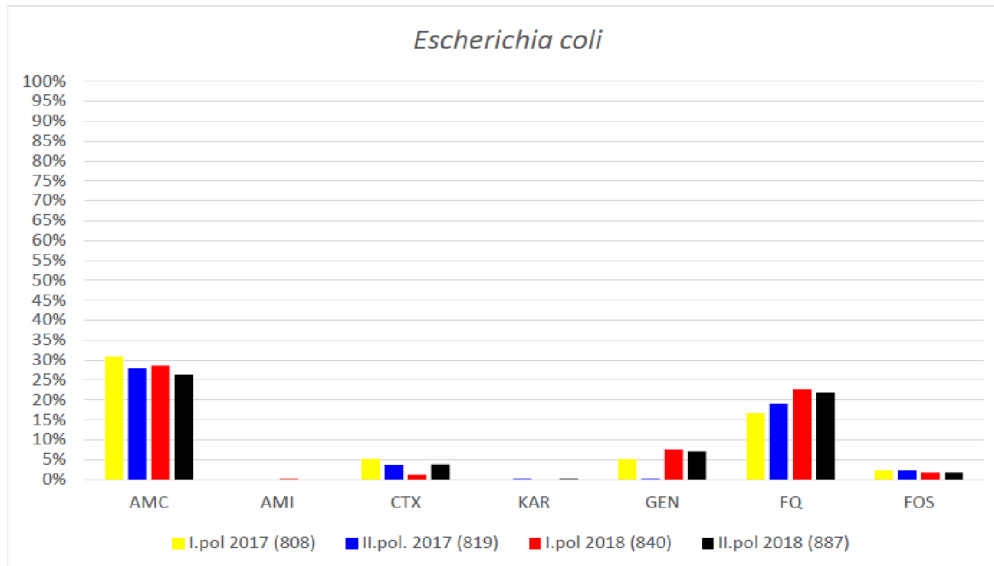
^d dle potřeby přidat ke každé dávce 1–2 g ampicilinu i.v.

^e monitorování plazmatických hladin; úprava dávkování dle hladin antibiotika

7.3. Návrh grafické prezentace kumulativních antibiogramů.

Urologická klinika VFN, Praha

- kumulativní antibiogram – **izoláty z moče** (sloupce znázorňují procento rezistence unikátních izolátů za dané období; počet kmenů uveden v závorce za dané období)



Zkratky antibiotik: AMC – amoxicilin/k. klavulanová, AMI – amikacin, CTX – Cefotaxim, KAR – karbapenemy, GEN – gentamicin, FQ – fluorochinolony, FOS – fosfomycin

Zpracoval: Klinická mikrobiologie a ATB centrum ÚLB LD, VFN, Praha

7.4. Návrh tabulkové prezentace kumulativních antibiogramů.

Název ZZ Izoláty z hemokultur	Rok	Připravil:																		
		Původce	počet izolátů	% z celkového počtu	ampicilin	potencovaný am in openicilin	oxacilin	piperacilin/tazo baktam	ceftazidim	cefotaxim	ko trim oxazol	gentamicin	amikacin	ertap en em	merop en em	ciprofloxacín	klindamycin	vankomycin	teikoplanin	linezolid
<i>Staphylococcus aureus</i>	105	10,7	-	-	14%	-	R	-	1%	3%	-	-	-	-	-	21%	0%	0%	0%	R
koaguláza-negativní stafylokoky	456	46,3	-	-	79%	-	R	-	57%	36%	-	-	-	-	-	82%	0%	2%	0%	R
<i>Enterococcus faecalis</i>	75	7,6	0%	-	-	-	R	R	R	-	-	-	-	-	-	R	0%	0%	0%	R
<i>Enterococcus faecium</i>	32	3,2	###	-	-	-	R	R	R	-	-	-	-	-	-	R	6%	6%	1%	R
<i>Escherichia coli</i>	163	16,5	54%	35%	-	29%	-	13%	25%	8%	0%	0%	0%	22%	R	R	R	R	R	0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	98	9,9	R	54%	-	47%	-	43%	64%	34%	9%	2%	0%	55%	R	R	R	R	R	0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	56	5,7	R	R	R	27%	26%	R	R	30%	8%	R	32%	39%	R	R	R	R	R	0%

R	přirozená rezistence
%	více než 30 % kmenů je rezistentních k danému antibiotiku
%	méně než 10 % kmenů je rezistentních k danému antibiotiku
-	netestuje se

Zabrnuty jsou pouze bakteriální druhy u nichž bylo v daném období zachyceno více než 30 kmenů s kompletními údaji o citivosti/rezistenci

Metodologie testování a interpretace výsledků dle EUCAST, verze xx.0, rok

7.5. Seznam publikací

Kristóf K, **Adámková V**, Adler A, Gospodarek-Komkowska E, Rafila A, Billová S, Mozejko-Pastewka B, Kiss F. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and comparators against Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa isolates from Central Europe and Israel, 2014–2017 and 2018. Diagnostic Microbiology & Infectious Disease; 2021 In press

Adámková V. Návrh standardu pro přípravu kumulativních antibiogramů. KMIL, 2021, v tisku

Adámková V, Lahoda Brodská H, Adámková V, Zima T. Can gram-negative-like biomarker values in Streptococcus pyogenes sepsis negatively influence right choice of initial antibiotic therapy? Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 69, 2020

Hartinger JM, Lukac P, Mlcek M, Popková M, Suchy T, Supova M, Chlup H, Horny L, Zavora J, **Adamkova V**, Slanar O, Kozlík P, Molnarova K, Honsová E, Lambert L, Grus T. Rifampin-Releasing Triple-Layer Cross-linked Fresh-Water Fish Collagen Sponges as Wound Dressings. Biomed Res Int 2020 Oct 16;2020:3841861

Adámková V. Deeskalace antibiotické terapie jako součást strategie péče o kriticky nemocné Anest. intenziv. Med., 30, 2019: 145-152

Adámková V. Role nových antibiotik u nitrobřišních infekcí v éře multirezistentních bakterií. Rozhl Chir 2019;98:145-151

Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M, **Adamkova V**, Alicino C, Almyroudi MP, Atchade E, Azzini AM, Carannante N, Carnelutti A, Corcione S, Cortegiani A, Dimopoulos G, Dubler S, García-Garmendia JL, Girardis M, Cornely OA, Ianniruberto S, Kullberg BJ, Lagrou K, Le Bihan C, Luzzati R, Malbrain MLNG, Merelli M, Marques AJ, Martin-Loeches I, Mesini A, Paiva JA, Peghin M4, Raineri SM, Rautemaa-Richardson R, Schouten J, Brugnaro P, Spapen H, Tasioudis P, Timsit JF, Tisa V, Tumbarello M, van den Berg CHSB, Veber B, Venditti M, Voiriot G, Wauters J, Montravers P. Incidence and outcome of invasive candidiasis in

intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. Crit Care. 2019 Jun 14;23(1):219

Vimberg V, Gazak R, Szűcs Z, Borbás A, Herczegh P, Cavanagh JP, Zieglerova L, Závora J, **Adámková V**, Balikova Novotna G. Fluorescence assay to predict activity of the glycopeptide antibiotics. J Antibiot (Tokyo). 2019 Feb;72(2):114-117

Lukáč P, Hartinger JM, Mlček M, Popková M, Suchý T, Šupová M, Závora J, **Adámková V**, Benáková H, Lambert L, Grus T. A novel gentamicin-releasing wound dressing prepared from freshwater fish *Cyprinus carpio* collagen cross-linked with carbodiimide. Journal of Bioactive and Compatible Polymers 2019,34(3):246-262

Vimberg V, Zieglerova L, Závora J, Šemberová L, Prásilová J, **Adámková V**, Novotna GB. Draft genome sequences of three clinical isolates of teicoplanin-resistant *Staphylococcus epidermidis* from patients without prior exposure to glycopeptide antibiotics. J Glob Antimicrob Resist. 2019 Mar;16:251-253

Vimberg V, Zieglerova L, Závora J, Šemberová L, Prásilová J, **Adámková V**, Balikova-Novotna G. Decreased glycopeptide susceptibility in *Staphylococcus pasteurii* associated with a mutation in uncharacterised conserved membrane protein STP1_1701. J Glob Antimicrob Resist. 2018 Apr 13;13:119-120

Chudejova K, Rotova V, Skalova A, Medvecký M, **Adámková V**, Papagiannitsis CC, Hrabak J. Emergence of sequence type 252 *Enterobacter cloacae* producing GES-5 carbapenemase in a Czech hospital. Diagn Microbiol Infect Dis. 2018 Feb;90(2):148-150.

Adámková V. Možnosti antibiotické léčby v éře multirezistentních bakterií. Postgraduální gastroenterologie a hepatologie. 2017;3:36-41

Rotova V, Papagiannitsis CC, Chudejova K, et al. First description of the emergence of *Enterobacter asburiae* producing IMI-2 carbapenemase in the Czech Republic. J Glob Antimicrob Resist. 2017;11:98-99.

Suchý T, Šupová M, Klapková E, Adámková V, Závora J, et al. The release kinetics, antimicrobial activity and cytocompatibility of differently prepared collagen/hydroxyapatite/vancomycin layers: Microstructure vs. Nanostructure. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017, 100:219-229

7.6. Souhrn

Jedním z největších problémů současné medicíny je extrémní nárůst rezistence bakterií k antibiotikům. Léčba antibiotiky se tak výrazně komplikuje, a to nejen u pacientů na jednotkách intenzivní péče. Ale i v komunitě. Pro zachování účinnosti stávajících antibiotik je nutná multioborová spolupráce jak na úrovni diagnostiky infekcí, tak především správné volby antibiotik, aby byla používána pouze na léčbu bakteriálních infekcí nikoliv kolonizace pacienta.

Antibiotický stewardship se stává etickým imperativem a mezi jeho klíčové prvky patří i kumulativní antibiogramy, které pomáhají při racionálním výběru antibiotik v iniciální terapii, jestliže konkrétní výsledky u daného pacienta nejsou ještě k dispozici. Avšak tvorba kumulativních antibiogramů není jasně definovaná, k dispozici jsou pouze americká doporučení, která nejsou zcela odpovídající potřebám klinické mikrobiologie u hospitalizovaných pacientů. Cílem práce je prezentovat možná úskalí tvorby kumulativních antibiogramů s ohledem na jediné existující doporučení CLSI, jejich, návrh doporučení pro jejich přípravu v ČR a praktické využití při přípravě lokálních doporučených postupů..

Summary

One of the biggest problems of medicine is an extreme increase of bacterial resistance making the antibiotic treatment on ICU harder as well as in the community. To maintain the efficacy of existing antibiotics, close interdisciplinary cooperation in diagnostics of infectious diseases along with an appropriate choice of antibiotics is crucial. Antibiotics must only be used for a treatment of bacterial infections but not as the treatment of natural bacterial colonisations.

Antibiotic stewardship is ethical imperative and cumulative antibiograms are one of the core elements. Cumulative antibiograms help in initial choice of antibiotic in case when results are still pending. Preparation of cumulative antibiograms is not clearly defined. American guidelines do not correspond with needs of clinical microbiology in hospitalized patients. Goal of this work is presentation of pitfalls in preparation of cumulative antibiograms based

on American guidelines, draft of recommendation for their preparation in Czech Republic and their implementation in local guidelines processing.