

Antibiogramy v klinické medicíně

Milan Kolář, Miroslava Htoutou Sedláková, Kateřina Bogdanová

Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

Antibiogram představuje základní nástroj pro správnou volbu antibiotické terapie v klinické praxi. Jedná se o stěžejní pilíř antibiotického stewardshipu, který díky spolupráci mezi klinickým mikrobiologem a ošetřujícím lékařem umožňuje dosažení optimálních léčebných výsledků u bakteriálních infekcí, minimalizaci nežádoucích účinků, prevenci rozvoje antibiotické rezistence a ekonomickou efektivitu léčby. Tento přehledový článek shrnuje různé typy antibiogramů, možnosti jejich stanovení a současně se zaměřuje na problematiku interpretace a praktického využití antibiogramů v každodenní klinické praxi.

Klíčová slova: bakterie, antibiotika, citlivost, rezistence, interpretace.

Antibiograms in clinical practice

The antibiogram is a fundamental diagnostic instrument for the appropriate selection and optimization of antimicrobial therapy in clinical practice. It is an essential component of antibiotic stewardship, which, through collaboration between clinical microbiologists and treating physicians, enables optimal treatment outcomes in bacterial infections, minimization of adverse effects, prevention of antibiotic resistance development, and cost-effective treatment. This review article summarizes various antibiogram methodologies and their determination procedures, with particular emphasis on the interpretation and practical implementation of antibiograms in routine clinical practice.

Key words: bacteria, antibiotics, susceptibility, resistance, interpretation.

K významným problémům současné medicíny a lidské společnosti obecně patřily, patří a stále patřit budou infekční onemocnění, včetně bakteriálních infekcí. Nezbytnou součástí terapeutického přístupu k pacientům s bakteriálními infekcemi je aplikace antibakteriálních přípravků. Účinnost antibiotické léčby je však stále více limitována stoupající odolností patogenních bakterií, což výrazně zvyšuje pravděpodobnost selhání antibioterapie a s tím související morbiditu i mortalitu pacientů (1–3). Současná medicína je dokonce konfrontována s reálnou hrozbou ztráty účinku antibiotik, resp. schopností léčit bakteriální infekce (4–6). Zásadní součástí řešení problematiky antimikrobiální rezistence (AMR) je aplikace antibiotického stewardshipu. Tento termín lze definovat jako soubor opatření vedoucích k racionálnímu používání antibiotik s důrazem na adekvátní výběr antibakteriálních léčiv, včetně příslušného dávkování, odpovídající délku jejich aplikace a vhodný způsob podání (7–9). Významnou součástí uvedeného postupu je správné stanovení antibiogramu a jeho adekvátní interpretace, což umožní zvolení nejvhodnější antibiotické léčby bakteriální infekce (10–12). Antibiogram je velmi důležitou

informací pro veškeré mikrobiologické i klinické aktivity vedoucí k optimalizaci aplikace antibiotik s cílem zlepšit výsledek léčby, snížit výskyt vedlejších nežádoucích účinků antibakteriálních přípravků, omezit vývoj či selekci AMR a v neposlední řadě snižovat celkové náklady na léčbu. V klinické mikrobiologii je stanovení antibiogramu jedním ze základních předpokladů pro úspěšnou spolupráci mezi mikrobiologem a klinickým lékařem v léčbě bakteriálních infekcí.

Antibiogram je stanovován v mikrobiologické laboratoři a definuje bakteriální citlivost či rezistenci k jednotlivým testovaným antibiotikům. V současné době jsou popisovány tři základní kategorie interpretace dle EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

- citlivý ke standardnímu dávkování antibiotika (C), tento výsledek znamená, že testovaná bakterie bude s velkou pravděpodobností inhibována standardním dávkováním daného antibiotika,
- citlivý při zvýšené expozici danému antibiotiku (I), tento výsledek znamená, že testovaná bakterie bude s velkou pravděpodobností inhibována v případě vyšší expozice danému antibiotiku (například vyšším dávkováním nebo úpravou dávkovacího režimu),

- rezistence (R) znamená, že testovaná bakterie nebude daným antibiotikem inhibována, a to ani v případě vysokého dávkování (13).

Výše uvedené definice byly zavedeny do praxe v roce 2019 a nahradily původní kategorizaci citlivý / intermediární / rezistentní (13). Byla provedena především modifikace termínu „intermediární citlivost“, která úplně přesně nepopisovala variabilitu v adekvátním dávkování antibiotik a měla nevýhodu spočívající ve sporném laboratorním výsledku a s tím souvisejícím nejistým klinickým účinkem. Tato interpretace často vedla k situaci, kdy bylo zvoleno raději antibiotikum s interpretací „citlivý“. V praxi to znamenalo, že byla používána rezervní antibiotika, například karbapenemy, přičemž by bylo dostatečné jen upravit dávkování nebo dávkovací režim antibiotik první volby. Současná modifikace bakteriální citlivosti či rezistence zavedením kategorie „citlivý při vyšším dávkování“ umožňuje racionálnější volbu antibiotické terapie a omezení aplikace rezervních antibiotik na skutečně nutné indikace. Jako příklad lze použít infekce vyvolané *Pseudomonas aeruginosa* v léčbě ceftazidimem či cefepimem, kdy je nutné aplikovat vyšší dávkování (14). Dále je vhodné připomenout personifikovaný přístup k pacientům a správnou interpretaci termínu „vyšší dávkování“. Dávka, která představuje pro pacienta s váhou 70 kg již vyšší dávkování, nebude splňovat tuto definici pro pacienta s váhou 120 kg. Navíc je nutné vzít v úvahu funkci ledvin, jater a farmakokinetiku daného antibiotika.

Antibiogram lze definovat jako fenotypový nebo genotypový. Fenotypový antibiogram představuje klasický výsledek citlivosti či rezistence bakterie k jednotlivým antibiotikům na základě kategorií citlivý (C) / citlivý při vyšší expozici (I) / rezistentní (R). Genotypový antibiogram lze volněji charakterizovat jako soubor přítomných genů kódujících mechanismy bakteriální rezistence k antibiotikům (například produkci širokospektrých beta-laktamáz). Příklady fenotypového a genotypového antibiogramu dokumentují tabulky 1 a 2.

Zlatý standard stále představuje fenotypový antibiogram z čisté bakteriální kultury, nevýhodou je však delší čas (18 ± 2 hodiny) nutný k jeho získání. V případě pozitivních hemokultur jsou v současné době k dispozici rychlé postupy ke stanovení fenotypového antibiogramu a jejich metodika je přesně definována dle EUCAST (13). Je nutné zdůraz-

nit, že tyto rychlé metodické postupy (Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing, RAST) jsou určeny jen pro některé kombinace antibiotika a bakterie, resp. je nutné mít k dispozici druhové určení bakterie (13). Pokud laboratoř disponuje příslušným přístrojovým vybavením (hmotnostní spektrometr MALDI TOF, Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) nebo PCR (Polymerase-chain reaction) detekcí, je druhová identifikace přímo z pozitivní hemokultury provedena do cca 60 minut a lze aplikovat cílenou metodiku RAST dle EUCAST (13, 15, 16). V tomto případě je fenotypový antibiogram k dispozici za cca 4–8 hodin. Genotypový antibiogram (informace o přítomnosti genů / mechanismů rezistence) je možné získat rychleji, a to v průběhu 1 až 5 hodin v závislosti na použité metodice. Je nutné zdůraznit, že genotyp nemusí korelovat s fenotypem. Identifikované geny nemusí být aktivní a rezistence se fenotypově neprojeví. Na druhé straně negativní detekce daného genu nevylučuje fenotypovou rezistenci, která může být způsobena genem, jenž není zahrnut v PCR detekci, nebo úplně jiným mechanismem rezistence (například efluxem či sníženou propustností bakteriální stěny). Z uvedených důvodů je nutné vždy doplnit genotypový antibiogram fenotypovým. V případě závažných bakteriálních infekcí je vhodné vzít v úvahu časnější genotypový antibiogram, pokud jej mikrobiologická laboratoř poskytuje, a zvolit adekvátní antibiotickou léčbu s cílem zajistit co nejpravděpodobnější efekt léčby, resp. limitovat co nejvíce možnost jejího selhání. Například v případě pozitivní detekce genu pro širokospektrou beta-laktamázu typu ESBL či AmpC v krvi pacienta se sepsí umožňuje genotypový antibiogram časnější nasazení karbapenemu, event. jiného antibiotika s odolností vůči těmto beta-laktamázám.

Při stanovování antibiogramů je nutné vzít v úvahu přirozenou rezistenci jednotlivých bakteriálních species a současně nepravděpodobné fenotypy rezistence. Tabulka 3 uvádí klinicky nejvýznamnější příklady primární rezistence bakteriálních patogenů k antibiotikům (13, 14).

Tabulka 4 popisuje nepravděpodobné fenotypy rezistence (13). Pokud je takovýto výsledek při mikrobiologickém vyšetření získán, je nutné jej ověřit, protože se může jednat o technickou chybu při identifikaci bakterie nebo stanovení citlivosti/rezistence.

K nejčastěji používaným postupům pro stanovení citlivosti k antimikrobním přípravkům v rutinní praxi mikrobiologických laboratoří patří fenotypové metody, i když se v současné době stále více uplatňují

Tab. 1. Fenotypový antibiogram kmene *Klebsiella pneumoniae* s produkcí širokospektré beta-laktamázy typu ESBL

Antibiotikum	MIC (mg/l)	Interpretace
Ampicilin/sulbaktam	16	R
Cefotaxim	8	R
Ceftazidim	8	R
Cefepim	8	R
Piperacilin/tazobaktam	16	R
Meropenem	0,06	C
Ciprofloxacin	0,125	C
Tigecyklin	0,25	C
Amikacin	0,5	C
Gentamicin	1	C
Kolistin	0,5	C
Kotrimoxazol	0,5	C

MIC – minimální inhibiční koncentrace; C – citlivý ke standardnímu dávkování antibiotika; R – rezistentní; ESBL – Extended Spectrum Beta-Lactamases

Tab. 2. Genotypový antibiogram kmene *Klebsiella pneumoniae* s pozitivní detekcí genu pro produkci širokospektré beta-laktamázy ESBL

Typ širokospektré beta-laktamázy	Výsledek
KPC	Negativní
VIM	Negativní
IMP	Negativní
NDM	Negativní
OXA-48	Negativní
OXA-181	Negativní
CTX-M-1	Pozitivní
CTX-M-9	Negativní
Inhibiční kontrola	Validní

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases; VIM – Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase; IMP – Imipenemase; NDM – New Delhi metallo-beta-lactamase; OXA – Oxacillinase; CTX-M – Cefotaximase-Munich beta-lactamase

Tab. 3. Příklady primární rezistence u vybraných původců bakteriálních infekcí

Bakteriální species	Primární rezistence k antibiotikům
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Citrobacter amalonaticus</i>	ampicilin, amoxicilin, piperacilin
<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i>	ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam, cefazolin, cefalotin, cefalexin, cefadroxil, cefuroxim
<i>Serratia marcescens</i>	ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam, cefazolin, cefalotin, cefalexin, cefadroxil, cefuroxim, tetracyklin, kolistin, nitrofurantoin
<i>Proteus mirabilis</i>	tetracyklin, kolistin, nitrofurantoin
<i>Proteus vulgaris</i>	ampicilin, amoxicilin, cefazolin, cefalotin, cefalexin, cefadroxil, cefuroxim, tetracyklin, kolistin, nitrofurantoin
<i>Morganella morganii</i> <i>Providencia rettgeri</i>	ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam, cefazolin, cefalotin, cefalexin, cefadroxil, cefuroxim, tetracyklin, kolistin, nitrofurantoin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam, cefazolin, cefalotin, cefalexin, cefadroxil, cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, ertapenem, tetracyklin, tigecyklin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, cefazolin, cefalotin, cefalexin, cefadroxil, cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, ertapenem, tetracyklin
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam, piperacilin/tazobaktam, cefazolin, cefalotin, cefalexin, cefadroxil, cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, imipenem, meropenem, ertapenem, aminoglykosidy (gentamicin, tobramycin, amikacin), tetracyklin
<i>Burkholderia cepacia</i>	ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam, piperacilin/tazobaktam, cefazolin, cefalotin, cefalexin, cefadroxil, cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, kolistin, aminoglykosidy, ertapenem, ciprofloxacin
<i>Enterococcus faecalis</i>	cefalosporiny, makrolidy, klindamycin, quinupristin/dalfopristin, sulfonamidy, aminoglykosidy (nízká hladina rezistence)
<i>Enterococcus faecium</i>	cefalosporiny, makrolidy, sulfonamidy, aminoglykosidy (nízká hladina rezistence)
<i>Enterococcus gallinarum</i> <i>Enterococcus casseliflavus</i>	cefalosporiny, vankomycin, makrolidy, klindamycin, quinupristin/dalfopristin
<i>Staphylococcus aureus</i>	ceftazidim
<i>Listeria monocytogenes</i>	cefalosporiny

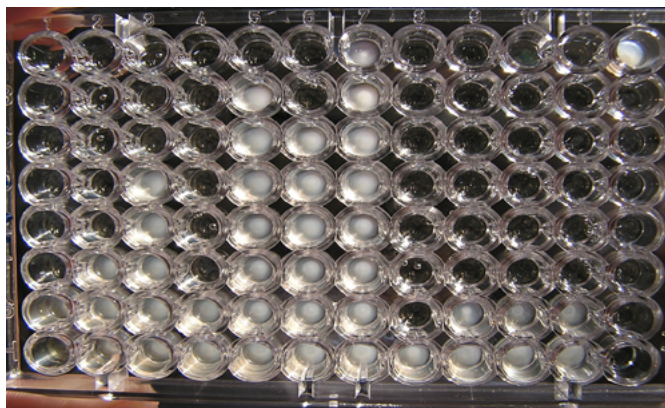
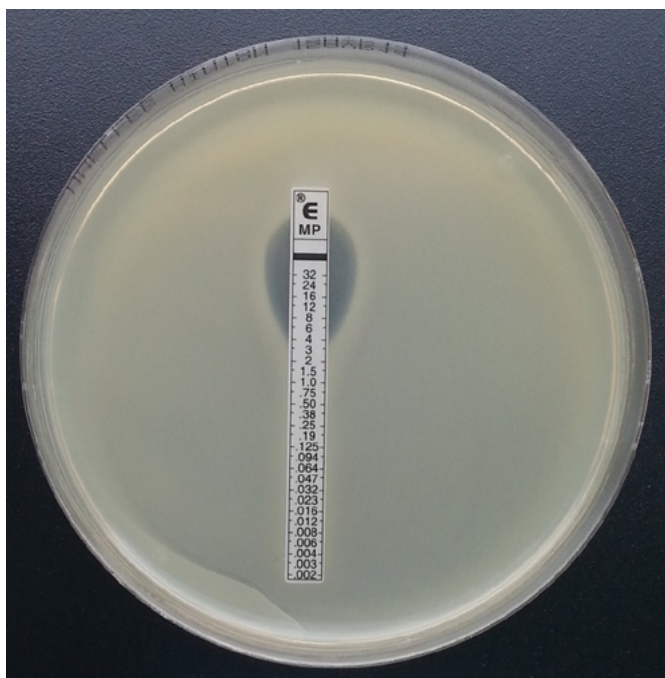
Tab. 4. Nepravděpodobné fenotypy bakteriální rezistence k antibiotikům

Bakteriální druh	Neobvyklý fenotyp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	rezistence ke kolistinu
<i>Haemophilus influenzae</i>	rezistence k cefalosporinům III. generace a karbapenemům
<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	rezistence k cefalosporinům III. generace
<i>Staphylococcus aureus</i>	rezistence k vankomycinu, teikoplaninu, linezolidu, daptomycinu a tigecyklinu
<i>Koaguláza-negativní stafylokoky</i>	rezistence k vankomycinu, linezolidu a tigecyklinu
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	rezistence k imipenemu, meropenemu, vankomycinu, teikoplaninu, linezolidu a daptomycinu
<i>Enterococcus sp.</i>	rezistence k linezolidu, tigecyklinu rezistence k teikoplaninu a citlivost k vankomycinu
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus casseliflavus</i> <i>Enterococcus avium</i>	rezistence k ampicilinu
<i>Enterococcus faecium</i>	rezistence ke quinupristinu-dalfopristinu

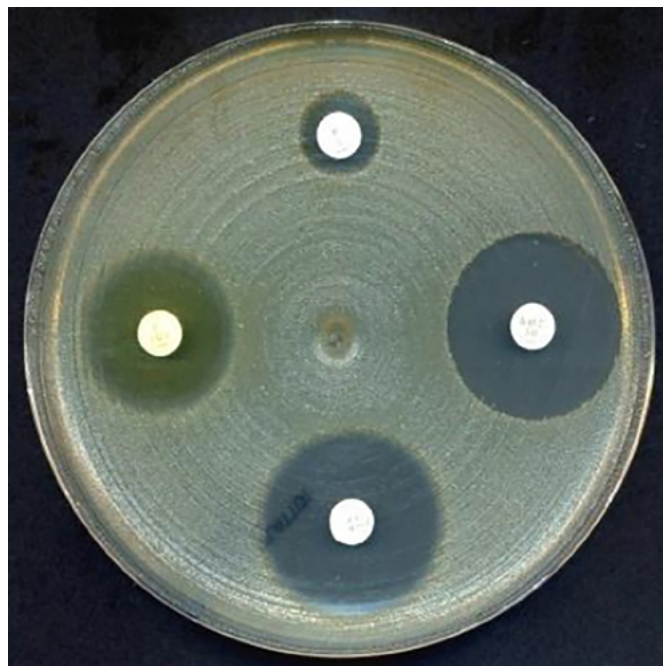
genotypové metodiky. Často je aplikována diluční mikrometoda, která je považována za referenční metodu pro řadu antibiotik (Obr. 1). V praxi je rovněž používána disková difuzní metoda (založená na inhibici bakteriálního růstu kolem antibiotického disku na agarové půdě), tato však nemůže poskytnout hodnotu minimální inhibiční koncentrace (MIC), která má velký význam u pacientů se závažnými bakteriálními infekcemi, především v intenzivní péči (Obr. 2). MIC je definována jako minimální koncentrace antibiotika inhibující růst bakterie v inkubační době 18 ± 2 hodiny, čímž podmiňuje absenci viditelného bakteriálního růstu. Iničiální množství bakterie použité pro inokulum je 5×10^5 CFU/ml (Colony Forming Units). Pokud se bakterie pomnoží na koncentraci 10^7 až 10^8 za přítomnosti antibiotika, je v případě diluční mikrometody zřejmý viditelný zákal kultivačního bujónu, což potvrzuje neúčinnost dané koncentrace. Gradientové testy představují metodu spojující

diskovou difuzní a mikrodiluční metodu za současného získání hodnoty MIC (Obr. 3). Informaci o MIC poskytují i automatizované systémy pro stanovení bakteriální citlivosti/rezistence (například BD Phoenix M50, MicroScan WalkAway System, Vitek 2 System), v některých případech je však používáno limitované rozmezí koncentrací testovaných antibiotik a hodnota MIC je kalkulována extrapolací z růstové bakteriální křivky, což může představovat určité omezení (14).

Stanovení antibiogramu a jeho interpretace je rovněž založena na určení mechanismu případné bakteriální rezistence, která může být uplatněna na antibiotika ze stejné chemické skupiny či podskupiny se shodným účinkem. Například rezistence k cefoxitinu v případě stafylokoků znamená rezistenci k dalším beta-laktamovým antibiotikům s výjimkou ceftarolinu či ceftobiprolu. Je zřejmé, že nelze testovat všechna antibiotika, která jsou k dispozici pro léčbu bakteriálních infekcí a běžně

Obr. 1. Diluční mikrometoda (Archiv Ústavu mikrobiologie LF UP a FN Olomouc)**Obr. 3.** Gradientový test meropenemu (Archiv Ústavu mikrobiologie LF UP a FN Olomouc)

jsou používána tzv. indikátorová antibiotika, jejichž výsledek lze uplatnit pro další přípravky ze stejné antibiotické skupiny či podskupiny. Příklady některých indikátorových antibiotik jsou uvedeny v tabulce 5 (13).

Obr. 2. Disková difuzní metoda

Zdroj: EUCAST; https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/2025_manuals/Slide_show_v_13.0_EUCAST_Disk_Test_2025.pdf

Ke stanovení antibiogramu jsou zvolena antibiotika, vůči kterým testované bakterie nejsou primárně rezistentní a jejichž farmakokinetický (PK) / farmakodynamický (PD) profil umožňuje předpoklad jejich účinku v léčbě příslušné infekce. Panel testovaných antibiotik v antibiogramu je dále ovlivněn lokálními zvyklostmi v rámci dané laboratoře a nemusí nutně obsahovat všechna potencionálně možná antibiotika. Je otázkou, zdali mikrobiologické laboratoře mají sdělovat výsledky všech testovaných antibiotik (kompletní antibiogram), nebo použít selektivní sdělování výsledků s cílem preferovat určitá antibiotika v léčbě. Oba přístupy, mající své výhody i nevýhody, vyžadují další diskuzi a nelze jednoznačně preferovat jeden postup.

Při stanovení antibiogramu jsou používány klinické breakpointy definované dle EUCAST (viz <https://www.eucast.org/>), které jsou určeny na základě řady parametrů, a to mikrobiologických i farmakologických (13). Dále jsou brány v potaz i klinické údaje, například typ infekce a její lokalizace. Je nutné zdůraznit klinický charakter breakpointů, které vyja-

Tab. 5. Příklady indikátorových antibiotik a jejich interpretace u vybraných bakterií

Bakteriální druh	Testované antibiotikum s výsledkem rezistence	Interpretace
<i>Staphylococcus aureus</i>	cefoxitin	rezistence ke všem beta-laktamovým antibiotikům s výjimkou ceftarolinu a ceftobiprolu
<i>Staphylococcus sp.</i>	benzylpenicilin	rezistence k penicilinům kromě isoxazolyl-penicilinů (oxacilin, methicilin) a kombinací s inhibitory bakteriálních beta-laktamáz (například amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	norfloxacin	rezistence k fluorochinolonům
<i>Enterococcus sp.</i>	ampicilin	rezistence k ureidopenicilinům
<i>Enterococcus sp.</i>	gentamicin	rezistence ke gentamicinu (obvykle způsobená enzymy) podmiňuje ztrátu synergie aminoglykosidů (kromě streptomycinu) s beta-laktamovými antibiotiky a glykopeptidy
<i>Enterobakterie</i>	ciprofloxacin	rezistence k fluorochinolonům
<i>Enterobakterie</i>	ampicilin	rezistence k amoxicilinu
<i>Salmonella sp.</i>	pefloxacin	rezistence k fluorochinolonům

drují pravděpodobnost úspěšné léčby daným antibiotikem. Pro většinu kombinací bakterie a antibiotika jsou stanoveny dva breakpointy a jsou definovány tři interpretační kategorie, citlivý / citlivý při zvýšené expozici / rezistentní. V některých případech je však stanoven jen jeden breakpoint za interpretace citlivý/rezistentní. Cílem breakpointů, definovaných dle EUCAST, je stanovit pravděpodobnost klinického úspěchu antibiotické léčby za předpokladu správné aplikace antibiotika. Z tohoto pohledu je zřejmé, že není primárním cílem stanovit eventuální přítomný mechanismus bakteriální rezistence a jeví se jako zcela postačující kategorizovat výsledek jako C/I/R. Nicméně za určitých okolností je nutné zvážit interpretaci výsledku. Například v případě inducibilních AmpC beta-laktamáz, u nichž geny pro jejich produkci jsou primárně chromozomální a běžně přítomny u řady bakteriálních druhů (pseudomonád, acinetobakterů a také u enterobakterií). Jejich exprese bývá za normálních okolností potlačena, ale může dojít k aktivaci v přítomnosti induktorů, například v průběhu léčby cefotaximem, ceftriaxonem či ceftazidimem (17). Bakteriální kmeny produkující inducibilní typ AmpC enzymů se *in vitro* jeví jako citlivé k uvedeným cefalosporinovým antibiotikům. V průběhu léčby však může dojít k derepresi přítomného genu a konstitutivní nadprodukci AmpC beta-laktamáz, což způsobí selhání antibiotické léčby (17, 18). U závažných stavů (především sepsí) lze u vybraných bakteriálních species (například *Enterobacter* sp., *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Hafnia alvei*) izolovaných z hemokultur doporučit test na inducibilní AmpC beta-laktamázy a na základě výsledku zvolit odpovídající antibiotickou terapii. Expertní pravidla EUCAST pro interpretaci výsledků bakteriální citlivosti/rezistence (viz https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes) uvádějí v tomto případě doporučení, aby cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim a piperacilin/tazobaktam nebyly pro léčbu indikovány nebo uvést výsledek těchto antibiotik v kategorii R (13).

Citlivost či rezistence bakterie je definována na základě porovnání MIC nebo průměru inhibiční zóny u diskové difuzní metody s breakpointy/breakpointem konkrétního antibiotika. V případě dvou uvedených breakpointů platí následující interpretace:

- MIC testované bakterie je nižší nebo rovna breakpointu s označením „C ≤“ – v tomto případě je stanovena citlivost ke standardnímu dávkování antibiotika (v případě diskové difuzní metody se hodnotí velikost inhibiční zóny kolem antibiotického disku, citlivost je určena, pokud je zóna větší nebo rovna stanovenému breakpointu „C ≥“),
- MIC testované bakterie nebo velikost inhibiční zóny je v intervalu mezi breakpointy označenými „C ≤“ a „R >“ (event. „R <“ a „C ≥“ u diskové metody) – tento výsledek je interpretován jako citlivost při vyšší expozici danému antibiotiku,
- MIC testované bakterie je vyšší než breakpoint s označením „R >“ nebo inhibiční zóna je menší než „R <“ – zde se jedná o rezistenci.

Pokud je stanoven jen jeden breakpoint, resp. hodnota „C ≤“ a „R >“ (event. „R <“ a „C ≥“) je stejná, tak je výsledek interpretován jako citlivost nebo rezistence, resp. zde není kategorie citlivosti při vyšší expozici příslušnému antibiotiku. Tabulka 6 uvádí pro názornost breakpointy pro vybrané cefalosporiny III. a IV. generace u enterobakterií.

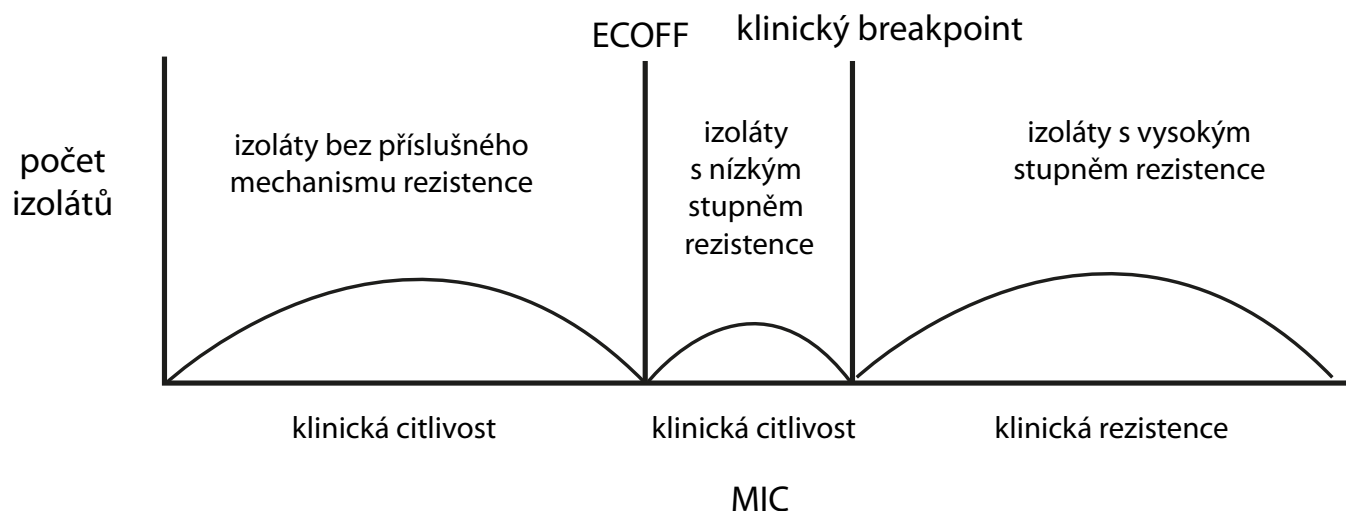
MIC lze považovat za hodnotu potvrzující bakteriální citlivost či rezistenci, která umožňuje srovnání účinků antibiotik u odlišných bakteriálních druhů a současně definovat optimální dávkování jednotlivých antimikrobiálních přípravků. Je nutné zdůraznit, že MIC neslouží k výběru nejúčinnějšího antibiotika na základě absolutní hodnoty. Antibiotikum s nejnižší hodnotou MIC v daném antibiogramu nemusí být nejúčinnější. Absolutní hodnota MIC jednotlivých antibiotik nesmí být porovnávána vertikálně, ale musí být porovnána na základě MIC kvocientu, resp. poměru breakpoint (BP) / MIC. Jestliže antibiotikum X má MIC 0,5 mg/l, přičemž BP je 1 mg/l, a antibiotikum Y má MIC 2 mg/l s BP 16 mg/l, je v tomto případě antibiotikum Y vhodnější, protože MIC kvocient je vyšší. Proto je vhodné zvážit nejen vlastní hodnoty MIC, ale současně posoudit MIC kvocient, a tento vzít v potaz při volbě antibiotické terapie. Problém však může představovat skutečnost, že kliničtí lékaři nemají většinou informace o klinických breakpointech k dispozici. Je tedy zřejmý význam úzké spolupráce klinického mikrobiologa a ošetřujícího lékaře.

EUCAST stanovuje i tzv. epidemiologické cut-off hodnoty (ECOFF), které jsou rovněž k dispozici (13). Hodnota ECOFF odlišuje bakteriální populaci bez získané či mutační rezistence (tzv. wild-type populace) od populace, kde jsou mechanismy rezistence přítomny (jsou přítomny příslušné geny kódující rezistenci). V některých případech, například při absenci klinických breakpointů, lze hodnoty ECOFF s určitým rizikem použít pro interpretaci a aplikaci antibiotika nedoporučit (jsou přítomny mechanismy rezistence, MIC > ECOFF), nebo u wild-type populace (MIC < ECOFF) s opatrností zvážit podání daného antimikrobiálního přípravku, pokud není jiná alternativa. Obrázek 4 demonstruje vztah mezi MIC a ECOFF.

Klinické a epidemiologické breakpointy jsou odlišné a jejich znalost umožňuje lépe pochopit problematiku AMR a antibiotické léčby, zvláště v případech, kdy může dojít k vývoji rezistence v průběhu aplikace antibiotik, a tím k následnému selhání antibioterapie. Je tedy vhodné posoudit potencionální možnost rozvoje rezistence v průběhu antibiotické léčby, především u závažných bakteriálních infekcí. Například stafylokoky mohou vyvíjet rezistenci v případě monoterapie rifampicinem nebo fluorochinolony, řada enterobakterií (například *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*) může vyvinout rezistenci k cefalosporinům III. generace (cefotaximu, ceftriaxonu, cefoperazonu nebo ceftazidimu) následkem dereprese inducibilních

Tab. 6. Stanovené breakpointy pro enterobakterie (dle EUCAST) a výsledná interpretace

Cefalosporiny III./IV. generace	Breakpointy (dle MIC v mg/l)		Breakpointy (dle velikosti inhibiční zóny v mm)	
	C ≤	R >	C ≥	R <
Cefepim	1	4	27	24
Cefotaxim (mimo meningitidy)	1	2	20	17
Cefotaxim (meningitidy)	1	1	20	20
Ceftazidim	1	4	22	19

Obr. 4. Vztah mezi MIC a ECOFF a klinická interpretace

AmpC širokospektrých beta-laktamáz (17). V případě *Pseudomonas aeruginosa* může dojít k indukci rezistence v průběhu léčby celou řadou antibiotik, s výjimkou polymyxinů (kolistinu) (14).

Další důležitou hodnotou je minimální baktericidní koncentrace (MBC), která je definována jako minimální koncentrace antibiotika, která usmrcuje 99,9 % iniciálního bakteriálního inokula. Znamená to, že v případě diluční mikrometody po vyočkování obsahu jamky bez viditelného bakteriálního růstu na příslušnou agarovou půdu není po 18 ± 2 hodinové inkubaci zřejmý žádný růst. Hodnoty MIC a MBC se mohou vzájemně lišit, a v tomto případě je MBC vyšší než MIC. Stanovení MBC je užitečné v případě závažných infekcí, například u endokarditid, infekcí krevního řečiště a meningitid.

Při stanovení antibiogramu a jeho následném klinickém použití je vhodné aplikovat interpretativní zhodnocení získaných výsledků na základě znalosti primární rezistence příslušných bakteriálních patogenů k antibiotikům a současně vzít v úvahu nepravděpodobné výsledky. Na stránkách EUCAST jsou k dispozici expertní pravidla pro interpretaci výsledků bakteriální citlivosti/rezistence (viz https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes), a tato by měla být v praxi aplikována (13). Mikrobiologové by měli být velmi dobře seznámeni s primární rezistencí nejčastějších bakteriálních patogenů (viz Tab. 3) a současně s neobvyklými fenotypy rezistence (viz Tab. 4). Dalším příkladem je interpretace *in vitro* citlivosti k cefalosporinům III. generace u enterobakterií s pozitivní produkcí inducibilních AmpC beta-laktamáz. Je nutné pečlivě zvážit aplikaci uvedených antibiotik z důvodu vyššího rizika rozvoje rezistence v průběhu léčby následkem přechodu z inducibilní produkce AmpC enzymů na konstitutivní, zvláště pokud jsou tato antibiotika aplikována v monoterapii u závažných bakteriálních infekcí (17, 18).

Využívání antibiogramů není limitováno pouze pro určení nejvhodnějšího antibiotika k léčbě bakteriálních infekcí. Dalším důležitým cílem je použití v surveillance AMR, která je nutná i pro stanovení doporučených postupů iniciální antibiotické terapie komunitních a nozokomiálních infekcí. Je tedy zřejmé, že antibiogram má význam nejen pro konkrétního pacienta, ale současně pro celou populaci. Vedle

antibiogramu konkrétního bakteriálního izolátu lze definovat další typy antibiogramů, které mají svůj význam v klinické medicíně. Jako příklady lze uvést:

- kumulativní antibiogram – jedná se o stanovení antibiotik s účinností na více než 90 % nejčastějších bakteriálních patogenů,
- sumární antibiogram klinicky významných bakterií u daného pacienta v konkrétním časovém intervalu,
- druhový antibiogram – časově definovaná rezistence daného species k příslušným antibiotikům.

Každý z výše uvedených antibiogramů má svůj účel a je vhodná jejich aplikace v rámci antibiotického stewardshipu, především pro zahájení iniciální antibiotické léčby. Příklady druhových antibiogramů uvádějí grafy 1 a 2.

Významnou úlohu antibiogramu lze rovněž spatřovat v kategorizaci bakterií jako multirezistentních, extenzivně-rezistentních a panrezistentních. Definice těchto pojmů podle Magiorakose et al. je uvedena níže (19):

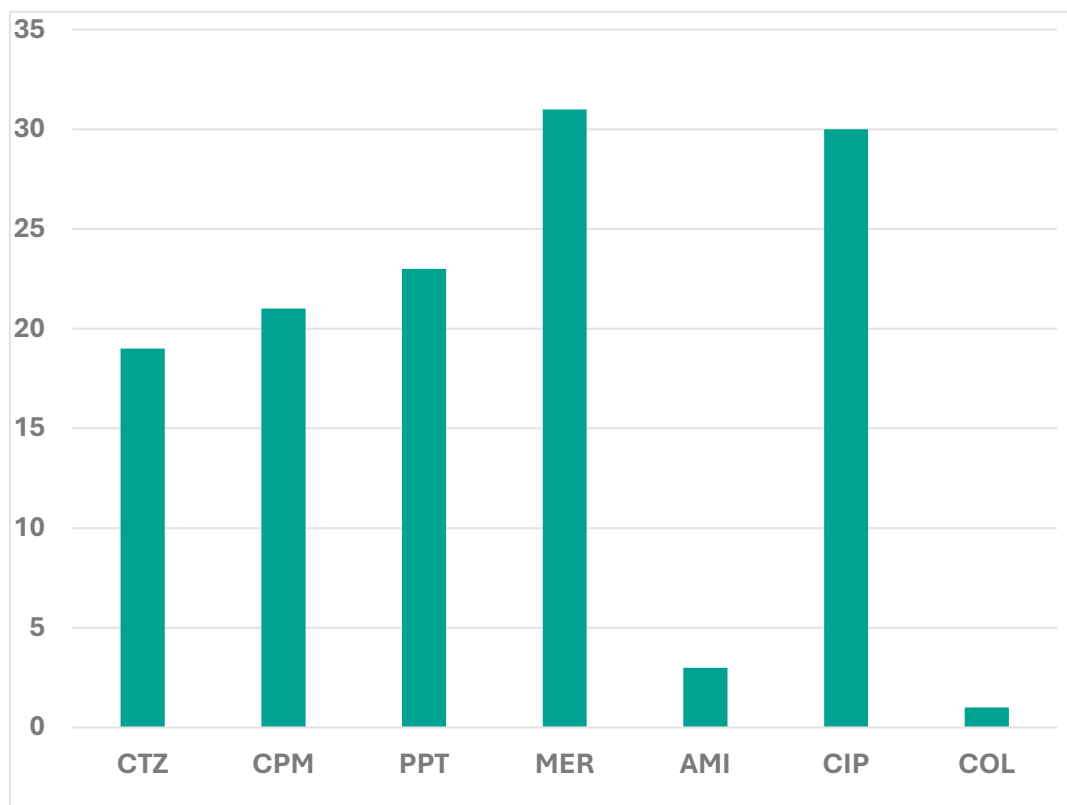
- multirezistence – získaná rezistence (nelze tady zahrnovat přirozenou rezistenci) k minimálně jednomu antibiotiku ze tří a více antibiotických skupin,
- extenzivní rezistence – získaná rezistence k nejméně jednomu antibiotiku v antibiotických skupinách, přičemž plná účinnost zůstává pouze v jedné nebo dvou skupinách,
- panrezistence – získaná rezistence ke všem antibiotikům ve všech skupinách.

Dalším důležitým pojmem vycházejícím z antibiogramu je kategorie DTR (difficult-to-treat resistance) označující bakterie s rezistencí na antibiotika první volby (20). Například, jako DTR-*Pseudomonas aeruginosa* je označován kmen s rezistencí k piperacilin/tazobaktamu, ceftazidimu, cefepimu, aztreonamu, meropenemu, imipenemu, ciprofloxacinu a levofloxacinu.

Závěr

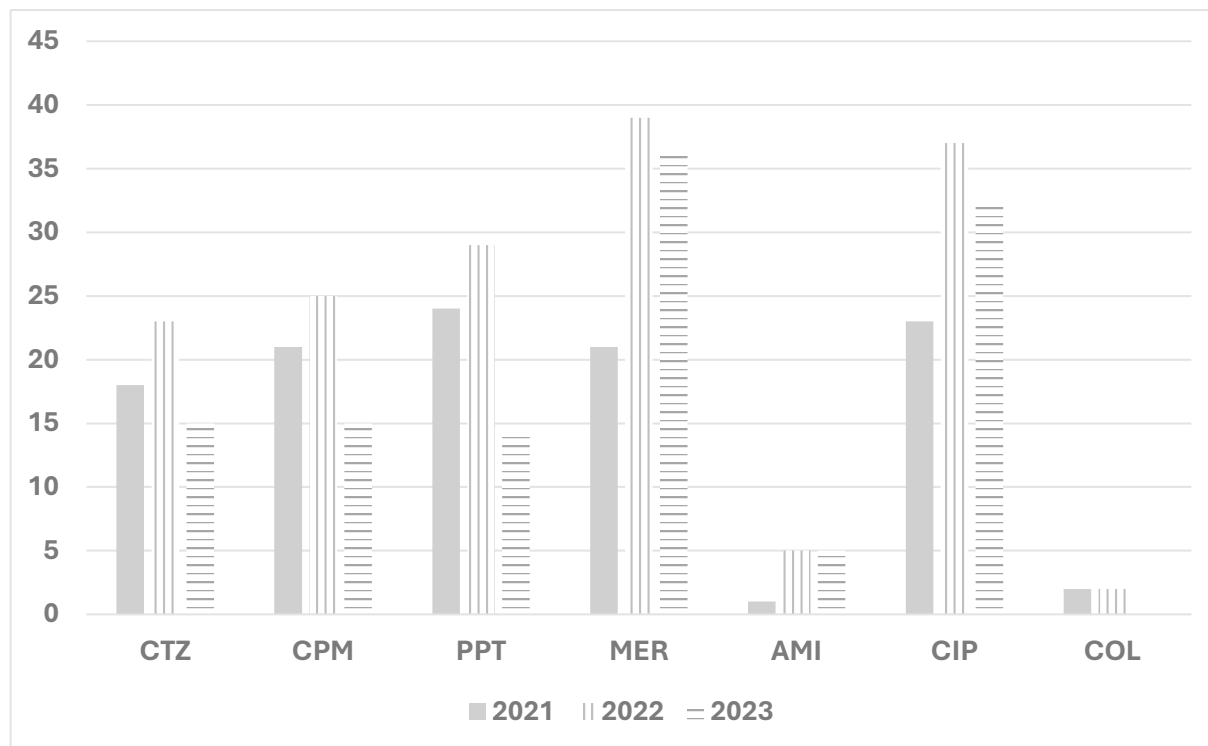
Antibiogram je více než pouhé stanovení bakteriální citlivosti či rezistence k antibiotikům. Jeho interpretace zahrnuje současně pečlivě

Graf 1. Druhový antibiogram *Pseudomonas aeruginosa* na KARIM za období 2021–2023 (% rezistence, celkový počet kmenů 345)



KARIM – Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Olomouc, CTZ – ceftazidim, CPM – cefepim, PPT – piperacilin/tazobaktam, MER – meropenem, AMI – amikacin, CIP – ciprofloxacin, COL – kolistin

Graf 2. Druhový antibiogram *Pseudomonas aeruginosa* na KARIM podle jednotlivých roků za období 2021–2023 (% rezistence, počty kmenů v jednotlivých letech - 132, 104 a 109)



zvážení výběru nejúčinnější antibiotické léčby na základě posouzení případných mechanismů AMR, korelaci mezi hodnotou MIC (čili vlastní citlivostí/rezistencí patogenní bakterie) a PK/PD parametry.

Cílem tohoto komplexního přístupu je zabezpečit co nejlepší klinický účinek antibiotické léčby, minimalizovat nežádoucí účinky a současně limitovat vývoj AMR.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno projekty MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892), IGA LF 2025_022 a projektem Národní institut virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*.1997;111:676-685.
2. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*.2007;51:1987-1994.
3. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med*.1994;150:1545-1549.
4. Kolář M. Bacterial infections, antimicrobial resistance and antibiotic therapy. *Life*.2022;12:468.
5. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*.2013;13:1057-1098.
6. Kolář M. Stoupající odolnost bakterií k antibiotikům – výzva pro farmakoterapii 21. století. *Acta Med*.2012;6:9-12.
7. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*.2014;18:480.
8. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, et al. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*.2017;23:793-798.
9. Srinivasan A. Antibiotic stewardship: Why we must, how we can. *Cleve Clin J Med*.2017;84:673-679.
10. Kolar M, Htoutou Sedlakova M, Urbanek K, et al. Implementation of antibiotic stewardship in a university hospital setting. *Antibiotics*.2021;10:93.
11. Kolář M. Klinická mikrobiologie a její role v současné medicíně. *Vnitř Lek*.2023;69:E-11-E14.
12. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*.2014;18:480.
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Available from: <http://www.eucast.org>.
14. Gajic I, Kabic J, Kekic D, et al. Antimicrobial susceptibility testing: a comprehensive review of currently used methods. *Antibiotics*.2022;11:42.
15. Calderaro A, Chezzi C. MALDI-TOF MS: A reliable tool in the real life of the clinical microbiology laboratory. *Microorganisms*.2024;12:322.
16. Htoutou Sedláková M, Bogdanová K, Kolář M. Novinky v oblasti bakteriologického vyšetření krve. *Vnitř Lek*.2024;70:174-179.
17. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*.2009;22:161-82.
18. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis*.2023;18:ciad428.
19. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*.2012;18:268-281.
20. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, et al. Difficult-to-treat resistance in Gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis*.2018;67:1803-1814.