

# Úvod do antimikrobiální terapie 1

MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko LF MU a FN u sv. Anny v Brně

6. 3. 2012



Fakultní nemocnice  
u sv. Anny v Brně



**a stejně jsou to mikrobi, kdo budou  
mít poslední slovo...**

**Louis Pasteur**

---

- Antibiotická politika, nová doporučení a směrnice v Evropě, v České republice i v naší nemocnici**
- Nejvýznamnější problémy antibiotické rezistence v současnosti**

**Renata Tejkalová**

**Antibiotické středisko**

**Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně,**





# Narůstající bakteriální rezistence

---

- Závažný celosvětový **problém** (aktivity **ECDC** (European Centre for Disease Prevention and Control) a **WHO**)
- **Doporučení pro členské země Evropské unie zavedení Národních programů s cílem zabránit dalšímu vzestupu ATB rezistence omezením nadužívání ATB a opatřeními zabraňujícími šíření multirezistentních kmenů** (multisektorový charakter, oblast humánní i veterinární)
- **Multirezistentní kmeny** původci závažných infekcí i pouhá kolonizace (**často zbytečná aplikace antibiotik**)
- Situace na počátku 21.století je natolik hrozivá, že je současná doba často označovaná jako „**postantibiotické období**“
- Vývoj nových antibiotik zaostává



# Příčiny vzniku a šíření bakteriální rezistence

---

- Selektivní tlak antibiotik
- Rekombinační procesy vedoucí k výměně genetického materiálu bakterií
- Klonální, horizontální šíření identického multirezistentního kmene



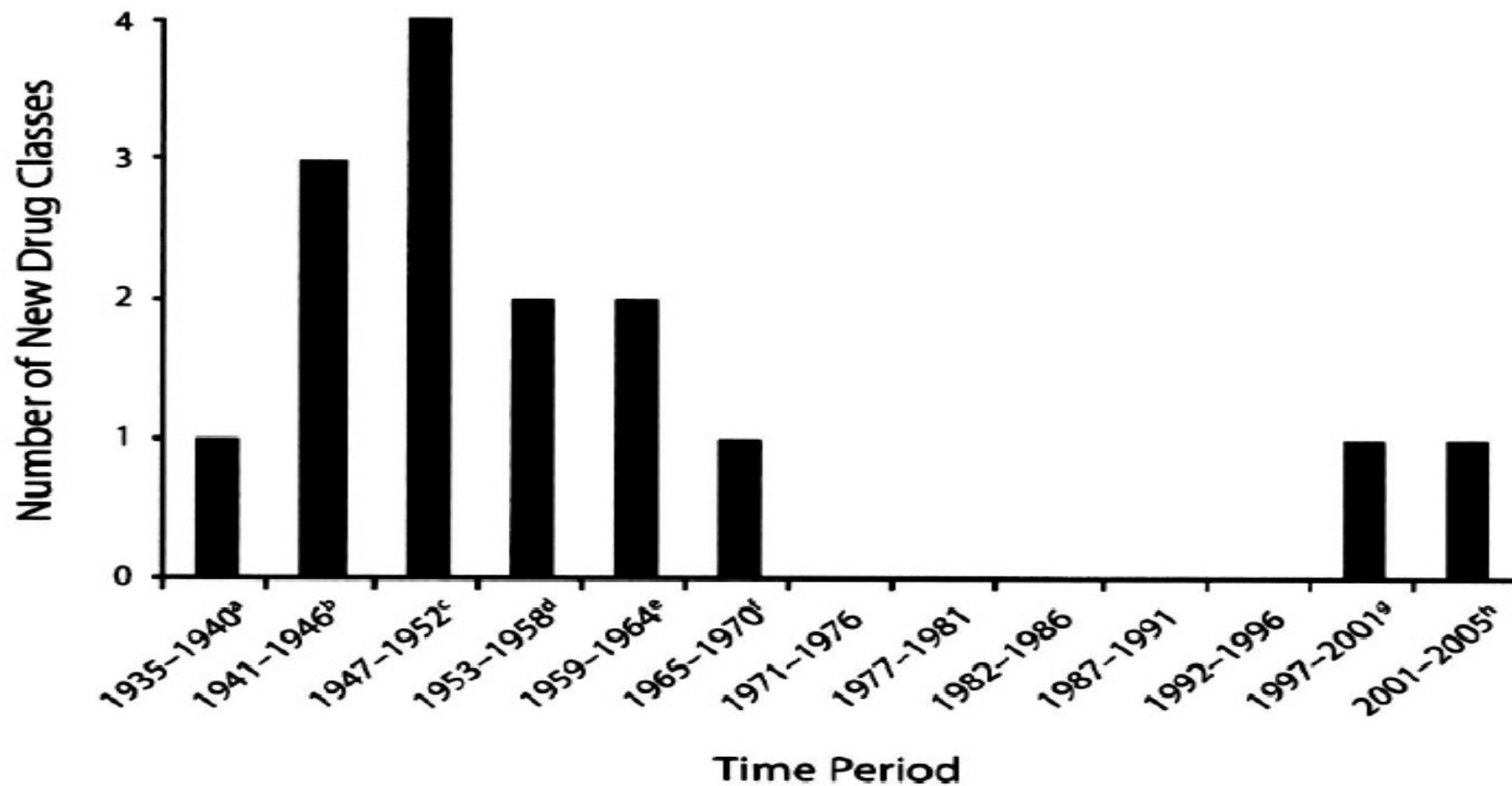
# Antibiotická politika (def. WHO)

---

Antibiotika mají ve skupině léčiv **unikátní postavení**- jejich podání ovlivňuje nejen **makroorganismus**, ale **celou populaci**

**Antibiotická politika** je souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání antibiotik ve smyslu **účinné, bezpečné a nákladově efektivní léčby a profylaxe s maximálním omezením vzestupu antibiotické rezistence**

Smyslem je dlouhodobé zachování co nejširších možností **účinné a bezpečné léčby infekcí**



<sup>a</sup> Sulfanomides.

<sup>b</sup> Penicillins, aminoglycosides, cephalosporins.

<sup>c</sup> Chloramphenicol, tetracyclines, macrolides, lincosamides, streptograms.

<sup>d</sup> Glycopeptides, rifamycins.

<sup>e</sup> Nitroimidazoles, quinolones.

<sup>f</sup> Trimethoprim.

<sup>g</sup> Oxazolidinones

<sup>h</sup> Lipopeptides.

**FIGURE 1—Number of new drug classes introduced between 1935 and 2005.**



# Česká republika

Lokální úroveň - **ATB střediska (AS)** -85% populace (nejvíc v Evropě)

Národní úroveň - **Pracovní skupina pro monitorování ATB rezistence (PSMR)**- vedoucí AS, koordinátor NRL pro ATB CEM (Centrum epidemiologie a mikrobiologie) SZÚ

ČLS JEP - **Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP)** – koordinuje mezioborové Doporučené postupy pro používání ATB a kontrolu ATB rezistence (mezioborová spolupráce odborných společností ČLS JEP).  
<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

MZ – pracovní skupina (mikrobiologie, farmakologie, infekčního lékařství, klinické disciplíny a veterinárního lékařství) (na doporučení expertů WHO a ECDC). 18.12 2009 **Věstník MZ č.9/2009** – o usnesení vlády ČR o ustanovení **Národního antibiotického programu (NAP)**.

Činnost NAP je uskutečňována **Akčními plány:**

**Akční plán Národního programu ATB politiky 2006,2007:**

- Intervence ve prospěch snížení rezistence k **chinolonům**
- Plošná intervence ve prospěch zlepšení antibiotické preskripce v **primární pediatrické péči**
- Vzdělávací intervence ve prospěch kontroly výskytu **MRSA**

**Akční plán Národního programu ATB politiky 2008,2009:**

- ATB rezistence a organizace **ATB středisek**, legislativa ,kontrola šíření multirezistentních mikroorganismů)



# Národní antibiotický program v ČR

---

**18.12. 2009** **Věstník MZ č.9/2009** – usnesení vlády ČR o ustanovení **Národního antibiotického programu (NAP)**.

**Akční plán pro r. 2010 - 2013** zahrnuje 10 bodů základních priorit (surveillance ATB rezistence, spotřeba ATB, dop. postupy, kvalita užívání ATB, racionální proskripce, implementace nemocničních ATB programů, mediální kampaně, infrastruktura NAP, agenda infekcí spojených se zdrav. péčí aj.)

**18.11.- Evropský antibiotický den- EAAD (European Antibiotic Awareness Day)**-mediální kampaň zaměřená na bakteriální rezistenci a antibiotika



# Doporučené postupy (ČLS JEP)

(vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR)

<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

---

- Konsensus používání antibiotik I. **Penicilinová antibiotika.**
- Konsensus používání antibiotik II. **Makrolidová antibiotika**
- Konsensus používání antibiotik III. **Chinolony**
- Doporučený postup pro antibiotickou léčbu **komunitních infekcí ledvin a močových cest** v primární péči
- Doporučený postup pro kontrolu výskytu kmenů *Staphylococcus aureus* rezistentních k oxacilinu (**MRSA**) a s jinou nebezpečnou antibiotickou rezistencí ve zdravotnických zařízeních
- Doporučený postup pro antibiotickou léčbu **komunitních respiračních infekcí** v primární péči

# Priority Národního programu antibiotické politiky

Vycházejí z doporučení obsažených v základních dokumentech WHO a EU

- **Surveillance ATB rezistence** – PSMR (vedoucí AS), centrální pracoviště NRL pro ATB CEM SZU, od r. 2000 nezávislý Evropský projekt antibiotické rezistence (**EARSS**)- *Ve FNUSA od 1.1. 09 čtvrtletní statistka vybraných rezistentních kmenů, nová směrnice*
- **Surveillance spotřeby ATB** v ČR špatná dostupnost, svázaná administrativou, rutinní surveillance spotřeby ATB neexistuje, data nedostupná, proto nelze spolupracovat v projektu Evropské surveillance antibiotické rezistence (ESAC) *Ve FNUSA od 1.1. 09 ke čtvrtletní statistice spotřeba ATB po klinikách*
- **Ovlivňování kvality používání ATB** – cíl: střídání používání, optimalizace ATB terapie i profylaxe, omezování rizika vzestupu ATB rezistence. **Doporučené postupy**-mezioborová spolupráce odborných společností na půdě CLS JEP. Koordinátor je SKAP CLS JEP *<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>*
- **Vzdělávání** odborné i laické veřejnosti *Ve FNUSA přednášky na klinikách 1x ročně*
- **Kontrola šíření rezistentních mikroorganismů** – mezioborové Pracovní skupiny pro NI *Ve FNUSA od 1.1. 09 tým pro NN schůzky 1x za čtvrt roku*



# Základní principy antibiotické politiky

---

- omezení používání antibiotik na léčbu infekcí
- omezení profylaktického používání na nezbytné situace
- zvětšování prostoru cílené léčby na úkor empirické
- eliminace nevhodně nebo chybně indikované léčby
- eliminace nevhodné nebo chybné volby antibiotika
- eliminace chybného dávkování a délky podávání

# **EARS-Net** [www.ears-net](http://www.ears-net)

**(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)**

---

- **nezávislý** dlouhodobý projekt surveillance antibiotické rezistence
- **mezinárodní síť národních systémů surveillance antibiotické rezistence** u nejčastěji se vyskytujících invazivních bakterií na území Evropy
- původně vznikl na popud Evropské komise jako holandská iniciativa, v letech 1999 - 2009 jako EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System)
- od r. 2010 přešel **pod ECDC jako EARS-Net** (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)



**EARS-Net** [www.ears-net](http://www.ears-net)

**(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)**

---

**Cíle:**

Shromažďovat srovnatelné a validní údaje o **antibiotické rezistenci** původců **invazivních infekcí**, identifikovat vznik nové rezistence na území Evropy, využít výsledky s cílem **omezit vznik a šíření ATB rezistence**

**Indikátorové kmeny (izolované z krve a likvoru):**

***Staphylococcus aureus***

***Streptococcus pneumoniae***

***Escherichia coli***

***Enterococcus faecalis/faecium***

***Klebsiella pneumoniae***

***Pseudomonas aeruginosa***



# *Staphylococcus aureus* -MRSA

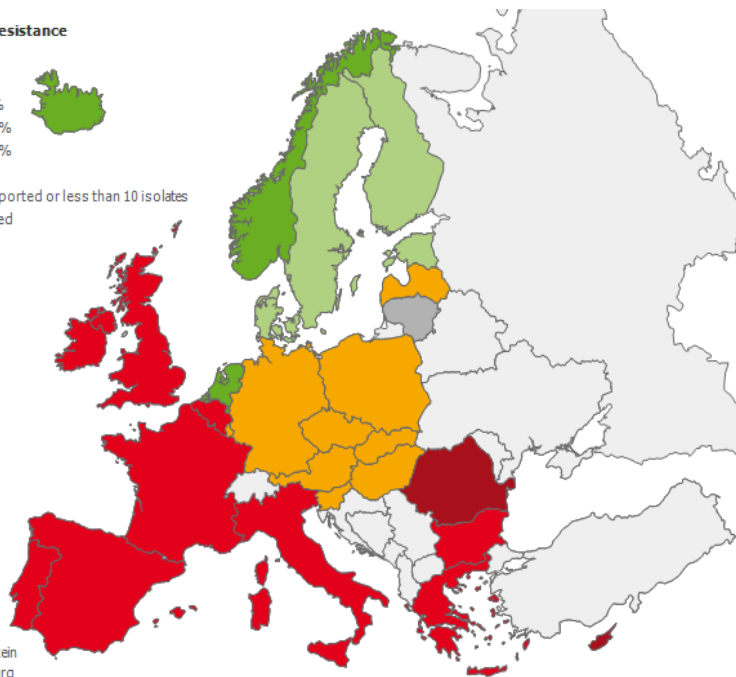
2005 13%

2010 13%

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

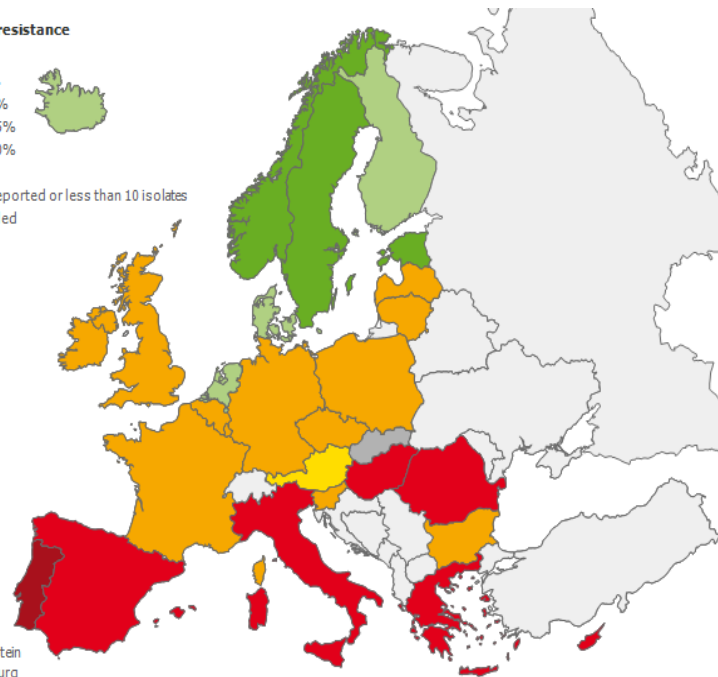


(C) ECDC/Dundes/TESSy

## Percentage resistance

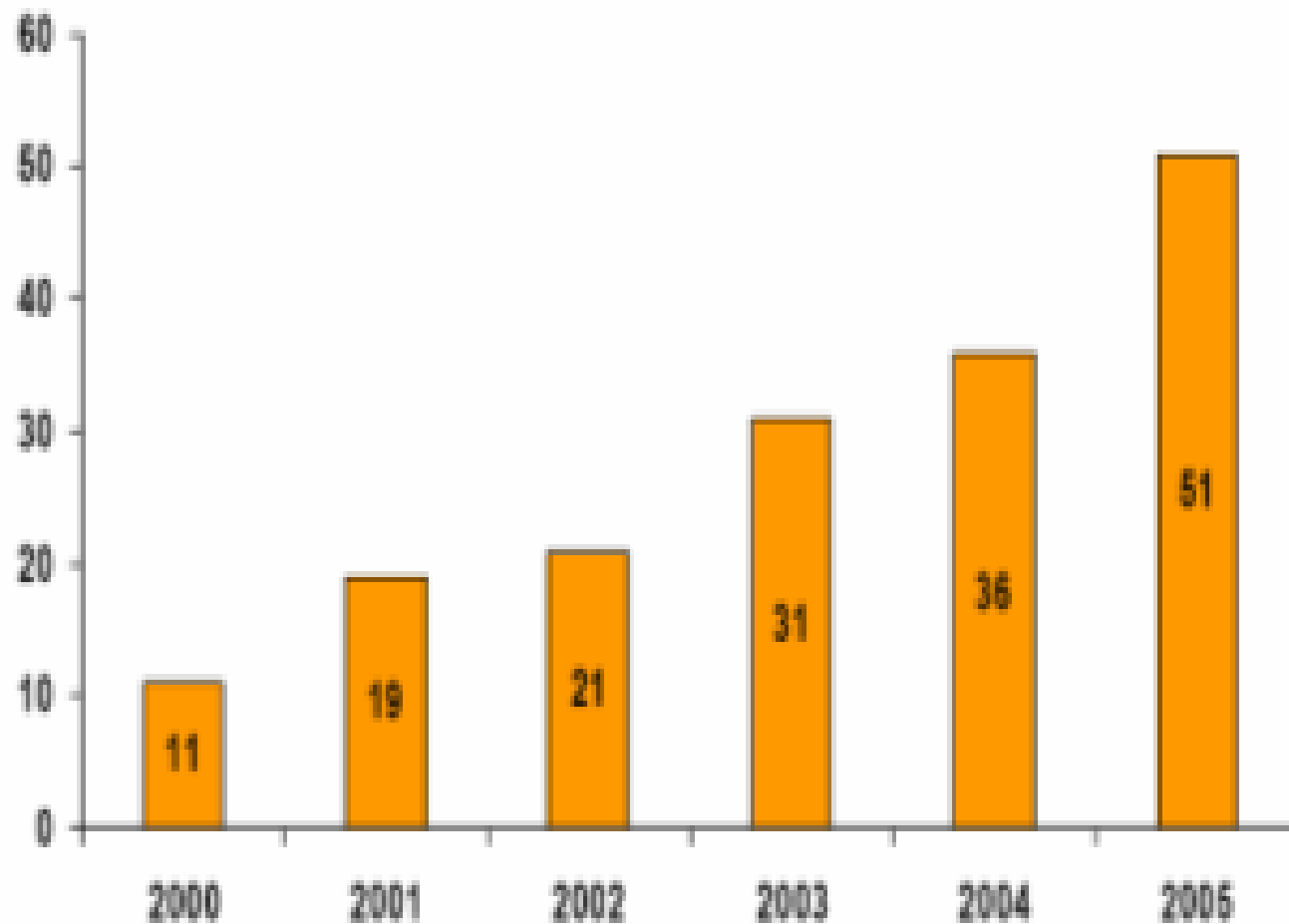
- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



(C) ECDC/Dundes/TESSy

## Nemocnice zasazene invazivnim MRSA v CR trend v letech 2000 - 2005



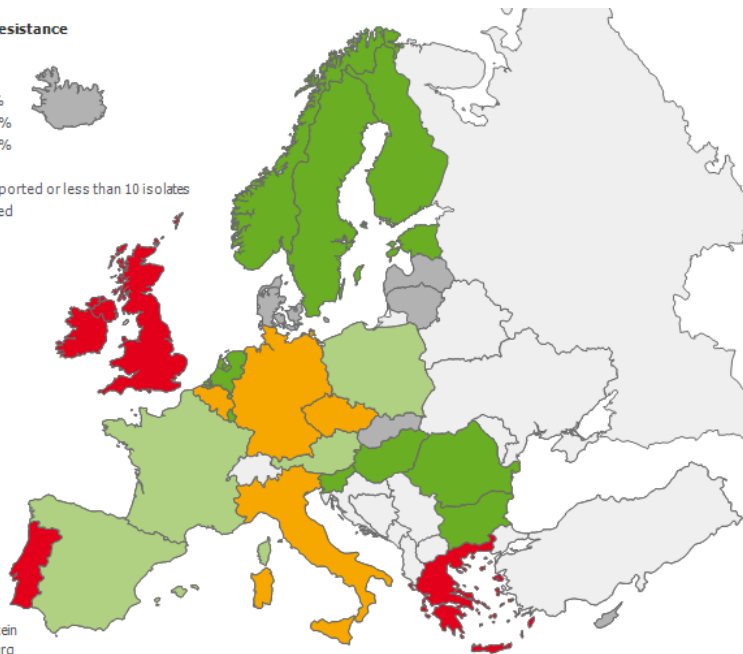
# *Enterococcus faecium* - VRE

2005 14%

2010 5%

## Percentage resistance

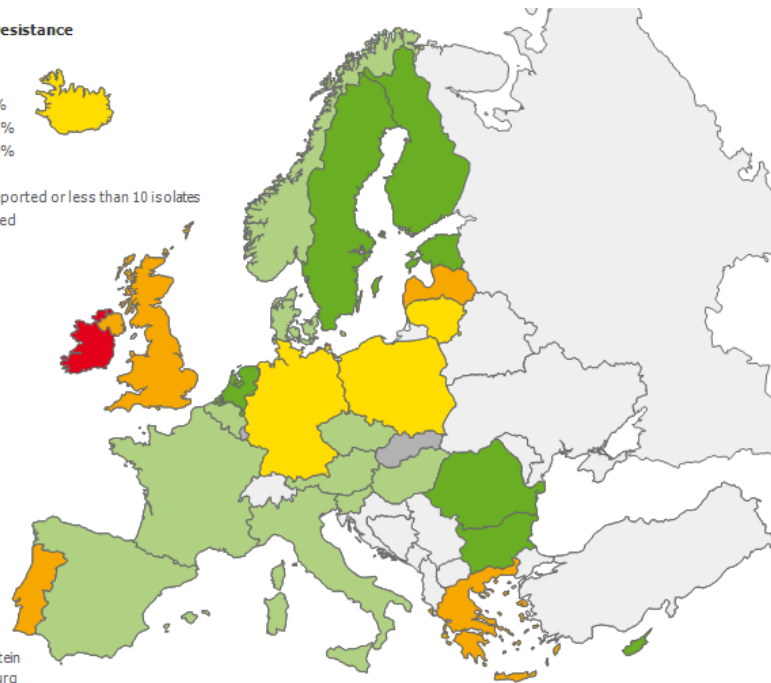
- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



(C) ECDC/Dundas/TESSy

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



(C) ECDC/Dundas/TESSy



# Gramnegativní bakterie

---

- s produkcí širokospektrých betalaktamáz plazmidově i chromozomálně kódovaných
- s rezistencí na karbapenemy
- s rezistencí na fluorochinolony
- s rezistencí na aminoglykosidy



# Rezistence bakterií je způsobena řadou odlišných mechanismů

---

Produkcí **bakteriálních enzymů**, které rozrušují nebo modifikují strukturu ATB

**Alterací bakteriální stěny** vedoucí ke snížení její permeability

Modifikací **cílových míst** ATB

**Zvýšeným vylučováním ATB** z bakteriálních buněk (bakteriální **efflux**) jako prevence jeho intracelulární kumulace





# Enzymy/proteiny zodpovědné za rezistenci u G- tyček

---

1.  $\beta$  -laktamázy
2. Aminoglykosidové transferázy, Rmt C
3. Qnr (rezistence k fluorochinolonům)
4. ADP ribosyltransferázy (rifampicin)



# Betalaktamázy gramnegativních bakterií

---

## - **ESBL (Extended Spektrum Beta –Lactamases)**

plasmidově kódované betalaktamázy, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, inhibovatelné k. klavulanovou

## - **Amp C cefalosporinázy**

chromozomálně kódované betalaktamázy enterobakterií, které se objevovaly už před ATB érou, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, neinhibovatelné k. klavulanovou

## - **Karbapenemázy**

### - **MBL (metalo- $\beta$ -laktamázy)**

hydrolyzují všechny  $\beta$ -laktamy (včetně karbapenemů) kromě aztreonamu

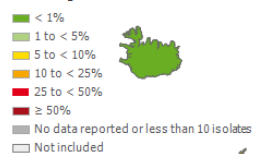
- **KPC karbapenemázy (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)** hydrolyzují všechny  $\beta$  -laktamy

# *Escherichia coli* a cefalosporiny

2005 2%

2010 11%

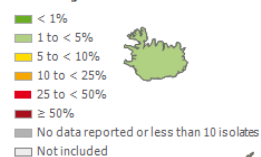
## Percentage resistance



■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

(C) ECDC/Durden/TESSy

## Percentage resistance



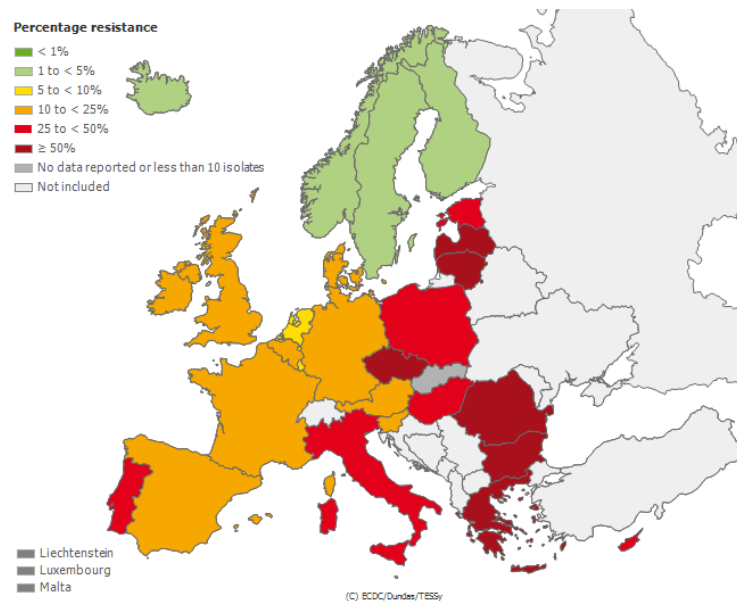
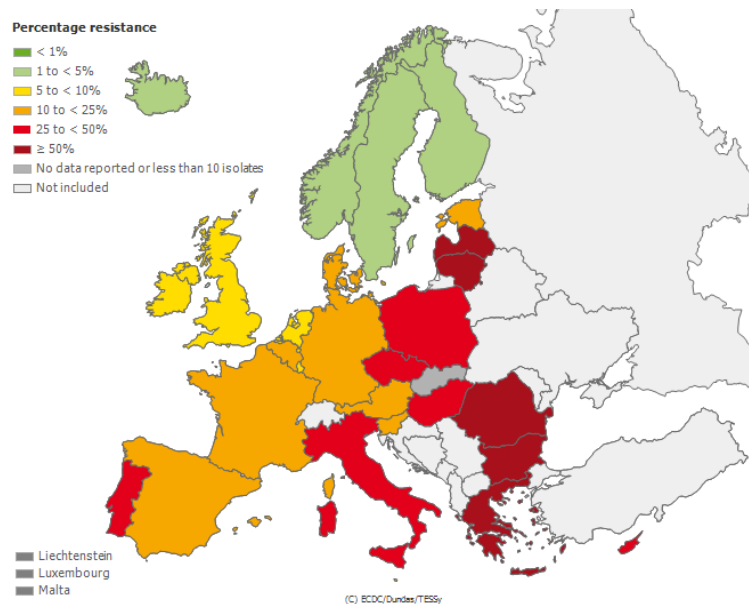
■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

(C) ECDC/Durden/TESSy

# *Klebsiella pneumoniae* a cefalosporiny

2005 32%,

2010 52%



# *Klebsiella pneumoniae* a fluorochinolony

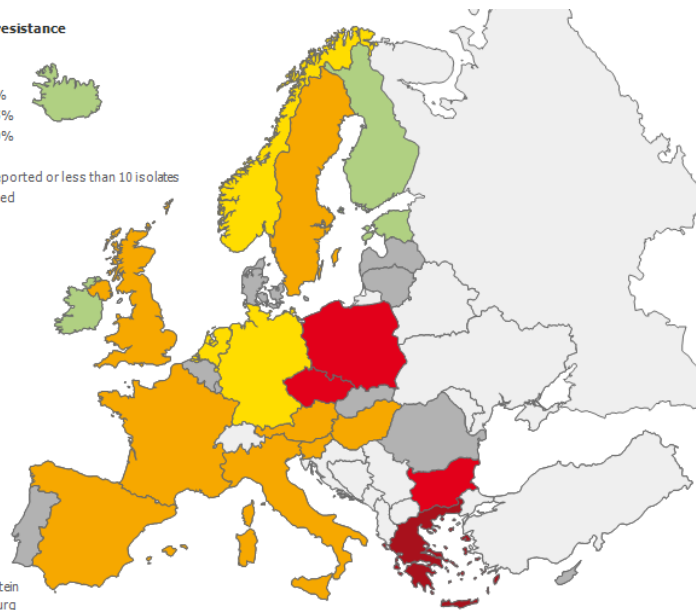
2005 38%

2010 59%

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

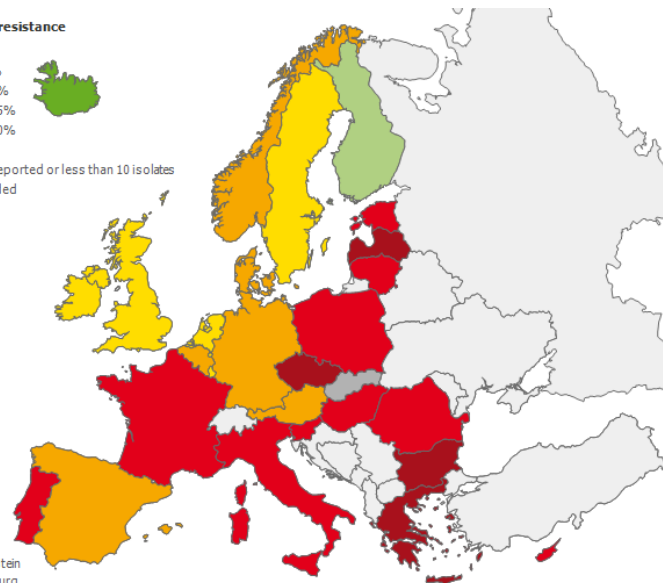


(C) ECDC/Durdat/TESSy

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



(C) ECDC/Durdat/TESSy

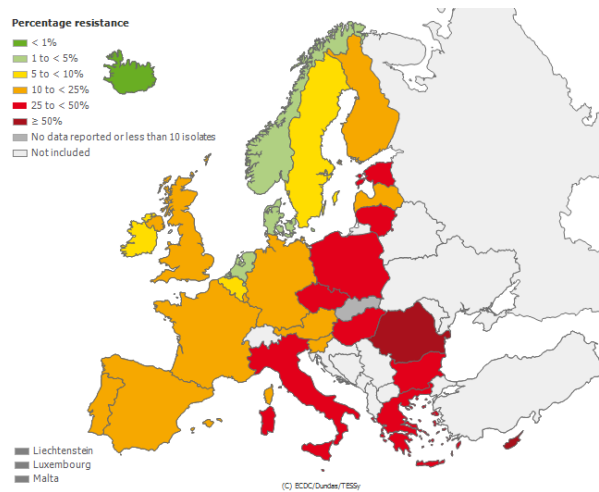
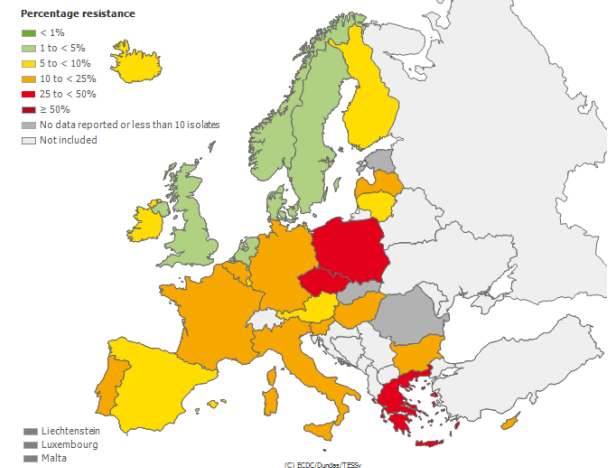
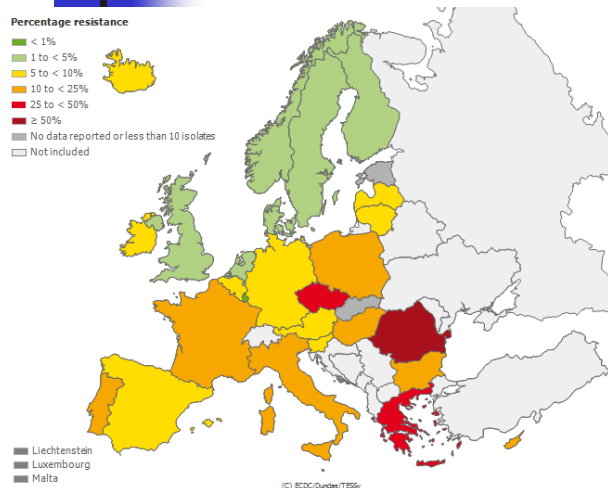


# *Pseudomonas aeruginosa*

ceftazidim 2010 29%

piperacilin/tazobactam 2010 28%

karbapenemy 2010 36%

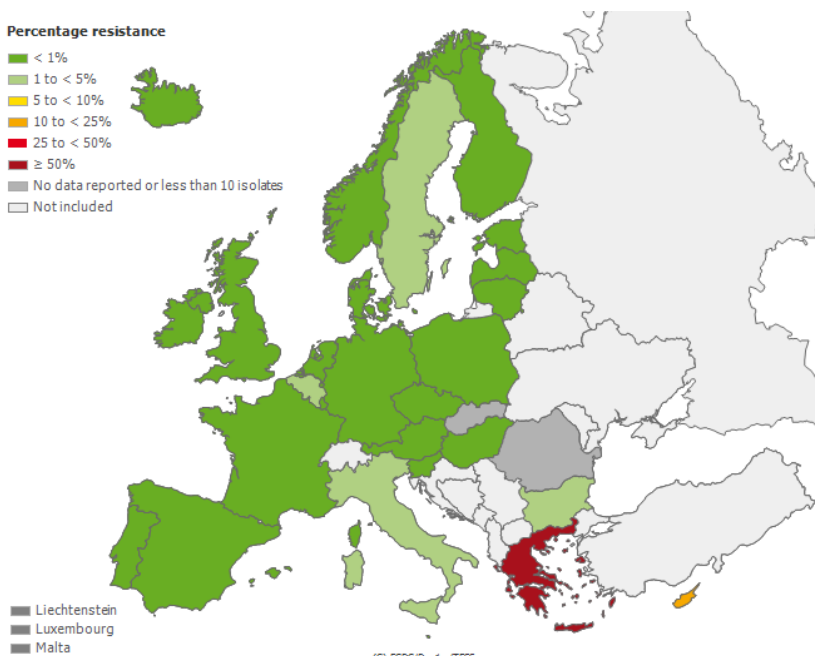
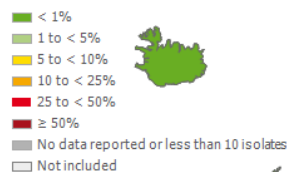


# Karbapenemázy

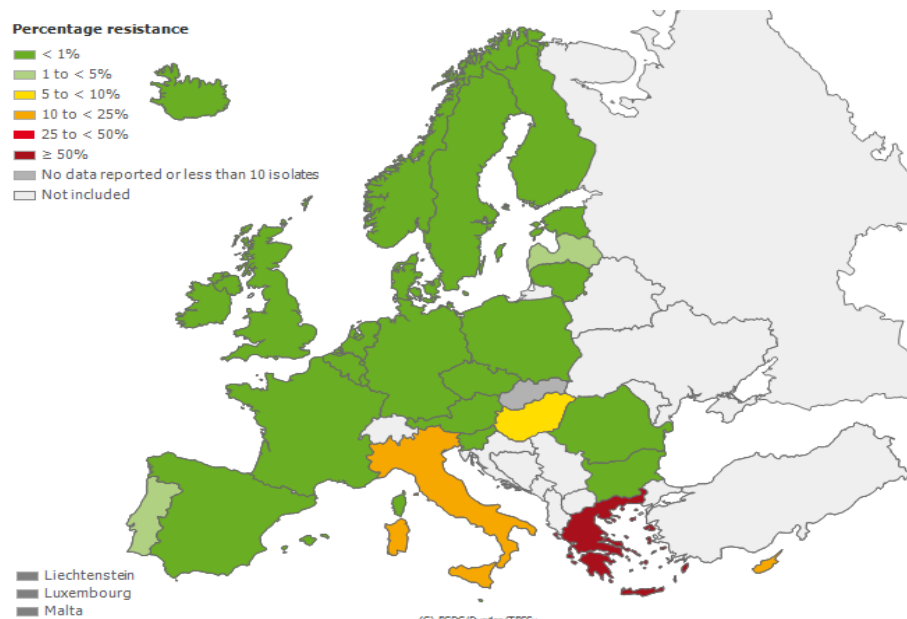
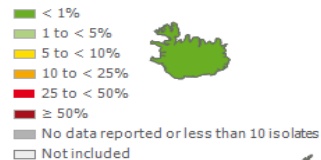
Skupina dle klasifikace podle Bush/Amblera, označení	Označení karbapenemáz	Bakteriální druhy u nichž byly tyto enzymy nalezeny
Skupina 2f / A	KPC, GES, SME, IMI, NMC	<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i> ), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
Skupina 3 / B, metalo- $\beta$ -laktamázy	VIM, IMP, GIM, SIM, NDM, SPM, AIM, KMH, DIM, TMB	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
Skupina 2d / D OXA	OXA-48  Skupiny OXA-23, -58, -40	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> ; <i>Acinetobacter baumannii</i>

# *Klebsiella pneumoniae* a karbapenemy 2010 0,5%

## Percentage resistance



## Percentage resistance



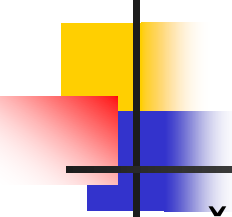
**Rok 2010: Řecko 50%, Itálie 15%, Maďarsko 5%**



# Země s endemickým výskytem karbapenemáz

---

- Indie, Pákistán, Turecko, Izrael
- Řecko, Itálie, Španělsko
- Egypt, Maroko, Tunisko, Libye
- východní pobřeží USA
- Kolumbie, Brazílie



---

V České republice byl ve spolupráci s PSMR vytvořen **Konsensuální dokument pro aktivní vyhledávání producentů karbapenemáz.** Vychází z doporučení, která vedla ke snížení producentů karbapenemáz (Polsko, Izrael) a je v souladu s opatřeními v USA

(Výskyt multirezistentních gramnegativních bakterií v českých nemocnicích - upozornění na problém šíření bakterií produkujících transferabilní karbapenemázy)

<http://www.szu.cz/doporuzeni-k-aktivni-surveillance>)

**Standardním vyšetřením citlivosti nelze u pseudomonád i jiných G- bakterií s jistotou produkci MBL a KPC odlišit od rezistence ke karbapenemům způsobené snížením permeability buněčné stěny, proto je nezbytné podezřelé kmeny odesílat do NRL**





# Antibiotikum-definice

---

**Substance biologického, semisyntetického nebo syntetického původu, která vykazuje selektivní toxicitu proti bakteriím a je tudíž potenciálně použitelná k léčbě infekcí.**

**Desinficiencia a antiseptika nejsou do této definice zahrnuty.**

**Antiinfektiva:** antibiotika  
antivirotika  
antimykotika  
antiparazitika

**Antibiotika mají ve skupině léčiv unikátní postavení- jejich podání ovlivňuje nejen makroorganismus, ale celou populaci**



# Antibiotika

---

- a) Všechny léky působí na organismus člověka, pouze **ATB působí na mikroby** (a lidský metabolismus míjí).
- b) Soustavné podávání ATB vede **k rozvoji rezistence** a postupné ztrátě účinku.
- c) Rozdíl v přístupu k indikaci léčby  
kritéria pro podávání běžných léků: benefit : risk (+ cost)  
kritéria pro podávání ATB: nejen hledisko pacienta,  
ale i hledisko populace



# Mechanismus účinku

---

**Růst a množení mikrobů** je podmíněno **řetězem stavebních reakcí**, při nichž základní substráty jsou získávány z okolí a syntézy jsou řízeny enzymy. Jestliže je **některá součást nahrazena nesprávnou, reakce se zastaví.**

**Antiinfektiva** jsou právě takovými „**náhradami**“, které vstupují do různých mikrobiálních stavebních dějů, které zastaví, což vede k smrti bakterií.



# Třídění ATB

---

- přirozená vs. umělá  
(ATB vs. chemoterapeutika)
- cidní vs. statická
- podle mechanismu účinku
- podle cílového agens  
(protistafylokoková, protipseudomonádová... )
- podle lokalizace infekce  
(uroseptika, respirační chinolony)



# Cidní X statická ATB

---

## **Rozdělení je umělé**

- plynulá stupnice MBC/MIC
- záleží na druhu bakterie (CMF může být cidní)
- cidní ATB lze použít ve statickém režimu

Rozdělení má didaktický, ale ne praktický význam !

# Základní rozdělení podle mechanismu účinku:



---

- **poškození buněčné stěny**
- **postižení nukleových kyselin**  
(vč. nespecifického poškození)
- **zásah do funkce ribozómů**

## **ATB: selektivní toxicita pro prokaryonta**

Účinek na makroorganismus – je neutrální nebo nežádoucí (ničení běžné mikroflóry, alergie, toxické účinky)

# Dělení podle mechanismu účinku



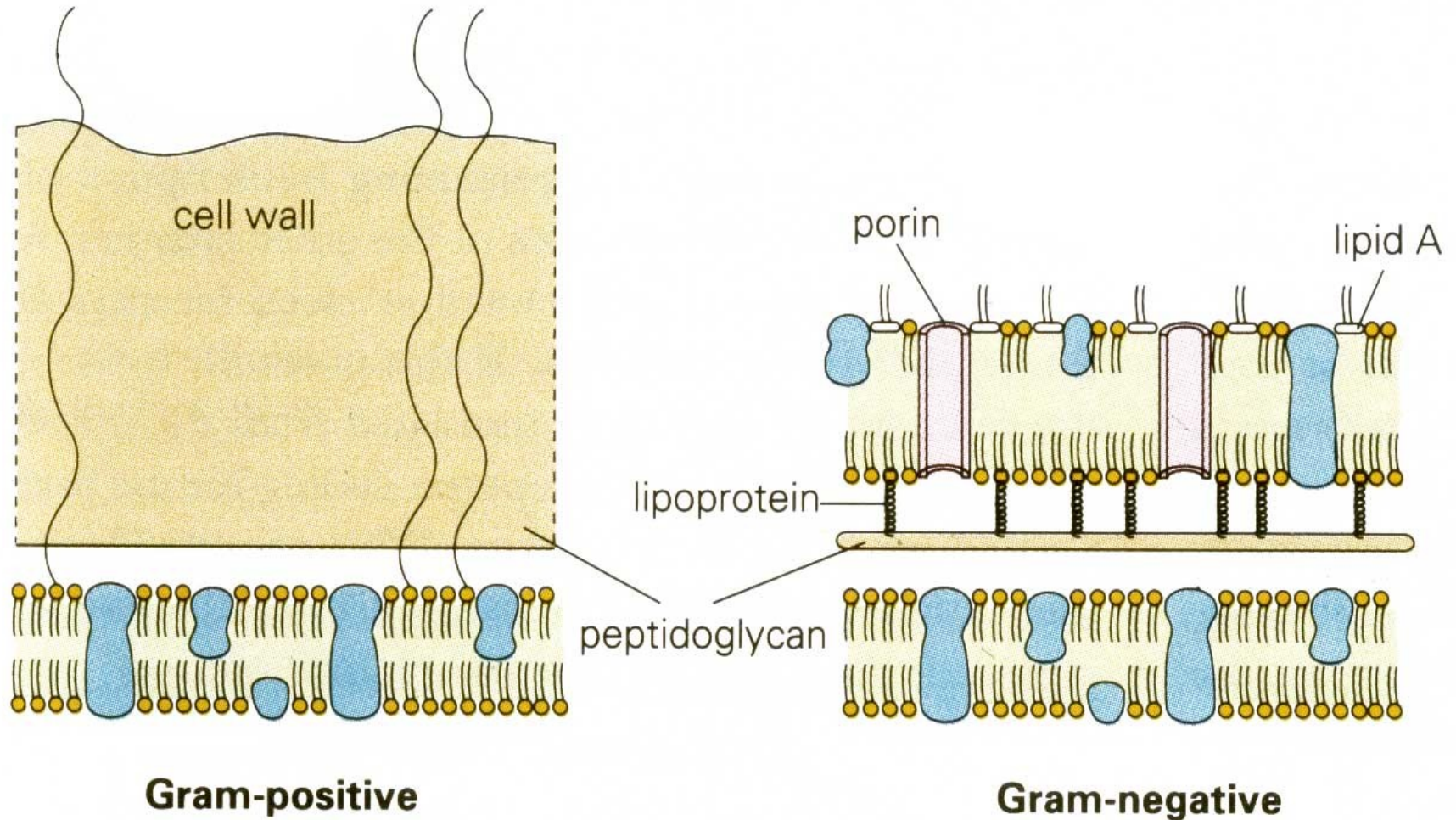
---

- A) ATB inhibující **syntézu buněčné stěny** (peptidoglykanu B)
- B) ATB inhibující **metabolismus DNA**
- C) ATB inhibující **proteosyntézu**
- D) ATB inhibující **různé metabolické dráhy**
- E) ATB poškozující **buněčnou membránu**

Princip: selektivní toxicita vůči prokaryontům

# Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

(Mims CA et al: Medical Microbiology. Mosby, 1993)







# Rozdělení antibiotik

---

## **A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny (peptidoglykanu)**

beta- laktamy:

peniciliny

cefalosporiny

monobaktamy

karbapenemy

glykopeptidy

B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu (peptidoglykanu)



# Rozdělení antibiotik

---

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny peptidoglykanu (beta- laktamy - glykopeptidy)

**B) ATB inhibující metabolismus DNA**  
(fluoro)chinolony  
rifampicin

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu peptidoglykanu)



# Rozdělení antibiotik

---

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
- B) ATB inhibující metabolismus DNA

## **C) ATB inhibující proteosyntézu**

- makrolidy (+ azalidy + ketolidy)
- linkosamidy
- tetracykliny
- chloramfenikol
- oxazolidinony
- + aminoglykosidy

- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) ATB poškozující buněčnou membránu (ketolidy)



# Rozdělení antibiotik

---

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
- C) ATB inhibující proteosyntézu

## **D) ATB inhibující metabolické dráhy**

- inhibice syntézy kyseliny listové
  - sulfonamidy
  - trimetoprim
- nespecifické inhibitory ( redox reakce)
  - nitroimidazoly
  - nitrofurantoin

- E) ATB poškozující buněčnou membránu



# Rozdělení antibiotik

---

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

## **E) ATB poškozující buněčnou membránu**

peptidová ATB

(kolistin) lipopeptidy (daptomycin)



# Proč testovat antimikrobní citlivost in vitro ?

---

- Předpoklad klinické účinnosti - volba optimálního přípravku
- Znalost trendů ve vývoji rezistence
- Epidemiologický význam (sledování NN)
- Odhad mechanismů rezistence  
interpretativní přístupy (čtení)
- Vazba na PK a PD parametry (MIC)

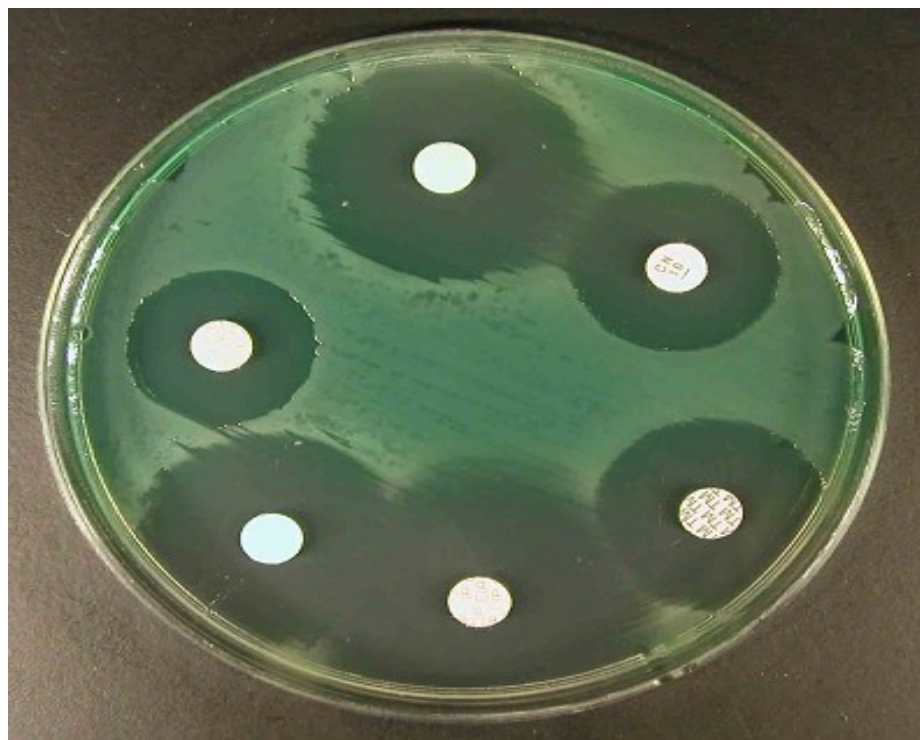


# Hlavní metody testování citlivosti

---

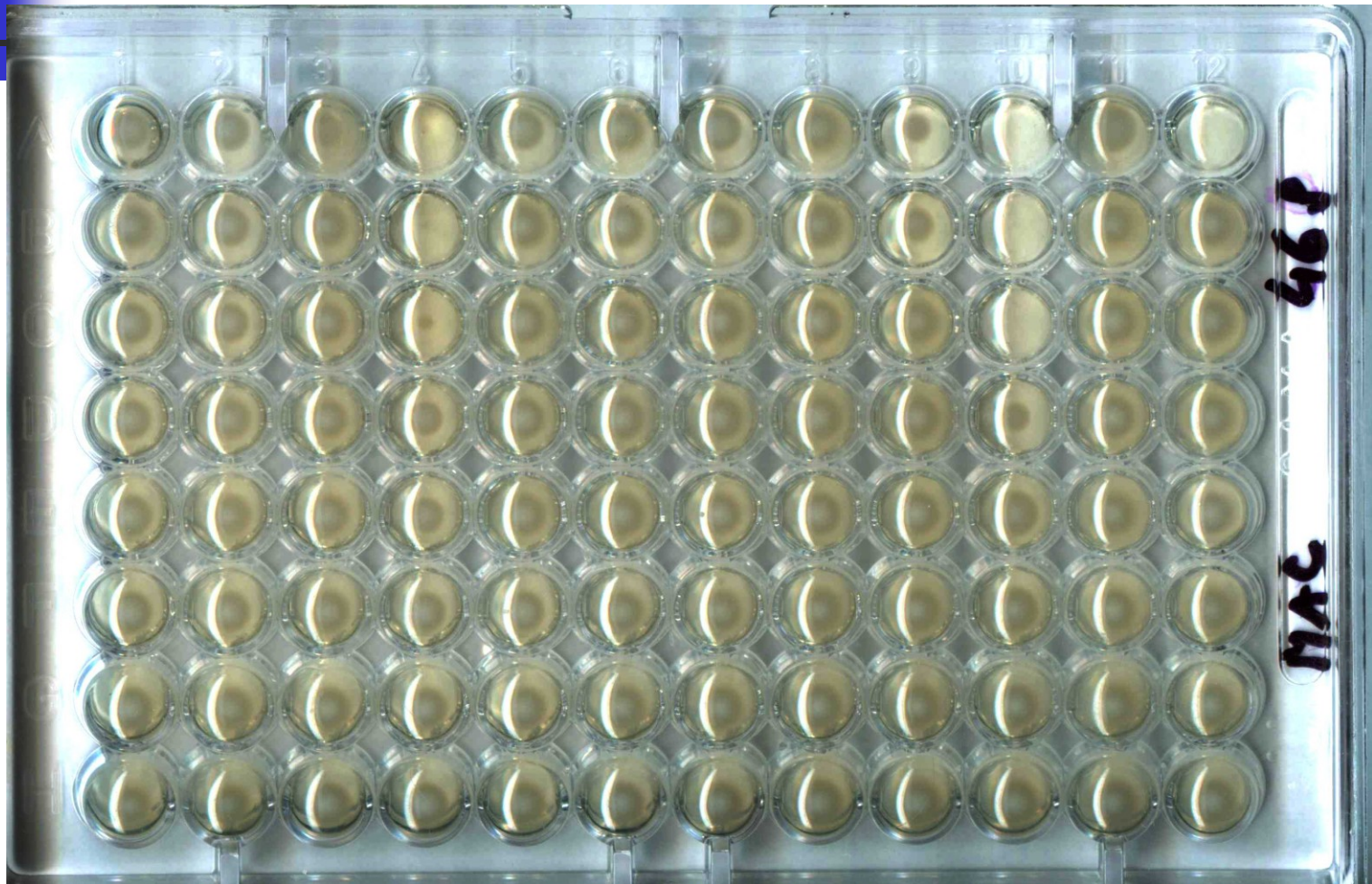
- **Kvalitativní :** disková difusní metoda
- **Kvantitativní :**
  - diluční metody (agar, bujón)
  - diluční mikrometoda (MIC)
  - E-test

# Testování citlivosti k antibiotikům (disková difusní metoda)



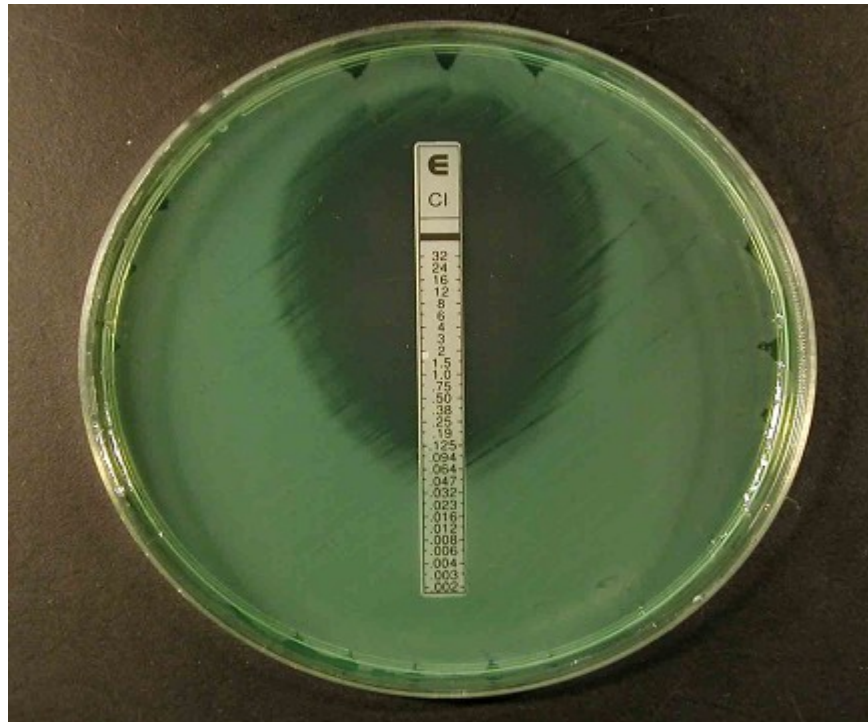


# Testování citlivosti k antibiotikům diluční mikrometoda (MIC)



# Testování citlivosti k antibiotikům

## E-test





# Diskově difusní metoda

---

- **Výhody :**
  - technická jednoduchost, cenová dostupnost, srozumitelná interpretace výsledku, flexibilita testovaných antibiotik
- **Nevýhody :**
  - rozdílné požadavky na testovací média, inkubační atmosféru, délku inkubace... (*S.maltophilia*, *Bacillus spp.* ...)
  - nízká citlivost pro určení některých závažných fenotypů R (VISA, MRSA, VanB...)
  - vyšší nároky na standardizaci
  - kvalitativní hodnocení



# MIC X MBC

---

## - **Minimální inhibiční koncentrace**

nejnižší koncentrace látky schopná způsobit inhibici růstu testované bakteriální monokultury (v mg/l =  $\mu\text{g/ml}$ ) – bez viditelného růstu po 16-20 h inkubace při 35 °C

- ## - **Minimální baktericidní koncentrace** BC – nejnižší koncentrace ((mg/l = $\mu\text{g/ml}$ ) schopná usmrtit 99,9 % příslušné bakteriální populace v daném inokulu (za stejných podmínek jako MIC)



# Výsledky testování a jejich interpretce

---

**Citlivý** – kategorie přípravků použitelných pro léčbu (po splnění dalších kritérií), bez prokazatelného mechanismu R

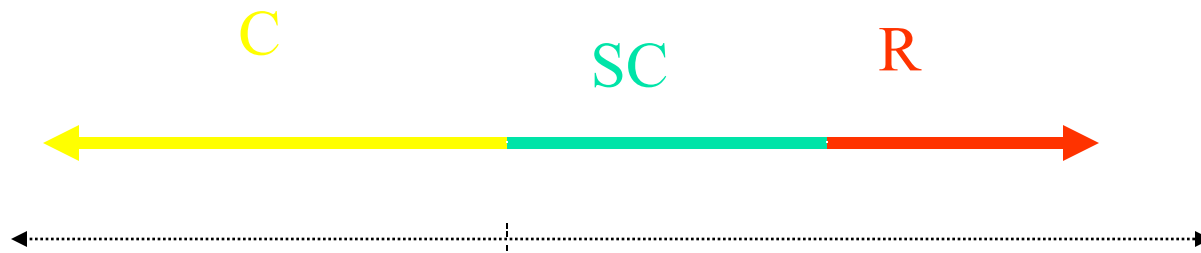
**Středně citlivý** – riziko léčebného selhání, přítomen nízký stupeň přirozené nebo získané R, možnost přizpůsobení (zvýšení dávky)

**Rezistentní** – terapeutický efekt nepravděpodobný, přítomnost vysoké hladiny přirozené nebo získané R

# Hraniční koncentrace = „Breakpoints“ (BP)

Definované hodnoty koncentrací určující, odpovídá-li MIC pro daný kmen kategorii C, R event. SC

(ampicilin AMP 10  $\geq$  22  $\leq$  18)

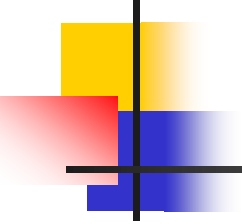




# Hlavní zdroje pro vytváření BP

---

- Distribuce citlivosti (rezistence) pro daný bakteriální druh a příslušné antibiotikum – **mikrobiologické BP**
- Farmakologické vlastnosti přípravku – **farmakologické BP**
- Data o **klinické účinnosti**

- 
- 
- **CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing)**
  - **EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing)**





## Antibiotická rezistence bakterií

---

- Rezistence je stále složitější problém
- V poslední době se na rezistenci podílí
  - více mechanismů
  - více bakterií

Správná interpretace výsledků vyšetření citlivosti vyžaduje více znalostí



## Interpretace:

---

- A. Existují klinické důkazy, že hlášení výsledku vyšetření jako „citlivost k ATB X vede ke klinickému selhání
- B. Málo důkazů, jen předpoklad že hlášení výsledku vyšetření jako „citlivost k ATB X vede ke klinickému selhání
- C. V současné době důkazy chybí, avšak mikrobiologické údaje umožňují předpokládat, že dané antibiotikum by nemělo být klinicky používáno



# Faktory ovlivňující úspěšnost léčby *in vitro* účinným lékem

---

- Základní onemocnění, stav imunity
- Farmakologické vlastnosti
- Místo infekce – absces, CNS, bronchiální sliznice
- Extra x intracelulární bakterie
- Přítomnost biofilmu...