

Kritický komentář k textu „2023 ESC Guidelines for the Management of Endocarditis“

(Critical comments on the document “2023 ESC Guidelines for the Management of Endocarditis”)

Jiří Beneš

Klinika infekčních nemocí, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 14. 7. 2024

Přijat: 18. 7. 2024

Dostupný online: 19. 8. 2024

Klíčová slova:

Antibiotická profylaxe

Antibiotická terapie

Doporučený postup

Infekční endokarditida

Keywords:

Antibiotic prophylaxis

Antibiotic therapy

Guidelines

Infective endocarditis

SOUHRN

Článek obsahuje kritiku Doporučeného postupu pro léčbu endokarditidy, který vydala Evropská kardiologická společnost na podzim 2023 a který byl přeložen do češtiny a vydán v časopise *Cor et Vasa* na jaře 2024. Doporučený postup obsahuje řadu formálních i věcných závad v oblasti antibiotické profylaxe i léčby. Autor kritického komentáře radí českým lékařům nepřijímat doporučované režimy antibiotické profylaxe a terapie bez předchozí konzultace s pracovníky místních antibiotických středisek nebo antibiotickými konzultanty.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

The article contains criticism of the 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis, which was published by the European Society of Cardiology in autumn 2023 and which was translated into Czech and published in the *Cor et Vasa* journal in spring 2024. The Guidelines contain a number of formal and factual mistakes in the field of antibiotic prophylaxis and treatment. The author of the critical comments advises Czech doctors not to accept the recommended regimens of antibiotic prophylaxis and therapy without prior consultation with the local antibiotic center or antibiotic consultant.

Evropská kardiologická společnost vydala na podzim 2023 nový doporučený postup pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy,¹ který byl následně přejímán jednotlivými národními odbornými společnostmi. Autorský tým sestával z 25 odborníků z různých zemí. Bohužel většina z nich byli kardiologové a jen jediný člověk (prof. J. M. Miro) zastupoval odbornost infektologickou a mikrobiologickou. Tento výběr je v přímém rozporu s principem deklarovaným v kapitole 4, podle něhož je diagnostika a léčba infekční endokarditidy (IE) mezioborovou záležitostí. Důsledkem tohoto nevyváženého uspořádání autorského týmu jsou nepřesnosti a chyby, které se týkají antibiotické léčby.

Evropský doporučený postup byl přeložen do češtiny a vyšel v *Cor et Vasa* na jaře 2024.² Evropská kardiologická společnost obecně nedovoluje doporučené postupy měnit nebo doplňovat poznámkami překladatelů, což musel kolektiv překladatelů respektovat. Formální i věcné nedostatky v oblasti antibiotické léčby, které byly přítomny

v anglickojazyčném originále, se tak ocitají i v českém překladu. Tento text si klade za úkol české čtenáře upozornit a varovat před neuváženým přebíráním doporučených antibiotických režimů.

Připomínky ke kapitole 3 (prevence a profylaxe IE)

V oddílu 3.3.1 je v tabulce 6 (str. 120) popsána antibiotická profylaxe u stomatologických výkonů. Tato profylaxe je zaměřena proti orálním (viridujícím) streptokokům. Není pochyb o tom, že nejvhodnějším přípravkem je amoxicilin, při nutnosti parenterálního podání je analogicky lékem první volby ampicilin. Jako alternativu lze použít cefalosporiny 1. generace, a to perorální (cefadroxil) nebo parenterální (cefazolin). Cephalexin, který je v evropských guidelinech doporučován, není v ČR registrován. Ceftriaxon je cefalosporin 3. generace, který patří k záložním antibiotikům a nemá být používán k profylaxi.

Jestliže není možné použít penicilinové ani cefalosporinové antibiotikum, typicky kvůli předchozí alergické reakci,

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc., Klinika infekčních nemocí, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka, Budínova 67/2, 180 81 Praha 8, Česká republika, e-mail: benes.infekce@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.053

Tabulka 6 – Profylaktický antibiotický režim u vysoce rizikových stomatologických výkonů

Situace	Antibiotikum	Jedna dávka 30–60 minut před výkonem	
		Dospělí	Děti
Není alergie na penicilin nebo ampicilin	amoxicilin	2 g p.o.	50 mg/kg p.o.
	ampicillin	2 g i.m. nebo i.v.	50 mg/kg i.v. nebo i.m.
	cefazolin nebo ceftriaxon	1 g i.m. nebo i.v.	50 mg/kg i.v. nebo i.m.
Alergie na penicilin nebo ampicilin	cephalexin ^{a,b}	2 g p.o.	50 mg/kg p.o.
	azitromycin nebo claritromycin	500 mg p.o.	15 mg/kg p.o.
	doxycyclin	100 mg p.o.	< 45 kg: 2,2 mg/kg p.o. > 45 kg: 100 mg p.o.
	cefazolin nebo ceftriaxon ^b	1 g i.m. nebo i.v.	50 mg/kg i.v. nebo i.m.

i.m. – intramuskulárně; i.v. – intravenózně; p.o. – perorálně.

^a Nebo jiné perorální cefalosporiny první nebo druhé generace v ekvivalentních dávkách pro dospělé a děti.

^b Cefalosporiny by neměly být podávány u pacientů s anamnézou anafylaxe, angioedému nebo kožních projevů (urtika, kopřivka) po penicilinu nebo ampicilinu.

ci, lze podle doporučeného postupu podat makrolidová antibiotika (azitromycin nebo claritromycin), případně tetracyklinové antibiotikum doxycyclin. K tomu je nutné připomenout, že makrolidová antibiotika mají nižší účinnost než amoxicilin.^{3–5} Doxycyclin je při léčbě streptokokových infekcí nespolehlivý a běžně není uváděn jako lék volby,^{6,7} kromě toho jako tetracyklinové antibiotikum není vhodný pro podávání dětem do osmi let věku.

Mezi doporučenými antibiotiky naopak chybí clindamycin, který byl v dřívějších guidelines^{8,9} vždy uváděn; tento přístup je zdůvodněn obavami z klostridiové kolitidy (*Clostridioides difficile* infection, CDI). Klíčový význam měla rozsáhlá retrospektivní studie z Velké Británie, podle níž bylo v letech 1969–2014 zaznamenáno 15 úmrtí po profylaktickém jednorázovém podání clindamycinu, přičemž hlavní příčinou úmrtí byla právě klostridiová kolitida. Autoři dokonce spočítali, že profylaxe clindamycinem je spojena s rizikem úmrtí 12,6/milion profylaxí a s rizikem méně významných nežádoucích příhod 149,1/milion profylaxí.¹⁰ Nicméně je možno oponovat, že citovaný výzkum probíhal v době, kdy ještě nebyla dobře podchycena časná diagnostika CDI a zároveň nebyla k dispozici moderní léčba. Strach z CDI byl v té době oprávněný.¹¹ Nejúčinnější antibiotikum pro terapii CDI, fidaxomicin, bylo uvedeno na světový trh až v roce 2015. V současné době při správně vedené léčebné péči je však riziko úmrtí na CDI minimální.^{12,13} Obavy z jednorázového podání clindamycinu, které jsou vyjádřeny v doporučených postupech, nejsou sdíleny dalšími odborníky: clindamycin je nadále doporučován k profylaxi IE jako alternativa aminopenicilinů v recentních renomovaných učebnicích.^{14,15}

Připomínky ke kapitole 7 (antimikrobiální terapie IE), oddíly 7.1–7.9

Číslování oddílů uvnitř kapitoly neodpovídá anglickojazyčnému originálu, protože text českého doporučeného postupu byl podle požadavku ČKS zkrácen přibližně na polovinu. Číslování a obsah tabulek však zůstal zachován podle původního znění. Připomínky se proto týkají jen tabulek.

Připomínky k tabulce Komentovaná doporučení 7 – Doporučená ATB léčba endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky a *Streptococcus gallolyticus* (str. 137–138) Tabulka je pro svou rozsáhlost špatně přehledná a její uspořádání je zmatečné. Navíc obsahuje některé kontrolní údaje:

- Již název tabulky je zavádějící: „Doporučená ATB léčba endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky a *Streptococcus gallolyticus*, dobře citlivými k penicilinu“. Ve skutečnosti však druhá polovina tabulky popisuje režimy vhodné pro léčbu endokarditid způsobených streptokoky, které mají sníženou citlivost k penicilinu.
- V tabulce ani v textu doporučeného postupu není specifikováno, kde leží hranice mezi streptokoky dobře citlivými a streptokoky se sníženou citlivostí. V dřívějších doporučených postupech^{8,9} byla tato hranice definována na základě hodnot minimálních inhibičních koncentrací (MIC).
- Jako jedna z léčebných možností je uváděn amoxicilin i.v., což odpovídá praxi v některých evropských zemích. V podmínkách ČR je však zavedeno, že pro intravenózní terapii se používá ampicilin, zatímco amoxicilin je vzhledem k dobrému vstřebávání z gastrointestinálního traktu (GIT) vyhrazen pro perorální léčbu.
- Není jasné, proč dávkování pro dospělé pacienty je u některých antibiotik (amoxicilin, gentamicin) vztaheno na hmotnost pacienta, ale u jiných je uvedena celková denní dávka bez vztahu k hmotnosti (penicilin G, ceftriaxon).
- Dávkování ceftriaxonu pro dospělé pacienty činí 2 g/den, pro děti 100 mg/kg/den. To znamená, že dítě o hmotnosti 40 kg by dostalo dvakrát větší dávku než dospělý člověk.
- U gentamicinu je nabízena možnost podávání intramuskulárně, přestože je zřejmé, že pacient dostávající současně ještě další nitrožilně podávaná antibiotika musí mít zajištěný žilní vstup.
- Dávkování gentamicinu a zejména vancomycinu je formulováno 3 mg/kg/den, resp. 30 mg/kg/den, což neodpovídá současným standardům. Standardním postupem v současné době je podání úvodní nasycovací dávky a následné monitorování koncentrací, s úpravou dávkování podle naměřených hodnot. Nemocnice, které takovou službu neposkytují, nemají léčit IE, stejně jako nemocnice, které nedisponují echokardiografií.
- Biologický poločas penicilinu činí 30 minut, biologický poločas ampicilinu nebo amoxicilinu 60 minut. Není proto logické, jestliže se v druhé části tabulky píše, že penicilin se má podávat v intervalech čtyř až šesti hodin (nebo kontinuální infuzí), zatímco amoxicilin (ampicilin) má být podáván výhradně v režimu šesti denních dávek.

Komentovaná doporučení 7 – Doporučená ATB léčba endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky a *Streptococcus gallolyticus*, dobře citlivými k penicilinu

Doporučení			Třída doporučení	Úroveň důkazů
Antibiotikum	Dávkování u dospělých	Dávkování u dětí		
Standardní i.v. léčba; doba léčby: NVE 4 týdny, PVE 6 týdnů				
penicilin G	12–18 milionů j./den ^a ve 4–6 dávkách nebo v kontinuální infuzi	200 000 j./kg/den ve 4–6 dávkách	I	B
amoxicilin	100–200 mg/kg/den ve 4–6 dávkách	100–200 ^a mg/kg/den ve 4–6 dávkách		
ceftriaxon	2 g/den v jedné dávce	100 mg/kg/den v jedné dávce		
Zkrácená léčba s penicilinem G, amoxicilinem, ceftriaxonem v kombinaci s gentamicinem jen pro pacienty s nekomplikovanou NVE způsobenou viridujícími streptokoky a <i>Streptococcus gallolyticus</i> u pacientů s normálními renálními funkcemi. Doba léčby: 2 týdny				
penicilin G	12–18 milionů j./den ^a ve 4–6 dávkách nebo v kontinuální infuzi	12–18 milionů j./den ^a ve 4–6 dávkách nebo v kontinuální infuzi	I	B
amoxicilin	100–200 mg/kg/den ve 4–6 dávkách i.v.	100 mg/kg/den ve 4–6 dávkách i.v.		
ceftriaxon	2 g/den v jedné dávce	100 mg/kg/den v jedné dávce		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v jedné dávce ^b	3 mg/kg/den v jedné dávce nebo ve 3 stejně rozdělených dávkách ^b		
Doporučená ATB léčba endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky a <i>Streptococcus gallolyticus</i> se sníženou citlivostí k penicilinu				
Léčba NVE způsobené viridujícími streptokoky a <i>Streptococcus gallolyticus</i> : penicilin G, amoxicilin, ceftriaxon v kombinaci s gentamicinem se podává 4 týdny, první 2 týdny současně s gentamicinem				
penicilin G	24 milionů j./den ve 4–6 dávkách nebo v kontinuální infuzi		I	B
amoxicilin	12 g/den i.v. v 6 dávkách			
ceftriaxon	2 g/den i.v. v jedné dávce			
gentamicin	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v jedné dávce ^b			
Léčba PVE způsobené viridujícími streptokoky a <i>Streptococcus gallolyticus</i> : penicilin G, amoxicilin, ceftriaxon v kombinaci s gentamicinem se podávají 6 týdnů, první 2 týdny současně s gentamicinem				
penicilin G	24 milionů j./den ve 4–6 dávkách nebo v kontinuální infuzi		I	B
amoxicilin	12 g/den i.v. v 6 dávkách			
ceftriaxon	2 g/den i.v. v jedné dávce			
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v jedné dávce ^b			
Alergie na beta-laktamy				
U pacientů s NVE způsobené viridujícími streptokoky a <i>Streptococcus gallolyticus</i> a alergií na beta-laktamy je doporučen vancomycin ^c po dobu 4 týdnů			I	C
Dávkování antibiotika u dospělých				
vancomycin ^c	30 mg/mg/den ve 2 dávkách ^c			
Dávkování antibiotika u dětí				
vancomycin ^c	30 mg/mg/den ve 2 dávkách ^c			
Léčba PVE: vancomycin se podává 6 týdnů, první 2 týdny současně s gentamicinem				
Dávkování antibiotika u dospělých				
vancomycin ^c	30 mg/kg/den ve 2 dávkách ^c			
gentamicin ^b	3 mg/kg/den v jedné dávce ^b			
Dávkování antibiotika u dětí				
vancomycin ^c	30 mg/kg/den ve 2 dávkách ^c			
gentamicin ^b	3 mg/kg/den v jedné dávce ^b			

^aZahajovací doporučené dávky jsou nižší, mohou být zvýšeny. ^bMaximální dávka je 240 mg/den. Vysoké dávky jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Jednou týdně je třeba monitorovat funkci ledvin a sérové koncentrace gentamicinu. Při podání jedné denní dávky by měly být koncentrace před dávkou (trough) < 1 mg/l a po dávce (peak; 1 hodinu po injekci) by měly být sérové koncentrace ~10–12 mg/l.

^cKoncentrace vancomycinu v séru by měly dosahovat 10–15 mg/l na úrovni před podáním dávky (trough), i když někteří odborníci doporučují zvýšit dávku vancomycinu na 45–60 mg/kg/den i.v. ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách, aby se dosáhlo sérových koncentrací vancomycinu v trough ($C_{\min}$) 15–20 mg/l jako u stafylokokové endokarditidy. Dávka vancomycinu by však neměla překročit 2 g/den, pokud nejsou monitorovány sérové koncentrace a pokud je nelze upravit tak, aby bylo dosaženo vrcholové plazmatické koncentrace 30–45 µg/ml 1 hodinu po ukončení i.v. infuze antibiotika.

- U endokarditid způsobených streptokoky se sníženou citlivostí k penicilinu se jako kompenzace vždy podávají vyšší dávky beta-laktamových antibiotik. Doporučená denní dávka 2 g ceftriaxonu je v tomto případě příliš nízká a může způsobit selhání léčby.
- Věta obsažená v legendě: „Maximální dávka (gentamicinu) je 240 mg/den,“ je nesprávná, protože při léčbě nemocných s vysokou hmotností neumožňuje dosažení účinných koncentrací.
- V legendě je i další nekorektní výrok: „Koncentrace vancomycinu v séru by měly dosahovat 10–15 mg/l na úrovni před podáním dávky (trough), i když někteří odborníci doporučují zvýšit dávku vancomycinu na 45–60 mg/kg/den i.v.“ To je alibistická formulace, která do guidelines nepatří. Doporučený postup má sloužit jako vodítko pro klinické lékaře, proto by měl obsahovat jednoznačná stanoviska.

Připomínky k tabulce Komentovaná doporučení 8 Doporučení pro antibiotickou léčbu infekční endokarditidy způsobené *Staphylococcus* spp. (str. 139–141). I tato tabulka je nepřehledná a obsahuje kontroverzní tvrzení:

- Jako zástupce protistafylokokových penicilinů zde figuruje (flu)cloxacilin, o oxacilinu není v tabulce zmínka; v ČR je to však nejvíce používaný zástupce této skupiny.
- Dávkování cefazolinu v osmihodinových intervalech není optimální. I když deklarovaný poločas cefazolinu činí 1,5–2 hodiny, platí poučka, že při podávání

beta-laktamových antibiotik je léčba tím účinnější, čím lépe je pokryt celý dávkový interval. Dávka 2 g není vysoká, proto je spolehlivější podávat cefazolin po šesti hodinách.

- Přidání gentamicinu k dalším antibiotikům při léčbě protézové endokarditidy není zdůvodněno. Přínos dvoutýdenního podávání aminoglykosidů v léčbě stafylokokových endokarditid nikdy nebyl prokázán a rovněž u stafylokokových infekcí na rozdíl od infekcí streptokokových a enterokokových nikdy nebyla prokázána synergie mezi beta-laktamovými antibiotiky a aminoglykosidy.
- U pacientů s endokarditidou nativní chlopně (NVE) způsobenou meticilin-citlivými stafylokoky se při alergii na penicilinová antibiotika doporučuje podat cefazolin, případně zvážit podání daptomycinu s kombinací s ceftarolinem či fosfomycinem. Jako alternativa však není zmíněn vancomycin s odůvodněním, že jde o málo spolehlivý lék. U endokarditid vyvolaných meticilin-rezistentními stafylokoky (MRSA) je však vancomycin ponechán jako lék volby.
- Údajná nespolehlivost vancomycinu je zdůvodněna výsledky ze studie na pokusných králících, v níž byl efekt antibiotik hodnocen po třech dnech podávání (citace 309 v originálním anglickojazyčném textu). Autoři této studie však nevzali v úvahu, že vancomycin je pomalu působící antibiotikum, takže po třech dnech léčby nemůže být smysluplně srovnáván s beta-laktamy.¹⁶

Komentovaná doporučení 8 – Doporučení pro antibiotickou léčbu infekční endokarditidy způsobené *Staphylococcus* spp.

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
IE způsobená meticilin-senzitivním <i>Staphylococcus aureus</i>		
U pacientů s NVE způsobenou meticilin-senzitivními stafylokoky se doporučuje podávat (flu)cloxacilin nebo cefazolin po dobu 4–6 týdnů v následujícím dávkování:	I	B
<i>Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých</i>		
(flu)cloxacilin ^a 12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
cefazolin ^c 6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
<i>Dávkování a způsob podání antibiotika u dětí</i>		
(flu)cloxacilin ^a 200–300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 rovnoměrně rozdělených dávkách	I	B
cefazolin ^c 300–600 mg/kg/den ve 3–4 dávkách		
U pacientů s PVE způsobenou meticilin-senzitivním <i>Staphylococcus aureus</i> se doporučuje podávat (flu)cloxacilin nebo cefazolin s rifampicinem po dobu nejméně 6 týdnů a gentamicinem po dobu 2 týdnů v následujících dávkách:		
<i>Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých</i>		
(flu)cloxacilin ^a 12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
cefazolin 6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
rifampicin 900 mg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b 3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (preferované) nebo 2 dávkách		
<i>Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí</i>		
(Flu)cloxacilin ^a 200–300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách		
cefazolin ^c 300–600 mg/kg/den ve 3–4 dávkách		
rifampicin 20 mg/kg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b 3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (preferované) nebo 2 dávkách		

Alergie na beta-laktamy			
U pacientů s NVE způsobenou meticilin-senzitivními stafylokoky, kteří jsou alergičtí na penicilin, se doporučují následující dávky cefazolinu po dobu 4–6 týdnů:		I	B
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
cefazolin ^c	6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí			
cefazolin ^c	300–600 mg/kg/den ve 3–4 dávkách	I	B
U pacientů s PVE způsobenou meticilin-senzitivními stafylokoky, kteří jsou alergičtí na penicilin, se doporučuje cefazolin v kombinaci s rifampicinem po dobu nejméně 6 týdnů a gentamicinem po dobu 2 týdnů s použitím následujících dávek:			
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
cefazolin ^e	6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
rifampicin	900 mg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (upřednostňované) nebo 2 dávkách		
Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí			
cefazolin ^c	300–600 mg/kg/den ve 3–4 dávkách	I	B
rifampicin	20 mg/kg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (upřednostňované) nebo 2 dávkách		
U pacientů s NVE způsobenou meticilin-senzitivními stafylokoky, kteří jsou alergičtí na penicilin, lze zvážit použití daptomycinu v kombinaci s ceftarolinem nebo fosfomycinem.			
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých		IIb	C
daptomycin	10 mg/kg/den i.v. v 1 dávce		
ceftarolin ^d NEBO	1 800 mg/den i.v. ve 3 dávkách		
fosfomycin ^e	8–12 g/den i.v. ve 4 dávkách		
U pacientů s PVE způsobenou meticilin-senzitivními stafylokoky, kteří jsou alergičtí na penicilin, lze zvážit použití daptomycinu v kombinaci s ceftarolinem nebo fosfomycinem nebo gentamicin s rifampicinem po dobu nejméně 6 týdnů a gentamicinu po dobu 2 týdnů s použitím následujících dávek:		IIb	C
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých			
daptomycin	10 mg/kg/den i.v. v 1 dávce		
ceftarolin ^d NEBO	1 800 mg/den i.v. ve 3 dávkách		
fosfomycin ^e	8–12 g/den i.v. ve 4 dávkách		
rifampicin	900 mg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^d	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (upřednostňované) nebo ve 2 dávkách		
IE způsobená meticilin-rezistentními stafylokoky			
U pacientů s NVE způsobenou meticilin-rezistentními stafylokoky se doporučuje podávat vancomycin po dobu 4–6 týdnů v následujících dávkách:		I	B
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
vancomycin ^f	30–60 mg/kg/den i.v. ve 2–3 dávkách		
Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí			
vancomycin ^f	30 mg/kg/den i.v. ve 2–3 rovnoměrně rozdělených dávkách	I	B
U pacientů s PVE způsobenou meticilin-rezistentními stafylokoky se doporučuje vancomycin s rifampicinem po dobu nejméně 6 týdnů a gentamicin po dobu 2 týdnů s použitím následujících dávek:			
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
vancomycin ^f	30–60 mg/kg/den i.v. ve 2–3 dávkách		
rifampicin	900–1 200 mg/den i.v. nebo perorálně ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách		
gentamicin ^d	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (upřednostňované) nebo 2 dávkách		
Dávkování a způsob podání u dětí			
vancomycin ^f	30 mg/kg/den i.v. ve 2–3 stejně rozdělených dávkách	I	B
rifampicin	20 mg/kg/den i.v. nebo perorálně ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (upřednostňované) nebo 2 dávkách		

U pacientů s NVE způsobenou meticilin-rezistentními stafylokoky lze zvážit kombinaci daptomycinu s (flu)cloxacilinem, ceftarolinem nebo fosfomycinem s použitím následujících dávek:		IIb	C
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých			
daptomycin	10 mg/kg/den i.v. v 1 dávce		
(flu)cloxacilin ^a NEBO ceftarolin ^d NEBO fosfomycin ^a	12 g/den i.v. v 6 dávkách NEBO 1 800 mg/den i.v. ve 3 dávkách NEBO 8–12 g/den i.v. ve 4 dávkách		

IE – infekční endokarditida; i.m. – intramuskulárně; i.v. – intravenózně; j. – jednotky; NVE – endokarditida nativní chlopně; PVE – protézová endokarditida.

^a (Flu)cloxacilin se nedoporučuje, pokud má pacient alergii na penicilin.

^b Maximální dávky 240 mg/den. Vysoké dávky jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Jednou týdně je třeba monitorovat renální funkce a sérové koncentrace gentamicinu. Při podání jedné denní dávky by měly být koncentrace před dávkou (trough) < 1 mg/l a po dávce (peak; 1 hodinu po injekci) by měly sérové koncentrace dosahovat ~10–12 mg/l.

^c Cefazolin může nahradit (flu)cloxacilin pouze u pacientů s hypersenzitivními reakcemi na penicilin jiného než střednědobého typu.

^d Vysoké dávky ceftarolinu mohou být po 2 týdnech spojeny s rizikem leukopenie. Ceftarolin může nahradit (flu)cloxacilin pouze u pacientů s reakcemi přecitlivělosti na penicilin jiného než středně závažného typu.

^e U pacientů se srdečním selháním může vysoká zátěž sodíkem spojená s užíváním fosfomycinu vést k akutnímu srdečnímu selhání.

^f Koncentrace vancomycinu v séru by měly dosahovat 10–15 mg/l na úrovni před podáním dávky (trough), i když někteří odborníci doporučují zvýšit dávku vancomycinu na 45–60 mg/kg/den i.v. ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách, aby se dosáhlo sérových koncentrací vancomycinu (C_{min}) 15–20 mg/l jako u stafylokokové endokarditidy. Dávka vancomycinu by však neměla překročit 2 g/den, pokud nejsou monitorovány sérové koncentrace a pokud je nelze upravit tak, aby bylo dosaženo maximální plazmatické koncentrace

- Pro léčbu endokarditid vyvolaných MRSA je jako jedna z možností doporučeno podání daptomycinu s cloxacilinem. Účinnost této kombinace však nebyla prokázána a ani teoreticky není důvod očekávat v tomto případě synergii.

Připomínky k tabulce Komentovaná doporučení 9 – Doporučení pro antibiotickou léčbu infekční endokarditidy způsobené *Enterococcus* spp. (str. 141–143). I proti údajům v této tabulce je možné vznést výhrady:

- Již v poznámkách ke komentovanému doporučení 7 píšou, že v našich podmínkách se amoxicilin nepoužívá pro parenterální léčbu. Nicméně amoxicilin

i ampicilin jsou přibližně stejně váhově účinné a mají stejné spektrum působení. Není proto jasné, proč je dávkování amoxicilinu vyjádřeno v mg/kg/den, zatímco dávkování ampicilinu v g/den. Rovněž není jasné, proč dávkování amoxicilinu u dětí má být poloviční proti ampicilinu.

- Není jasné, proč se ceftriaxon při endokarditidě způsobené enterokokem citlivým ke gentamicinu má dávat jen intravenózně, zatímco je-li původcem rezistentní enterokok (high level aminoglykoside resistance, HLAR), je možná i intramuskulární aplikace.
- Podávání ceftriaxonu, gentamicinu nebo ertapenemu intramuskulárně je nelogické, jestliže je pacient

Komentovaná doporučení 9 – Doporučení pro antibiotickou léčbu infekční endokarditidy způsobené *Enterococcus* spp.

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů	
Kmeny citlivé na beta-laktamy a gentamicin			
U pacientů s NVE způsobenou non-HLAR <i>Enterococcus</i> spp. se doporučuje kombinace ampicilinu nebo amoxicilinu s ceftriaxonem po dobu 6 týdnů nebo s gentamicinem po dobu 2 týdnů s použitím následujících dávek:		I	B
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých			
amoxicilin	200 mg/kg/den i.v. ve 4–6 dávkách		
ampicilin	12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
ceftriaxon	4 g/den i.v. ve 2 dávkách		
gentamicin ^a	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí			
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách		
ceftriaxon	100 mg/kg i.v. ve 2 dávkách		
gentamicin ^a	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. ve 3 stejně rozdělených dávkách		

U pacientů s PVE a u pacientů s komplikovanou NVE nebo > 3 měsíce trvajících příznaky způsobenými non-HLAR <i>Enterococcus</i> spp. se doporučuje kombinace ampicilinu nebo amoxicilinu s ceftriaxonem po dobu 6 týdnů nebo s gentamicinem po dobu 2 týdnů s použitím následujících dávek:		I	B		
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých					
amoxicilin	200 mg/kg/den i.v. ve 4–6 dávkách				
ampicilin	12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách				
ceftriaxon	4 g/den i.v. ve 2 dávkách				
gentamicin ^a	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce				
Dávkování a způsob podání u dětí					
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 rovnoměrně rozdělených dávkách				
amoxicilin	100–200 mg/kg/den i.v. ve 4–6 dávkách				
ceftriaxon	100 mg/kg/den i.v. ve 2 dávkách				
gentamicin ^a	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. ve 3 rovnoměrně rozdělených dávkách				
Vysoká rezistence k aminoglykosidům ^b					
U pacientů s NVE nebo PVE způsobenou HLAR <i>Enterococcus</i> spp. se doporučuje kombinace ampicilinu nebo amoxicilinu s ceftriaxonem po dobu 6 týdnů s použitím následujících dávek:		I	B		
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých					
ampicilin	12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách				
amoxicilin	200 mg/kg/den i.v. ve 4–6 dávkách				
ceftriaxon	4 g/den i.v. nebo i.m. ve 2 dávkách				
Dávkování a způsob podání u dětí					
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách				
amoxicilin	100–200 mg/kg/den i.v. ve 4–6 dávkách				
ceftriaxon	100 mg/kg i.v. nebo i.m. ve 2 dávkách				
Beta-laktam-rezistentní <i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>) ^c					
U pacientů s IE způsobenou beta-laktam-rezistentními <i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>) se doporučuje podávat vancomycin po dobu 6 týdnů v kombinaci s gentamicinem po dobu 2 týdnů v následujících dávkách:				I	C
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých					
vancomycin	30 mg/kg/den i.v. ve 2 dávkách				
gentamicin	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce				
Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí					
vancomycin	30 mg/kg/den i.v. ve 2–3 rovnoměrně rozdělených dávkách				
gentamicin	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce				
Vancomycin-rezistentní <i>Enterococcus</i> spp. ^d					
U pacientů s IE způsobenou <i>Enterococcus</i> spp. rezistentním vůči vancomycinu se doporučuje používat následující dávky daptomycinu v kombinaci s beta-laktamy (ampicilinem, ertapenemem nebo ceftarolinem) nebo fosfomycinem:		I	C		
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých					
daptomycin	10–12 mg/kg/den i.v. v 1 dávce				
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách				
fosfomycin	12 g/den i.v. ve 4 dávkách				
ceftarolin	1 800 mg/den i.v. ve 3 dávkách				
ertapenem ^e	2 g/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce				
Dávkování a způsob podání u dětí					
daptomycin	10–12 mg/kg/den i.v. v 1 dávce (podle věku)				
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 rovnoměrně rozdělených dávkách				
fosfomycin	2–3 g/den i.v. v 1 dávce				
ceftarolin	24–36 mg/kg/den ve 3 dávkách				
ertapenem ^e	1 g/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce (pokud je mladší 12 let, 15 mg/kg/dávku [maximálně 500 mg] dvakrát denně)				

Pokračování na další straně

HLAR – vysoká rezistence na aminoglykosidy; IE – infekční endokarditida; i.m. – intramuskulárně; i.v. – intravenózně; NVE – endokarditida nativní chlopně; PBP – protein vázající penicilin; PVE – protézová endokarditida.

^a Maximální dávky 240 mg/den. Vysoké dávky jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Jednou týdně je třeba monitorovat renální funkce a sérové koncentrace gentamicinu. Při podání jedné denní dávky by měly být koncentrace před dávkou (trough) < 1 mg/l a po dávce (peak; 1 hodinu po injekci) by měly sérové koncentrace dosahovat ~10–12 mg/l.

^b Vysoká rezistence na gentamicin: pokud je mikrob citlivý na streptomycin, nahraďte gentamicin streptomycinem v dávce 15 mg/kg/den ve dvou stejně rozdělených dávkách.

^c Beta-laktamová rezistence: (i) pokud je způsobena produkcí beta-laktamázy, nahraďte ampicilin ampicilin-sulbaktamem nebo amoxicilin amoxicilin-klavulanátem; (ii) pokud je způsobena změnou PBP5, použijte režimy založené na vancomycinu.

^d Multirezistence na aminoglykosidy, beta-laktamy a vancomycin: navrhovanými alternativami jsou (i) daptomycin 10 mg/kg/den plus buď ampicilin 200 mg/kg/den i.v. ve čtyřech až šesti dávkách, ertapenem (2 g/den i.v.), ceftarolin (600 mg/8 h i.v.), nebo fosfomycin (3 g/6 h i.v.); (ii) linezolid 2 × 600 mg/den i.v. nebo perorálně po dobu ≥ 8 týdnů (sledovat hematologickou toxicitu); (iii) quinupristin-dalfopristin 3 × 7,5 mg/kg/den po dobu ≥ 8 týdnů. Quinupristin-dalfopristin není účinný proti *E. faecalis*; (iv) pro ostatní kombinace (daptomycin plus ertapenem nebo ceftarolin nebo fosfomycin). Konzultace infektologa.

^e Vysoké dávky ertapenemu mohou způsobit epileptické křeče.

současné léčen parenterálně podávaným aminopenicilinem, a má tedy zaveden žilní vstup.

- Je pozoruhodné, že gentamicin je dospělým pacientům doporučeno podávat v jediné denní dávce, zatímco děti ho mají dostávat ve třech rovnoměrně rozdělených dávkách. Příčinou je zřejmě skutečnost, že gentamicin byl původně rozepisován do tří denních dávek. V 90. letech minulého století bylo prokázáno, že léčba *once daily* je výhodnější, nikdo však neověřil, že to platí i pro dětskou populaci. Proto zůstalo pediatrické dávkování v původním modu, i když není žádný důvod pro představu, že by u dětí měly v tomto ohledu platit jiné zákonitosti než u dospělých osob.
- V terapii endokarditid způsobených vancomycin-rezistentními enterokoky je jednou z možností podání daptomycinu v kombinaci s ceftarolinem. Ceftarolin je však antibiotikum vyvinuté speciálně proti meticilin-rezistentním stafylokokům a podle platné dokumentace není účinný proti enterokokům.¹⁷ V textu originálních evropských guidelines je na podporu podávání ceftarolinu v této indikaci uveden odkaz na citaci 369; to však je studie na krysách, u nichž byla experimentální enterokoková endokarditida léčena

vysokými dávkami daptomycinu; o ceftarolinu zde není ani zmínka.¹⁸

- Fosfomycin se obvykle podává tak, že se zvolená denní dávka aplikuje rozděleně ve dvou až třech dílčích dávkách. Není jasné, proč se v léčbě enterokokové endokarditidy má fosfomycin podávat dospělým rozděleně ve čtyřech dílčích dávkách a dětem v jediné dávce. A proč se dětem má podávat dávka 2–3 g bez ohledu na hmotnost.

Připomínky k tabulce Komentovaná doporučení 10 – Doporučení pro antibiotické režimy pro počáteční empirickou léčbu infekční endokarditidy (str. 144). Ani tato tabulka není v originálních guidelines dobře napsána. Kromě výtek uvedených výše jsou zde následující závažné nedostatky:

- V úvodu tabulky je věta „U pacientů s komunitně získanou NVE nebo pozdní PVE (≥ 12 měsíců po operaci) je třeba zvážit podání ampicilinu v kombinaci s ceftriaxonem nebo s (flu)cloxacilem a gentamicinem v následujících dávkách:“ – z této formulace není zřejmé, jakou kombinaci kdy použít. Nejčastějším vyvolavatelem endokarditidy jsou v současnosti

Komentovaná doporučení 10 – Doporučení pro antibiotické režimy pro počáteční empirickou léčbu infekční endokarditidy (před identifikací patogenu)^a

Doporučení		Třída doporučení	Úroveň důkazů
U pacientů s komunitně získanou NVE nebo pozdní PVE (≥ 12 měsíců po operaci) je třeba zvážit podání ampicilinu v kombinaci s ceftriaxonem nebo s (flu)cloxacilem a gentamicinem v následujících dávkách: <i>Pozn. překl.: U pacientů s komunitně získanou IE nativní chlopně nebo pozdní protézovou IE (≥ 12 měsíců po operaci) je doporučena jedna z kombinací 1) ampicilin + oxacilin + gentamicin nebo 2) ampicilin + oxacilin + ceftriaxon.</i>		IIa	C
Dávkování antibiotika a způsob podání u dospělých			
ampicilin	12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
ceftriaxon	4 g/den i.v. nebo i.m. ve 2 dávkách		
(flu)cloxacilin	12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
Dávkování a způsob podání u dětí			
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách		
ceftriaxon	100 mg/kg i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
(flu)cloxacilin	200–300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. ve 3 rovnoměrně rozdělených dávkách		

U pacientů s časnou PVE (< 12 měsíců po operaci) nebo s nozokomiální a non-nozokomiální IE spojenou se zdravotní péčí lze podat vancomycin nebo daptomycin v kombinaci s gentamicinem a rifampicinem při použití následujících dávek:		IIb	C
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
vancomycin ^c	30 mg/kg/den i.v. ve 2 dávkách		
daptomycin	10 mg/kg/den i.v. v 1 dávce		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
rifampicin	900–1 200 mg i.v. nebo perorálně ve 2 nebo 3 dávkách		
Dávkování a způsob podání u dětí			
vancomycin ^c	40 mg/kg/den i.v. ve 2–3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. ve 3 stejně rozdělených dávkách		
rifampicin	20 mg/kg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
Alergie na beta-laktamy			
U pacientů s komunitně získanou NVE nebo pozdní PVE (≥ 12 měsíců po operaci), kteří jsou alergičtí na penicilin, cefazolin nebo vancomycin, lze v kombinaci s gentamicinem zvážit použití následujících dávek:		IIb	C
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých			
cefazolin	6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
vancomycin ^c	30 mg/kg/den i.v. ve 2 dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
Dávkování a způsob podání u dětí			
cefazolin	6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
vancomycin ^c	40 mg/kg/den i.v. ve 2–3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. ve 3 stejně rozdělených dávkách		

BCNIE – infekční endokarditida s negativní hemokulturou; IE – infekční endokarditida; i.m. – intramuskulárně; i.v. – intravenózně; NVE – endokarditida nativní chlopně; PVE – protézová endokarditida.

^a Jestliže je počáteční kultivace krve negativní a není klinická odpověď, je třeba zvážit etiologii BCNIE (viz oddíl 7.10) a rozšíření spektra antibiotik na patogeny negativní na kultivaci krve. Pokud je indikována kardiochirurgická operace, lze provést molekulární diagnostiku.

^b Maximální dávky 240 mg/den. Vysoké dávky jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Jednou týdně je třeba monitorovat renální funkce a sérové koncentrace gentamicinu. Při podání jedné denní dávky by měly být koncentrace před dávkou (trough) < 1 mg/l a po dávce (peak; 1 hodinu po injekci) by měly být sérové koncentrace ~10–12 mg/l.

^c Koncentrace vancomycinu v séru by měly dosahovat 10–15 mg/l na úrovni před podáním dávky (trough), i když někteří odborníci doporučují zvýšit dávku vancomycinu na 45–60 mg/kg/den i.v. ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách, aby se dosáhlo sérových koncentrací vancomycinu v trough (C_{min}) 15–20 mg/l jako u stafylokokové endokarditidy. Dávka vancomycinu by však neměla překročit 2 g/d, pokud nejsou monitorovány sérové koncentrace a pokud je nelze upravit tak, aby bylo dosaženo vrcholové plazmatické koncentrace 30–45 µg/ml 1 h po ukončení i.v. infuze antibiotika.

stafylokoky. Kdyby ošetřující lékař v souladu s tímto doporučením zvolil kombinaci ampicilin + ceftriaxon, bude terapie u více než 50 % pacientů nevhodná, protože ani ampicilin, ani ceftriaxon nepatří mezi protistafylokoková antibiotika.

- Při léčbě časně PVE považují za vhodné rozlišovat, jestli jde o subakutní endokarditidu, která vznikla s odstupem týdnů až měsíců po operaci, nebo zda má pacient akutní endokarditidu, která se vyvinula krátce po výkonu a probíhá pod obrazem sepse.
- Jestliže má pacient alergii na beta-laktamová antibiotika a není připojena žádná upřesňující specifikace, nemůže dostat ani peniciliny, ani cefalosporiny, tedy ani cefazolin.

Připomínky k oddílu 7.10 – Ambulantní a domácí léčba IE (str. 143–146).

Tento oddíl zasluhuje zvláštní pozornosti, protože vzbuzuje dojem, že stabilizované pacienty s infekční endokarditidou lze jednoduše a levně doléčit ambulantní cestou. K tomuto lákavému scénáři je potřeba dodat několik upřesňujících informací; podrobnější rozbor a inspiraci lze nalézt např. v doporučených postupech Americké in-

fektologické společnosti¹⁹ nebo na webových stránkách Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP:²⁰

- I když je pacient propuštěn z nemocnice a doléčení endokarditidy se děje v domácích podmínkách, zůstává dohled nad léčbou v kompetenci nemocničních specialistů a ti jsou nadále za průběh i výsledky léčby odpovědní. U takto závažné a komplexní nemoci není možné předat odpovědnost za mimonemocniční léčbu do rukou praktického lékaře. To znamená, že pacient v domácím prostředí musí zůstat v trvalém kontaktu se členy nemocničního týmu, musí být zajištěna možnost konzultací v režimu 24/7 a samozřejmě i možnost urgentní rehospitalizace v případě potřeby.
- Pacient musí s převedením na ambulantní léčbu souhlasit a musí být prokazatelně a adekvátně poučen o rizicích zvoleného postupu a o nutnosti dodržovat léčebný režim.
- Zdravotnický personál (lékaři i sestry), který bude ambulantní léčbu IE provádět, musí být pro tuto činnost náležitě vycvičen. Organizace této formy léčby musí být podrobně popsána v provozním řádu příslušného pracoviště.

Tabulka S7 – Kombinace antibiotik pro převedení na perorální antibiotickou léčbu

Meticilin-senzitivní <i>S. aureus</i> a CoNS	Meticilin-rezistentní CoNS	<i>E. faecalis</i>	Penicilin-senzitivní streptokoky	Penicilin-rezistentní streptokoky
(flu)cloxacilin 4x 1 g rifampicin 2x 600 mg	linezolid 2x 600 mg kyselina fusidová 2x 750 mg	amoxicilin 4x 1 g moxifloxacin 1x 400 mg	amoxicilin 4x 1 g rifampicin 2x 600 mg	linezolid 2x 600 mg rifampicin 2x 600 mg
(flu)cloxacilin 4x 1 g kyselina fusidová 2x 750 mg	linezolid 2x 600 mg rifampicin 2x 600 mg	amoxicilin 4x 1 g linezolid 2x 600 mg	amoxicilin 4x 1 g moxifloxacin 1x 400 mg	moxifloxacin 1x 400 mg rifampicin 2x 600 mg
moxifloxacin 1x 400 mg rifampicin 2x 600 mg		amoxicilin 4x 1 g rifampicin 2x 600 mg	amoxicilin 4x 1 g linezolid 2x 600 mg	linezolid 2x 600 mg moxifloxacin 1x 400 mg
linezolid 2x 600 mg rifampicin 2x 600 mg		linezolid 2x 600 mg moxifloxacin 1x 400 mg	linezolid 2x 600 mg rifampicin 2x 600 mg	
linezolid 2x 600 mg kyselina fusidová 2x 750 mg		linezolid 2x 600 mg rifampicin 2x 600 mg	linezolid 2x 600 mg moxifloxacin 1x 400 mg	

CoNS – koaguláza-negativní stafylokoky.

- Antibiotická léčba musí být nastavena tak, aby bylo dosaženo spolehlivého baktericidního účinku vůči původci nemoci. Perorální léčba je obecně méně spolehlivá než léčba parenterální, což není dáno jen problematikou vstřebávání farmak z GIT, ale také přístupem pacienta k léčbě. Výběr vhodného přípravku se tedy má opírat o znalost MIC, čili kvantitativně vyjádřené citlivosti mikroba k antibiotikům, a rovněž o kvalifikovaný odhad farmakokinetiky použitých antibiotik u daného pacienta. Zároveň je nutné posoudit, zda je pacient reálně schopen domácí léčbu v domluveném rozsahu dodržovat.

Připomínky k tabulce S7 – Kombinace antibiotik pro převedení na perorální antibiotickou léčbu (str. 145)

Tabulka nabízí řadu antibiotických kombinací pro ambulantní léčbu infekční endokarditidy, nejsou však zmíněny různé okolnosti, které reálný výběr přípravků významně omezují:

- Kyselina fusidová je v ČR registrována jen ve formě krémů a kapek pro lokální aplikaci, nikoli v tabletové formě nebo pro nitrožilní podávání. Cloxacilin v ČR rovněž není registrován.
- Léčebné režimy zahrnující podávání antibiotika v pravidelných šestihodinových intervalech pacienti v praxi málokdy dodržují. U beta-laktamových antibiotik (amoxicilin, oxacilin, flucloxacilin) je přitom dodržování správných intervalů nezbytnou podmínkou pro úspěšnou léčbu. Náročnost dodržování léčebného režimu je ještě umocněna kombinací beta-laktamového antibiotika s rifampicinem, který vyžaduje užívání přísně nalačno.
- Při podávání rifampicinu je nutné pamatovat na možnost různých lékových interakcí; u polymorbidních pacientů s rozsáhlou medikací může být taková terapie problémem.

Kromě těchto formálních a organizačních problémů je však možné vznést i ryze odborné námitky vůči některým doporučeným režimům:

- Dicloxacilin se vstřebává z GIT nejlépe ze všech izoxazolyl-penicilinů, ale přesto neúplně (dicloxacilin 74 %, flucloxacilin 61 %, cloxacilin 50 %, oxacilin 30 %), takže dávkování perorálně podávaného flucloxacilinu (4 g/den) má přibližně čtyřikrát nižší účinnost ve srovnání s doporučovanou parenterální

léčbou flucloxacilinem (12 g/den).²¹ Tyto závěry vycházející z porovnání farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) parametrů obou antibiotik byly potvrzeny klinickou studií, při níž byly léčebné režimy s perorálním dicloxacilinem vyhodnoceny jako nedostatečné pro ambulantní léčbu stafylokokové endokarditidy.²²

- Rifampicin snižuje vstřebávání linezolidu z GIT, takže jeho využitelnost klesá až o 50 %.²³ Léčba kombinací rifampicin + p.o. linezolid by proto měla být kontrolována monitorováním koncentrací linezolidu v krvi.

Závěr

Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy obsahují v oblasti antibiotické terapie řadu nepřesností i závažných nedostatků. Jejich striktní dodržování by mohlo vést k poškození pacienta. Doporučujeme proto nepřebírat navrhované způsoby léčby bez předchozí konzultace s místními odborníky v oblasti infekčního lékařství, mikrobiologie a klinické farmacie.

V současnosti se již připravuje Doporučený postup antibiotické léčby infekční endokarditidy, který bude garantován Společností infekčního lékařství ČLS JEP, Společností pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP a Českou odbornou společností klinické farmacie ČLS JEP. V tomto doporučeném postupu se budeme snažit vyvarovat chyb, které jsou obsaženy v guidelines Evropské kardiologické společnosti.

Literatura

- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J 2023;44:3948–4042.
- Línková H, Marek D, Mates M, et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro léčbu endokarditidy 2023. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. Překlad zkráceného dokumentu vypracovaný Pracovní skupinou pro chlopenní a vrozené srdeční vady České kardiologické společnosti, Českou společností kardiologické chirurgie ČLS JEP a Společností infekčního lékařství ČLS JEP. Cor Vasa 2024;66:112–168.
- Maeda K, Hirai Y, Nashi M, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility of oral bacteria isolated from the blood cultures of patients with infective endocarditis. J Dent Sci 2022;17:870–875.

4. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: A systematic review. *J Am Dent Assoc* 2019;150:948.e4–959.e4.
5. Rouse MS, Steckelberg JM, Brandt CM, et al. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1673–1676.
6. Glauser MP, Francioli P. Successful prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis with bacteriostatic antibiotics. *J Infect Dis* 1982;146:806–810.
7. Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada, 2018.
8. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary: The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267–276.
9. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.
10. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, et al. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2382–2388.
11. Miller M, Gravel D, Mulvey M, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010;50:194–201.
12. Beneš J, Stebel R, Musil V, et al. Aktualizovaný doporučený postup pro léčbu nemocných s kolitidou vyvolanou *Clostridioides difficile*. *Klin Mikrobiol a inf Léč* 2022;28:72–89.
13. Cloitre A, Duval X, Tubiana S, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis for dental procedures is not associated with fatal adverse drug reactions in France. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019;24:e296–e304.
14. Hoen B, Duval X, Durack DT. Prevention of Infective Endocarditis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9th ed. Elsevier, 2020:1141–1150.
15. Kaplan SL, Vallejo JG. Infective Endocarditis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds.). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2019:256–270.
16. Apellaniz G, Valdés M, Pérez R, et al. [Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:208–210.
17. Zinforo: Summary of Product Characteristics. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinforo-epar-product-information_en.pdf [citováno 2024-08-17].
18. Wang JT, Yang CJ, Yang JL, et al. A High Daptomycin Dose Is Associated with Better Bacterial Clearance in Infections Caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Regardless of Daptomycin Minimum Inhibitory Concentration in a Rat Infective Endocarditis Model. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0255122.
19. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis* 2019;68:1–4.
20. Štefan M, Dlouhý P. OPAT – ambulantní parenterální antimikrobiální terapie. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (17. 5. 2023). Dostupné z: https://infektologie.cz/Standardy/OPAT_DP_2023_05_17-2.pdf [citováno 2024-08-17].
21. Turnidge J. Isoxazolyl Penicillins: Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin and Flucloxacillin. In: Grayson ML (ed): *Kucer's The Use of Antibiotics*, 6th ed. London: Edward Arnold Ltd, 2010:100–114.
22. Bock M, Theut AM, van Hasselt JGC, et al. Attainment of Target Antibiotic Levels by Oral Treatment of Left-Sided Infective Endocarditis: A POET Substudy. *Clin Infect Dis* 2023;77:242–251.
23. Bock M, Van Hasselt JGC, Schwartz F, et al. Rifampicin reduces plasma concentration of linezolid in patients with infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2023;78:2840–2848.