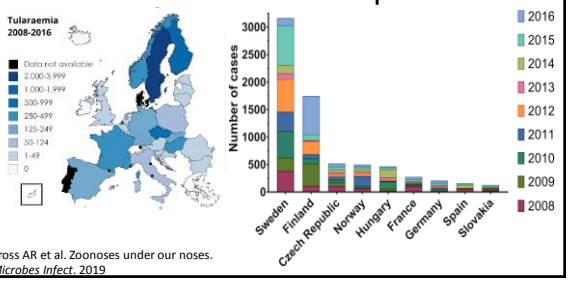
KMINE - ATB den
16.11.2019 Olomouc

Diagnostika a léčba tularemie naše zkušenosti

Aleš Chrdle
Nemocnice České Budějovice, a.s., Zdravotně sociální fakulta Jihočeské university České Budějovice, Royal Liverpool University Hospital, UK

Tularemie v Evropě



Cross AR et al. Zoonoses under our noses. *Microbes Infect*. 2019

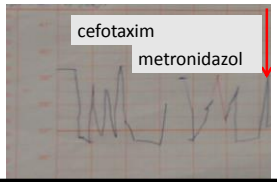
Horečka nejasné etiologie

M 70 let, FIS, DM2, HTN: CRP 200, prokalcitonin 5,5
Zmatenost, horečka, tachykardie, desaturace - ad JIP

Horečka nejasné etiologie?

Diferenciální diagnostika

Tularemie - serologie negativní



Tularemie: diagnostika

Serologie – agglutinace/ELISA – serokonverze nejdříve za 10-20 dní od vzniku nemoci

Kultivace – pomalý růst, riziko laboratorní nákazy

PCR – léze, uzliny, BAL, hemokultura - invazivní

Histologie – granulomatózně purulentní nebo nekrotizující zánět - invazivní

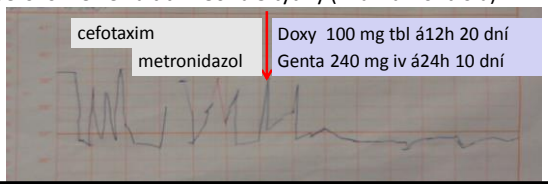
Maurin M et al, **Tularaemia: clinical aspects in Europe,** Lancet Inf Dis 2016:16(1): 113 - 124

Kazuistika

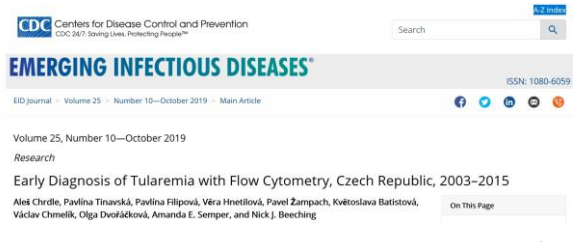
Tularemie - serologie negativní, CD3+/CD4-/CD8- **9 %**

16S PCR z kožní léze – *F. tularensis*

Serokonverze na titr 1:80 za 3 týdny (2. amb. kontrola)

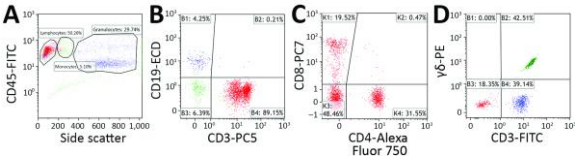


Průtoková cytometrie



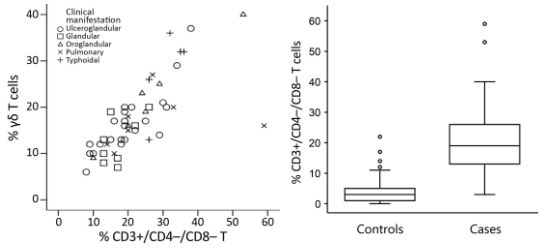
8

Gamma/delta a DC3+/CD4-/CD8- T lymfocyty



9

64 pacientů s tularemií, 2003-2015



10

64 pacientů s tularemií, 2003-2015

Cytoflowmetrie

Senzitivní a specifická

Předchází serokonverzi o 7-14 dní

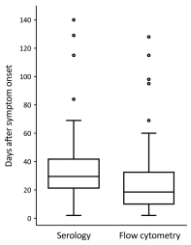
Intracelulární a parazitární infekce

Nádory, autoimunita

Klinické podezření: šance 1:20 až 1:50

Klinické podezření + DNT nad 8 %:

- šance 1:2 až 1:3



11

Průtoková cytometrie

T lymfocyty

T helpery

T cytotoxické

CD3+	**1,25**
CD3+/CD4+	0,5
CD3+/CD8+	0,5

12

Dvojitě negativní T lymfocyty

T lymfocyty	CD3+	**1250**
T helpery	CD3+/CD4+	500
T cytotoxické	CD3+/CD8+	500

1000

CD3+/CD4-/CD8- 1250-1000

Dvojitě **N**egativní **T** lymfocyty =**250**

250/1250 = **20 % DNT**

Antibiotická léčba tularémie

In vitro intracelulární modely

Nejvyšší účinnost Ciprofloxacin a levofloxacin, cidní

Doxycyklin bakteriostatický

Gentamicin cidní, ale opožděný efekt 2-3 d (pomalý průnik do bb.)

Caspar Y. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017

Zvířecí modely

Doxycyklin a ciprofloxacin účinné

Cipro účinnější při podání více než 48 od inokulace

TABLE 2 | MIC and MIC_{90} ranges of aminoglycosides, tetracyclines and fluoroquinolones against *F. tularensis*.

Antibiotics	MIC range (mg/L)	MIC_{90} range (mg/L)	CLSI breakpoint for susceptibility (mg/L)
Gentamicin	≤0.016–2	0.064–1	≤ 4
Streptomycin	≤0.064–8	0.25–6	≤ 8
Tetracycline	≤0.094–2	≤ 0.25- 1	≤ 4
Doxycycline	0.064–4	0.25–2	≤ 4
Ciprofloxacin	≤0.002–0.125	≤ 0.016–0.064	≤ 0.5
Levofloxacin	≤0.004–0.125	0.012–0.125	≤ 0.5
Chloramphenicol	≤0.023–4	≤ 0.25–2	≤ 8

Caspar Y. 2017
Front Cell Infect Microbiol

Gentamicin

10 případů, dávkování 3 x denně, 100 %

Mason et al. Am Rev Respir Dis. 1980 Jan;121(1):39-45.

4 případy, 1 x denně, 5 mg/kg, 100 % (2x cipro)

Dietrich et al. *Case Rep Infect Dis*. 2019;2019:9870510

Streptomycin byl první účinný lék proti tularemii (v ČR tč. nedostupný)

frontiers in Medicine

Retrospective Analysis of Pneumonic Tularemia in Operation Whitecoat Human Subjects: Disease Progression and Tetracycline Efficacy

Mark S. Williams[1*], Marianne R. Baker[1], Tina Guina[1†], Judith A. Hewitt[1], Lynda Lanning[2], Heather Hill[2], Jeanine M. May[2], Beverly Fogtman[2] and Phillip R. Pittman[2]

Operation Whitecoat

Studie na lidských dobrovolnících Ft. Detrick, USA, 1958-1968

68 vojáků, inhalační aplikace *F. tularensis*

Tetracyklin p.o. do 24 hod od vzniku horečky

Selhání léčby TTC - méně než 500 mg á6h, méně než 14 dní

Selhání doléčeno streptomycinem i.m.

Doxycyklin

16 případů, 100 mg po 12 hod, 21 dní, 0 relapsů

Rojas-Moreno et al. *Open Forum Infect Dis*. 2018

13 případů, 2 relapsy

Weber et al. Clin Infect Dis 2012

Tigecyklin – in vitro účinný

Makrolidy

Azitromycin, klaritromycin

Azitromycin – biovar II – PMN 200x vyšší koncentrace než v séru, in vitro účinný

Účinná *F. tularensis* subsp. *holarctica* biovar I (francouzské kazuistiky těhotných)

Rezistentní na biovar II (střední a východní Evropa, Asie)

Caspar Y. J Antimicrob Chemother 2018, Tomaso H. JAC 2017

Ostatní ATB

Ceftriaxon – in vitro citlivost

In vivo selhání léčby – 8 kazuistik selhání

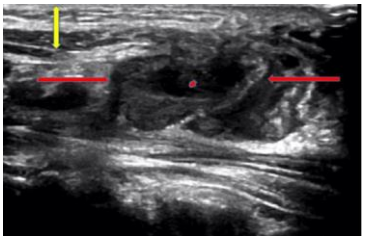
Cross et al. CID 1993

Chloramfenikol - Meningitida (děti) Tomaso, JAC 2017

Rifampicin – obava ze vzniku rezistence

Add-on k cipro (PJI) Cooper, CID 1999

Uzlinová forma - kolikvace



Anand et al. *J Radiol Case Rep*. 2017

Shrnutí

Těžké formy – septické/tyfoidní, plicní

Genta 10 dní + doxy 21 dní

Cipro 14-21 dní

Lehčí formy – uzlinové, krční, oční

Doxy 21 dní

Cipro 10 dní

Caspar Y. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017

International Journal of Antimicrobial Agents 54 (2019) 85–88

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

Short Communication

Disulfiram, an alcohol dependence therapy, can inhibit the in vitro growth of *Francisella tularensis*

Karleigh A. Hamblin[a], Helen Flick-Smith[a,*], Kay B. Barnes[a], José B. Pereira-Leal[b,c], Jaroslaw Surkont[b], Richard Hampson[d], Helen S. Atkins[a,e], Sarah V. Harding[a]

[a] CBR Division, Defence Science and Technology Laboratory, Porton Down, Salisbury, UK
[b] Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal
[c] Ophiomics – Precision Medicine, Lisbon, Portugal
[d] Thelial Technologies S.A., Lisbon, Portugal
[e] Biosciences, University of Exeter, Exeter, UK