

KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

Interdisciplinární časopis vydávaný pod záštitou
Společnosti infekčního lékařství, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii
a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci

Zástupci šéfredaktora

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
Státní veterinární ústav, Olomouc

Redakční rada

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové
Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Odd. klinické mikrobiologie Thomayerova nemocnice, Praha
MUDr. Pavel Dlouhý
Infekční oddělení a AIDS centrum,
Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem
Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, Ph.D.
NRL pro anaerobní bakterie, LF Ostravské Univerzity
Doc. RNDr. Jarmila Jelínková, CSc.
Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha
Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK v Praze
Prof. MUDr. Daniela Kotulová, Ph.D.
Čestná členka Slovenskej spoločnosti klinickej
mikrobiologie, SLS
Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.
Klinika dětských infekčních nemocí, LF MU a FN Brno
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Roman Kula, CSc.
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Infekční klinika 1. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava
MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Odd. lék. mikrobiol. a imunol. Oblast. nemocnice Trutnov
Prof. MUDr. Ivan Schrétter, CSc.
Klinika pro infekční choroby, LF UPJŠ, Košice
Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Infekční klinika 1. LF, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie, FN a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně
MUDr. Eva Zampachová
Centrální laboratoře, laboratoř virologie, Nemocnice
České Budějovice, a. s.

OBSAH

ÚVODNÍK

M. Kolář

3

PŮVODNÍ PRÁCE

Původci bakteriemií ve Fakultní nemocnici Olomouc

M. Htoutou Sedláková, K. Fišerová, M. Kolář

4

Analýza nákladové efektivity pre-expoziční profylaxe infekce HIV u vysoce rizikové populace v podmínkách České republiky

J. Skoupá, K. Švecová, S. Snopková

18

Příznaky a komplikace chřipky A u seniorů v sezóně 2018–2019

R. Šín, D. Sedláček, S. Hofman

25

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Naše zkušenosti s *Actinomyces urogenitalis* v humánním klinickém materiálu

P. Ježek, R. Šafránková, L. Mališová

12

DOPORUČENÝ POSTUP

Doporučený postup prevence a léčby onemocnění vyvolaných virem varicely a zosteru (VZV) u osob s imunodeficity

D. Sedláček, L. Petroušová, K. Labská, S. Hofman

30

INFORMACE

Vyhlášení výsledků soutěže o nejlepší články v roce 2019

M. Kolář

37

Obsah 25. ročníku

38

Registřík 25. ročníku

39



VYDAVATEL

a adresa redakce:

TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, http://kml.trios.cz
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4
Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.
Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Časopis je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica Database a Scopus.

Všechny příspěvky kromě zpráv a dopisů redakci procházejí nezávislou recenzí.

Vychází 4x ročně, roční předplatné 540,- Kč.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-264X

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta, s. p., odštěpný závod Praha, čj. nov. 5449/95 ze dne 7. 12. 1995. Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrávek či informačních databází).



CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Interdisciplinary journal published under the auspices
of the Societies for Clinical Microbiology, for Epidemiology and Microbiology and for Infectious Diseases,
Members of the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Editors

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Department of Infectious Diseases, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
State Veterinary Institute, Olomouc

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Vaccination Centre and Travel Medicine, Hradec Králové

Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Thomayer Univ. Hospital,
Prague

MUDr. Pavel Dlouhý
Department of Infectious Diseases and AIDS Centre,
Masaryk Hospital in Ústí nad Labem

Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine,
Masaryk University and University Hospital in Brno

Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, Ph.D.
Dept. of Biomedical Sciences, University
of Ostrava's Faculty of Medicine

Doc. RNDr. Jarmila Jelínková, CSc.
Institute for Postgraduate Medical Education, Prague

Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Inst. of Immunol. and Microbiol., 1st Fac. of Med., Charles
Univ. in Prague and General Univ. Hosp. in Prague

Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.
Honorary member of Slovak Society of Clinical Microbiology

Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.
Clinic of Children's Infectious Diseases,
Masaryk University and University Hospital in Brno

MUDr. Pavla Krížová, CSc.
National Institute of Public Health, Prague

MUDr. Roman Kula, CSc.
Dept. of Anaesthesiology and Resuscit., Univ. Hosp. Ostrava

MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Inst. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac. Prague

Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Dept. of Infect. Dis. 1st Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Dept. Infectious Diseases, University Hospital Ostrava

MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Immunol. Regional Hospital Trutnov

Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Clinic of Infectious Diseases, Medical faculty, Košice

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Dept. Infect. Dis. 1st Med. Faculty, Charles Univ., Prague

Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Dept. of Pharmacology, Univ. Hospital Olomouc and Faculty
of Medicine and Dentistry, Palacký Univ. Olomouc

Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Microbiol. Dept., Masaryk Univ. and St. Anna's Hosp. Brno

MUDr. Eva Žampachová
Central Laboratories, The Laboratory of Virology,
Hospital České Budějovice



spol. s r. o.

PUBLISHER

and Editorial Office:

Redakce TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, http://kml.trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lyskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

CONTENTS

EDITORIAL

M. Kolář

3

ORIGINAL ARTICLE

Bacteremia pathogens in the University Hospital Olomouc

M. Htoutou Sedláková, K. Fišerová, M. Kolář

4

Cost-effectiveness analysis for HIV pre-exposure prophylaxis in a high-risk population in the Czech Republic

J. Skoupá, K. Švecová, S. Snopková

18

Symptoms and complications of influenza A in seniors in the 2018–2019 season

R. Šín, D. Sedláček, S. Hofman

25

SHORT COMMUNICATION

Our experiences with *Actinomyces urogenitalis* in human clinical samples

P. Ježek, R. Šafránková, L. Mališová

12

GUIDELINES

Guidelines for the prevention and treatment of diseases caused by varicella-zoster virus in immunodeficient individuals

D. Sedláček, L. Petroušová, K. Labská, S. Hofman

30

INFORMATION

Best articles of Volume 25

M. Kolář

37

Content of Vol. 25

38

Index of Vol. 25

39

This journal is Indexed in Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica
Database and Scopus.

A peer – reviewed journal

4 issues per volume.

ISSN 1211-264X

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.

Úvodník

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

je mi velkým potěšením Vás prostřednictvím tohoto úvodníku co nejrdečněji pozdravit a přivítat nad stránkami prvního čísla 26. ročníku časopisu Klinická mikrobiologie a infekční lékařství (KMIL).

Toto číslo vznikalo v době, kdy jsme všichni řešili velmi závažnou a nebezpečnou situaci s COVID-19. Věřím, že v době, kdy toto číslo vyjde a bude již ve Vašich rukách, bude tato situace výrazně lepší a budeme se již s plným optimismem a elánem dívat do budoucnosti. Osobně jsem přesvědčen, že dříve či později vše zvládneme a jen zůstává otázka – kdy to bude. To v tuto chvíli nikdo přesně neví – ale lépe určitě bude. Rád bych využil této příležitosti, abych Vám poděkoval za obrovský kus práce a svědomitý lidský přístup při zvládnání COVID-19 a současně další infektologické a mikrobiologické práce. Jsem přesvědčen, že naše obory výrazně přispěly (a stále přispívají) ke zvládnutí této nebezpečné epidemiologické situace. Velké poděkování a nesmírnou úctu zaslouží celé týmy našich mikrobiologických a infektologických pracovišť.

Vzhledem k výrazné, resp. až enormní, pracovní zátěži je podle mého názoru nutné si najít alespoň malou chvíli na odpočinek. Věřím, že pro tuto chvíli je možné využít nové číslo našeho společného KMILu a začíst se do jeho stránek. Z důvodu velkého množství informací o COVID-19 v současné době toto číslo záměrně neobsahuje další údaje s tímto tématem a je připraveno tak, aby přineslo spíše odpočinek a pohled na jinou oblast mikrobiologie či infekčního lékařství.

Milí přátelé, první číslo nového ročníku přináší tři původní sdělení, jeden článek s kazuistikami a jeden doporučený postup. Dva články jsou zaměřeny na mikrobiologickou tematiku, konkrétně na původce bakteriemií a urogenitální i extraurogenitální nálezy *Actinomyces urogenitalis* v humánním klinickém materiálu. Přes skutečnost, že hlavním

medicínským tématem je v současné době COVID-19, ohrožení pro pacienty představuje i chřipka, jak popisuje původní práce na téma příznaků a komplikací chřipky A u seniorů. Jistě Vás zaujme i analýza nákladové efektivity pre-expoziciční profylaxe infekce HIV u vysoce rizikové populace v podmínkách České republiky. Za velmi přínosný pro praxi lze považovat doporučený postup prevence a léčby onemocnění vyvolaných virem varicely a zosteru u osob s imunodeficity.

Závěrem bych rád znovu poděkoval, protože jsem přesvědčen, že obyčejné lidské slůvko „děkuji“ v dnešní hektické době moc nezaznívá a zaznívat by rozhodně mělo. Ještě jednou z celého srdce děkuji za obrovský kus perfektní, svědomité a obětavé práce při řešení COVID-19. Dále děkuji všem členům redakční rady, autorům a samozřejmě i čtenářům za velkou podporu našeho odborného časopisu nejen v uplynulém roce, ale předem i za tu v roce letošním. Dovolte mi, prosím, znovu požádat všechny potenciální autory o zasílání článků a současně všechny čtenáře o podporu snahy zvýšit počet odběratelů našeho KMILu, který by měl být k dispozici v knihovně každého infektologického či mikrobiologického oddělení v České republice.

Vážení čtenáři, milé kolegyně a milí kolegové, přeji Vám z celého srdce vše nejlepší, pevné zdraví, hodně odpočinku a příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho KMILu. Věřím, že publikované informace Vás zaujmou a budou přínosem pro Vaši odpovědnou práci. Zachovejte prosím naše časopisu svou laskavou přízeň.

Se srdečným pozdravem

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
šéfredaktor

Původci bakteriemií ve Fakultní nemocnici Olomouc

M. HTOUTOU SEDLÁKOVÁ¹, K. FIŠEROVÁ¹, M. KOLÁŘ²

¹Ústav mikrobiologie, Fakultní nemocnice Olomouc;

²Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

SOUHRN

Htoutou Sedláková M., Fišerová K., Kolář M.: **Původci bakteriemií ve Fakultní nemocnici Olomouc**

Cíl práce: Tento článek přináší přehled nejčastějších bakteriálních druhů izolovaných z hemokultur ve Fakultní nemocnici Olomouc v letech 2015–2019 a jejich profil rezistence k antibiotikům.

Materiál a metody: Data byla získána z laboratorního informačního systému ENVIS LIMS. Za období 1. 1. 2015 až 31. 12. 2019 byly retrospektivně hodnoceny výsledky hemokultivací. Z pozitivních hemokultur byla vyhodnocena četnost bakteriálních izolátů a u nejčastějších původců bakteriemií zjištěna rezistence k vybraným antibiotikům. K identifikaci byly použity standardní mikrobiologické postupy za pomoci systému MALDI-TOF MS. Citlivost k antibiotikům byla stanovena standardní diluční mikrometodou podle kritérií EUCAST.

Výsledky: V období 5 let bylo celkem hodnoceno 3 400 izolátů z pozitivních hemokultur. Nejčastěji byly izolovány koaguláza-negativní stafylokoky (37 %), *Escherichia coli* (16 %), *Klebsiella pneumoniae* (9 %), *Staphylococcus aureus* (7 %), streptokoky (5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (4 %), *Enterobacter cloacae* (2 %), *Enterococcus faecalis* (2 %) a *Enterococcus faecium* (2 %). *Escherichia coli* byla v uvedeném období relativně málo rezistentní k cefalosporinům 3. generace, piperacilinu s tazobaktamem, gentamicinu a fluorochinolonům (7–33 %). *Klebsiella pneumoniae* naproti tomu vykazovala vyšší rezistenci k těmto antibiotikům (33–65 %). Rezistence druhu *Staphylococcus aureus* k oxacilinu se pohybuje v rozmezí 3–7 %. *Pseudomonas aeruginosa* se vyznačovala rezistencí alespoň k jednomu z následujících antibiotik – piperacilinu/tazobaktamu, ceftazidimu, cefepimu, meropenemu, ciprofloxacinu a gentamicinu v rozmezí 3–46 %.

Závěr: Znalost prevalence původců bakteriemií a jejich profilů rezistence je důležitá pro iniciační antibiotickou terapii v případě probíhající infekce. Je vhodné epidemiologické přehledy tohoto typu pravidelně provádět a poskytovat klinickým lékařům jako součást „antibiotic stewardship“.

Klíčová slova: hemokultura, antibiotic stewardship, bakteriémie, rezistence

SUMMARY

Htoutou Sedláková M., Fišerová K., Kolář M.: **Bacteremia pathogens in the University Hospital Olomouc**

Objectives: To provide an overview of the most common bacterial species isolated from blood cultures in the University Hospital Olomouc in the years 2015–2019 and their antibiotic resistance patterns.

Material and Methods: The data were obtained from the laboratory information management system ENVIS LIMS. The results were analyzed retrospectively for the period from January 1, 2015 to December 31, 2019. Among positive blood cultures, the prevalence of bacterial species was assessed and the most frequent species were evaluated for resistance to selected antibiotics. Each sample was processed using standard microbiology methods with the MALDI-TOF MS system. Susceptibility to antibiotics was tested with the microdilution method according to the EUCAST recommendations.

Results: Over the study period, a total of 3 400 isolates from blood cultures were included. Coagulase-negative staphylococci were the most prevalent (37 %), followed by *Escherichia coli* (16 %), *Klebsiella pneumoniae* (9 %), *Staphylococcus aureus* (7 %), *Streptococcus* spp. (5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (4 %), *Enterobacter cloacae* (2 %), *Enterococcus faecalis* (2 %) and *Enterococcus faecium* (2 %). Resistance of *E. coli* to 3rd generation cephalosporins, piperacillin/tazobactam, gentamicin and fluoroquinolones ranged from 7 % to 33 %. A high percentage of *Klebsiella pneumoniae* strains (33 %–65 %) was resistant to the above antibiotics. The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* reached 3 %–7 %. *Pseudomonas aeruginosa* exhibited resistance to piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, meropenem, ciprofloxacin and gentamicin ranging from 3 % to 46 %.

Conclusion: Knowing the prevalence of bacterial species from blood cultures and their antimicrobial resistance patterns is important for empirical antibiotic therapy in case of an existing infection. It is advisable to conduct such epidemiological studies as part of antibiotic stewardship.

Keywords: blood culture, antibiotic stewardship, bacteremia, resistance

Klin mikrobiol inf lék 2020;26(1):4–11

Adresa: MUDr. Miroslava Htoutou Sedláková, Ústav mikrobiologie FNOL, I. P. Pavlova 6, 779 00, Olomouc, Česká republika, e-mail: Miroslava.HtoutouSedlakova@fnol.cz

Došlo do redakce: 26. 3. 2020

Přijato k tisku: 9. 4. 2020

Úvod

Průkaz původce v hemokultuře je jedna z nejdůležitějších metod v diagnostice bakteriálních infekcí. Znalost etiologického agens a jeho citlivosti k antibiotikům, popř. fenotypů rezistence, dovoluje cílenou antibakteriální léčbu, která v mnoha případech vede ke zlepšení prognózy nemocných, snížení letality, zkrácení doby hospitalizace a snížení ekonomických nákladů léčby [1–3]. Vzhledem k tomu, že mikrobiologická diagnostika je závislá na kultivaci bakterií a trvá do stanovení výsledků citlivosti k antibiotikům minimálně 48 hodin, je velmi důležitá znalost nejčastějších etiologických agens v dané nemocnici, případně na dané klinice, včetně úrovně rezistence k antibiotikům. Pak je možné zahájit včasnou iniciační antibioterapii s vyšší pravděpodobností účinku [4].

Pro zrychlení mikrobiologické diagnostiky byly vyvinuty nové metody přímé identifikace mikroorganismů z hemokultur pomocí systému MALDI-TOF MS [5]. Na našem pracovišti byla zavedena tato metoda do rutinní praxe. Přínos této metody spočívá v tom, že izolát je identifikován v den označení pozitivita hemokultivační lahvičky v automatizovaném hemokultivačním přístroji, tj. o 24 hodin dříve, než tomu bylo doposud. Je velký rozdíl, zda se provede zhodnocení klinického stavu a případná změna antibiotické terapie na základě „pouhé“ mikroskopie (např. gramnegativní tyčky), nebo přímé identifikace. V prvním případě je nutné zvažovat stafylokoky, enterobakterie a nefermentující gramnegativní bakterie, především *Pseudomonas aeruginosa*, nemluvě o dalších méně četných etiologických agens. Ve druhém případě je jasné, o jaké species se jedná, a lze použít znalost jeho primární a současně sekundární rezistence v dané nemocnici/na konkrétním oddělení v případě probíhající bakteriální infekce.

Dalším významným krokem je nová metoda publikovaná Evropskou komisí pro testování bakteriální citlivosti k antibiotikům (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST). Jedná se o rychlé testování přímo z hemokultivačních lahviček pod zkratkou RAST (Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing) [6]. Je to klasická disková difuzní metoda, která se odečítá za 4, 6 a 8 hodin, tj. v tentýž den, kdy je hemokultivační lahvička ozna-

čena za pozitivní. Pro daný bakteriální druh a konkrétní antibiotikum jsou stanoveny hraniční hodnoty inhibičních zón po 4, 6 a 8 hodinách (s dobou odečítání se mění) a podle toho lze interpretovat daný kmen jako citlivý, nebo rezistentní (popř. „zóna nejistoty“). Tímto je možné v kombinaci s přímou identifikací pomocí MALDI-TOF MS zkrátit mikrobiologické vyšetření hemokultur o dva dny. K současnému datu je RAST metoda vypracována pouze pro 8 významných bakteriálních druhů (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* a *Streptococcus pneumoniae*) a vybraná antibiotika, nicméně jsou to právě agens, která se v hemokulturách vyskytují nejčastěji.

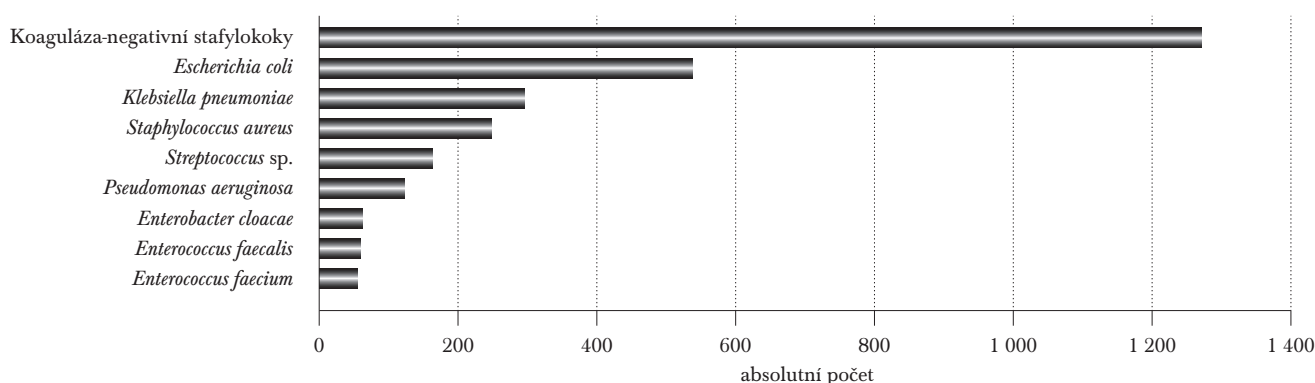
Ať už je zrychlení mikrobiologického vyšetření pozitivních hemokultivačních lahviček jakkoli výrazné, stále je problémem čas nutný pro detekci, který se v závislosti na etiologickém agens pohybuje řádově v hodinách až dnech. Lze konstatovat, že klinicky významné fakultativně anaerobní bakterie vykazují čas do pozitivita v hodinách (cca do 24 hodin). Toto je pořád čas, o který nelze mikrobiologickou diagnostiku původců bakteriémie zkrátit, a kvůli kterému stále platí, že znalost prevalence jednotlivých druhů izolovaných z hemokultur a jejich profilů rezistence hraje důležitou roli v terapii bakteriálních infekcí.

Tento článek přináší přehled nejčastějších bakteriálních druhů izolovaných z hemokultur ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL) v letech 2015–2019 a jejich profil rezistence k antibiotikům.

Materiál a metody

Data byla získána z laboratorního informačního systému ENVIS LIMS. Za období 1. 1. 2015 až 31. 12. 2019 byly retrospektivně hodnoceny výsledky hemokultivací ve FNOL. Z pozitivních hemokultur byla zjištěna četnost bakteriálních původců a analyzována rezistence k vybraným antibiotikům. Výběr kmenů do studie byl realizován tak, že od jednoho pacienta byl zařazen vždy jen jeden kmen daného druhu, který byl izolován z hemokultury jako první v časovém intervalu 90 dní. K identifikaci byly použity standardní

Graf 1
Absolutní počet nejčastějších bakteriálních druhů izolovaných z hemokultur ve FNOL v letech 2015–2019



Tabulka 1
Rezistence k vybraným antibiotikům u nejčastěji izolovaných bakteriálních druhů z hemokultur ve FNOL v letech 2015–2019

<i>Klebsiella pneumoniae</i> (296 izolátů)											
Antibiotikum	2015	2016	2017	2018	2019	Antibiotikum	2015	2016	2017	2018	2019
AMI	0 %	0 %	1 %	4 %	0 %	AMI	9 %	4 %	5 %	4 %	3 %
AMS	26 %	26 %	29 %	31 %	33 %	AMS	65 %	61 %	64 %	44 %	57 %
CIP	11 %	20 %	29 %	33 %	27 %	CIP	61 %	63 %	52 %	40 %	53 %
COL	0 %	0 %	0 %	2 %	0 %	COL	3 %	0 %	2 %	2 %	5 %
CPM	12 %	11 %	13 %	17 %	13 %	CPM	60 %	55 %	53 %	42 %	50 %
CTZ	15 %	11 %	14 %	17 %	17 %	CTZ	59 %	55 %	53 %	40 %	48 %
GEN	7 %	11 %	7 %	11 %	11 %	GEN	59 %	53 %	53 %	33 %	48 %
MER	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	MER	0 %	0 %	0 %	2 %	3 %
PPT	17 %	12 %	17 %	19 %	21 %	PPT	61 %	57 %	59 %	42 %	52 %
TIG	1 %	0 %	0 %	9 %	2 %	TIG	13 %	6 %	6 %	21 %	7 %

<i>Staphylococcus aureus</i> (250 izolátů)											
Antibiotikum	2015	2016	2017	2018	2019	Antibiotikum	2015	2016	2017	2018	2019
CIP	7 %	5 %	12 %	7 %	10 %	AMI	14 %	5 %	4 %	5 %	19 %
CLI	16 %	14 %	12 %	21 %	25 %	CIP	36 %	32 %	22 %	18 %	23 %
COT	0 %	0 %	0 %	2 %	0 %	COL	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
ERY	16 %	16 %	12 %	19 %	27 %	CPM	46 %	36 %	15 %	14 %	3 %
GEN	7 %	4 %	2 %	7 %	10 %	CTZ	41 %	14 %	15 %	14 %	7 %
OXA	5 %	5 %	7 %	3 %	6 %	GEN	36 %	27 %	19 %	14 %	19 %
TEI	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	MER	46 %	32 %	26 %	27 %	29 %
VAN	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	PPT	41 %	27 %	11 %	18 %	16 %

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (123 izolátů)											
Antibiotikum	2015	2016	2017	2018	2019	Antibiotikum	2015	2016	2017	2018	2019
CIP	7 %	5 %	12 %	7 %	10 %	AMI	14 %	5 %	4 %	5 %	19 %
CLI	16 %	14 %	12 %	21 %	25 %	CIP	36 %	32 %	22 %	18 %	23 %
COT	0 %	0 %	0 %	2 %	0 %	COL	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
ERY	16 %	16 %	12 %	19 %	27 %	CPM	46 %	36 %	15 %	14 %	3 %
GEN	7 %	4 %	2 %	7 %	10 %	CTZ	41 %	14 %	15 %	14 %	7 %
OXA	5 %	5 %	7 %	3 %	6 %	GEN	36 %	27 %	19 %	14 %	19 %
TEI	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	MER	46 %	32 %	26 %	27 %	29 %
VAN	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	PPT	41 %	27 %	11 %	18 %	16 %

Legenda:

AMI – amikacin, AMS – ampicilin/sulbaktam, CIP – ciprofloxacín, COL – kolistin, CPM – cefepim, CTZ – ceftazidim, GEN – gentamicin, MER – meropenem, PPT – piperacilin/tazobaktam, TIG – tigecyklin, CLI – klindamycin, COT – kotrimoxazol, ERY – erytromycin, OXA – oxacilin, TEI – teikoplanin, VAN – vankomycin

mikrobiologické postupy za pomoci systému MALDI-TOF MS (Biotyper Microflex, Bruker Daltonics). Citlivost k antibiotikům byla stanovena standardní diluční mikrometodou podle kritérií EUCAST [7]. Referenční kmeny *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 a *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 byly použity k protokolované kontrole kvality. Produkce širokospektrých beta-laktamáz typu ESBL, AmpC a karbapenemáz byla detekována příslušnými fenotypovými testy [8]. Pozitivní fenotypové výsledky byly ověřeny pomocí PCR detekující geny specifické pro daný typ beta-laktamázy. U všech kmenů *Staphylococcus aureus* byla testována rezistence k methicillinu pomocí selektivně diagnostické chromogenní půdy (Colorex/ TM/MRSA, TRIOS, s. r. o.) a pomocí imunochromatografického testu na průkaz PBP2a (PBP2a SA Culture Colony Test, Alere™). Případný pozitivní výsledek byl potvrzen průkazem *mecA* genu. V případě vankomycin-rezistentních enterokoků byla rezistence rovněž potvrzena průkazem příslušných genů (*vanA* a *vanB*).

Výsledky

Zkoumaný soubor, tj. izoláty z hemokultur ve FNOL za období 5 let, zahrnoval 3 400 kmenů. Graf 1 ukazuje zastoupení nejčastějších bakteriálních druhů. Na prvním místě se jedná o koaguláza-negativní stafylokoky, které reprezentovaly 37 % z celkového počtu. Nejčastěji (93 %) se jednalo o druhy *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* a *Staphylococcus haemolyticus*. Dále se umístily *Escherichia coli* (16 %), *Klebsiella pneumoniae* (9 %), *Staphylococcus aureus* (7 %), streptokoky (různé druhy alfa-, beta- i gama-hemolytických streptokoků; 5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (4 %), *Enterobacter cloacae* (2 %), *Enterococcus faecalis* (2 %) a *Enterococcus faecium* (2 %). Tyto uvedené druhy činí v součtu 84 % etiologických agens z hemokultur.

Tabulka 1 ukazuje rezistenci nejčastěji izolovaných bakteriálních druhů (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) k vybraným antibiotikům. Z výsledků vyplývá, že *Escherichia coli* je relativně málo rezistentní k cefalosporinům 3. generace, piperacilinu s tazobaktamem, gentamicinu a fluorochinolonom (7–33 %). *Klebsiella pneumoniae* naproti tomu vykazuje vyšší rezistenci k těmto antibiotikům (33–65 %). Je zřejmé, že podíl producentů širokospektrých beta-laktamáz, především ESBL, se u tohoto species pohybuje mezi 50 až 60 %. Amikacin, kolistin, meropenem jsou antibiotika, která jsou u těchto dvou species stále dobře účinná (rezistence dosahovala maximálně 9 %). U druhu *Staphylococcus aureus* je rezistence k oxacilinu (fenotyp MRSA) od 3 do 7 % a nebyl zachycen žádný kmen, který by byl rezistentní k vankomycinu a/nebo teikoplaninu. Rovněž ke kotrimoxazolu si toto species ponechává velice dobrou citlivost. Gentamicin a ciprofloxacin jsou antibiotika, která jsou účinná ve více než 88 %. *Pseudomonas aeruginosa* se vyznačuje rezistencí alespoň k jednomu z vybraných antibiotik (piperacilin/tazobaktam, ceftazidim, cefepim, meropenem, ciprofloxacin a gentamicin) v rozmezí 3–46 %, přičemž v průběhu sledovaných pěti let byla popsána klesající tendence. Rezistence koaguláza-negativních stafylokoků k antibiotikům z důvo-

Tabulka 2
Procentuální zastoupení bakteriálních druhů v hemokulturách podle věku pacientů

Věková kategorie (roky)	0	1–10	11–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–90	91–100
Celkový počet pozitivních hemokultur	164	119	65	98	145	267	544	895	710	331	62
Koaguláza-negativní stafylokoky	56 %	42 %	51 %	35 %	42 %	43 %	44 %	36 %	31 %	20 %	34 %
<i>Escherichia coli</i>	11 %	3 %	3 %	3 %	7 %	14 %	10 %	16 %	19 %	33 %	31 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 %	7 %	2 %	1 %	5 %	7 %	11 %	9 %	10 %	11 %	9 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 %	2 %	5 %	4 %	10 %	7 %	8 %	7 %	7 %	9 %	3 %
Streptokoky	5 %	16 %	6 %	6 %	6 %	7 %	3 %	4 %	5 %	3 %	5 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 %	6 %	5 %	3 %	6 %	3 %	4 %	3 %	3 %	5 %	5 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 %	1 %	2 %	1 %	0 %	3 %	1 %	2 %	2 %	2 %	0 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 %	1 %	2 %	1 %	2 %	1 %	2 %	2 %	3 %	1 %	0 %
<i>Enterococcus faecium</i>	0 %	1 %	2 %	1 %	1 %	3 %	2 %	2 %	1 %	1 %	0 %
Ostatní	7 %	23 %	25 %	45 %	21 %	12 %	15 %	18 %	20 %	15 %	14 %

du různorodého druhového složení této skupiny a jejich nejasné role v etiologii infekcí nebyla hodnocena.

Při porovnání rozložení původců bakteriemií podle věkových kategorií (tabulka 2) lze vidět výraznější zastoupení streptokoků u skupiny malých dětí (od 1 roku do 10 let). Rovněž u skupiny seniorů (starších 80 let) dochází k posunu a nejpočetnějším druhem izolovaným z hemokultur je *Escherichia coli*. Z údajů rovněž vyplývá, že téměř dvě třetiny hemokultur (63 %) bylo odebráno pacientům ve věku 51–80 let, což lze předpokládat vzhledem k vyšší morbiditě v této věkové skupině.

Z tabulky 3 je patrné, že zastoupení bakteriálních druhů v hemokulturách se na jednotlivých klinikách a odděleních FNOL liší. Například na 3. interní klinice a Oddělení urgentního příjmu je nejčastějším etiologickým agens v hemokulturách *Escherichia coli*, nikoli koaguláza-negativní stafylokoky, jak je tomu na dalších klinikách. Na KARIM a IPCHO je druhým nejčastějším agens *Klebsiella pneumoniae*, nikoli *Escherichia coli*, a na dětské klinice jsou na druhém místě dokonce streptokoky. Na novorozeneckém oddělení se musí více počítat s druhem *Staphylococcus aureus* a na oddělení urgentního příjmu je rovněž větší zastoupení kmenů *Staphylococcus aureus* a streptokoků.

Tabulka 4 uvádí prevalenci jednotlivých bakteriálních druhů vzhledem k diagnóze. Data potvrzují obecné předpoklady, že u nemocí močové soustavy je nejčastějším druhem izolovaným z hemokultur *Escherichia coli*, zatímco u kožních chorob je etiologická role enterobakterií menší a dominují především grampozitivní koky. Třetina hemokultur byla odebrána v souvislosti s novotvay.

Diskuze

Tato práce plynule navazuje na studii Koláře a Štrbové z roku 2015, která posuzovala četnost bakteriálních druhů z hemokultur ve FNOL v letech 2007–2014. Procentuální výsledky se většinou shodují, výraznější rozdíl je vidět u druhu *Escherichia coli* s nárůstem o 6 procentních bodů. Naproti tomu u enterokoků a druhu *Pseudomonas aeruginosa* došlo k poklesu na polovinu (z 8, resp. 7 %, na 4 % v naší studii). Lze tedy dokumentovat, že v posledních pěti letech došlo ke změně rozložení izolovaných bakteriálních specií z hemokultur snížením podílu enterokoků a pseudomonád ve prospěch *Escherichia coli* [9].

Nejčastěji izolovanými bakteriemi z hemokultur jsou koaguláza-negativní stafylokoky, což potvrzují i další studie [10–13]. V případě těchto bakterií je ovšem otázkou jejich etiologická role jakožto původců infekcí. Ačkoli se jedná o komenzály kůže, které mnohdy mohou být kontaminantou hemokultury, může se jednat zároveň o významné patogeny nozokomiálních infekcí, především katetrových sepsí a infekcí asociovaných s chirurgickými implantáty [14,15]. Posoudit podíl kontaminací a přechodných bakteriemií na celkovém počtu pozitivních hemokultur je však značně obtížné. Studie zabývající se tímto tématem předkládají, že v 65–78 % jsou koaguláza-negativní stafylokoky pouhou kontaminací [16–19].

Kreidl et al. izolovali mikroorganismy z hemokultur v terciálních tyrolských nemocnicích v roce 2015 a z celkového počtu 9 292 pozitivních vzorků tvořilo téměř 80 % následujících šest bakteriálních specií: koaguláza-negativní stafylokoky (41 %), *Escherichia coli* (13 %), *Staphylococcus*

Tabulka 3
Procentuální zastoupení bakteriálních druhů v hemokulturách na vybraných klinikách a odděleních FNOL

Klinika FNOL	3. IK	1. CHIR	KARIM	IPCHO	URGENT	NOVO	DK	HOK
Celkový počet pozitivních hemokultur	353	209	250	269	218	137	189	665
Koaguláza-negativní stafylokoky	23 %	37 %	54 %	45 %	23 %	58 %	45 %	52 %
<i>Escherichia coli</i>	31 %	12 %	4 %	9 %	26 %	12 %	3 %	10 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 %	12 %	9 %	11 %	5 %	6 %	5 %	7 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 %	10 %	3 %	3 %	9 %	10 %	3 %	5 %
Streptokoky	4 %	1 %	2 %	2 %	14 %	3 %	14 %	4 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 %	3 %	2 %	3 %	2 %	0 %	5 %	6 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 %	3 %	1 %	2 %	1 %	2 %	2 %	2 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 %	1 %	1 %	3 %	1 %	3 %	1 %	1 %
<i>Enterococcus faecium</i>	1 %	1 %	5 %	2 %	0 %	0 %	1 %	2 %
Ostatní	14 %	19 %	20 %	20 %	19 %	7 %	22 %	11 %

Legenda: FNOL – Fakultní nemocnice Olomouc, 3. IK – 3. interní klinika, 1. CHIR – 1. chirurgická klinika, KARIM – Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, IPCHO – Oddělení intenzivní péče chirurgických oborů, URGENT – Oddělení urgentního příjmu, NOVO – Novorozenecké oddělení, DK – Dětská klinika, HOK – Hemato-onkologická klinika

aureus (7 %), enterokoky (6 %), *Klebsiella* sp. (5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (3 %), *Enterobacter* sp. (2 %) a streptokoky (2 %) [12]. V americké studii z roku 2004 byly nejčastěji izolované bakterie z hemokultur koaguláza-negativní stafylokoky (42 %), *Staphylococcus aureus* (17 %), *Enterococcus faecalis* (8 %), *Escherichia coli* (7 %), *Klebsiella pneumoniae* (4 %) a *Enterococcus faecium* (4 %). Tyto druhy tvořily více než 80 % izolátů [13]. V anglické studii Wilsona et al., ve které se analyzovaly výsledky hemokultivací ze 167 nemocničních laboratoří v Anglii za rok 2008 (celkem 97 195 patogenů), vychází podíl původců bakteriemií takto: *Escherichia coli* 23 %, koaguláza-negativní stafylokoky 17 %, *Staphylococcus aureus* 12 %, enterokoky 6 %, *Klebsiella* sp. 6 %, *Streptococcus pneumoniae* 5 %, *Pseudomonas* sp. 4 % a další bakteriální druhy s prevalencí pod 3 % (*Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Streptococcus agalactiae*, *Bacteroides* sp., *Streptococcus mitis*) [20].

Z uvedených studií i výsledků předložené práce je tedy zřejmé, že cca 80 % původců bakteriemií spadá do 6–12 bakteriálních species (v naší práci 9 nejčastějších species tvoří 84 %). Prevalence daných bakteriálních druhů se liší v závislosti na čase i geografické oblasti. Studie v rámci SENTRY programu uvádí významné rozdíly mezi Evropou a USA. V mnoha evropských zemích je *Escherichia coli* často hlášena jako nejčastější patogenní původce bakteriemií a *Staphylococcus aureus* na druhém místě, zatímco v USA je tomu naopak (*Staphylococcus aureus* je zodpovědný za více než 25 % epizod) [21].

Informace, že ve FNOL se v 84 % jedná o jedno z devíti výše uvedených species, by mohla být nápomocná pro rozhodování o iniciální terapii. Na druhou stranu to znamená, že téměř jedna pětina izolátů z hemokultur připadá na méně až vzácně se vyskytující bakteriální druh (s incidencí pod 10 za rok při průměrném počtu 680 pozitivních hemokultur ročně). Nehledě na to, že i v případě uvedených 84 % pacientů s izolátem, které spadá do vyjmenovaných devíti species, může být nasazení iniciální antibiotické léčby problematické, protože spektrum bakteriálních druhů je velmi široké od gram pozitivních koků po gramnegativní tyčky,

Tabulka 4
Procentuální zastoupení bakteriálních druhů v hemokulturách podle diagnózy

Skupina diagnóz	Nemoci krve a krvetvorných orgánů, poruchy imunity	Někt. stavy vzniklé v perinatálním období	Nemoci dýchací soustavy	Nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek	Nemoci kůže a podkožního vaziva	Nemoci močové a pohlavní soustavy	Nemoci nervové soustavy	Nemoci oběhové soustavy	Nemoci trávicí soustavy	Novotvary
Celkový počet pozitivních hemokultur	37	121	238	46	20	178	39	407	380	1 145
Koaguláza-negativní stafylokoky	54 %	61 %	50 %	22 %	25 %	17 %	39 %	40 %	29 %	43 %
<i>Escherichia coli</i>	5 %	13 %	8 %	17 %	5 %	42 %	8 %	14 %	20 %	13 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 %	7 %	11 %	11 %	0 %	13 %	13 %	6 %	12 %	9 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 %	11 %	3 %	20 %	15 %	5 %	5 %	9 %	5 %	6 %
Streptokoky	0 %	2 %	5 %	7 %	20 %	2 %	5 %	6 %	2 %	4 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 %	0 %	3 %	2 %	5 %	3 %	3 %	3 %	3 %	5 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 %	2 %	0 %	2 %	0 %	2 %	0 %	1 %	3 %	2 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 %	1 %	2 %	0 %	5 %	1 %	3 %	2 %	3 %	1 %
<i>Enterococcus faecium</i>	0 %	0 %	4 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	2 %	2 %
Ostatní	19 %	4 %	14 %	17 %	25 %	14 %	26 %	18 %	22 %	16 %

Tabulka 5

Srovnání rezistence vybraných bakteriálních druhů z hemokultur ve FNOL s údaji z EARS-Net za rok 2018

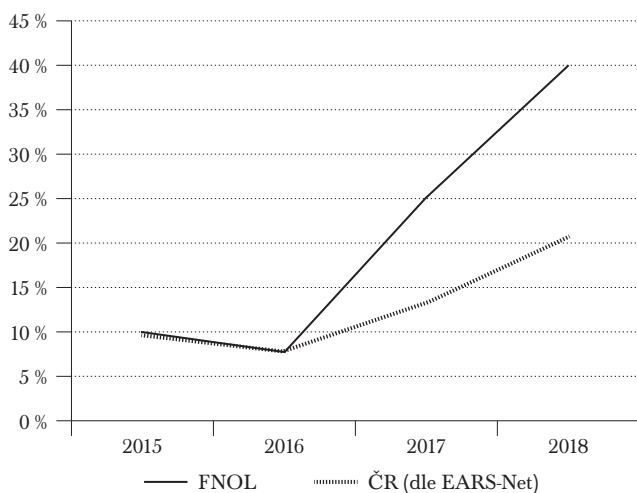
<i>Escherichia coli</i>	EARS-Net	FNOL
FQ (CIP)	24 %	33 %
CEF 3.G (CTZ)	15 %	17 %
AMG (GEN)	10 %	11 %
CARB (MER)	0 %	0 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	EARS-Net	FNOL
FQ (CIP)	47 %	40 %
CEF 3.G (CTZ)	50 %	40 %
AMG (GEN)	49 %	33 %
CARB (MER)	0 %	2 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	EARS-Net	FNOL
PPT	23 %	18 %
FQ (CIP)	33 %	18 %
CEF 3.G (CTZ)	20 %	14 %
AMG (GEN)	19 %	14 %
CARB (MER)	18 %	27 %
<i>Enterococcus faecium</i>	EARS-Net	FNOL
VAN	21 %	40 %

Legenda:

FQ – fluorochinolony, CEF 3.G – cefalosporiny 3. generace, AMG – aminoglykosidy, CARB – karbapenemy

Graf 2

Nárůst prevalence vankomycin-rezistenčních kmenů *Enterococcus faecium* ve FNOL a v ČR (podle EARS-Net)



včetně pseudomonád, tedy spektrum primárních i sekundárních rezistencí je velmi široké a těžko odhadnutelné. Pomoci by mohla detailnější analýza údajů podle věkových skupin, nemocničních oddělení, klinických diagnóz a profilů rezistence nejčastějších species k antibiotikům, jak bylo provedeno v naší studii. Podle informací získaných z těchto epidemiologických přehledů pak může být iniciální terapie více individualizována (podle věku pacienta, na kterém oddělení je hospitalizován, jakou má klinickou diagnózu, včetně dalších konkrétních údajů, jako jsou délka hospitalizace, výsledky předchozích mikrobiologických vyšetření, předchozí antibiotická léčba apod.). Pro ošetřujícího lékaře znalost těchto dat znamená usnadnění rozhodovacího procesu, které antibiotikum pro iniciální terapii zvolit tak, aby pravděpodobnost úspěchu léčby byla co nejvyšší.

Wilson et al. popsal rozvrstvení původců bakteriemií podle věku stejně jako naše studie. V souladu s našimi výsledky se více než polovina bakteriemií objevila u osob starších 65 let, cca třetina u starších 75 let a méně než 10 % u dětí. V rozložení patogenů podle věku je v anglické populaci větší prevalence *Escherichia coli*, která je na prvním místě u osob starších 45 let [20]. V naší studii je to až u osob starších 80 let. U anglických dětí do 1 roku je ve 13 % původcem bakteriémie *Streptococcus agalactiae*. Ve FNOL je prevalence všech druhů streptokoků u dětí do 1 roku pouze 5 %. Je to zřejmě dáno dobrým “managementem screeningu“ těhotných žen na streptokoky skupiny B a velmi dobrou perinatální péčí.

Práce Koláře a Štrbové rovněž hodnotila rezistenci u nejčastějších druhů izolovaných z hemokultur ve FNOL v letech 2007–2014. Jedná se tedy o jedinečnou příležitost srovnání dlouhodobého trendu rezistence u této definované skupiny izolátů v průběhu 13 let. U *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* je rezistence k antibiotikům relativně stálá (drobné výchyly jsou způsobeny chybou malých čísel), jen k amikacinu jsou tato species v posledních pěti letech citlivější. Rezistence druhu *Staphylococcus aureus* je rovněž stacionární, kromě klindamycinu, ke kterému rezistence vzrostla. Zajímavé je srovnání trendu rezistence u druhu *Pseudomonas aeruginosa*. Zatímco Kolář a Štrbová hlásí v letech 2007–2014 nezadržitelný nárůst rezistence tohoto species k piperacilinu s tazobaktamem (15–47 %), ceftazidimu (27–37 %), meropenemu (37–55 %), gentamicinu (22–42 %) i ciprofloxacinu (44–55 %), naše studie u zmínovaných antibiotik prokazuje v posledních pěti letech pokles rezistence [9].

Data o bakteriálních kmenech izolovaných z hemokultur a jejich rezistenci k antibiotikům shromažďuje i EARS-Net [22]. Z této databáze lze získat údaje za celou Českou republiku, stejně tak i data ostatních evropských států. Tabulka 5 srovnává naše data s celorepublikovým průměrem, získaným ze systému EARS-Net za rok 2018 (t. č. poslední rok, za který jsou údaje v evropské databázi zpracovány a zveřejněny). Přesto se najdou výraznější rozdíly, a to pro rezistenci u druhu *Klebsiella pneumoniae* k cefalosporinům 3. generace (ve FNOL o 10 procentních bodů menší) a ke gentamicinu (ve FNOL o 16 procentních bodů menší). Rovněž u druhu *Pseudomonas aeruginosa* je rezistence k ciprofloxacinu o 15 procentních bodů ve FNOL menší, než udává EARS-Net pro celou Českou republiku. Na kmenech

Enterococcus faecium rezistentních k vankomycinu je naopak vidět, že tento druh je pro FNOL problémem (téměř o 20 procentních bodů více než celorepublikový průměr). Graf 2 srovnává vývoj prevalence vankomycin-rezistentních kmenů *Enterococcus faecium* v naší nemocnici a v EARS-Net a lze vidět, že křivky mají podobný tvar (i v ostatních regionech republiky dochází evidentně k nárůstu), nicméně ve FNOL roste prevalence tohoto fenotypu za poslední dva roky dvakrát rychleji. Bude velmi zajímavé podívat se na problematiku vankomycin-rezistentních enterokoků ve FNOL za posledních pět let podrobněji v další práci.

Závěr

Předložená epidemiologická studie mapuje četnost bakteriálních druhů z hemokultur ve FNOL a v případě těch nejčastějších jejich sekundární rezistenci k antibiotikům. Znalost těchto údajů je důležitá nejen pro správné rozhodnutí v iniciační antibiotické terapii u pacientů s infekcí, ale i pro vývoj a zavádění nových rychlých laboratorních metod pro diagnostiku a stanovení rezistence k antibakteriálním přípravkům. Lze jen doporučit mikrobiologickým laboratorům, aby takové epidemiologické přehledy prováděly, publikovaly a klinickým lékařům poskytovaly jako součást „antibiotic stewardship“.

Podpořeno grantem IGA_LF_2020_021.

Poděkování MUDr. et Mgr. Kateřině Bogdanové, Ph.D. a MUDr. Ivě Vágnerové, Ph.D., které přispěly do tohoto článku informacemi o nových metodách identifikace a testování citlivostí přímo z hemokultur a tyto metody zavedly na Ústavu mikrobiologie FNOL do praxe.

Literatura

- Pai H, Kang CI, Byeon JH, et al. Epidemiology and clinical features of bloodstream infections caused by AmpC-type-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3720–3728.
- Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1987–1994.
- Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, et al. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:257–262.
- Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136(5):1237–1248.
- Ferreira L, Sánchez-Juanes F, Muñoz-Bellido JL, González-Buitrago JM. Rapid method for direct identification of bacteria in urine and blood culture samples by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: intact cell vs. extraction method. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(7):1007–1012.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Methodology – EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) directly from positive blood culture bottles. Version 1.1. May 2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/RAST/EUCAST_RAST_methodology_v1.1_Final.pdf
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015 Jan – version 9.0, 2019 Jan. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
- Htoutou-Sedlakova M, Hanulik V, Chroma M, et al. Phenotypic detection of broad-spectrum beta-lactamases in microbiological practice. *Med Sci Monit*. 2011;17:BR147–152.
- Kolář M, Štrbová P. Vývoj rezistence invazivních bakterií v souvislosti se spotřebou antibiotik. *Klin Farmakol Farm*. 2015;29(2):49–52.
- Hall KK, Lyman JA. Updated Review of Blood Culture Contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:788–802.
- El Houssaini Z, Harrar N, Zerouali K, Belabbes H, Elmdaghri N. Prevalence of coagulase-negative staphylococci in blood cultures at the Ibn-Rochd University Hospital in Casablanca. *The Pan African Medical Journal*. 2019;33:193. available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/33/193/full/>
- Kreidl P, Kirchner T, Fille M, et al. Antibiotic resistance of blood cultures in regional and tertiary hospital settings of Tyrol, Austria (2006–2015): Impacts & trends. *PLoS ONE*. 2019;14(10):e0223467.
- Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2004;10:3–7.
- Nosocomial Infection National Surveillance Service Surveillance of hospital acquired bacteraemia in English hospitals, Health Protection Agency (1997–2002) Available at: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947379958,
- Thylefors JD, Harbarth S, Pittet D. Increasing bacteraemia due to coagulase negative staphylococci: fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:581–589.
- Shailpreet KS, Malhotra S, Devi P, Tuli AK. Significance of coagulase negative *Staphylococcus* from blood cultures: persisting problems and partial progress in resource constrained settings. *Iran J Microbiol*. 2016;8:366–371.
- Bodonaik NC, Moonah S. Coagulase negative staphylococci from blood cultures: contaminants or pathogens? *West Indian Med J*. 2006;55:174–82.
- Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:559–566.
- Elzi L, Babouee B, Vögeli N, et al. How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E355–E361.
- Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004–2008. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:451–458.
- Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50:59–69.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>.

Naše zkušenosti s *Actinomyces urogenitalis* v humánním klinickém materiálu

P. JEŽEK¹, R. ŠAFRÁNKOVÁ², L. MALIŠOVÁ³

¹Oblastní nemocnice Příbram, a. s., Odd. klinické mikrobiologie a parazitologie;

²Státní zdravotní ústav, Česká národní sbírka typových kultur, Praha;

³Státní zdravotní ústav, Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Praha

SOUHRN

Ježek P., Šafránková R., Mališová L.: **Naše zkušenosti s *Actinomyces urogenitalis* v humánním klinickém materiálu**

Actinomyces urogenitalis je spojována nejčastěji s urogenitálním aparátem člověka a většinou pouze jako rezidentní flóra. V extra-urogenitálních lokalizacích je izolována jen velmi sporadicky.

V článku jsou stručně popsány dvě kazuistiky extraurogenitálních infekcí člověka a zkušenosti s mikrobiologickou diagnostikou této aktinomycety. Vyšetření citlivosti k antibiotikům je zaměřeno zejména na rezistenci k linkosamidům a fluorochinolonům, včetně uvedení metody testování. V článku jsou také uvedeny dosud známé případy extraurogenitálních infekcí jinde ve světě.

Publikace přispívá k rozšíření znalostí o výskytu, diagnostice a citlivosti k antibiotikům, především u dosud vzácně popisovaných extra-urogenitálních infekcí, vyvolaných tímto druhem aktinomycety. Přesná druhová diagnostika mikroorganismů je v rutinní laboratoři významná pro stanovení etiologického významu mikroorganismu a pro přesnější případné nastavení empirické antibiotické terapie.

Klíčová slova: *Actinomyces urogenitalis*, extraurogenitální infekce, citlivost k antibiotikům, mikrobiologická diagnostika

SUMMARY

Ježek P., Šafránková R., Mališová L.: **Our experiences with *Actinomyces urogenitalis* in human clinical samples**

Actinomyces urogenitalis is most commonly associated with the human genitourinary system, often only as the resident flora. Outside the genitourinary tract, *A. urogenitalis* is isolated rather sporadically.

Presented are two brief case reports of human infections outside the genitourinary tract as well as experiences with microbiological identification of this actinomycete. Antibiotic susceptibility testing of actinomycetes is focused especially on their resistance to lincosamides and fluoroquinolones. The etiological relationship with the patients' clinical problems was not investigated. Previously reported cases of infections outside the genitourinary tract are also mentioned in the article.

The article may aid in expanding the knowledge of the occurrence, diagnosis and susceptibility of *A. urogenitalis* to antibiotics, particularly in rarely reported extra-genitourinary infections caused by this species. Accurate species identification in routine laboratory practice is important both for determination of the etiological role of the microorganism and for more precise selection of empirical antibiotic therapy.

Keywords: *Actinomyces urogenitalis*, extra-genitourinary infections, antibiotic susceptibility, microbiological identification

Klin mikrobiol inf lék 2020;26(1):12–17

Adresa: MVDr. Petr Ježek, Oblastní nemocnice Příbram, a. s., Odd. klinické mikrobiologie a parazitologie, Gen. R. Tesaříka 80, 261 01 Příbram 1, e-mail: petr.jezek@on.cz

Došlo do redakce: 27. 2. 2020

Přijato k tisku: 20. 4. 2020

Úvod

Do rodu *Actinomyces* patří poměrně heterogenní skupina Gram-pozitivních pleomorfních mikroorganismů. Vsměs jsou anaerobní nebo mikroaerofilní, ale některé druhy však lze vykultivovat i aerobně. Jsou to filamentózní nebo difteroidní a v některých případech až kokoidní tyčky s tendencí

k větvení. Netvoří spóry, jsou neacidorezistentní a nepohyblivé. Spolu s rody *Actinobaculum*, *Actinotignum*, *Arcanobacterium*, *Mobiluncus* a *Varibaculum* tvoří čeleď *Actinomycetaceae* [1].

Samotný rod *Actinomyces* zaznamenal v posledních letech značné změny, zejména co do počtu nově popsanych

druhů. Mnoho z nich je popisováno jako komenzální mikrobiota, např. dutiny ústní, urogenitálního nebo gastrointestinálního traktu. Navzdory jejich popisované nízké virulenci však přibývá i reportů o jejich spojení s celou řadou infekcí. Často jsou součástí polymikrobiálních infekcí, nicméně systémové infekce, či monobakteriální případy takových infekcí jsou také známy, vč. bakteriemi [2].

Druhovú identifikace aktinomycet není jednoduchá a biochemická diagnostika vyžaduje aplikaci velkého množství testů a velkou zkušenost mikrobiologa. Komerční testy nejsou obvykle vybaveny dostatečně širokou databází vyhovující současným taxonomickým požadavkům a identifikace jimi je hodně nepřesná. Větší diagnostickou hodnotu přináší metoda hmotnostní spektrometrie MALDI TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) nebo lépe sekvenování 16S rRNA, ale tyto metody nejsou vždy dostupné v rutinních laboratořích.

Pro léčbu aktinomykóz jsou paušálně doporučována β -laktamová antibiotika, nebo při přecitlivělosti na tyto preparáty jsou lékem volby linkosamidy, případně i jiná antibiotika. Nicméně se ukazuje, že některé druhy mohou vykazovat rezistenci na některé alternativní preparáty. S tím pochopitelně stoupá význam nutnosti vyšetřování citlivosti k antibakteriálním látkám.

A. urogenitalis je druhem, který se může v humánním klinickém materiálu vyskytovat zejména ve spojení s urogenitálním traktem, a to především jako rezidentní či komenzální flóra. V literatuře jsou popsány i v souvislosti s klinickými případy, vesměs opět ve spojení s touto lokalizací. Extraurogenitální kazuistiky jsou zatím uváděny jen velmi skromně a ve většině případů jde zejména o spojení s abscesy či infekty měkkých tkání, vzácně o bakteriémie.

První popis druhu podala N. Nikolaitchouková et al. v roce 2000 [3] na třech kmenech izolovaných z moči, uretry a vaginálního sekretu. C. Barberis et al. v roce 2017 [4] upo-

zornili na vyšší frekvenci výskytu rezistence ke klindamycinu a k fluorochinolonom, což u jiných druhů není obvyklé.

Celkově je však literatura týkající se *A. urogenitalis* velmi chudá a zejména o její virulenci a etiologických souvislostech se dosud mnoho neví.

Kazuistiky

Kazuistika 1 (pacient 1)

Muž 44 let, žijící na venkově přijat do Oblastní nemocnice Příbram pro recidivující periproktální abscesy s opakovanými chirurgickými intervencemi. Nyní asi tři dny bolesti vpravo v oblasti konečníku. Byl vyšetřen ambulantním specialistou a odeslán k hospitalizaci pro anogluteální absces. Doporučeno chirurgické řešení. Při příjmu bez klinických i laboratorních známek alterace celkového zdravotního stavu. Na chirurgickém oddělení mu byla provedena evakuační incize s laváží a drenáží a při výkonu odebrán materiál k mikrobiologickému vyšetření, které následně prokázalo mimo jiné i *A. urogenitalis*. Po zákroku pacient bez obtíží, afebrilní. Rána se hojí bez komplikací a pátý den po výkonu je propuštěn do ambulantní péče. Zaléčen celkově 7 dní amoxicilinem s kyselinou klavulanovou per os.

Kazuistika 2 (pacient 2)

Žena z venkova, 45 let, přichází do chirurgické ambulance s anamnézou cca týdenní zarudlé bulky v oblasti pravé lopatky. Je bez známek celkové alterace zdravotního stavu. Její anamnéza je nevýznamná.

V krajině pravé lopatky (kranio-mediálně) zjištěn chirurgem zánětlivý aterom o průměru cca 3–4 cm bez aktivní sekrece s retencí, fluktuující a kůže nad je prosáklá s erytémem. Lymfangoitida není patrná.

Tabulka 1
Charakteristika pacientů

Sledovaný parametr	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3	Pacient 4
Pohlaví	muž	žena	žena	žena
Věk	43	45	45	37
Diagnóza/indikace k bakteriologickému vyšetření	periproktální absces	absces měkkých tkání	gynekologická kontrola	krváčení po konizaci
ATB léčba	AMC	AMC	bez	MTR
Další izolované mikroorganismy	<i>Solobacterium moorei</i>	KNS	ne	<i>Actinomyces turicensis</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i>
Hospitalizace/Ambulance	hospitalizován	ambulantní	ambulantní	ambulantní
Známa imunoprese	ne	ne	ne	ne
Komorbidity	ne	ne	ne	ne
Lokalizace infekce	extraurogenitální	extraurogenitální	urogenitální	urogenitální

AMC – amoxicilin/kyselina klavulanová; MTR – Metronidazol; KNS – koaguláza negativní stafylokoky

Tabulka 2
Biochemické vlastnosti vybraných kmenů *A. urogenitalis*
(porovnání s typovým kmenem)

Test	CCUG 38702T	Kmen pacienta č. 2	Kmen pacienta č. 3
Redukce nitrátů	+	+	+
Pyrazinamidáza	-	-	-
Pyrolidonyl arylamidáza	+	+/-	+/-
Alkalická fosfatáza	+/-	-	-
β-glukuronidáza	-	-	-
β-galaktosidáza	+	+	+
α-glukosidáza	+	+	+
N-acetyl-β-glukosamidáza	+	-	-
β-glukosidáza	+	-	-
Ureáza	-	-	-
Hydrolyza želatiny	-	-	-
Glukóza	+	+	+
Ribóza	+/-	+	+/-
Xylóza	+	+	+
Mannitol	+/-	+	+
Maltóza	+	+	+
Laktóza	+	+	+
Sacharóza	+	+	+
Glykogen	-	-	-
Kataláza	-	-	-
Maltóza	+	+	+
Fruktóza	NT	-	-
Galaktosidáza	NT	+	+
Trehalóza	+	+	+
Rhamnóza	NT	-	-
Rafinóza	+	+	+
Celobióza	NT	+	+
Arabinóza	+/-	+	+
Sorbitol	-	-	-
Indol	NT	-	-
Eskulin	+	+	+

NT – netestováno

Chirurg provedl v lokální anestezii incizi, včetně evakuace purulentního obsahu. Odebral vzorek hnisu a zaslal na mikrobiologické vyšetření. Kultivační vyšetření prokázalo mimo jiné i *A. urogenitalis*. Po vydatné exkochleaci ránu propláchl H₂O₂ a překryl sterilním krytím. Empiricky nasadil amoxicilin s kys. klavulanovou v dávce 1 g à 12 hodin.

Po 10 dnech léčby ještě přetrvává stahující se incizní rána v délce asi 1,5 cm se serózní sekrecí bez známek přítomnosti hnisu. Na doléčení doporučeno při konzultaci ještě pokračovat v léčbě amoxicilinem v dávce 4× 500 mg per os. Na této terapii se rána zcela zhojila.

V době ukončení rukopisu nebyla u žádného z pacientů zaznamenána recidiva onemocnění.

Kromě výše uvedených extraurogenitálních infekcí byl tento druh aktinomycety izolován v naší laboratoři ještě v několika případech z urogenitální lokalizace (cervix). V jednom případě provedl gynekolog kontrolní stěr při pravidelné gynekologické prohlídce, aniž by pacientka (45 let) vykazovala známky jakýchkoliv projevů infekce či jiných problémů (pacient 3). V dalším případě byla *A. urogenitalis* zachycena spolu s *Actinomyces turicensis* a *Gardnerella vaginalis* u gynekologické pacientky (37 let), která přichází opakovaně do ordinace s diagnózou krvácení po konizaci, ale bez prokázaných známek zánětu v dané lokalitě. Gynekolog pouze „pro jistotu“ podal metronidazol p. o. (pacient 4).

Všichni pacienti se suspektní infekční etiologií byli v době vyšetření imunokompetentní a s věkovým průměrem necelých 42 let. Stručná charakteristika pacientů je v tab. 1.

Diagnostika

Fenotypová identifikace byla testována mikroskopicky barvením dle Grama, kultivací a biochemickými komerčními soupravami Anaerotest 23 (Erba Lachema, Brno) a paralelně také API Coryne (BioMérieux, Francie).

V mikroskopii měly všechny izolované kmeny morfologii drobných grampozitivních tyček, někdy mírně zprohýbaných a částečně s tendencí k rozpadu do kokovitých forem. Starší kultury změnily vzhled až do drobných grampozitivních koků. Vykazovaly dobrý růst nejen na Schaedlerově agaru v anaerobní atmosféře, ale i na krevním agaru s ovčími erythrocyty i za mikroaerofilních podmínek již během 24 hodin při 37 °C. Na obou půdách se za všech podmínek tvořily drobné, hladké a lesklé kolonie bez viditelné hemolýzy. Nevyrůstaly do agaru. K vytvoření anaerobní atmosféry byl použit anaerostat LAS (Trios, s. r. o.).

Biochemická identifikace v obou použitých soupravách však selhala. Ani jedna nedokázala tento druh aktinomycety identifikovat, a to ani při nízkém identifikačním skóre. V případě Anaerotestu 23 souprava určila kmen jako *Actinomyces israelii* a v jednom případě dokonce s dobrým identifikačním skóre. Morfologie kolonií a mikroaerofilní růst však tomuto druhu neodpovídal. Souprava API Coryne identifikovala ve všech případech kmeny jako *Cellulomonas* spp./*Microbacterium* spp., ovšem vždy se třemi atypickými reakcemi, které nebylo možné akceptovat.

Biochemické vlastnosti našich izolátů odpovídaly typovému kmeni CCUG 38702T [3] s výjimkou dvou reakcí (tab. 2), což může být ovlivněno použitými diagnostickými

soupravami. Kompletní biochemické vlastnosti všech čtyř izolovaných aktinomyct byly shodné a zde jsou uvedeny jen namátkou pouze u dvou vyšetřovaných kmenů. Jeden z urogenitální a druhý z extraurogenitální lokalizace.

Tři z izolovaných kmenů byly dále identifikovány metodou hmotnostní spektrometrie MALDI TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry – Microflex, Bruker, Německo) s velmi dobrým výsledkem (ID skóre 2.26–2.35) jako *A. urogenitalis*. U aktinomycty z infikovaného atermu (pacient 2) byla následně provedena také sekvenace konzervativních oblastí 16S ribozomální RNA (rRNA) (ABI 3500, Genetic Analyzer, Applied Biosystems) [4], která tuto identifikaci jednoznačně potvrdila (100% pravděpodobnost). Přibližně 1 200 bp dlouhá sekvence byla analyzována v programu Bionumerics 7.6.2 (Applied Maths, Ghent, East Flanders, Belgium). Tento kmen *A. urogenitalis* je uložen v České národní sbírce typových kultur v Praze (Státní zdravotní ústav) pod číslem CNCTC 8068.

Citlivost k antibiotikům

Vyšetření citlivosti k antibiotikům bylo testováno na Schaedlerově agaru za anaerobních podmínek metodou vzestupného gradientu E testy (AB Biodisk, Švédsko) (metodika dle EUCAST). Abychom mohli porovnat citlivost, resp. rezistenci našich kmenů s dostupnými literárními údaji, zvolili jsme k otestování rozšířenou řadu antibiotik (penicilin, ceftriaxon, klindamycin, erytromycin, ciprofloxacín, tetracyklin, vankomycin, linezolid). Výsledky jsou uvedeny v tab. 3.

Diskuze

A. urogenitalis je druh aktinomycty spojovaný zejména, jak vyplývá z jejího druhového jména, s urogenitálním aparátem. Její význam však není plně objasněn. Vyskytuje se zde jako rezidentní flóra na straně jedné, ale na druhé straně jsou publikovány i případy pánevní aktinomykózy v souvislosti se zavedenými intrauterinními tělísky, nebo v souvislosti s jinými gynekologickými výkony [6,7], jak bývá vidáno také u jiných druhů. Je popsána i bakteriémie související s tubo-ovariálním abscesem [7] nebo s retencí moče [8]. Kromě případů souvisejících s urogenitálním aparátem, jsou uváděny v literatuře také infekce extraurogenitální. Vesměs jde o infekce měkkých tkání. Těchto případů je velmi málo a etiologická úloha aktinomyct se u nich předpokládá. Na druhé straně jde často o polybakteriální nálezy v postižených tkáních. Největší známý soubor takových infekcí byl studován a publikován v Argentině [4] a spolu s našimi případy tvoří celkem 18 doložených případů (tab. 4). Další případy extraurogenitálních infekcí ve světové ani české literatuře nebyly ke dni ukonče-

ní rukopisu nalezeny. Polybakteriální nálezy u těchto infekcí nejsou vzácné, jak je již uvedeno výše a také v tabulce 4. Často postihují polymorbidní či imunosuprimované osoby. U našich pacientů bylo v prvním případě izolováno *Solobacterium moorei* a v druhém koaguláza negativní stafylokok. Druh *S. moorei* je znám z klinického materiálu člověka v případech bakteriemií, u raných infekcí a také jako periodontální patogen [9,10]. U druhého pacienta byla aktinomycty izolována jako jediný patogen a její etiologická úloha je velmi pravděpodobná. Koaguláza negativní stafylokoky lze v tomto případě považovat za kontaminaci rezidentní flórou a jejich přítomnost není etiologicky významná (tab. 1).

Z našich zkušeností vyplývá, že v případě izolace *A. urogenitalis* musí mikrobiolog a klinik zhodnotit pečlivě situaci a zvážit aplikaci cílené antibioterapie. Zejména v případech urogenitálních případů její přítomnost neznamená vždy infekční komplikaci. Naopak u extraurogenitálních případů může být cílená léčba antibiotiky vyžadována. U lokalizovaných drobných povrchových abscesů, kde je možná nekomplikovaná chirurgická intervence, je možné s nasazením antibioterapie vyčkat.

Při volbě antibiotik je však třeba mít na zřeteli, že tento druh vykazuje vyšší frekvenci rezistence k linkosamidům, které patří k lékům volby [4]. U našich pacientů byla prokázána tato rezistence především u obou extraurogenitálních případů (tab. 3), zatímco oba izoláty z urogenitálních lokalit byly k těmto látkám citlivé. Podobně byla publikována také vyšší rezistence k fluorochinolonom [4]. Tyto preparáty by však neměly být využívány jako lék volby pro tento druh infekcí. U našich kmenů byla tato rezistence také potvrzena (tab. 3).

Lékem volby zůstávají β -laktamová antibiotika, zejména peniciliny, případně aminopeniciliny. V případě polybakteriálních infekcí je vhodnější volit aminopenicilin s inhibitorrem betalaktamázy, případně kombinaci dle mikrobiologického nálezu a aktuální citlivosti.

Tabulka 3
Citlivost k vybraným antibiotikům

Antibiotikum	Pacient 1/2013 mg/l	Pacient 2/2019 mg/l	Pacient 3/2020 mg/l	Pacient 4/2020 mg/l
Ceftriaxon	NT	0,016	0,016	NT
Ciprofloxacín	NT	> 32,0	> 32,0	NT
Erytromycin	NT	2,0	0,06	NT
Klindamycin	0,09	8,0	3,0	0,125
Linezolid	NT	1,0	0,5	NT
Penicilin	0,19	0,38	0,19	0,25
Tetracyklin	NT	2,0	0,75	NT
Vankomycin	NT	0,5	0,5	NT

NT – netestováno

Tabulka 4
 Dosud známé či publikované extraurogenitální infekce

Rok	Pohlaví	Komorbidity	Klimická prezentace	Vzorek	Kultivace	Další mikrobiální flóra	Původ
1	2010	m	diabetes	infekce kůže a měkkých tkání	nekrotická tkáň (4 vzorky)	<i>A. urogenitalis</i>	<i>E. coli</i> + <i>S. viridans</i> group Argentina
2	2011	m	diabetes	infekce kůže a měkkých tkání	měkká tkáň	<i>A. urogenitalis</i>	ne Argentina
3	2012	m	diabetes	osteomyelitis	kost a měkká tkáň (2 vzorky)	<i>A. urogenitalis</i>	<i>S. agalactiae</i> Argentina
4	2013	m	diabetes	infekce kůže a měkkých tkání	měkká tkáň	<i>A. urogenitalis</i>	ne Argentina
5	2013	m	diabetes	infekce močových cest	moč	<i>A. urogenitalis</i>	ne Argentina
6	2013	m	diabetes	absces	genitální absces	<i>A. urogenitalis</i>	ano – nespecifikováno Argentina
7	2013	m	tumor prostaty	infekce rány	rána	<i>A. urogenitalis</i>	Argentina
8	2013	m	ne	periprotální absces	obsah abscesu	<i>A. urogenitalis</i>	<i>Solobacterium moorei</i> Czech
9	2014	m	ne	infekce kůže a měkkých tkání	měkká tkáň	<i>A. urogenitalis</i>	Argentina
10	2014	m	ne	absces	sakro-coccigeální absces	<i>A. urogenitalis</i>	Argentina
11	2014	m	ne	uretritids/genitální infekce	stěr uretry	<i>A. urogenitalis</i>	<i>H. parainfluenzae</i> Argentina
12	2015	m	ne	osteomyelitis	kost	<i>A. urogenitalis</i>	Argentina
13	2016	m	diabetes	osteomyelitis	kost a měkká tkáň z kolena	<i>A. urogenitalis</i>	ano – nespecifikováno Argentina
14	2016	f	diabetes	diabetická noha	měkká tkáň	<i>A. urogenitalis</i>	<i>S. aureus</i> + <i>S. agalactiae</i> Argentina
15	2016	f	ne	genitální absces	absces vulvy	<i>A. urogenitalis</i>	<i>Prevotella</i> sp. + <i>S. viridans</i> group Argentina
16	2017	m	ne	infekce rány	rána	<i>A. urogenitalis</i>	<i>S. viridans</i> group Argentina
17	2019	f	chronické selhání ledvin	infekce močových cest	katetr	<i>A. urogenitalis</i>	ne Argentina
18	2019	f	ne	epidermální cysta	obsah cysty	<i>A. urogenitalis</i>	koagulóza negativní stafylokoky Czech

Publikováno a upraveno se svolením C. M. Barberis [4]

Závěr

Autoři chtěli článkem přispět svými zkušenostmi v diagnostice a léčbě k vyššímu povědomí zejména o extraurogenitálních infekcích s přítomností aktinomycet druhu *A. urogenitalis*, neboť k těmto klinickým případům není mnoho informací ani ve světové literatuře.

Důležitá je přesná druhová identifikace, zejména v těch rutinních laboratořích, které nemají jinou možnost než fenotypovou identifikaci, založenou na biochemických vlastnostech.

Vzrůstající potřeba přesné diagnostiky původců již v laboratořích prvního kontaktu je aktuální, neboť na jejím základě je možné přesněji zhodnotit případnou etiologickou souvislost izolovaných původců v klinických materiálech a přesněji volit kauzální antibiotickou léčbu.

Ačkoliv nejde u našich pacientů o život ohrožující závažné klinické stavy, upozorňujeme na některé rezistence u tohoto druhu aktinomycety, které by za určitých okolností mohli vést k eventuálnímu selhání empiricky vedené antibiotické léčby.

Další studium při objasňování etiologických souvislostí u infekcí tohoto typu je do budoucna ještě potřeba.

Poděkování

Autoři děkují kolegovi panu primáři MUDr. Josefu Scharfenovi, CSc. za verifikaci a identifikaci části kmenů *A. urogenitalis*. Rovněž poděkování Dr. Claudii M. Barbe-

ris, PhD. z Universidad de Buenos Aires (Argentina) za poskytnutá data do tabulky a osobní konzultace.

Literatura

1. Sedláček I. Taxonomie prokaryot. 1. vydání, Masarykova univerzita Brno; 2007.
2. Könönen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin. Microb. Rev.* 2015;28(2):419–442.
3. Nikolaitchouk N, Hoyles L, Falsen E, et al. Characterisation isolates from samples from the human urogenital tract: description of *Actinomyces urogenitalis* sp. nov. *IJSEM* 2000;50:1649–1654.
4. Barberis CM, Budia M, Palombarani S, et al. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Actinomyces* and related genera reveals an unusual clindamycin resistance among *Actinomyces urogenitalis* strains. *J. Glob. Antimicrob. Res.* 2017;8:115–120.
5. Maiwald M. Broad-range PCR for detection and identification of bacteria. pp 491–505. In: Persing DH, Tenover FC, Tang YW, Nolte FS, Hayden RT, van Belkum A (eds.). *Molecular microbiology: diagnostic principles and practice*. 2nd edition. American Society for Microbiology, Washington DC, 2011. ISBN 978-1-55581-497-7.
6. Elsayed S, George A, Zhang K. Intrauterine contraceptive device-associated pelvic actinomycosis caused by *Actinomyces urogenitalis*. *Anaerobe*. 2006;12(2):67–70.
7. Van Hoecke F, Beuckelaers E, Lissens P, et al. *Actinomyces urogenitalis* bacteremia and tubo-ovarian abscess after an in vitro fertilization (IVF) procedure. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51(12):4252–4254.
8. Holmgaard DB, Marina D, Hansen, et al. Bacteremia and urogenital infection with *Actinomyces urogenitalis* following prolonged urinary retention. *PMIS*. 2020;128(1):20–24.
9. Pedersen RM, Holt AM, Justesen US. *Solobacterium moorei* bacteremia: Identification, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49(7):2766–2768.
10. Hiranmayi KV, Sirisha K, Rao MVR, et al. Novel pathogens in periodontal microbiology. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2017;9(3):155–163.

Analýza nákladové efektivity pre-expoziční profylaxe infekce HIV u vysoce rizikové populace v podmínkách České republiky

J. SKOUPÁ¹, K. ŠVECOVÁ¹, S. SNOPOKOVÁ²

¹EconHealth, s. r. o., Praha; ²Klinika infekčních chorob, FN Brno a LF MU, Brno

SOUHRN

Skoupá J., Švecová K., Snopková S.: **Analýza nákladové efektivity pre-expoziční profylaxe infekce HIV u vysoce rizikové populace v podmínkách České republiky**

Cíl práce: Zhodnocení nákladové efektivity farmakologické pre-expoziční profylaxe (PrEP) kombinací emtricitabin/tenofovir disoproxyl fumarát (FTC/TDF) na přenos infekce lidským virem imunodeficiency u vysoce rizikových pacientů v České republice.

Materiál a metody: Byl vytvořen farmakoeconomický model, který porovnává náklady a přínosy v kohortě pacientů s PrEP a bez profylaxe. Model sestává z úvodního rozhodovacího stromu, ve kterém je hodnocen krátkodobý přínos profylaxe (podíl HIV infikovaných) a následných Markovových řetězců, ve kterých je simulován přirozený vývoj onemocnění podle počtu CD4⁺ T lymfocytů. Efektivita PrEP, pravděpodobnost přechodů mezi jednotlivými kategoriemi infekce HIV, náklady na kategorii a kvalita života vychází z publikované literatury. Výsledky jsou prezentovány jako inkrementální náklady na rok života v plné kvalitě (ICER/QALY) v celoživotním horizontu s 3% diskontací nákladů a přínosů.

Výsledky: Profylaxe FTC/TDF je dominantní, tzn. že generuje nižší náklady a vyšší přínos (hodnocený jako QALY) v porovnání s kontrolní skupinou bez profylaxe. Analýza senzitivity modelovala všechny relevantní parametry analýzy a ve všech scénářích byla dominance PrEP potvrzena.

Závěr: Farmakoeconomická analýza v podmínkách České republiky potvrdila, že preventivní farmakologická intervence (FTC/TDF) u vysoce rizikové populace mužů majících sex s muži je nákladově efektivní, resp. náklady šetřící v celoživotním časovém horizontu.

Klíčová slova: pre-expoziční profylaxe, HIV, analýza nákladové efektivity, emtricitabin, tenofovir disoproxyl fumarát

SUMMARY

Skoupá J., Švecová K., Snopková S.: **Cost-effectiveness analysis for HIV pre-exposure prophylaxis in a high-risk population in the Czech Republic**

Objectives: To assess the cost-effectiveness of pharmacological pre-exposure prophylaxis (PrEP) using a combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) with respect to HIV transmission in high-risk patients in the Czech Republic.

Material and methods: A pharmacoeconomic model was constructed to compare costs and outcomes in a cohort with and without PrEP. Initially, a decision tree is used to evaluate short-term benefits of PrEP (proportion of HIV-infected individuals), followed by Markov cycles to simulate the course of the disease based on CD4 lymphocyte counts. The efficacy of PrEP, probability of transition between HIV infection stages, costs per category and quality of life data were derived from the literature. The results are presented as an incremental cost effectiveness ratio of incremental costs and incremental quality adjusted life-years (ICER/QALY) in a lifetime horizon with a 3% annual discount rate of costs and benefits.

Results: The FTC/TDF prophylaxis is dominant, that is, it generates lower costs and higher benefits (expressed as QALYs) in comparison with the control group without prophylaxis. A sensitivity analysis modelled all relevant parameters and all scenarios confirmed the PrEP dominance.

Conclusions: A cost-effectiveness analysis in the Czech Republic setting confirmed that pharmacological PrEP intervention is cost-effective, or cost-saving, in a high-risk population of men having sex with men, using a lifetime horizon.

Keywords: pre-exposure prophylaxis, HIV, cost-effectiveness analysis, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate

Klin mikrobiol inf lék 2020;26(1):18–24

Adresa: MUDr. Jana Skoupá, EconHealth, s. r. o., Praha, Pod Šmukýřkou 2, 150 00 Praha 5, e-mail: jana.skoupa@iol.cz

Došlo do redakce: 26. 1. 2020

Přijato k tisku: 16. 4. 2020

Úvod

Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučuje perorální pre-expoziční profylaxi (PrEP) infekce lidským virem imunodeficiencie (HIV) již od roku 2015 [1]. Profylaxe obsahující tenofovir disoproxyl fumarát (TDF) by na základě tohoto doporučení měla být nabídnuta jako dodatečné preventivní opatření osobám ve vysokém riziku infekce HIV. Vysoké riziko je definováno jako incidence vyšší než 3/100 pacientů-roků bez PrEP, což splňují některé skupiny mužů mající sex s muži (MSM), transgenderové ženy, heterosexuální muži a ženy žijící s neléčeným sexuálním partnerem infikovaným HIV [1]. Tato doporučení byla založena na literárních datech, která potvrdila, že režimy obsahující TDF v profylaxi účinně snižují riziko přenosu infekce HIV, přičemž účinnost je silně závislá na adherenci, nikoliv na způsobu přenosu infekce [2]. Toto hodnocení účinnosti je založeno na 10 randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích, které zahrnovalo více jak 17 tisíc osob. Meta-analýza těchto studií prokázala snížení poměru rizik o 51 % (RR = 0,49; 95% CI 0,33–0,73; p = 0,001). U nemocných s vysokou mírou adherence k léčbě (> 70 %) bylo riziko sníženo o 70 % (RR = 0,30; 95% CI 0,21–0,45; p < 0,001), naopak u pacientů s nízkou adherencí (≤ 40 %) nebyl výsledek mezi skupinami rozdílný a signifikantní (RR = 0,95; 95% CI 0,74–1,23; p = 0,70). Nebyla potvrzena odlišná míra snížení rizika, pokud byl užíván TDF v monoterapii nebo v kombinaci s emtricitabinem (FTC/TDF). V praxi je ale, na rozdíl od samotného TDF, schválena indikace PrEP pro fixní formulaci FTC/TDF.

V České republice byl vypracován pracovní postup pro poskytování pre-expoziční profylaxe (PrEP) infekce lidským virem imunodeficiencie (HIV) a publikován na stránkách Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP [3]. Pracovní postup uvádí indikace pro PrEP u HIV-negativních osob, a to v případě, že (1.) mají HIV-pozitivního partnera, který léčbou nedosáhl virové suprese; (2.) pochází z populace s vysokou incidencí a prevalencí HIV a současně měly v posledních 6ti měsících (a) vaginální nebo anální pohlavní styk bez kondomu s > 1 partnerem nebo (b) mají sexuálního partnera s nejméně 1 rizikem nákazy HIV nebo (c) mají sexuálně přenosnou infekci nebo (d) užívají postexpoziční profylaxi HIV nebo (e) aktivně o PrEP žádají. Na základě lokálních epidemiologických dat jsou hlavní rizikovou skupinou v České republice muži mající sex s muži (MSM).

V rámci problematiky PrEP je diskutována řada otázek, jednou z nich jsou náklady terapie a nákladová efektivita preventivní intervence. Kombinace FTC/TDF není v České republice v profylaxi hrazena, spíše ojediněle předepisována s úhradou pacientem. Lokálně nebyla provedena analýza nákladové efektivity při částečné nebo plné úhradě, přičemž lze předpokládat, že bez úhrady je PrEP nákladově efektivní. Autoři provedli analýzu nákladové efektivity pro PrEP, přičemž byla předpokládána 100% úhrada FTC/TDF na úrovni platné od 1. 2. 2019, tedy ve výši 1 106,17 Kč za 30 dní léčby.

Materiál a metody

Analýza nákladové efektivity je založena na kombinovaném farmakoeconomickém modelu vytvořeném v programu Microsoft Excel. Krátkodobé výstupy klinické studie Grant et al. 2010 [4], která hodnotila přínos profylaxe, jsou modelovány pomocí rozhodovacího stromu, ze kterého následně pacienti vstupují do cyklického Markovova modelu, reflektujícího dlouhodobý přínos profylaxe.

V části rozhodovacího stromu jsou pacienti rozděleni do dvou ramen podle toho, zda užívají profylaktickou terapii, či nikoliv. Na straně aktivní profylaxe uvažujeme podávání jedné tablety fixní kombinace emtricitabin/tenofovir disoproxyl (FTC/TDF) denně, v kontrolním rameni podávání placeba. Po roce je provedeno vyhodnocení profylaktické léčby, která je zároveň ukončena a všichni pacienti vstupují do Markovova modelu, který rozlišuje následující kategorie:

- HIV negativ;
- HIV pozitiv, počet CD4+ T lymfocytů > 500/mm³;
- HIV pozitiv, počet CD4+ T lymfocytů 350–500/mm³;
- HIV pozitiv, počet CD4+ T lymfocytů 200–350/mm³;
- HIV pozitiv, počet CD4+ T lymfocytů < 200 na mm³;
- smrt.

Jelikož cílem této analýzy je vyhodnocení nákladové efektivity profylaktického podání léčiva, není v cyklické části modelu dále uvažována nákaza u dosud HIV negativních pacientů, a pacienti tak mohou z klinického stavu „HIV negativ“ přejít pouze do stavu „smrt“.

HIV pozitivní pacienti mohou přejít, v závislosti na předpokládané změně počtu CD4+ T lymfocytů, do jiné kategorie nebo, v případě úmrtí, do kategorie „smrt“. Přechod

Tabulka 1
Vstupní distribuce HIV pozitivních pacientů do modelu

	CD4 < 200 buněk/mm ³	CD4 200–350 buněk/mm ³	CD4 350–500 buněk/mm ³	CD4 > 500 buněk/mm ³	Celkem v klinickém stadiu (%)
Akutní infekce	2,24 %	3,87 %	3,82 %	4,97 %	14,90 %
Asymptomatický stav	9,59 %	16,61 %	16,40 %	21,30 %	63,90 %
Symptomatický – stadium II	0,44 %	0,44 %	0,25 %	0,33 %	1,46 %
Symptomatický – stadium III	2,94 %	1,47 %	0,17 %	0,67 %	5,24 %
AIDS	12,38 %	1,58 %	0,19 %	0,24 %	14,40 %

mezi jednotlivými kategoriemi je reverzibilní, a model tak uvažuje i se zlepšením stavu pacienta. Stav “smrt” je absorpční.

Pravděpodobnost přechodu mezi jednotlivými kategoriemi u HIV pozitivních pacientů vychází z výstupů studie Grover et al. 2013 [5]. Pravděpodobnost úmrtí pacientů zařazených do stavu non-HIV vychází z úmrtnostních tabulek Českého statistického ústavu pro rok 2018 [6].

Model je designován jako cyklický, s délkou cyklu jeden rok a uplatněním korekce cyklu na polovinu, tzv. half-cycle correction. Průměrný věk kohorty na začátku modelu je 27 let, velikost kohorty 1 000, časový horizont analýzy je 60 let. Struktura rozhodovacího stromu a Markovova modelu je uvedena na obr. 1 a obr. 2.

Pravděpodobnost nákazy HIV v průběhu profylaktického podání FTC/TDF

Pravděpodobnost nákazy HIV vychází z výstupů klinické studie Grant et al. 2010, která hodnotila účinek profylaktického podání emtricitabinu v kombinaci s tenofivirem oproti placebo [4]. V rameni s aktivní profylaxí bylo sledováno 1 251 pacientů průměrně po dobu 1,33 roku, přičemž u 36 z nich došlo k nákaze v průběhu studie. V kontrolním rameni bylo sledováno 1 248 pacientů průměrně po dobu 1,34 roku, přičemž k nákaze došlo u 64 z nich. Z těchto klinických dat byla vypočítána pravděpodobnost výskytu nákazy v průběhu roční profylaxe, která byla následně použita v rámci rozhodovacího stromu modelu.

Podle tiskové zprávy Národní referenční laboratoře pro HIV/AIDS Státního zdravotního ústavu (SZÚ) bylo v roce 2018 diagnostikováno 208 nových případů HIV [7]. Ze všech nově diagnostikovaných pacientů bylo 63,9 % v asymptomatickém stadiu, 14,9 % ve stadiu akutní infekce, 6,7 % v symptomatickém non-AIDS stadiu a 14,4 % ve stadiu AIDS.

Vstupní distribuce HIV pozitivních pacientů mezi jednotlivými kategoriemi modelu

Klinická studie Edathodu et al. z roku 2009 popisuje distribuci pacientů v závislosti na stadiu HIV definovaného Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization, WHO) a počtu CD4+ T lymfocytů [8]. Na základě výstupů této studie a údajů zveřejněných SZÚ byl proveden odhad vstupní stratifikace pacientů podle uvažovaných kategorií modelu. Výsledná distribuce pacientů je uvedena v tab. 1.

Podle hodnoty absolutního počtu CD4+ T lymfocytů rozlišuje publikace Edathodu pouze tři hlavní kategorie. Počet < 200 CD4+ T lymfocytů/mm³, počet 200–350 CD4+ T lymfocytů/mm³ a počet > 350 CD4+ T lymfocytů/mm³ [8]. Prezentovaný model rozlišuje jako samostatné kategorie také hodnoty 350–500 CD4+ T lymfocytů/mm³ a > 500 CD4+ T lymfocytů/mm³. Proto byla skupina pacientů s počtem > 350 CD4+ T lymfocytů/mm³ dodatečně rozdělena na základě výstupů práce Croxford et al. 2017 [9].

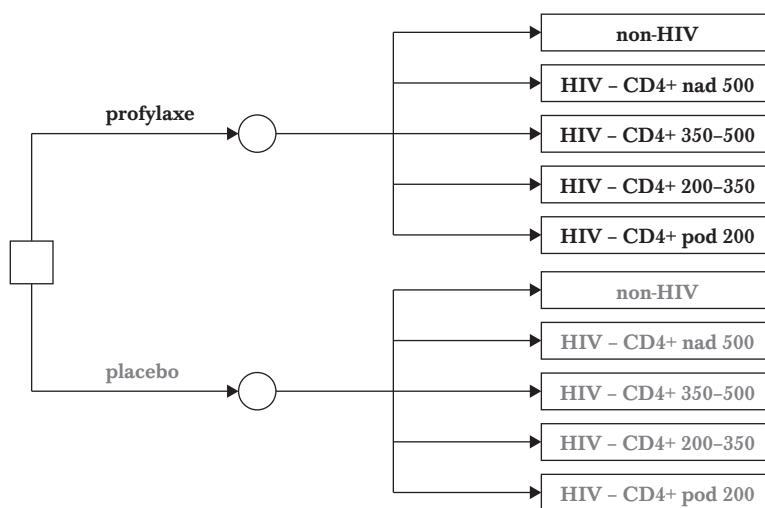
U pacientů, kteří vstoupili do modelu již primárně infikovaní, byla konzervativně předpokládána hladina > 500 CD4+ T lymfocytů/mm³. Zároveň jim byla přiřazena kvalita života stejná jako u pacientů s hodnotou > 500 CD4+ T lymfocytů/mm³ a nulové náklady na předchozí léčbu onemocnění.

U pacientů, kteří vstoupili do modelu již primárně infikovaní, byla konzervativně předpokládána hladina > 500 CD4+ T lymfocytů/mm³. Zároveň jim byla přiřazena kvalita života stejná jako u pacientů s hodnotou > 500 CD4+ T lymfocytů/mm³ a nulové náklady na předchozí léčbu onemocnění.

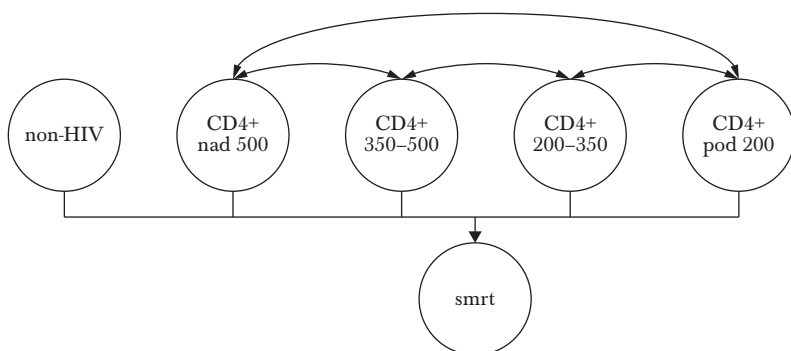
Kvalita života

Za parametr klinického přínosu profylaxe byl zvolen jeden rok života v plné kvalitě (quality adjusted life year,

Obrázek 1
Struktura rozhodovacího stromu profylaxe HIV



Obrázek 2
Struktura Markovova modelu



QALY), který byl v průběhu modelu diskontován 3% roční sazbou.

Hodnota utilit vychází ze studie Kauf et al. 2008 [10]. Jelikož v rámci této podkladové studie byla oproti modelu použita detailnější stratifikace pacientů s počtem < 200 CD4+ T lymfocytů/mm³, byla výsledná hodnota utility pro tuto kategorii vypočítána jako vážený průměr utilit pacientů s počtem CD4+ T lymfocytů 0–99/mm³ a s počtem CD4+ T lymfocytů 100–199/mm³ v závislosti od jejich odhadovaného zastoupení podle studie Croxford et al. 2017 [9]. Výsledné hodnoty uvažovaných vstupních utilit jsou uvedeny v tab. 2.

Jelikož ve studii Kauf et al. 2008 bylo až 72,5 % pacientů ve věku 25 až 44 let, byly uvedeny utility předpokládané u pacienta ve věku 35 let. Výchozí hodnoty utilit byly proto (s ohledem na vstupní věk v modelu 27 let) dále adjustovány podle věku a pohlaví na základě demografického modelu publikovaného v práci Ara a Brazier 2010 [11]. Na základě tohoto demografického modelu byla spočtena hodnota utilit HIV negativních pacientů.

Náklady v modelu

Farmakoekonomické hodnocení je provedeno z perspektivy plátce a uvažuje pouze přímé medicínské náklady, které jsou v čase diskontovány roční sazbou 3 %.

Průměrné roční náklady vynakládané na léčbu HIV podle počtu CD4+ T lymfocytů vychází z práce Skoupá et al. 2013 [12]. Na základě výše úhrad stanovených Státním ústavem pro kontrolu léčiv a hlášení distributorů o spotřebě léčivých přípravků indikovaných k léčbě HIV bylo zjištěno, že průměrná úhrada za definovanou denní dávku podle WHO stoupla od roku 2013 do roku 2019 o 5,75 %. Náklady na antiretrovirovou léčbu byly navýšeny o toto procento. Ostatní náklady byly navýšeny s předpokladem 3% roční inflace. Hodnota eura byla na hodnotu české koruny převedena kurzem 25,835 Kč. Sumarizaci nákladů na klinické stavy uvádí tab. 3.

Náklady na roční profylaktickou terapii vychází z 365,25násobku denní úhrady jedné tablety fixní kombinace FTC/TDF, platné ke dni 7. 2. 2019.

Výsledky

V rámci prezentovaného modelu generovala profylaktická terapie celkem 24,78 QALY při průměrných celkových nákladech 152,5 tis. Kč na pacienta. Naproti tomu placebo generovalo 24,72 QALY při průměrných celkových nákladech 280,5 tis. Kč na pacienta. Výsledky jsou uvedeny v tab. 4, a to jak bez diskontace, tak s diskontací nákladů a přínosů 3 % ročně. Inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) potom uvádí rozdíl nákladů a rozdíl přínosů. Dominance hodnocené intervence (v tomto případě profylaxe) znamená, že profylaxe generuje nižší náklady při vyšších přínosech.

Jak je patrné z prezentovaných výstupů, je profylaktická léčba dominantní, tedy nákladově efektivní, přičemž její hlavní přínos spočívá zejména v úspoře nákladů. Tento výsledek potvrzuje skutečnost, že pomocí stávající antiretrovirové terapie je u pacientů dosaženo obdobné kvality i délky života jako u zdravých pacientů.

Tabulka 2
Hodnoty utilit použité v modelu

Klinický stav	Utilita
> 500 buněk/mm ³	0,7980
350–500 buněk/mm ³	0,7840
200–350 buněk/mm ³	0,7780
< 200 buněk/mm ³	0,7453

Tabulka 3
Sumarizace ročních nákladů na HIV stavy podle rozmezí CD4+ buněk

Klinický stav	Náklady/rok
CD4 nad 500 buněk/mm ³	472 838,47 Kč
CD4 350–500 buněk/mm ³	500 776,18 Kč
CD4 200–350 buněk/mm ³	500 776,18 Kč
CD4 pod 200 buněk/mm ³	655 674,16 Kč

V rámci analýzy senzitivity byly testovány následující scénáře:

- Diskontní sazba nákladů a přínosů: 0 %, 5 %;
- Vstupní věk kohorty pacientů do modelu: 35, 45 let;
- Účinnost profylaxe: ±20 %;
- Náklady na profylaxi: ±20 %;
- Průměrné roční náklady na terapii HIV: ±20 %.

Ve všech scénářích byla profylaktická léčba dominantní, tedy méně nákladná a účinnější (výsledky neuvedeny v tabulkách).

Diskuze

Autoři na základě de-novo vytvořeného farmakoekonomického modelu prokázali, že kombinace FTC/TDF je náklady šetřící, resp. nákladově efektivní, a to i při 100% úhradě preventivního režimu FTC/TDF. K pozitivním výsledkům analýzy přispěla kromě vysoké účinnosti PrEP i nízká cena FTC/TDF po vstupu generik do České republiky. V rozmezí 1 roku se tím snížila úhrada kombinace o přibližně 90 % v porovnání se stavem, kdy byl dostupný pouze originální přípravek. Na význam generik FTC/TDF v této indikaci upozorňují i zahraniční autoři [13]. Zejména na ceně přípravků bude záviset šíře populace, pro kterou bude PrEP dostupná, a to v případě úhrady nebo i bez ní. Dostupná ekonomická analýza z Velké Británie prokázala, že použití PrEP je vesměs nákladově efektivní i v případě dostupnosti pouze originálního produktu, zejména pokud je uvažována u vysoce rizikové populace (roční incidence HIV 3,3/100 pacientů-roků a vyšší) a při scénářích s vysokou mírou efektivity PrEP (86 % nebo 96 %) [14]. Na druhé straně by paušální úhrada u 5 000 takových osob představovala

roční náklady 36,6 mil. € pro britský systém [13]. Jak známo, je nákladová efektivita jen jedním z parametrů, podle kterých by se mělo rozhodovat o případné úhradě intervencí z veřejných prostředků. Druhým a stejně důležitým faktorem je právě dopad do rozpočtu plátců, který musí být vždy rovněž zvažován.

Lokální odhad dopadu do rozpočtu plátců limituje absence údajů o potenciálu pacientů žádajících, resp. indikovaných pro PrEP. Data Státního zdravotního ústavu (SZÚ) uvádějí, že v prosinci 2018 bylo testováno 864 osob ve zvýšeném riziku HIV, z nichž homo/bisexuálové a promiskuitní osoby tvoří pouze 17 % všech testovaných [7]. Údaje o populaci MSM nejsou specificky uvedeny. Z těchto dat nelze validně předpovědět počet potenciálních zájemců o PrEP.

V zahraničí jsou dostupné modely a kalkulace, na základě kterých je odhadován potenciální počet uživatelů. Irský model předpokládá 6 % mužů ve věku 18–64 let v kategorii MSM [15]. Autoři irské analýzy použili tuto populaci jako výchozí. Z jiného evropského (francouzského) modelu vy-

plyvá, že 23 % MSM populace splňuje podmínky vysokého rizika HIV infekce [16]. Procento rizikové populace autoři irského modelu konzervativně ponížili o polovinu na 11,5 %. U této kohorty (MSM s vysokým rizikem) uvažovali testování v 15 %, 30 % a 45 %. Pro jednotlivé testované kohorty následně předpokládali užívání PrEP v 58 % [16].

Pokud bychom identické předpoklady aplikovali na českou mužskou populaci (obr. 3), potom by bylo 2–6 tisíc hypotetických uživatelů PrEP v České republice v předmětné populaci MSM. Náklady na roční užívání kombinace FTC/TDF by se při 50% úhradě pohybovaly v rozmezí 9–28 mil. korun, při 100% úhradě mezi 19–56 mil. korun (tab. 5). Do těchto nákladů nejsou zahrnuty náklady na testování, práci lékařů a zdravotnického personálu. Pokud by byl v České republice podíl rizikových pacientů vyšší, případně podíl testovaných a léčených vyšší, mohly by náklady být signifikantně vyšší, až dvojnásobné.

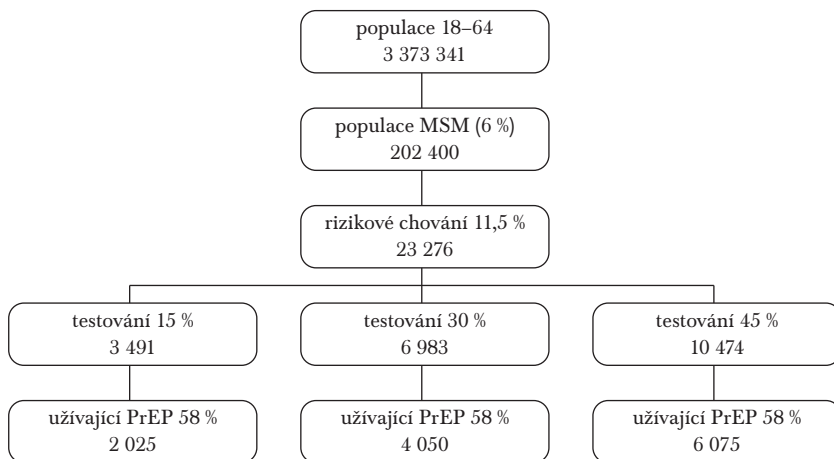
O PrEP a její případné úhradě se diskutuje nejen v České republice, ale i v zahraničí. V řadě zemí (i díky velkému snížení ceny FTC/TDF po vstupu generik) již byla přiznána (např. Norsko, Francie, Skotsko, Nizozemí, Portugalsko, Belgie) [16]. Ne vždy se jedná o úhradu z veřejných prostředků. V některých zemích je prevence financována ze speciálních grantů. O úhradu PrEP mají z pochopitelných důvodů velký zájem pacientské organizace a v řadě zemí (např. ve Slovinsku) jsou iniciovány projekty, jejichž cílem je ověřit účinnost, bezpečnost a adherenci k léčbě v běžné klinické praxi [17].

Pro a proti úhradě PrEP je řada argumentů. Specificky by v České republice případná (částečná nebo plná) úhrada PrEP znamenala kromě zatížení rozpočtů zdravotních pojišťoven i precedens s ohledem na jiné preventivní intervence, které dosud nejsou (navzdory průkazu nákladové efektivity) hrazeny. Za všechny lze jmenovat odvykání kouření. Na druhé straně by alespoň částečná úhrada znamenala vyšší kontrolu nad pacientem v riziku, zvýšila by počty testovaných z populace MSM a pravděpodobně by se zvýšil záchyt jiných sexuálně přenosných chorob. Dnes je prevence PrEP dostupná, byť hrazená pacientem. Podle pracovního postupu SIL je oprávněně poskytovat PrEP infektolog se zkušeností s diagnostikou a léčbou infekce HIV. Teoreticky však může FTC/TDF bez úhrady předepsat kterýkoli lékař i bez zkušenosti s léčbou HIV. Zůstává potom nezodpovězenou otázkou, do jaké míry je v současné situaci pacient monitorován a motivován k dodržování léčebného režimu, tzn. k adherenci, která je stěžejní pro preventivní efekt

Tabulka 4
Výsledky analýzy profylaktického podávání FTC/TDF vs. bez profylaxe

Nediskontované výsledky	Profylaxe	Placebo	Inkrement
Náklady	249 521 Kč	482 692 Kč	-233 171 Kč
QALY	50,37	50,27	0,11
ICER/QALY			DOMINANTNÍ
Diskontované výsledky	Profylaxe	Placebo	Inkrement
Náklady	152 476 Kč	280 516 Kč	-128 040 Kč
QALY	24,78	24,72	0,06
ICER/QALY			DOMINANTNÍ

Obrázek 3
Kalkulace počtu rizikových pacientů užívajících profylaxi



[2]. S vysokou pravděpodobností lze FTC/TDF nakoupit i zcela nekontrolovaně přes internet a bez lékařského předpisu.

Kromě adherence je otazníkem i bezpečnost při dlouhodobém, často mnohaletém užívání. Akutní toxicita FTC/TDF je porovnatelná s placebem, což bylo prokázáno v klinických studiích. Ve studii PROUD se nevyskytly závažné nežádoucí účinky (NÚ) [18]. Pouze u 28 pacientů v této studii došlo k přerušení profylaxe z důvodu NÚ, které byly většinou mírně až středně závažné a obvykle bez vztahu k PrEP. U dvou případů potenciálně život ohrožujících NÚ nebyla jednoznačně prokázána souvislost s PrEP [18]. Při dlouhodobém užívání TDF však byla potvrzena nefrotoxicita a je důvodná obava, že TDF vede i ke snížení kostní denzity [19].

FTC i TDF, které patří do skupiny nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI), svým základním mechanismem účinku inhibují specifickou mitochondriální DNA (mtDNA) polymerázu γ , což má za následek dysfunkci a pokles buněčné energetické hladiny a akumulaci kyslíkových radikálů. Je vysoce pravděpodobné, že tyto faktory hrají při chronickém užívání nepříznivou roli v poškození různých orgánů a tkání a předčasném vzniku non-AIDS definujících onemocnění [20,21]. Tato dlouhodobá toxicita může mít vliv na zdravotní stav nemocných, kteří budou FTC/TDF užívat po dobu mnoha let.

Dostupné studie a projekty se rovněž zabývaly změnou sexuálního chování osob s PrEP. Nebylo zjištěno, že by užívání PrEP vedlo ke změně sexuálního chování, např. ke sníženému používání kondomů nebo vyššímu počtu sexuálních partnerů [1]. Další diskutovanou problematikou je možný rozvoj rezistencí, zejména vůči emtricitabinu (FTC). Český pracovní postup uvádí [3], že pokud není pacient infikován virem HIV, nemůže dojít k rozvoji rezistence. V zahraniční literatuře je uvedeno, že k výskytu rezistence došlo u velmi nízkého procenta jedinců užívajících PrEP (0,1 %), a to zejména v případech, kdy byl pacient HIV-negativní při zahájení PrEP a během krátké doby u něj došlo k pozitivitě anti-HIV protilátek [1]. Autoři studie PROUD nicméně v diskuzi uvádějí tuto limitaci PrEP, kdy nelze vyloučit selekci rezistentních kmenů, což významně limituje další možnou terapii těchto pacientů [18].

Navzdory řadě omezení a otazníků ohledně zavedení PrEP do klinické praxe je jednoznačné, že PrEP snižuje riziko přenosu HIV u MSM populace. Dokládá to studie z Velké Británie, kdy v porovnání období 2016 vs. 2015 došlo ke snížení nových případů infikovaných HIV o 32 % [22]. Zároveň bylo zaznamenáno zvýšené testování o 50 % (zejména u opakovaně testovaných). Benefitem bylo právě častější testování, časný záchyt infekce a časné zahájení antiretrovirové terapie.

Autoři této studie se nevyjadřují k otázce úhrady PrEP v České republice. Pouze předkládají analýzu nákladové efektivity a odhadují dopad do rozpočtu plátců. Pozitivní výsledky nákladové efektivity by v žádném případě neměly být jediným důvodem úhrady. Je třeba zohlednit řadu dalších faktorů. Autoři publikace se domnívají, že současný stav, tzn. bez jakéhokoli stanoviska k úhradě PrEP a možnost předpisu/nákupu alternativními cestami, není přístup racionální a v dlouhodobém horizontu může mít velmi ne-

Tabulka 5
Náklady veřejného zdravotního pojištění při zavedení PrEP u rizikové populace MSM

Počet uživatelů	Úhrada 50 %*	Úhrada 100 %*
2 025	9 406 586	18 813 171
4 050	18 813 171	37 626 343
6 075	28 219 757	56 439 514

*Adherence 70 %

příznivé konsekvence. Možnost volby PrEP (ať hrazené nebo nehrazené) by měla mít jasně daná pravidla, kterými by se přispělo k maximální efektivitě této intervenční formy prevence.

Závěr

Analýza nákladové efektivity na základě de-novo vytvořeného ekonomického modelu pro PrEP prokázala, že preventivní intervence u vysoce rizikové populace MSM je v českých podmínkách náklady šetřící (účinnější a méně nákladná). Rozhodnutí o případné úhradě však závisí i na dalších faktorech, např. dopadu do rozpočtu a rozhodnutí tvůrců zdravotní politiky o přístupu k preventivním intervencím obecně.

Literatura

- Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. WHO; 2015 [cited 2019 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>.
- Fonner VA, Dalgligh SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016; 30(12):1973–1983.
- Dlouhý P. Pracovní postup pro poskytování preexpoziciční profylaxe (PrEP) infekce lidským virem imunodeficiency (HIV). Dokument pracovní skupiny lékařů HIV center České republiky. 2018 [cited 2019 May 2]. Available from: <https://www.infekce.cz/PPPPrEP18.htm>.
- Grant RM, Lama RJ, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587–2599.
- Grover G, Gadpayle AK, Swain PK. A multistate Markov model based on CD4 cell count for HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy (ART). *Int J Stats Med Res*. 2013;2(2). Available from: <https://www.lifescienceglobal.com/pms/index.php/ijsmr/article/view/1077>.
- Úmrtnostní tabulky. Český statistický úřad; 2019 [updated 2018 Dec 20; cited 2019 Apr 5]. Available from: https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni_tabulky.
- Internetový odkaz: <http://www.szu.cz/tema/prevence/zprava-o-vyskytu-a-sireni-hiv-aids-za-rok-2018>
- Edathodu J, Ali B, Alrajhi AA. CD4 validation for the World Health Organization classification and clinical staging of HIV/AIDS in a developing country. *Int J Infect Dis*. 2009;13(2):243–246.
- Coxford S, Kitching A, Desai S, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017;2:e35–46. doi: 10.1016/S2468–2667(16)30020–2.

10. Kauf TL, Roskell N, Shearer A, et al. A Predictive Model of health state utilities for HIV patients in the modern era of highly active antiretroviral therapy. *Value Health*. 2008;11(7):1144–1153.
11. Ara A, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509–518.
12. Skoupá J, Snopková S, Dvořák P, et al. Health care costs of HIV in the Czech Republic. A single center analysis. ISPOR 16th Annual European Congress, 2–5 November 2013 Dublin, Ireland. *Value Health*. 2013;16:A349.
13. Coleman R, Prins M. Options for affordable pre-exposure prophylaxis (PrEP) in national HIV prevention programmes in Europe. *Euro Surveill*. 2017;22(42):17-00698. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.42.17-00698.
14. Ong KJ, Desai S, Field N, et al. Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis among men-who-have-sex-with-men in England in 2016. *Euro Surveill*. 2017;22(42):17-00192. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.42.17-00192.
15. O'Donnell K, Fitzgerald M, Barrett P, Quinlan M, Igoe D. MISI 2015: Findings from the men who have sex with men internet survey. Health Service Executive 2016. Dublin. Available from: <https://www.drugsandalcohol.ie/25656/1/MISI15.pdf>
16. Lochlainn NL, O'Donnell K, Hurley C, Lyons F, Igoe D. Using data from a behavioural survey of men who have sex with men (MSM) to estimate the number likely to present for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Ireland, 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(48):17-00768. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.48.17-00768
17. PrEPWatch. An initiative AVAC. Available from: <https://www.prepwatch.org/in-practice/country-updates/>
18. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10013):53–60.
19. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(5):496–505.
20. Torres RA, Lewis W. Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Lab Invest*. 2014;94(2):120–128.
21. Smith RL, de Boer R, Brul S, Budovskaya Y, van der Spek H. Premature and accelerated aging: HIV and HAART? *Front Genet*. 2013; 3:328. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3556597/>.
22. Brown AE, Mohammed H, Ogaz D, et al. Fall in new HIV diagnoses among men who have sex with men (MSM) at selected London sexual health clinics since early 2015: testing or treatment or pre-exposure prophylaxis (PrEP). *Euro Surveill*. 2017;22(25):pii=30553. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.25.30553>

Příznaky a komplikace chřipky A u seniorů v sezóně 2018–2019

R. ŠÍN, D. SEDLÁČEK, S. HOFMAN

Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Šín R., Sedláček D., Hofman S.: **Příznaky a komplikace chřipky A u seniorů v sezóně 2018–2019**

Cíl práce: Popsat příznaky a komplikace chřipky A u seniorů v chřipkové sezóně 2018–2019.

Materiál a metody: Retrospektivní analýza dat 84 seniorů s laboratorně potvrzenou chřipkou A v období od 1. 10. 2018 do 30. 4. 2019, kteří byli pro toto infekční onemocnění vyšetřováni ve Fakultní nemocnici Plzeň.

Výsledky: Ve sledovaném období byla diagnostikována chřipka A u 84 seniorů. Nejčastějšími příznaky u nich byla horečka (69; 82,14 %) a kašel (60; 71,43 %). Společně se tyto vyskytovaly u více než poloviny pacientů starších 65 let (51; 60,71 %). Dalšími častěji se vyskytujícími příznaky byly celková slabost (58; 69,05 %) a únava (57; 67,86 %). Ostatní příznaky se vyskytovaly v méně než polovině případů. Nejčastější komplikací byla pneumonie (36; 42,86 %). Bakteriální etiologie byla prokázána ve 13 případech a nejvíce vyskytujícími se patogeny byly *Klebsiella pneumoniae* a *Streptococcus pneumoniae*. Další častou komplikací chřipkového onemocnění byla akutní respirační insuficience, a to při pneumonii, srdečním selhání nebo exacerbaci chronického respiračního onemocnění. Úmrtnost seniorů v našem souboru byla 17,86 % (15 případů).

Závěr: V populaci seniorů jsou nejčastějšími příznaky chřipky rychle nastupující horečka a suchý kašel. Ověřeno bylo, že nejčastější komplikací je pneumonie. Dále byly časté exacerbace různých chronických onemocnění kardiovaskulárního a respiračního systému, zhoršení chronické renální insuficience a uroinfekce. Nejúčinnější prevencí rozvoje chřipky a jejích komplikací je dostupné očkování tetravalentní vakcínou.

Klíčová slova: chřipka, senior, příznak, horečka, kašel, komplikace

SUMMARY

Šín R., Sedláček D., Hofman S.: **Symptoms and complications of influenza A in seniors in the 2018–2019 season**

Aims: To describe the symptoms and complications of influenza A in seniors in the 2018–2019 influenza season.

Material and methods: A retrospective analysis of data on 84 seniors with laboratory confirmed influenza A between 1 October 2018 and 30 April 2019 who were tested for this infectious disease in the University Hospital Pilsen.

Results: Influenza A was diagnosed in 84 seniors during the period under review. The most common symptoms were fever (69 cases; 82.14 %) and cough (60 cases; 71.43 %). These two symptoms combined occurred in more than half of patients over 65 years of age (51 cases; 60.71 %). Other common symptoms included general weakness (58 cases; 69.05 %) and fatigue (57 cases; 67.86 %). The other symptoms occurred in less than half of cases. The most common complication was pneumonia (36 cases; 42.86 %). Bacterial etiology was confirmed in 13 cases and the most commonly occurring pathogens were *Klebsiella pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae*. Another common complication of influenza was acute respiratory insufficiency in pneumonia, heart failure or exacerbation of chronic respiratory disease. The mortality rate of seniors in our sample was 17.86 % (15 cases).

Conclusion: In the senior population, the most common symptoms of influenza are a rapid onset of fever and dry cough. The study has confirmed that the most common complication is pneumonia. Furthermore, exacerbations of various chronic diseases of the cardiovascular and respiratory systems, worsening of chronic renal insufficiency and urinary tract infections were common. The most effective prevention of the development of influenza and its complications is the available quadrivalent vaccine.

Keywords: influenza, senior, symptom, fever, cough, complications

Klin mikrobiol inf lék 2020;26(1):25–29

Adresa: MUDr. Ing. Robin Šín, MBA, Fakultní nemocnice Plzeň, Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň, e-mail: sinr@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 27. 1. 2020

Přijato k tisku: 26. 3. 2020

Úvod

Chřipka je infekční onemocnění způsobené chřipkovými viry A, B a výjimečně i C, které patří do čeledi ortomyxo-

virů. Viry A a B patří do rodu influenzavirů, chřipkový virus C pak tvoří zcela samostatný zvláštní rod. Viry chřipky A a B jsou každoročně zodpovědné za sezónní epidemie

s přibližně 3–5 miliony závažných případů a asi 300 tisíci úmrtími na celém světě [1]. Evropské středisko pro kontrolu nemocí odhaduje, že v Evropě způsobuje chřipka každý rok více než 38 tisíc úmrtí [2]. Ve Spojených státech amerických je to pak 24 tisíc úmrtí [3]. Mortalita není při postižení chřipkou A a B výrazně rozdílná. U první zmíněné čí ní přibližně 16 % a u druhé asi 10 % [4].

Než na samotnou chřipku, umírá většina pacientů na její komplikace. Častější komplikací chřipky jsou bakteriální pneumonie. V oblasti dýchacích cest se také mohou vyskytovat bronchitidy a sinusitidy. Nebezpečné komplikace chřipky se mohou týkat i srdce. Jedná se především o myokarditidu a perikarditidu. Až 90 % perikarditid ve vyspělých zemích je idiopatických, což by mohlo mít souvislost s virovým onemocněním [5]. Závažné mohou být komplikace v oblasti nervového systému. Mezi ně patří zejména encefalo-

patie, encefalitida, encefalomyelitida a syndrom Guillain-Barré. Chřipkovým virem mohou být také postiženy příčně pruhované svaly. Typicky jsou myozitidou postiženy svaly dolních končetin [6]. Svaly jsou bolestivé a zduřené. Při těžkém postižení svalových buněk se rozvíjí i životu nebezpečná rabdomyolýza. Běžně lze jako komplikaci pozorovat exacerbace různých chronických onemocnění (CHOPN, astma bronchiale, chronické srdeční selhání a další). Setkat se lze například i s otitis media.

Materiál a metody

Retrospektivní analýza patientských dat. Sledovaný soubor tvořili všichni pacienti starší 65 let, u kterých byla v období od 1. 10. 2018 do 30. 4. 2019 na všech pracovištích Fakultní nemocnice Plzeň na základě anamnézy, klinického obrazu a následného virologického vyšetření stanovena diagnóza chřipky. Retrospektivně byla získána data z elektronické zdravotnické dokumentace pacientů v programu WinMedicalc (Medicalc Software, s. r. o., Plzeň, Česko). Sledovali jsme anamnézu a charakter obtíží, příznaky při vstupním vyšetření, laboratorní výsledky, výstupy mikrobiologických vyšetření, komplikace a konečný stav. Monitorovali jsme také informace o očkování proti chřipce. Data byla zpracována v tabulkovém editoru Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Statistiky byly vypočítány pomocí programu STATISTICA (StatSoft CR, s. r. o., Praha, Česko).

Výsledky

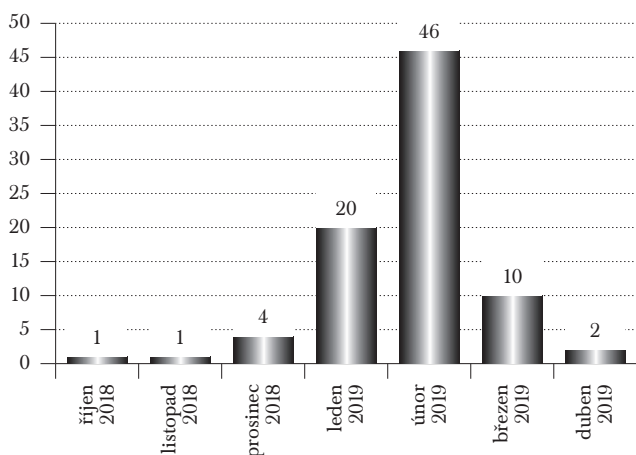
Ve sledovaném období byla potvrzena diagnóza chřipky A u 192 pacientů. Z nich bylo 84 seniorů (43,75 %), 92 pacientů (47,92 %) v produktivním věku a 16 dětí (8,33 %). Ve skupině seniorů bylo 55 žen a 29 mužů. Věkový průměr byl 77,48 roků, medián 76 roků, s věkovým minimem 65 roků a maximem pak 99 roků. Maximum diagnostikovaných chřipkových onemocnění u seniorů bylo v průběhu měsíce února. Výskyt onemocnění v jednotlivých měsících ukazuje *graf 1*.

Z 84 pacientů starších 65 let jich byli pouze 3 léčeni ambulantně, všichni tito bez rizikových faktorů a komplikací, ostatních 81 bylo hospitalizováno. Z 81 hospitalizovaných seniorů bylo 61 (75,31 %) léčeno na standardním lůžku, u 18 (22,22 %) byl nutný pobyt na lůžku intenzivní péče prvního nebo druhého stupně a stav 2 pacientů (2,47 %) vyžadoval resuscitační péči vyššího typu na lůžku intenzivní péče třetího stupně. Z pohledu prvního kontaktu pacienta s lékařem od začátku obtíží tvořili nejpočetnější skupinu seniori, kteří byli vyšetřeni lékařem 3. den od začátku obtíží. Takových bylo 41 (48,81 %) z celkového počtu 84. Interval od vzniku obtíží do prvního lékařského vyšetření ukazuje *graf 2*.

Mezi nejčastější příznaky chřipky u seniorů patřila horečka, a to v 69 případech (82,14 %) z 84. Kašel se vyskytoval u 60 seniorů (71,43 %). Horečka a kašel se spolu dohromady vyskytovaly v 51 případech (60,71 %). Mezi další častější příznaky patřila pacienty udávaná celková slabost, a to u 58 (69,05 %) z nich, a pak také únava u 57 pacientů (67,86 %) seniorského věku. Myalgiemi trpělo 31 pacientů (36,9 %), artralgiemi pak 39 pacientů (46,43 %). Bolest hla-

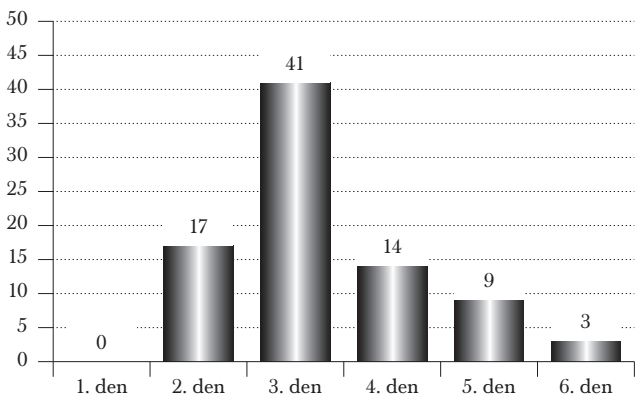
Graf 1

Výskyt chřipky u seniorů v jednotlivých měsících sezóny 2018–2019



Graf 2

Den prvního kontaktu pacientů s lékařem od začátku jejich obtíží



vy udávalo pouze 7 seniorů s chřipkou (8,33 %). Při vstupním vyšetření udávalo anamnesticky 14 pacientů (16,67 %) zimnici. Výskyt příznaků chřipky u pacientů v našem souboru ukazuje *tabulka 1*.

V krevním obrazu byl při prvním odběru průměrný počet leukocytů $9,23 \times 10^9/l$, erytrocytů $4,31 \times 10^{12}/l$ a trombocytů $188,14 \times 10^9/l$. U všech vyšetřených pacientů byla monitorována hladina C reaktivního proteinu. Průměrná hodnota u seniorů s nekomplikovaným průběhem byla 51 mg/l, u pacientů s komplikacemi pak 90,79 mg/l. Hladina prokalcitoninu byla stanovena pouze u 49 z 84 pacientů. Z toho u 11 pacientů bez komplikací byla jeho průměrná hodnota 0,33 ug/l a u 38 komplikovaných seniorů pak 0,73 ug/l. Standardně byla monitorována hladina urey a kreatininu. U pacientů bez komplikací byly hodnoty v mezích normálu, ale u pacientů s komplikacemi chřipkového onemocnění byla průměrná hodnota urey 11,2 mmol/l a kreatininu 126,59 mmol/l. V celém souboru byla v iontogramu průměrná hodnota sodíku 138,95 mmol/l, chloridů 101,54 mmol/l a draslíku 4,0 mmol/l.

U 23 seniorů v našem souboru nebyly pozorovány žádné komplikace. U 61 (72,61 %) pak bylo zaznamenáno rozličné spektrum komplikací. U 36 seniorů z celého souboru (42,86 %) probíhala pneumonie. Bakteriální etiologie nasedající na chřipkové onemocnění byla prokázána ve 13 případech. Nejčastěji se jednalo o bakterie *Klebsiella pneumoniae* (5 případů) a *Streptococcus pneumoniae* (4 případy). U 23 (27,38 %) kardiaků ve vyšším věku došlo k akutní kardiální dekompenzaci. Akutní respirační insuficience byla pozorována u 22 pacientů (26,19 %). Z nich u 12 byla dostačující oxygenoterapie maskou nebo nosními hroty o vyšším průtoku kyslíku, u 5 byla přechodně nutná neinvazivní plicní ventilace na lůžku intenzivní péče a u dalších 5 bylo nutné zajistit dýchací cesty tracheální intubací a provádět umělou plicní ventilaci. Akutní zhoršení funkce ledvin bylo pozorováno u 13 pacientů (15,48 %).

Kromě pneumonie jsme u seniorů v našem souboru pozorovali v 9 případech (10,71 %) akutní bronchitidu. U 4 pacientů (4,76 %) jsme pozorovali exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci. Další častější infekční komplikací chřipky, mimo dýchací ústrojí, byla infekce močového ústrojí. Tato se vyskytla u 7 pacientů (8,33 %) v našem souboru. Přehled komplikací chřipky ukazuje *tabulka 2*.

Tabulka 1
Výskyt příznaků chřipky u seniorů v sezóně 2018–2019

Skupina příznaků	Příznak	Pacienti	
		n	%
všeobecné	horečka	69	82,14
	zimnice	14	16,67
	nevolnost	13	15,48
	únava	57	67,86
hlava a krk	bolest hlavy	7	8,33
	nosní kongesce	10	11,9
	rinorea	3	3,57
	bolest v krku	8	9,52
	chrapot	2	2,38
neuromuskulární	myalgie	31	36,9
	artralgie	39	46,43
	slabost	58	69,05
	bolest na hrudi	5	5,95
gastrointestinální	bolest břicha	4	4,76
	zvracení	7	8,33
	průjem	10	11,9
plicní	kašel	60	71,43
	pleuritická bolest	5	5,95

Tabulka 2
Výskyt komplikací chřipky u seniorů v sezóně 2018–2019

Komplikace	Pacienti	
	n	%
bronchitida	9	10,71
pneumonie	36	42,86
exacerbace CHOPN	4	4,76
akutní respirační insuficience	22	26,19
srdeční selhání	23	27,38
uroinfekce	7	8,33
akutní renální selhání	13	15,48
ileus	1	1,19

Osetamivirem bylo léčeno 73 z 84 seniorů (86,9 %) našeho souboru. Jiné antivirotikum účinné proti chřipkovým virům nebylo použito. Očkování proti chřipce, jako účinnou prevencii vzniku onemocnění, prokazatelně podstoupili pouze 3 seniři, u nichž bylo onemocnění potvrzeno. Hospitalizace byla nutná u 2 z nich, protože se vyskytly komplikace v rámci dýchacího ústrojí. Ani jeden z těchto pacientů nezemřel. U 25 pacientů bylo zjištěno, že se nenechali očkovat, u zbylých 56 seniorů nelze údaj o očkování proti chřipce zpětně ve zdravotnické dokumentaci dohledat.

Z 84 seniorů na chřipku a její komplikace zemřelo 15 osob (17,86 %). U 10 takových pacientů probíhala závaž-

ným způsobem pneumonie s akutní respirační insuficiencí, u 7 pacientů došlo současně nebo samostatně k těžkému srdečnímu selhání. V 6 případech bylo také pozorováno selhání funkce ledvin vyššího stupně. U jedné pacientky došlo k rozvoji akutní kolitidy s následným ileosním stavem.

Diskuze

Senioři jsou jednou z rizikových skupin osob výrazně ohrožených komplikacemi chřipky, a proto je u nich doporučováno každoroční očkování [7,8,9]. I přes toto doporučení je proočkovanost seniorské populace v Česku malá, kolem 16 % [10], i když je toto preventivní opatření pro danou skupinu obyvatel plně hrazeno z veřejného zdravotního pojištění. Pro zvýšení počtu provedených očkovaní byl již v minulosti spuštěn Národní akční plán na zvýšení proočkovanosti proti sezónní chřipce v České republice. Senioři jsou stále jednou z jeho cílových skupin.

Příznaky chřipky u seniorů jsou různé a týkají se stejně jako u dospělých v produktivním věku a u dětí respiračního traktu, trávícího traktu, pohybového ústrojí a také pozorujeme klasické celkové příznaky virového onemocnění. Často mezi ně patří horečka, kašel, myalgie, bolest hrudníku závislá na dýchání, bolest hlavy, bolest v krku a zimnice [11,12,13]. Nejčastěji se však přímo vyskytují horečka a kašel [14]. I naše výsledky toto potvrzují. Horečka se vyskytla u 82,14 % a kašel u 71,43 % seniorů. Společně se pak tyto příznaky vyskytovaly v 60,71 % případech naše souboru.

Některé výsledky ale ukazují, že u seniorů mají horečka a kašel výrazně nižší prediktivní hodnotu pro chřipku než u dospělé populace v produktivním věku [15]. Někteří autoři upozorňují, že u seniorů se můžeme častěji než u mladých dospělých setkat s absencí horečky, mírnými systémovými příznaky, ale častěji s kvalitativními změnami vědomí [16,17]. Častěji se můžeme také setkávat pouze s horečkou a poruchou vědomí, a to především pokud se vyskytuje současně pneumonie jako komplikace chřipkového onemocnění [18]. Toto jsme pozorovali i v našem souboru pacientů.

Zásadní je u seniorů přesná a včasná diagnostika chřipky, jelikož jsou ohroženi rozvojem závažných komplikací [19,20]. Mezi nejčastější komplikace patří pneumonie, invazivní bakteriální koinfekce, myozitida a exacerbace chronických onemocnění [21]. Z chronických onemocnění to pak jsou především kardiovaskulární nemoci, chronická respirační onemocnění, renální, jaterní a hematologické choroby [22].

I v našem souboru pacientů jsme pozorovali jako nejčastější komplikaci pneumonii. Tato se vyskytla u 42,86 % seniorů. Viry chřipky mohou samy způsobovat závažnou pneumonii. Mortalitu ale výrazně zvyšují hlavně sekundární bakteriální pneumonie [23]. Je tomu tak při běžném epidemickém výskytu, a ještě výrazněji to bylo při většině pandemií v dokumentované historii [24,25,26]. Nejčastějším patogenem, vyvolávajícím bakteriální pneumonii při chřipkovém onemocnění, je *Streptococcus pneumoniae* [27, 28,29]. Častěji je také hlášen *Staphylococcus aureus*, a to včetně MRSA [30]. V našem malém souboru jsme nejvíce prokazovali bakterie *Klebsiella pneumoniae* a *Streptococcus pneumoniae*.

Ve větším počtu jsme mezi komplikacemi pozorovali v oblasti respiračního traktu akutní bronchitidu, exacerbaci chronických respiračních onemocnění a akutní respirační insuficienci. Nezřídka se jako komplikace vyskytla akutní srdeční dekompenzace. Pozorovali jsme také častěji akutní zhoršení funkce ledvin, někdy i vyššího stupně, což je běžně popisovaná, nikoli vzácná komplikace chřipkového onemocnění [31].

Interval prvního kontaktu s lékařem od začátku příznaků onemocnění byl často rozhodující pro další prognózu pacienta. V prvním dni obtíží nevyhledal lékařskou pomoc žádný pacient. V intervalu 2–5 dnů od začátku obtíží se dostavilo do fakultní nemocnice 96,43 % (81 z 84) pacientů, zbylí 3 (3,57 %) přišli 6. den přetrvávajících obtíží. Lam [14] uvádí, že v jím sledovaném souboru starších pacientů jich 2–5 dnů od vzniku obtíží navštívilo urgentní příjem 54 %. Ještě později tak učinilo 29 % pacientů seniorského věku. Za důležité považujeme uvést, že všichni pacienti starší 65 let, kteří na chřipku a její komplikace zemřeli ve fakultní nemocnici ve sledovaném období, přišli do kontaktu s lékařem nejdříve 3. den od vzniku obtíží.

Osetamivirem bylo v našem souboru léčeno 73 z 84 seniorů (86,9 %). Podáván byl zvykle dvakrát denně perorálně v dávce 75 mg. V žádném případě nebyl pozorován v literatuře popisovaný možný rozvoj rezistence vůči osetamiviru [32,33]. Běžně již nebyly pacientům podávány kortikosteroidy, jelikož v mnoha studiích bylo prokázáno, že se při jejich aplikaci zvyšovala mortalita [34,35,36], vyskytovalo se větší množství komplikací [37,38] a také bylo popisováno prodloužené uvolňování chřipkového viru [39].

Závěr

Senioři jsou skupinou křehkých pacientů s mnoha chronickými onemocněními a menšími rezervami organismu. Mezi nejčastější příznaky, a tím i prediktory onemocnění, patří v průběhu chřipkové sezóny především rychlý nástup horečky a suchého kašle. Chřipka u starších osob bývá často provázena mnoha komplikacemi. Jedná se o pneumonii, exacerbaci chronických onemocnění respiračního a kardiovaskulárního systému, onemocnění jater, poruchy funkce ledvin a myozitidu. V našem souboru pacientů šlo o pneumonii v 42,86 % případů. Častěji bylo také nutné léčit akutní srdeční selhání a poškození funkce ledvin. Mortalita v našem souboru dosáhla 17,86 %. Nejúčinnější prevencí rozvoje chřipky a jejích komplikací je dostupné očkování tetravalentní vakcínou, která obsahuje inaktivovaný štěpený virus čtyř kmenů chřipky A i B.

Literatura

1. Simons L. Pandemic influenza and mortality: past evidence and projections for the future. Board on Global Health. *The Threat of Pandemic influenza: Are We Ready?* The National Academies Press, 2004. p 432.
2. Preaud E, Durand L, Macabeo B, et al. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimation. *BMC Public Health*. 2014;14:813–824. Doi:10.1186/1471-2458-14-813.
3. CDC. Estimates of Deaths Associated with Seasonal Influenza – United States, 1976–2007. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59: 1057–1062.

4. Asai N, Yokoi T, Nishiyama N, et al. Secondary organizing pneumonia following viral pneumonia caused by severe influenza B: a case report and literature reviews. *BMC Infect Dis.* 2017;17:572. Doi: 10.1186/s12879-017-2677-1.
5. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:587–610. Doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.002.
6. Sagan J, Širůček P, Folwarczny P, et al. Těžký průběh chřipky B komplikované rabdomyolýzou a akutním respiračním selháním s letálním koncem. *Klin Mikrobiol Inf Léč.* 2018;24:118–120.
7. Gao H, Lu H, Cao B, et al. Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection. *N Engl J Med.* 2013;368:2277–2285. Doi: 10.1056/NEJMoal1305584.
8. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ.* 2016;355:i6258. Doi: 10.1136/bmj.i6258.
9. Rolfes MA, Flannery B, Chung J, et al. Effects of Influenza Vaccination in the United States during the 2017–2018 Influenza Season. *Clin Infect Dis.* 2019;69:1845–1853. Doi: 10.1093/cid/ciz075.
10. Roháčová H. Chřipka a pneumokoková onemocnění dýchacího traktu ohrožují především životy seniorů [online]. Nemocnice Na Bulovce, 4. 10. 2018. Dostupné na internetu: <http://bulovka.cz/chripka-a-pneumokokova-onemocneni-dychaciho-traktu-ohrozuji-predevsim-zivoty-senioru/>
11. Pitigoi D, Lupulescu E, Alexandrescu V, et al. Effects of Influenza Efficacy of seasonal influenza vaccine in persons older than 65 in Romania. Pilot case-control study I-MOVE, 2008–2009. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol.* 2009;54:109–116. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000388.
12. Savulescu C, Valenciano M, de Mateo S, Larrauri A. Estimating the influenza vaccine effectiveness in elderly on a yearly basis using the Spanish influenza surveillance network-Pilot case-control studies using different control groups, 2008–2009 season, Spain. *Vaccine.* 2010;28:2903–2907. Doi: 10.1016/j.vaccine.2010.01.054.
13. Shahid Z, Kleppinger A, Gentleman B, et al. Clinical and immunologic predictors of influenza illness among vaccinated older adults. *Vaccine.* 2010;28:614561–51. Doi: 10.1016/j.vaccine.2010.07.036.
14. Lam PP, Coleman BL, Green K, et al. Predictors of influenza among older adults in the emergency department. *BMC Infect Dis.* 2016;16:615. Doi: 10.1186/s12879-016-1966-4.
15. Govaert TME, Dinant GJ, Aretz K, et al. The predictive value of influenza symptomatology in elderly people. *Fam Pract.* 1998;15:16–22. Doi: 10.1093/fampra/15.1.16.
16. Walsh EE, Cox C, Flasey AR. Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1498–1503. Doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50404.x.
17. Monmany J, Rabella N, Margall N, et al. Unmasking influenza virus infection in patients attended to in the emergency department. *Infection.* 2004;32:89–97. Doi: 10.1007/s15010-004-3088-y.
18. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis.* 2006;42:518–524. Doi: 10.1086/499955.
19. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Role of influenza and other respiratory viruses in admissions of adults to Canadian hospitals. *Influenza Other Respi Viruses.* 2008; 2:1–8. Doi: 10.1111/j.1750-2659.2008.00035.x.
20. Lang PO, Mendes A, Socquet J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin Interv Aging.* 2012;7:55–64. Doi: 10.2147/CIA.S25215.
21. Jani AA, Uyeki TM. Chapter 46: Influenza. In Chin RL (ed). *Emergency management of infectious diseases.* 2nd ed. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2018.
22. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2017–2018 influenza season. *MMWR Recomm Rep.* 2017;66:1–20. Doi: 10.15585/mmwr.r6602a1.
23. Kash JC, Taubengerger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015;185:1528–1536. Doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.
24. Morens DM, Taubengerger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198:962–970. Doi: 10.1086/591708.
25. Weinberger DM, Simonsen L, Jordan R, Steiner C, Miller M, Viboud C. Impact of the 2009 influenza pandemic on pneumococcal pneumonia hospitalizations in the United States. *J Infect Dis.* 2012;205:458–465. Doi: 10.1093/infdis/jir749.
26. Tognotti E. Influenza pandemics: A historical retrospect. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3:331–334. Doi: 10.3855/jidc.239.
27. McNamee LA, Harmsen AG. Both Influenza-Induced Neutrophil Dysfunction and Neutrophil-Independent Mechanism Contribute to Increased Susceptibility to a Secondary *Streptococcus pneumoniae* Infection. *Infect.* 2006;74:6707–6721. Doi: 10.1128/IAI.00789-06.
28. Short KR, Habets MN, Hermans PWM, et al. Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus: a mutually beneficial relationship? *Future Microbiol.* 2012;7:609–624. Doi: 10.2217/fmb.12.29.
29. Ishiguro T, Kojima A, Shimizu T, et al. Combined hemophagocytic syndrome and thrombotic microangiopathy due to mixed infection with influenza virus and pneumococcal pneumonia. *Clin Case Rep.* 2019; 7:131–134. Doi: 10.1002/ccr3.1842.
30. Dawood FS, Chaves SS, Perez A, et al. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003–2010. *J Infect Dis.* 2014;209:686–694. Doi: 10.1093/infdis/jit473.
31. Bagshaw SM, Sood MM, Long J, et al. Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Acute kidney injury among critically ill patients with pandemic H1N1 influenza A in Canada: cohort study. *BMC Nephrol.* 2013;14:123. Doi: 10.1186/1471-2369-14-123.
32. Baz M, Abed Y, Papenburg J, et al. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. *N Engl J Med.* 2009;361:2296–2297. Doi: 10.1056/NEJMc0910060.
33. Roussy JF, Abed Y, Bouhy X, et al. Emergence of an oseltamivir-resistant influenza A/H3N2 virus in an elderly patient receiving a sub-optimal dose of antiviral prophylaxis. *J Clin Microbiol.* 2013;51:4234–4236. Doi: 10.1128/JCM.02659-13.
34. Han K, Ma H, An X, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53:236–233. Doi: 10.1093/cid/cir398.
35. Delaney JW, Pinto R, Long J, et al. Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A (H1N1pdm09) – related critical illness. *Crit Care.* 2016;20:75. Doi: 10.1186/s13054-016-1230-8.
36. Li H, Yang SG, Gu L, et al. National influenza A(H1N1)pdm09 Clinical Investigation Group of China. Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1)pdm09 viral pneumonia. *Influenza Other Respi Viruses.* 2017;11:345–354. Doi: 10.1111/irv.12456.
37. Linko R, Pettilä V, Ruokonen E, et al. FINNH1N1-Study Group. Corticosteroid therapy in intensive care unit patients with PCR-confirmed influenza A(H1N1) infection in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:971–979. Doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02491.x.
38. Lee N, Leo YS, Cao B, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticoides affect survival of influenza patients. *Eur Respir J.* 2015;45:1642–1652. Doi: 10.1183/09031936.00169714.
39. Lee N, Cockram CS, Chan PK, et al. Antiviral treatment for patients hospitalized with severe influenza infection may effect clinical outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1323–1324. Doi: 10.1086/533477.

Doporučený postup prevence a léčby onemocnění vyvolaných virem varicely a zosteru (VZV) u osob s imunodeficity

Návrh doporučeného postupu Společnosti infekčního lékařství
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

D. SEDLÁČEK¹, L. PETROUŠOVÁ², K. LABSKÁ³, S. HOFMAN¹

¹Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, FN Plzeň a LF UK v Plzni;

²Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava a LF Ostravské univerzity, Ostrava;

³Národní referenční laboratoř pro herpetické viry, Státní zdravotní ústav, Praha

Úvod

Varicela (plané neštovice) patří mezi vysoce nakažlivé horečnaté exantémové onemocnění, zpravidla dětského věku, je charakterizováno exantémem, který podléhá vývoji od makulopapul, přes vezikuly, pustuly až po krusty. Jedná se o jedno z nejčastěji hlášených infekčních onemocnění v zemích, v nichž se proti varicelle rutinně neočkují. Odhaduje se, že ročně ve světě varicelou onemocní asi 60 milionů osob. V USA před zavedením očkování (v r. 1995) evidovali přibližně 4 miliony onemocnění ročně, 11 tisíc nemocných bylo za stejnou dobu hospitalizováno a asi 100 v důsledku komplikací zemřelo [6]. V ČR je ročně hlášeno 40 000 až 50 000 případů onemocnění (EPIDAT/ISIN).

Původce

Etiologickým agens je třetí herpetický virus (HHV-3), varicela – zoster virus (VZV), objevený T. Wellerem v roce 1954, patřící mezi alfaherpesviry. Tuto skupinu obalených DNA virů charakterizuje krátký replikační cyklus a cytolýza buněk tkáňových kultur lidských fibroblastů. Varicela je pouze lidské onemocnění

Epidemiologie

Varicela je jednou z nejnakažlivějších infekčních chorob. Zdrojem infekce je nemocný varicelou (kapénky, čerstvé eflorescence), méně často osoba s pásovým oparem (obsah prasklých vezikul). VZV se velmi snadno šíří vzdušnou cestou. K přenosu VZV stačí poměrně krátký kontakt vnímavého jedince s infikovaným. Při primoinfekci infikovaný jedinec vyučuje virus již dva dny před vlastním výsevem exantému. Vyšší výskyt varicely bývá pozorován v zimních a jarních měsících. Průměrná inkubační doba je 14 dní (7–21, max. 28 dní, je-li podán imunoglobulinový derivát). Imunokompetentní osoby jsou infekční až do 7. dne od poslední vlny výsevu exantému, prakticky do zhojení všech lézí krustou. Osoby s některými typy imunodeficitů mohou být infekční až tři týdny.

1 Patogeneze a imunita

Bránou vstupu VZV do hostitele jsou sliznice horních cest dýchacích, v nichž se viry pomnoží na epitelu a v lymfatické tkáni Waldayerova mizního okruhu. Zde se infikují zejména T lymfocyty, které infekci diseminují do retikuloendotelového systému a kůže. Po dalším pomnožení viru v retikuloendotelovém systému nastává druhá a masivnější virémie. Během prvních čtyř dní trvání onemocnění se aktivuje jednak specifická buněčná imunita, jednak se vytvářejí specifické protilátky, čímž dochází k neutralizaci VZV a k postupné úzdavě [28]. Proběhlá varicela u imunokompetentních osob navozuje trvalou imunitu. Nástup imunitních reakcí u imunodeficientních osob je opožděný, což často vede k těžkému, nebo dokonce letálnímu průběhu. Velmi vzácně může dojít k reinfekci v. s. jiným genotypem VZV a varicela se může opakovat. Byla rovněž popsána onemocnění varicelou u očkovaných jedinců [32].

2 Klinický obraz

2.1 Primoinfekce – varicela

Onemocnění varicelou začíná horečkou, jíž někdy předchází skarlatiniformní exantém na hrudníku. Za několik hodin se začíná centripetálně vysévat makulopapulózní svědivý exantém. První morfy se objevují na hlavě (včetně vlasaté části) a na trupu. Na sliznicích dutiny ústní se často objevuje bolestivý aftoidní enantém. Během několika hodin se iniciální makulopapuly mění ve vezikuly, připomínající „kapky rosy“. Za několik dalších hodin dojde k zakalení obsahu vezikul neutrofilními leukocyty, pronikajícími z cév stratum papillare. Vzniklá pustula po několika hodinách praskne, a morfa pak zasychá za vzniku krusty. Vývoj od vezikuly do krusty trvá přibližně 48 hodin. Krusty se za jeden až dva týdny odloučí. K výsevu nových eflorescencí dochází u imunokompetentních osob 2–4 dny po sobě, ale u imunodeficientních osob zpravidla déle (např. 6 dnů). Každá eflorescence podléhá výše popsanému vývoji, proto vedle sebe nacházíme různě velké morfy různého stáří. Onemoc-

nění u imunokompetentních dětí probíhá většinou lehce, nejsou výjimkou pouze jednorázové výsevy s malým počtem eflorescencí, vzhledu „poštípání od komárů“. U dospělých a u osob s imunodeficiencemi bývá přítomna vysoká horečka, bohatý exantém a vyšší riziko komplikací.

2.2 Reaktivace latentní infekce: herpes zoster

Podobně jako u ostatních herpetických infekcí VZV není po vyléčení primoinfekce z organismu vyloučen, ale perzistuje v klidovém stavu v tělech T pseudounipolárních neuronů sensorických ganglií. U 10–20 % osob, při poklesu výkonnosti zejména specifické buněčné imunity, může později dojít k symptomatické reaktivaci, pomnožení a následnému výsevu pásového oparu v průběhu senzitivního nervu, inervujícího příslušný dermatom. Kožní projevy jsou histologicky identické s varicelou, četnost lézí při diseminovaném zosteru bývá shodná s varicelou. Diseminace je definována výsevem více než 10 vezikul mimo původní dermatom a vyskytuje se asi v 15 %, zejména při imunodeficiencích nebo u osob s malignitami. Výsevu pásového oparu, zejména u starších dospělých, často předchází krutá bolest v příslušném dermatomu, inervovaném jednou či více skupinami senzitivních nervů. Výsev je většinou jednostranný (hlava, trup, krk). Nejzávažnější je postižení I. větve n. trigemini. N. ophthalmicus bývá postižen v 10–15 % (víčka, spojivka, rohovka, duhovka), avšak oslepnutí je vzácné, kromě ojediněle popsáných případů nekrotizující retinitidy. Závažnou komplikací je kontralaterální hemiparéza, která je způsobena granulomatózním zánětlivým procesem v CNS s infarzací mozkových artérií, často i s časovým odstupem delším než 1 měsíc. Na encefalitidu je třeba pomýšlet u pacienta s pásovým oparem, který upadl do kómatu, ale existují i formy s lehčími poruchami vědomí.

Herpes zoster u dosud zdravých dětí a adolescentů mívá mírný průběh. Častěji se diagnostikuje u dětí, jež varicelu prodělaly intrauterinně v posledním trimestru nebo v kojeneckém věku.

2.3 Komplikace

U zdravých dětí jsou komplikace varicely relativně vzácné, s nízkou mortalitou. Pravděpodobně nejčastější komplikací varicely je bakteriální superinfekce některých eflorescencí. Svědivý exantém od počátku nutí nemocného ke škrábání, přitom může snadno dojít k infekci pyogenními bakteriemi z okolní kůže či z depozitů za nehty (např. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). Následující impetiginizace může vést až k rozvoji flegmóny či abscesu. Hojení hlubokých kožních defektů může probíhat nepříznivě za vzniku jizev. Vzácněji jsou zjišťovány další kožní afekce, jako např. hnisavá lymfadenitida, erysipel s regionální lymfadenitidou, těžká celulitida s kompartmentovým syndromem [21], nekrotizující fasciitida se streptokokovým či stafylokokovým syndromem toxického šoku [11], výjimečně dojde k bakteriémií s diseminací infekce za vzniku otitidy, mastoiditidy, meningitidy nebo subdurálního empyému, např. streptokokové etiologie [22]. Výsledky recentních studií proběhlých ve Francii a Velké Británii ukázaly, že zvýšený výskyt bakteriálních komplikací postihujících kůži a měkké tkáně souvisí s podáváním nesteroidních protizánětlivých léků [8,16].

Komplikací, kterou způsobuje přímo VZV, je bolestivý exantém (např. stomatitida, konjunktivitida, prognosticky závažná keratitida, vulvovaginitida, uretritida). Při těžké stomatitidě s malým perorálním příjmem tekutin hrozí dehydratace.

K dalším komplikacím patří VZV indukovaná postižení CNS. Nejčastější z nich, encefalitida, se vyskytuje v poměru asi 1 : 1 000 (50 % jsou cerebelitidy, 40 % cerebritidy). Příznaky nastupují po týdnu trvání exantému. Jejím podkladem je perivaskulární demyelinizace s kulatobuněčnou infiltrací především v bílé hmotě, s poškozením axonů a ztrátou neuronů. Při vyšetření likvoru se prokazuje lymfocytární pleocytóza, intratékální syntéza specifických protilátek, někdy i VZV DNA (v současné době pomocí PCR). U dětí (nejčastěji do 3 let) se manifestuje především jako cerebelitida s paleo- a neocerebelárními příznaky (cerebelární ataxie s nystagmem, dysartrií, třesem, titubací, vertigem, nestabilitou vsedě, vrávoravou chůzí, porušenou koordinací pohybů). Objevuje se zpravidla v době ukončeného výsevu a vzniká na autoimunitním podkladě. Naproti tomu u dospělých se setkáme spíše s klasickou encefalitidou, většinou se závažnějším průběhem (horečka, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, světloplachost, spavost, zmatenost, třes, křeče, porucha vědomí různého stupně). Meningoencefalitida, encefalomyelitida, myelitida, neuritida n. optici a polyradikuloneuritida se vyskytují méně často. Bylo popsáno i přechodné oboustranné postižení bazálních ganglií [14]. Závažnou komplikací může být varicelová angiotida, třetí nejčastější příčina cévních mozkových příhod u dětí, po níž, i přes pečlivou rehabilitaci, často zůstávají následky [10].

Primární varicelová intersticiální pneumonie je závažnou komplikací varicely s vysokou mortalitou (10–40 %). Je častější u dospělých, kde se vyskytuje přibližně v jednom ze 400 případů. Vzniká při hematogenní diseminaci VZV do plic. Ve zvýšeném riziku jsou osoby, jež onemocní ve vyšším věku, osoby s bohatým výsevem exantému, imunodeficientní jedinci, kuřáci a osoby s chronickou obstrukční bronchopulmonální chorobou. Zvláště nebezpečná je u gravidních žen, kde je popisována až 25% smrtelnost. Projevuje se dušností, suchým dráždivým kašlem a cyanózou. Poslechový nálezn odpovídá atypické pneumonii. Na rtg plic jsou difuzní uzlovitá zastření, která mohou v rekonvalescenci kalcifikovat. U přeživších není výjimkou následný rozvoj plicní fibrózy. U dětí se vyskytuje vzácně.

Encefalopatie se steatózou jater a ledvin, poprvé popsána v roce 1963 (Reyeův syndrom) bývala vzácnou, závažnou komplikací. Díky dobré informovanosti rodičů o nevhodnosti podávání antipyretik s obsahem salicylátů dětem se Reyeův syndrom stal minulostí.

Z dalších komplikací jsou popisovány anikterické hepatitidy (asymptomatické), imunokomplexové glomerulonefritidy, apendicitidy, myokarditidy; po týdnu trvání exantému se někdy objeví artritidy velkých kloubů, orchitida, epididymitida nebo myositida. Vzácně se setkáme s osteomyelitidou [4], oftalmoplegií [17], těžkou trombocytopenií s krvácivými projevy nebo aplastickou anémií [5]. Za vzácnou komplikací je považována varicella bulosa (morfy velké 2–3 cm) a gangrenóza (etiologicky se může podílet *S. pyogenes*). U geneticky predisponovaných dětí by varicella mohla být jedním ze spouštěcích mechanismů Kawasakiho nemoci [13].

Varicela může zkomplikovat těhotenství a vývoj plodu – tato problematika je podrobně řešena v jiném doporučeném postupu.

2.4 Varicela u imunodeficientních osob

Varicela je nejčastějším smrtícím infekčním onemocněním u dětí s leukémií, či jinou imunodeficiencí. U imunodeficientních dospělých (někdy i u novorozenců), zejména při poruchách specifické buněčné imunity, není výjimkou rozvoj závažného generalizovaného onemocnění, označovaného jako progresivní varicela. VZV může být diseminován téměř do každého orgánu za vzniku orgánových manifestací. Na počátku je obraz běžné varicely s protrahovanými

febriliemi, trvajících až dva týdny, s novým výsevem exantému v několika dalších vlnách, velkými eflorescencemi se vtaženým středem. Následuje postižení dalších orgánů (např. pneumonie, encefalitida), krvácení do kožních morf, případně i jiné projevy hemoragické diatézy (epistaxe, meléna, hematurie). Hemoragická varicela někdy probíhá až jako purpura fulminans s ekchymózami a gangrény na podkladně DIC [2]. Nekrotické části končetin vyžadují chirurgické ošetření. Takto závažné průběhy se vyskytují zejména u dětí s hematologickými malignitami (AML, lymfomy), nebo s infekcí HIV (*tabulka 1*). U imunodeficientních osob se mortalita komplikovaných průběhů varicely pohybuje mezi 7–20 % [7,9]. Některé děti na dlouhodobé imu-

Tabulka 1
Průběh varicely při vybraných imunodeficiencích

Druh ID	Defekt složky imunity				Klinický obraz, průběh	Terapie	Vakcinace
	CMI	FA	NKC	Ab			
Těžká kombinovaná imunodeficience (SCID) nebo Wiskott-Aldrichův syndrom	x			x	těžký až letální	x	
KS (dospělí > 40 mg/den, děti 2 mg/kg/den > 7 dní), IS, CHT (azathioprin, cyklosporin, metotrexát, cyklofosfamid a inhibitory cytokinů)	x	x		x	těžký až letální až 6 měs. po ukončení léčby	x	
Radioterapie		x			středně těžký až těžký		
Leukémie		x	x		mírný až těžký i letální (až 30 %), viscerální postižení	x	
Transplantace ledviny apod.					těžký při IS	x	
Transplantace kostní dřeně nebo kmenových buněk					těžký, až 12 měs. po ukončení léčby, event. déle při GVHD	x	po 12 měs. přerušení CHT
Nádorové nemoci					těžký s orgánovou invazí při CHT	x	
Lymfomy z T buněk	x		x		těžký	x	
Lymfomy z B buněk				x	mírný až středně těžký	x	
Infekce HIV ve stadiu AIDS, resp. CD4+ < 200 bb/μl	x		x	x	středně těžký až těžký	x	pokud varicelu neměli a CD4+ > 400 bb/μl

CMI – *cell-mediated immunity*, specifická buněčná imunita (zajišťovaná lymfocyty T); FA – fagocytóza; NKc – *natural killer cells*, přirození zabíječi; Ab – *antibodies*, protilátky; CHT – chemoterapie; GVHD – *graft versus host disease*, reakce štěpu proti hostiteli

Poznámka: Při dlouhodobé imunosupresi (IS) či užívání kortikosteroidů (KS) probíhá varicela mnohem častěji závažně až letálně. Při krátkodobém podávání KS se průběh varicely zpravidla neovlivní.

nosupresivní léčbě onemocněly varicelou i při přítomnosti specifických sérových protilátek.

2.5 Herpes zoster u imunodeficientních osob

Při těžkých poruchách buňkami zprostředkované imunity se objevuje pásový opar, postihující několik dermatomů nebo dokonce generalizovaný herpes zoster. Za generalizaci se považuje postižení jednoho či více dermatomů spolu s výsevem dalších nejméně 10 morf kdekoli mimo postižený dermatom. Taková situace může nastat i u dětí, které v minulosti varicelu úspěšně překonaly a později byly léčeny cytostatiky či imunosupresivy, nebo u těch, jež prodělaly varicelu intrauterinně. Je dobře známo, že u osob vyšších věkových skupin může být herpes zoster až ve 20 % případů komplikován postherpetickou neuralgií, která může přetrvávat týdny až měsíce. U dětí se tato komplikace téměř nevyskytuje.

3 Diagnostika a diferenciální diagnostika

3.1 Klinická diagnóza

V naprosté většině případů je klinický obraz varicely tak přesvědčivý, že klinik stanoví diagnózu snadno. Výsev exantému ve vlnách, vývoj jednotlivých morf od makul až po krusty spolu s postižením sliznic enantémem, současný výsev ve vlasaté části hlavy jsou zcela charakteristické.

3.2 Laboratorní diagnostika

3.2.1 Sérologické vyšetření

V nejasných případech nebo při pátrání po dříve proběhlé varicelle u kontaktů je možno provést sérologické vyšetření (ELISA IgM, IgA, IgG). Pro IgG protilátky existuje mezinárodní standard – mezinárodní jednotky (IU/L) [30]. Výsledky vyšetření může zkreslit předchozí aplikace krevních derivátů, zejména imunoglobulinů. Přenesené maternální protilátky bývají detekovatelné cca do 6 měsíců věku. Za průkaz prodělané varicely se považuje detekce IgG protilátek nad detekčním limitem použitých souprav.

3.2.2 Metody průkazu virových nukleových kyselin

V diagnosticky sporných případech je indikován přímý průkaz VZV DNA z vezikulární tekutiny nebo spodiny léze, která ještě není překryta krustou (kultivace viru z obsahu vezikul se vzhledem ke snadné inaktivaci viru pro rutinní diagnostiku nedoporučuje) [20]. U osob očkováných živou vakcínou lze v případě herpes zoster nebo post expozičního podání vakcíny materiál odeslat do Národní referenční laboratoře k odlišení divokého (wild-type) viru od vakcinálního kmene.

3.2.3 Ostatní vyšetření a diferenciální diagnostika

Zobrazovací vyšetřovací metody (rtg plic, CT a MRI) se využívají při verifikaci a stanovení rozsahu komplikací. Laboratorní vyšetření s nálezem zvýšených zánětlivých parametrů (leukocytóza, CRP) svědčí pro komplikaci, většinou bakteriální superinfekci. Z diferenciálně-diagnostických důvodů bývá někdy nutno provést lumbální punkci a vyšetřit mozkomíšní mok.

Diferenciálně diagnosticky je potřeba vyloučit spalničky, meningokokcémii, enterovirové exantémy, impetigo, generalizovaný herpes simplex, alergické vezikulózní exantémy, lues, polékové exantémy, papulózní urtikarii, dermatitis herpetiformis, eczema herpeticum, případně i další onemocnění. Při nálezů cerebelární ataxie je nutno vyloučit i její další možné příčiny, jako např. infekci enteroviry, EB virem, *Mycoplasma pneumoniae* nebo otravu organofosfáty.

4 Léčba se zaměřením na jednotlivé typy imunodeficiencí

Na rozdíl od lehkých až středně těžkých průběhů varicely u osob imunokompetentních jsou u imunodeficientních osob zpravidla indikovány virostatika.

4.1 Antivirotika

U osob se známou imunodeficiencí specifické buněčné imunity, těžkých ekzematiků, osob léčených kortikosteroidy, při těžkém průběhu planých neštovic (pneumonitida, velmi bohatý exantém, postižení CNS), u novorozenců (viz. příslušný doporučený postup), nebo při reaktivaci latentní infekce a výsevu pásového oparu (zvl. očním zosteru) jsou indikovány antivirotika. Virostatická léčba se při podezření na postižení CNS zahajuje co nejdříve. Nejúčinnější je do 72 hod. od začátku výsevu, poté má již menší efekt.

4.1.1 Acyklovir (preparáty Herpesin, Ranvir, Provirsan, Zovirax, Virolex)

Acyklovir je virovou thymidinkinázou a buněčnými enzymy hostitele postupně fosforylován na trifosfát, který blokuje virovou DNA-polymerázu, a tím inhibuje replikaci VZV.

Při těžkých průbězích se podává acyklovir i. v. (u dětí od 3. měsíců do 12 let 500 mg/m² každých 8 hodin; u adolescentů a dospělých 10–15 mg/kg à 8 hod. (obvykle 3× 500–750 mg). Perorálně lze acyklovir podávat 5× 400–800 mg/den (noční dávka se vynechává). U dětí starších 2 let 200 mg čtyřikrát denně à 6 hodin; u dětí mladších 2 let se podávají poloviční nebo čtvrtinové dávky. Při poruše funkce ledvin se dávka redukuje (clearance kreatininu [CrCl] 25–50 ml/min/1,73 m²: plná jednotlivá dávka 1× za 12 hodin, CrCl 10–25 ml/min/1,73 m²: plná jednotlivá dávka 1× za 24 hodin a CrCl < 10 ml/min/1,73 m²: poloviční jednotlivá dávka 1× za 24 hodin). Délka léčby je individuální, obvykle 7–17 dnů.

Profylakticky lze acyklovir podat jako alternativu imunodeficientním osobám, jež varicelu neprodělaly, ani nebyly proti ní očkovány, v případě nedostupnosti hyperimunního imunoglobulinu či promeškání intervalu pro jeho podání (tj. do 96 hodin), a to v dávce 5× 800 mg p. o. od 7.(10.) dne po kontaktu po dobu 7–10 dní.

4.1.2 Valacyklovir (preparát Valtrex), famciklovir (preparát Famvir) a brivudin (preparát Zostevir)

Perorálními alternativami acykloviru jsou valacyklovir a famciklovir (v ČR nedostupný). Výhodnější dávkování má valacyklovir, který se imunodeficientním pacientům s VZV infekcí, starším 18 let podává v dávce 1 g per os každých 8 hodin po dobu nejméně 7 dnů, přičemž při poruše funkce ledvin se dávky redukuje. Obdobně famciklovir (Famvir) lze

podat pacientům starším 18 let s pásovým oparem v dávce 500–750 mg per os každých 8 hodin po dobu 7–10 dnů, opět s redukcí dávky při renální insuficienci. Brivudin patří mezi neúčinnější nukleosidová analoga. Je indikován k léčbě herpes zoster u dospělých imunokompetentních pacientů. Podává se jednou denně 125 mg po dobu sedmi dnů. Je kontraindikován u osob léčených protinádorovou chemoterapií, v těhotenství a při kojení.

4.1.3 Ganciclovir (preparát Cymevene), foscarnet (preparát Foscavir) a cidofovir (např. preparát Vistide)

Jsou indikovány u infekce vyvolané acyklovir-rezistentními mutanty VZV.

GCV – off label: indukční dávka 5 mg/kg à 12 hodin, 2–3 týdny, dále udržovací dávka 5 mg/kg a den. Úprava dávkování při renální insuficienci.

4.1.4 Ostatní užívaná léčiva a postupy

U těžkých případů hemoragické varicely jsou indikovány kortikoidy (např. 300–500 mg hydrokortisonu denně po dobu tří dnů). Při cerebelitidě/cerebelární ataxii jsou kromě klidového režimu indikovány kortikosteroidy, které se v závislosti na počáteční závažnosti a rychlosti ústupu příznaků podávají po dobu 1–2 týdnů. Pacienti s varicelovou encefalitou vyžadují často léčbu na JIP. U HZ ophtalmicus je nutné během léčby průběžné sledování oftalmologem. Při terapii bolesti by měla být pravidlem spolupráce s neurologem nebo specialisty z centra bolesti. Obvykle se doporučují pregabalin, gabapentin, tricyklická antidepresiva kombinovaná s neuroleptiky. V některých případech se kombinují s opioidy. Sympatická nervová blokáda je v některých případech účinná při terapii akutní bolesti, ale jako prevence PHN se jeví jako zcela nedostatečná. V léčbě lancinující bolesti se jeví jako velmi přínosné podání karbamazepinu nebo kyseliny valproové (Depakine).

K léčbě bolestivého enantému v dutině ústní lze použít lokálně aplikovaný roztok s obsahem kortikosteroidu a anestetika. Při léčbě bakteriálně infikovaných kožních lézí jsou indikovány antibiotika dle citlivosti patogenů. Při horečce podáváme antipyretika bez obsahu salicylátů a proti svědění antihistaminika.

Pokud jsou osoby zavedeny na KS léčbě, tato se nevysazuje, ale redukuje na udržovací dávky 5–10 mg prednisolonu denně (obvykle po domluvě s indikujícím lékařem) a přidává se VZIG.

Indikován je klidový režim, dostatek tekutin, při enantému na sliznicích dutiny ústní neдрáždívá kašovitá strava. Pro prevenci sekundárních kožních infekcí je velmi důležitá tělesná hygiena. Po zvládnutí horečnatého stavu je vhodné sprchování vlažnou vodou. Zmírňuje se tím nepříjemné svědění a usnadňuje zasychání eflorescencí.

4.2 Hyperimunní imunoglobulin proti VZV (VZIG)

4.2.1 Indikace hyperimunního imunoglobulinu

K pasivní imunizaci specifickým **gamaglobulinem** (VZIG) jsou indikovány gravidní ženy, u nichž došlo k inkubaci VZV a nemají specifické protilátky proti VZV, dále novorozenci matek, které onemocněly varicelou v období kolem porodu (5 dní před a 2 dny po porodu, tyto situace řeší jiný

DP). Profylaktická indikace VZIG přichází u pacientů prokazatelně v kontaktu s aktivní VZV infekcí, kteří nemají detekovatelné hladiny specifických IgG proti VZV, trpících současně leukémií, nebo solidními tumory, dále jedinci na dlouhodobé imunosupresivní léčbě (CHT, KS), osoby s hypo/agamaglobulinémií (po očkování u nich nedochází k sérokonverzi), a osoby s deficitem specifické buněčné imunity, u nichž je očkování proti VZV kontraindikováno. Po kontaktu s varicelou se co nejdříve, optimálně do 96 hodin (dle nových DP USA až do 10 dnů) [33] po kontaktu s infekcí (v případě dlouhodobého úzkého kontaktu s osobou s aktivní infekcí se do intervalu započítává i 48 hodin před výsevem exantému) aplikuje VZIG v dávce nejméně 0,1 ml/kg. Jiné dávkování – dle věku – doporučují skotští autoři: 0–5 let 250 mg, 6–10 let 500 mg, 11–14 let 750 mg, > 15 let 1 000 mg (tj. 4 ampulky) [31]. Jiné zdroje uvádějí i. m. aplikaci VZIG v IU (< 10 kg: 125 IU, 10–20 kg: 250 IU, 20–30 kg: 375 IU, 30–40 kg: 500 IU, > 40 kg: 600 IU) [26]. V případě nedostupnosti VZIG je možno použít normální i. v. imunoglobulin v dávce 0,2 g/kg. Zkoušela se také aplikace séra získaného za 4–10 dní od rodičů, imunizovaných varicelovou vakcínou. VZIG aplikovaný ID pacientům mnohem častěji nezabránil rozvoji onemocnění, ale modifikoval průběh varicely.

Získání imunoglobulinu z pohotovostní zásoby

VZIG je možné zajistit z pohotovostní zásoby z Toxikologického informačního střediska při Klinice pracovního lékařství VFN a 1. LF UK v Praze, které je koordinátorem léčebného programu.

Kontakt: Toxikologické informační středisko (TIS)

Na Bojišti 1, Praha 2, 120 00

Telefon: (nonstop) **(+420)-224919293**

nebo **(+420)-224915402**

Webová stránka: www.tis-cz.cz

Postup: Na stránce www.infekce.cz je Zjednodušená metodika získávání léků z pohotovostní zásoby antiinfektiv ČR.

Další možnosti: VZIG je možno získat i z konsignačního skladu Toxikologického informačního střediska ve FN Olomouc přes Oddělení urgentního příjmu FN Olomouc, tel. **(+420)-588442653** nebo z nemocniční lékárny Nemocnice Na Bulovce, Praha 8, tel. **(+420)-266082017**.

Prevence

K aktivní imunizaci imunodeficientních dětí s akutní lymfoblastickou leukémií v remisi slouží živé vakcíny, připravené z VZV kmene OKA. Imunita jimi navozená přetrvává různě dlouho. Po 1. dávce je protektivita 70–90 %, po 2 dávkách až 99 %. V některých případech vakcinace rozvoji varicely nezabrání, ale velmi výrazně mitiguje její průběh. U ostatních typů imunodeficiencí se před aplikací vakcíny vyžaduje pečlivé zvážení prospěšnosti a možných rizik na podkladě kompletní znalosti klinického stavu a aktuálního stavu imunity [27]. V zemích, kde je vakcinace proti varicelle součástí pravidelného očkování, došlo v krátké době k dramatickému poklesu incidence varicely a těžké průběhy varicely byly eliminovány téměř ve 100 %.

K aktivní imunizaci je v ČR k dispozici živá oslabená monovakcína Varilrix, určená pro vnímavé děti starší než 9 mě-

síců, adolescenty a dospělé. Aplikuje se ve dvou dávkách s odstupem nejméně 4 týdnů. Kvadrivalentní vakcína, MMRV, Priorix tetra (GlaxoSmithKline) je určena k očkování dětí od 11 měsíců do 12 let věku. Vakcína Varivax (Merck) není v ČR dostupná. Uvedené vakcíny jsou vhodné i pro osoby se sníženou obranyschopností. Jsou však kontraindikovány u hemoblastóz, imunodeficiencí, postihujících CMI a v graviditě. Z veřejného zdravotního pojištění je možná úhrada pro děti s hematologickými malignitami v době remise (po konzultaci s hematologem), u nichž by mohla varicela probíhat zvlášť nepříznivě. Vakcína je velmi bezpečná, infekce očkovacím kmenem je extrémně vzácná. Pokud rodinné kontakty rizikových dětí (rodiče a sourozenci) varicelu neprodělaly, měly by být proti ní očkovány.

Po aplikaci imunoglobulinu se k očkování přistupuje nejdříve za 5 měsíců po podání VZIG.

Imunodeficientní osoby, které varicelu neprodělaly, nebo nebyly proti VZV očkovány, je nutné před nákazou chránit. Prevence pásového oparu a zejména PHN u osob vyššího věku pomocí živé atenuované vakcíny (Zostavax) se doporučuje. Kontraindikacemi jsou alergie na želatinu a neomycin, AIDS a jiné poruchy CMI, terapie kortikoidy, protinádorová chemo- a aktinoterapie, hematologické malignity a gravidita. Většina kontraindikací ubyla u nové rekombinantní vakcíny Shingrix, která zatím není v ČR dostupná.

Důležitým opatřením, omezujícím šíření varicely v populaci, je izolace nemocných v domácím prostředí. U těžších průběhů onemocnění je indikována hospitalizace.

Prognóza

Prognóza se odvíjí od základního onemocnění a aktuálního stavu imunity. PHN bývají torpidní a mohou vést až k závislosti na analgetikách. Postižení nervového systému může mít trvalé následky, např. svalové atrofie, poruchy sluchu, nebo oftalmoplegie.

Závěr

Varicela je stále jednou z nejčastějších dětských infekčních nemocí, proto se s ní mohou imunodeficientní osoby běžně setkávat. U imunodeficientních jedinců, nebo dospělých osob může být její průběh těžký, mohou se objevit závažné komplikace, někdy i následky, ve výjimečných případech může probíhat letálně. Vzácně může dojít ke kongenitálnímu poškození plodu, nebo závažnému onemocnění novorozence. Léčba lehkých průběhů je symptomatická; u středně těžkých a těžkých průběhů, zejména u dospělých, imunodeficientních nebo při symptomatologii CNS se podávají antivirotika. Těžkým průběhům varicely je možno předcházet včasnou aktivní imunizací. Při závažných poruchách specifické buněčné imunity je však vakcína kontraindikována.

Použité zkratky

Zkratka	Význam
ACV	acyklovir
AML	akutní myeloidní leukémie

CMI	specifická buněčná imunita, zajišťovaná lymfocyty T, <i>cell-mediated immunity</i>
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulace
DP	doporučený postup
HZ	herpes zoster, pásový opar
ID	imunodeficience, imunodeficientní
Ig	imunoglobulin
IVIG	intravenózní imunoglobulin
i. v.	intravenózně
PHN	postherpetická neuralgie
p. o.	<i>per os</i>
VZIG	hyperimunní imunoglobulin proti viru varicely a zosteru, <i>varicella-zoster immune globulin</i>
VZV	virus varicely a zosteru, <i>varicella-zoster-virus</i>
VZV DNA	deoxyribonukleová kyselina viru varicely a zosteru

Poděkování členům pracovní skupiny za přípravu podkladů a členům výboru SIL za laskavou oponenturu a korekci textu.

Literatura

- Almuneef M, Memish ZA, Balkhy HH, Alotaibi B, Helmy M. Chickenpox complications in Saudi Arabia: Is it time for routine varicella vaccination? *Int J Infect Dis.* 2006;10(2):156–161.
- Bay A, Oner AF, Calka O, et al. Purpura fulminans secondary to transient protein C deficiency as a complication of chickenpox infection. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(4):412–413.
- Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, et al. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2005;164:366–370. DOI 10.1007/s00431-005-1637-8.
- Borgen L, Haakonsen MO, Gudmundsen TE, Solheim D, Stensvold K. Acute osteomyelitis as a complication of varicella. *Acta Radiol.* 2005;46(6):652–656.
- Celik U, Alhan E, Dossaji S, Bayram I, Ergin M. Unexpected complication after varicella: aplastic anemia. *Pediatr Int.* 2008;50(3):395–396.
- Centers for Disease Control and Prevention. Decline in annual incidence of varicella – Selected states, 1990–2001. *MMWR.* 2003;52(37):884–885.
- Drew WL. Herpesviruses in: Wilson WR, Sande MA. *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases.* New York: Lange/Mc Graw-Hill 2001; pp 404–406.
- Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):26–30.
- Gerson AA. Varicella-Zoster virus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 5th ed., Saunders, Philadelphia 2004; pp 1962–1971.
- Hayes B, Baker L, Alhajeri A, Ryan S, Lynch B. Ischaemic stroke in children secondary to post varicella angiopathy. *Ir Med J.* 2007;100(1):332–333.
- Hidalgo-Carballal A, Suárez-Mier MP. Sudden unexpected death in a child with varicella caused by necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome. *Am J Forensic Med Pathol.* 2006;27(1):93–96.
- Chan Y, Smith D, Sadlon T, Scott JX, Goldwater PN. Herpes zoster due to Oka vaccine strain of varicella zoster virus in an immunosuppressed child post cord blood transplant. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(10):713–715.
- Lee DH, Huang HP. Kawasaki disease associated with chickenpox: report of two sibling cases. *Acta Paediatr Taiwan.* 2004;45(2):94–96.

14. Liptai Z, Mihály I, Kulcsár A, Barsi P, Vásárhelyi B, Kocsis I. Bilateral striatal lesion associated with varicella. *Neuropediatrics*. 2005;36(2):117–119.
15. Marešová V, Malý M, Kynčl J. Varicella and its complications: a 5-year long retrospective analysis of hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 3):669.
16. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(2):203–209.
17. Orssaud C, Roche O, El Dirani H, Dufier JL. Delayed internal ophthalmoplegia and amblyopia following chickenpox. *Eur J Pediatr*. 2006;165(10):728–729.
18. Pattanasuttinont S. Maternal chickenpox in peripartum period: a case report and review. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(1):110–116.
19. Rivest P, Bédard L, Valiquette L, et al. Severe complications associated with varicella: Province of Quebec, April 1994 to March 1996. *Can J Infect Dis*. 2001;12(1):21–26.
20. Roubalová K, Suchánková A, Bojar M, et al. Průkaz aktivní infekce virem varicela-zoster (VZV) u pacientů s neurologickými komplikacemi. *Klin Mikrobiol Infekč Lék*. 2007;13(3):109–114.
21. Schwert N, Rokahr C, Hansen G. Cellulitis with Compartment Syndrome as a Complication of Varicella Zoster Infection. *Klin Pädiatr*. Dec 21. 2007 [Epub ahead of print].
22. Ulloa-Gutierrez R, Dobson S, Forbes J. Group A streptococcal subdural empyema as a complication of varicella. *Pediatrics*. 2005;115(1):e112–114.
23. Vazquez M. Colloquium on the Varicella Vaccine. *Sabin Vaccine Report*. 2005;8(3):3.
24. Ziebold Ch, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: A 1-Year Survey. *Pediatrics*, 2001;108(5):e79
25. Christie Infectious Diseases 1987; pp 365–369.
26. Immunisation Handbook 2017, p 552.
27. Sartori AMC. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *Int J Infect Dis*. 2004;8:259–270.
28. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(3):197–210.
29. Nagel MA, Gilden D. Developments in varicella zoster virus vasculopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(2):12.
30. WHO technical Report Series 1988;771:p19.
31. National Immunisation Office, Great Britain 2015. Varicella-Zoster. Kapitola 23:1–18. dostupné na: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter23.pdf>
32. Dubey M, Singh G, Bhatti VK, et al. Reinfection of varicella zoster in a vaccinated adult. *Med J Armed Forces India*. 2015; 71(Suppl 1): S214–S216.
33. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA. Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program. *PLoS One*. 2019;14(7):e0217749. Published online 2019 Jul 3. doi: 10.1371/journal.pone.0217749.

Vyhlášení výsledků soutěže o nejlepší články v roce 2019

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

jak jistě víte, pro jubilejní 25. ročník časopisu Klinická mikrobiologie a infekční lékařství (KMIL) byla vyhlášena soutěž o nejlepší články v tomto ročníku.

V prvé řadě však považuji za vhodné poděkovat z celého srdce všem autorům článků publikovaných v KMILu v roce 2019. Jsem přesvědčen, že všechny publikace byly kvalitní a přínosné pro naši odbornou činnost. Současně nám tyto práce umožnily, abychom se potěšili nad stránkami našeho společného časopisu.

Podmínky soutěže, vyhlášené v prvním čísle 25. ročníku KMILu, však definovaly, že budou vybrány a oceněny finanční odměnou ve výši 20 000 korun dvě nejlepší práce, jedna za obor mikrobiologie, druhá za infekční lékařství. Přes moje přesvědčení, že si odměnu zaslouží všechny články, bylo nutné vybrat pouze dvě publikace. Práce byly posouzeny užší redakční radou a hlasování proběhlo tajně.

Je mi velkým potěšením a ctí touto formou vyhlásit výsledky naší soutěže. Za nejlepší práci v mikrobiologické kategorii byla vybrána publikace Papajk J, et al. **Vliv předchozí antibiotické terapie na epidemiologii ventilátorových pneumonií.** KMIL, 25(1):7–11, v kategorii infekčního lékařství pak publikace Hozáková L, et al. **Využití PCR v diagnostice nemoci z kočičího škrábnutí.** KMIL, 25(3):84–88.

Jménem redakční rady KMILu srdečně gratuluji autorům těchto publikací a současně přeji hodně úspěchů v další odborné činnosti, včetně řady kvalitních článků v domácích i zahraničních odborných časopisech.

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
šéfredaktor

Obsah 25. ročníku

M. Kolář – úvodník	3
T. Gelbíčová, A. Baráková, M. Florianová, R. Karpíšková: Nález <i>Acinetobacter baumannii</i> s rezistencí ke kolistinu s genem <i>mcr-4</i> (krátké sdělení)	4
J. Papajk, R. Uvízl, M. Kolář: Vliv předchozí antibiotické terapie na epidemiologii ventilátorových pneumonií (původní práce)	7
M. Kracík: První zkušenosti s detekcí <i>tcdB</i> genu <i>Clostridioides difficile</i> pomocí Simplexa <i>C. difficile</i> Direct Kit (původní práce)	12
I. Hockicková, J. Sekula, D. Hudáčková, Z. Paraličová: Kliešťová meningoencefalitída u gravidnej pacientky (kazuistika)	16
P. Kosina, Z. Blechová, J. Koen, H. Rozsypal, R. Chlábek, J. Beneš, L. Petroušová, L. Rožnovský: Doporučený postup péče o pacienty s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií) (doporučený postup)	20
J. Bardoň – úvodník	35
R. Šín, M. Horáková, D. Šmíd, D. Sedláček: Akutní mezenterální ischemie jako smrtelná komplikace infekčního onemocnění u vysoce rizikového pacienta: kazuistika	37
L. Soják: Invazivní aspergilóza u „nonimunokompromitovaných“ pacientů (kazuistika)	43
P. Lysková, M. Skružná, M. Kubánek, D. Kautznerová, L. Hošková, J. Vrbská, P. Žáčková, R. Dobiáš, P. Jaworská, J. Mrázek, M. Kolařík, P. Sumerauerová, D. Němcová, V. Hubka: Kryptické druhy aspergilů – případ chronické kavitující plicní infekce vyvolané <i>Aspergillus lentulus</i> u pacienta po transplantaci srdce (kazuistika)	48
P. Urbánek, S. Fraňková, P. Husa, J. Šperl, S. Plíšek, L. Rožnovský, P. Kümpel: Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) (doporučený postup)	54
J. Beneš: MUDr. Jiřina Hobstová, CSc. – nekrolog	78
L. Rožnovský – úvodník	83
L. Hozáková, L. Rožnovský, J. Šimová, J. Mrázek, V. Janout: Využití metody PCR v diagnostice nemoci z kočičího škrábnutí (původní práce)	84
M. Tóthová, D. Nováková, K. Rogozánová, L. Piasecká: Kryptokoková meningitída u imunokompetentnej pacientky – kazuistika	89
J. Pazderková, V. Kotora, P. Dlouhý, H. Bartoš: Linezolidem indukovaná laktátová acidóza – krátký přehled s kazuistikou	92
S. Snopková, H. Rozsypal, V. Aster, D. Sedláček, P. Dlouhý, J. Kapla, D. Jilich, D. Veselý, Z. Jerhotová, L. Olbrechtová, A. Zjevíková, M. Zlámal: Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpozici profylaxe infekce HIV 97	
S. Plíšek – úvodník	123
V. Pellantová, P. Kosina, Š. Rumlarová, R. Kračmarová, S. Plíšek: Péče o ženy plánující těhotenství a již těhotné z pohledu infektologa (přehledový článek)	125
A. Briksí, P. Hubáček, J. Šumová, V. Nováková, P. Chramostová, R. Hornychová, B. Špatná, M. Zajac: Porovnání tradiční a komerční molekulárně-biologické detekce gastrointestinálních patogenů firmy AusDiagnostics ve FN Motol (původní práce)	132
M. Dvořáková Heroldová, R. Moutelíková, V. Holá, M. Dvořáčková, J. Prodělalová: Naše zkušenosti s laboratorní diagnostikou rotavirů (původní práce)	140
M. Holub, S. Arientová, H. Rozsypal, K. Labská, J. Mašata, M. Kacerovský, J. Zach: Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu genitálního herpesu u žen	145

Rejstřík 25. ročníku

- Acinetobacter baumannii* 1/4
 acute respiratory distress syndrome 1/7
 adenovirus 4/132
Aeromonas 4/132
 akutní mezenterální ischemie 2/37
 antibiotická terapie 1/7
 antiretrovirotika 3/97
 antiretrovirová terapie 3/97
Aspergillus lentulus 2/48
 aspergily 2/48
 asplenie 1/20
 astrovirus 4/132
Bartonella henselae 3/84
Campylobacter 4/132
Clostridioides difficile 1/12
Clostridium difficile 1/12, 4/132+A37
Cryptosporidium 4/132
 diagnostika genitálního herpesu 4/145
 diagnostika rotavirů 4/140
 doporučený postup 1/20, 2/54, 3/97, 4/145
 enoxaparin 2/37
Entamoeba 4/132
 enterovirus 4/132
 epidemiologie 1/7, 4/140
Escherichia coli 4/132
 EUCAST 2/48
 funkce sleziny 1/20
 galaktomanan 2/43
 gastroenteritida 2/37, 4/132, 4/140
 gen *mcr-4* 1/4
 genitální herpes 4/145
 genotypy 4/140
Giardia 4/132
 granulomatózní zánět 3/84
 gravidní pacientka 1/16
 hepatitida C 2/54
 HIV 3/97
 hyposplenismus 1/20
 chronická plicní aspergilóza 2/48
 imunokompetentní pacient 3/89
 imunosuprese 2/43
 incidence 1/7
 infekce HIV 3/97
 infekční onemocnění 2/37, 4/125
 invazivní aspergilóza 2/43
 kardiopulmonální resuscitace 2/37
 klíšťová encefalitida 1/16
 klíšťová meningoencefalitida 1/16
 kryptické druhy 2/48
 kryptokoková meningitida 3/89
 kvasinky 3/89
 laktátová acidóza 3/92
 Liaison 1/12
 linezolid 3/92
 meningitida 1/16
 multirezistentní bakteriální patogeny 1/7
 multirezistentní bakterie 1/7
 nemoc z kočičího škrábnutí 3/84
 norovirus 4/132
 očkování 4/125
 PCR 1/12, 3/84, 4/132, 4/145
 plazmatická viremie 3/97
 plicní infekce 2/48
 pneumonie 2/37
 posakonazol 2/48
 postexpoziční profylaxe 3/97
 Quick Chek 1/12
 rezistence na kolistin 1/4
 rotavirus 4/132, 4/140
Salmonella 4/132
 sapovirus 4/132
 sepse 3/89
 serologie 4/125
 Simplexa 1/12
 stolice 4/132
 tcdB 1/12
 těhotenství 4/125
 terapie HCV 2/54
 transplantace srdce 2/48
 umělá plicní ventilace 1/7
 uzávěr arteria mesenterica superior 2/37
 vakcína 4/125
 ventilátorová pneumonie 1/7
 vorikonazol 2/48
 warfarin 2/37

Stručné pokyny pro autory

Redakce přijímá příspěvky v češtině nebo ve slovenštině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Kromě dopisů redakci, diskuzí, zpráv a společenské rubriky jsou všechny přijaté práce recenzovány (*peer review*), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. O výsledcích recenzního řízení a názoru redakce na konečnou úpravu článku je autor informován. Před definitivním odevzdáním do tisku bude autorovi zaslán provizorní výtisk práce k autorské korektuře, která musí být zaslána zpět do redakce do pěti pracovních dnů.

Některé články jsou uváděny v plném znění i na internetové stránce časopisu.

Příspěvky se zasílají do redakce časopisu jednak ve formě kompletního výtisku s obrazovou dokumentací a podpisy hlavního autora, jednak v elektronické podobě na CD nebo e-mailem na adresu redakce.

Titulní list obsahuje (a) údaje pro uvedení do časopisu: název, jména autorů ve zkrácené podobě a s odkazy na pracoviště, názvy pracovišť, typ sdělení a kontaktní adresu (včetně e-mailu) korespondujícího autora, (b) celá jména autorů, (c) údaje sloužící ke komunikaci autora s redakcí: telefon, fax, rodné číslo, bankovní spojení, (d) prohlášení, že zasláný text je určen pro otištění v časopisu *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* a nebyl ani nebude jinde publikován (vyloučení duplicitních publikací), a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopisu, (e) negativní prohlášení o sponzorování či střetu zájmů; v opačném případě, kdy je práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobce apod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo zainteresován na výsledcích výroby či prodeje, je majitelem popisovaného patentu apod.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena, (f) u klinických studií čestné prohlášení o schválení místní etickou komisí a (g) u pokusů na zvířatech prohlášení, že byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat. Formulář s podpisy autora a všech spoluautorů lze doplnit i během recenzního řízení.

Každý příspěvek musí být přiřazen k některému typu sdělení a podle toho je v redakci posuzován. Musí splňovat určité obsahové a formální požadavky: musí mít předepsaný rozsah, počet literárních odkazů a odpovídající souhrn v češtině (popř. slovenštině) a angličtině (viz tabulka). Původní práce se standardně rozdělují na oddíly Úvod – Materiál a metody – Výsledky – Diskuze – Závěr a má strukturovaný abstrakt rozdělený do odstavců Cíl práce, popř. východisko – (Materiál a) metody – Výsledky – Závěr, anglicky Background nebo Objective(s) – (Material and) Methods – Results – Conclusions. Přehledový článek má volnější formu, důraz je kladen na přehlednost a aktuálnost. Jednoduššími typy příspěvků jsou krátké sdělení, dopis redakci, zpráva, recenze knihy a oznámení. Doporučený postup se otiskuje ve znění, jak byl vydán garantující odbornou společností.

Grafy, schémata, tabulky, vzorce či obrázky musí být připojeny na zvláštním listu, na rubru s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba na ně na příslušných místech uvádět odkazy. Digitální fotografie, tabulky, grafy a další ilustrace v elektronické podobě je vhodné zasílat v příloze textového souboru vždy jako samostatné dokumenty v původním formátu.

Formát bibliografických referencí je popsán a vysvětlen v podrobných pokynech, základní vzory citování literárních pramenů vyplývají z příkladů:

- Standardní článek v časopisu:
Dlouhý P, Herold I, Kolář M, et al. Postavení linezolidu v léčbě rezistentních gram pozitivních infekcí. *Klin Mikrobiol Inf Lek.* 2006;12(1):4–9.
- Článek v suplementu časopisu:
Křemen st J, Stříbrná J, Pavlíková A, et al. Metody molekulární biologie v dermatovenerologické diagnostice. *Prakt Lék.* 2005;85(Suppl 1):40–2.
- Monografie (kniha):
Wilson SJ. Blood cultures. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992.
- Kapitola v knize:
Modr Z. Základy farmakokinetiky antibiotik. In: Vacek V, Hejzlar M (eds). Chemoterapie infekčních nemocí v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Avicenum; 1988. s. 42–52.
- Článek ve sborníku:
Leib SL, Leppert D, Clements J, Lindberg RLP, Pfister LA, Täuber MG. Combined inhibition of tumor necrosis alpha converting enzyme and matrix metalloproteinases by BB1101 attenuates disease, mortality and brain damage in experimental bacterial meningitis (Paper 2044). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 September 26–29; San Francisco, USA. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1999.
- CD-ROM (1 CD ze sady):
Mildvan D. (editor). AIDS (Vol. I). In: Mandell GL (editor-in-chief). Atlas of Infectious Diseases on CD-ROM [CD-ROM]. London: Electronic Press Ltd.; 1996.
- Článek z internetu:
Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatol Online J.* 2003 Nov [cited 2004 Jan 10];9(3):4. Available from: <http://dermatology.cdlib.org/93/reviews/viral/scott.html>.

Převzaté rozsáhlejší partie textu a dokumentace musí být doloženy souhlasem autora a vydavatele původní publikace s otištěním. Sdělení nesmí porušit anonymitu pacienta.

Podrobné návody k členění textu a formální úpravě rukopisu, stejně jako některá pravopisná a názvoslovná doporučení, se nachází v úplných pokynech autorům na internetové stránce časopisu <http://kmil.trios.cz/>.

Tabulka: Přehled jednotlivých typů sdělení

Typ sdělení	Obvyklý rozsah	Počet literárních odkazů	Souhrn	Recenzní řízení
původní práce	8–16 normostran	10–20 referencí	strukturovaný	2 recenzenti
přehledový článek	10–20 normostran	20–50 referencí	nestrukturovaný	2 recenzenti
krátké sdělení	3–6 normostran	3–10 referencí	nestrukturovaný	1–2 recenzenti
dopis redakci	1–5 normostran	0–5 referencí	není	neprobíhá
zpráva	1–5 normostran	obvykle nejsou	není	neprobíhá