

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 FNOL 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. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
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
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Roman Kula, CSc.
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava
Ing. Mgr. Tomáš Látal
TRIOS, spol. s r. o., Praha
Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, Ph.D.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
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 Schréter, CSc.
Klinika pre infekčné choroby, LF UPJŠ, Košice
Doc. MUDr. Anna Součková, CSc.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK Praha
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

Antibiotická léčba nozokomiálních pneumonií a její farmakoeconomika

*M. Kolář, M. Htoutou Sedláková, K. Urbánek, R. Uvízl,
M. Adamus, O. P. Imwensi*

4

Bakteriální původci akutních zánětů středního ucha

H. Dojčarová

13

DOPORUČENÝ POSTUP

Doporučený postup péče o dospělě infikované HIV a postexpozici profylaxe infekce HIV

*S. Snopková, H. Rozsypal, V. Aster, D. Sedláček,
J. Kapla, Z. Jerhotová, L. Olbrechtová, A. Zjevíková,
P. Dlouhý, D. Jilich, D. Veselý*

20

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Zvýšený záchyt bakteriálních patogenů z dýchacích cest nemocných cystickou fibrózou při prodloužené kultivaci ve vlhké komůrce

*V. Raclavský, J. Bardoň, J. Petrželová, P. Procházková,
R. Novotný, L. Navrátilová, M. Žáplka, P. Jakubec,
J. Zatloukal, F. Kopřiva, V. Kolek*

40

ZPRÁVA

Lenka Petroušová a kol.: Pneumokoková onemocnění u dospělých osob. Případy z klinické praxe

L. Rožnovský

43



VYDAVATEL

a adresa redakce:

TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouňova 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.
Mgr. Hedvíka Nevečeřalová

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,
Embbase/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 jakékoliv
formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrá-
vek 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. 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

RNDr. Dittmar Chmelař, Ph.D.
Dpt. 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

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

MUDr. Roman Kula, CSc.
Dept. of Anaesthesiology and Resuscit., Univ. Hosp. Ostrava
Ing. Mgr. Tomáš Látal

Trios, spol. s r. o., Prague
Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, Ph.D.
National Institute of Public Health, Prague

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

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. Anna Součková, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac., Prague

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



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.

Mgr. Hedvika Nevečeralová

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

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

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

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

CONTENTS

EDITORIAL

M. Kolář

3

ORIGINAL ARTICLE

Antibiotic therapy of hospital-acquired pneumonia and its pharmacoconomics

*M. Kolář, M. Htoutou Sedláková, K. Urbánek, R. Uvízl,
M. Adamus, O. P. Imwensi*

4

Bacterial pathogens causing acute otitis media

H. Dojčárová

13

GUIDELINES

Guidelines for caring for HIV-infected adults and post-exposure prophylaxis of HIV infection

*S. Snopková, H. Rozsypal, V. Aster, D. Sedláček,
J. Kapla, Z. Jerhotová, L. Olbrechtová, A. Zjevíková,
P. Dlouhý, D. Jilich, D. Veselý*

20

SHORT COMMUNICATION

Prolonged culture in a humid chamber increases the yields of pathogenic bacteria from the respiratory tract samples of patients suffering from cystic fibrosis

*V. Raclavský, J. Bardoň, J. Petrželová, P. Procházková,
R. Novotný, L. Navrátilová, M. Žápalka, P. Jakubec,
J. Zatloukal, F. Kopriva, V. Kolek*

40

NEWS

Lenka Petroušová a kol.: Pneumococcal disease in adults. Cases of clinical practice

L. Rožnovský

43

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

Milé kolegyně a milí kolegové, vážení čtenáři,

dovolte mi, abych Vás touto formou co nejsrdečněji pozdravil a současně poděkoval za podporu našeho společného časopisu *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* (KMIL). KMIL v tomto roce vstoupil do 22. ročníku své existence a jistě nás všechny těší, že patří k uznávaným českým odborným časopisům se standardním recenzním řízením. Odrazem této skutečnosti je fakt, že KMIL je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica Database a Scopus. Současně jsou abstrakta dohledatelná i v databázi Web of Science a řada článků zveřejněných v KMILu má v této prestižní databázi citace. KMIL v současné době sice nepatří k časopisům s impakt faktorem, ale publikované články přinášejí informace s významným dopadem v běžné infektologické a mikrobiologické praxi, a tím v diferenciálně-diagnostické i léčebně-preventivní péči. Za prospěšnou a důležitou lze považovat možnost publikovat v KMILu sdělení, která byla vypracována v souvislosti s doktorskými studijními programy či grantovými projekty.

Rád bych využil této příležitosti a poděkoval všem členům redakční rady, autorům a samozřejmě i čtenářům za velkou podporu našeho odborného časopisu. Pevně věřím, že KMIL se stal nedílnou součástí naší profesní činnosti a jistě tomu tak bude i nadále. V současné době je k dispozici na webových stránkách různých databází řada informací, ale stále platí, že listování stránkami KMILu přináší příjemné

potěšení ze společné práce a hlavně pocit naší sounáležitosti. Tyto dojmy při prohlížení webových stránek většinou nemáme. I toto je jeden z důvodů, proč bychom měli KMIL chápat jako naše společné dílo, které stojí za to nadále udržovat a rozvíjet. Pevně věřím, že společnými silami se nám to bude dařit.

První číslo nového ročníku přináší dvě původní práce a jedno krátké sdělení, která jsou orientována na stále aktuální problematiku antibiotické léčby nozokomiálních pneumonií, izolaci bakteriálních patogenů při cystické fibróze a bakteriální původce akutních zánětů středouší u dětí. Dále je součástí tohoto čísla doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV.

Vážení čtenáři, přeji příjemné a inspirující chvíle nad stránkami prvního čísla 22. ročníku periodika *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*. Závěrem bych Vás rád znovu požádal o laskavou podporu a zachování přízně našemu časopisu, za které Vám předem moc děkuji.

Se srdečným pozdravem

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

Antibiotická léčba nozokomiálních pneumonií a její farmakoekonomika

M. KOLÁŘ¹, M. HTOU TOU SEDLÁKOVÁ¹, K. URBÁNEK², R. UVÍZL³,
M. ADAMUS³, O. P. IMWENSI¹

¹Ústav mikrobiologie, LF UP a FNOL, ²Ústav farmakologie, LF UP a FNOL,

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, LF UP a FNOL

SOUHRN

Kolář M., Htoutou Sedláková M., Urbánek K., Uvízl R., Adamus M., Imwensi O. P.: **Antibiotická léčba nozokomiálních pneumonií a její farmakoekonomika**

Úvod: K významným nozokomiálním infekcím patří pneumonie, a to především z důvodu stoupající rezistence bakteriálních původců k antimikrobním přípravkům a souvisejícího možného selhání antibiotické léčby. Cílem předložené studie bylo stanovení nejčastějších etiologických agens nozokomiálních pneumonií, jejich rezistence a vyhodnocení vztahu mezi 30denní letalitou a adekvátností antibiototerapie. Na základě získaných informací pak definovat optimální schémata antibiotické léčby, včetně farmakoekonomického pohledu.

Metodika: U pacientů s klinicky prokázanou nozokomiální pneumonií byla identifikována etiologická bakteriální agens, stanovena jejich citlivost k antibiotikům a na základě statistických metod vyhodnocena souvislost mezi adekvátností antibiotické léčby a 30denní letalitou.

Výsledky: Do studie zařazeno 68 pacientů s klinicky prokázanou nozokomiální pneumonií. K dominujícím etiologickým agens patřily kmeny *Pseudomonas aeruginosa* (30,8 %), *Klebsiella pneumoniae* (23,1 %) a *Burkholderia cepacia* komplex (15,4 %). Gramnegativní bakterie tvořily 86,5 % všech bakteriálních původců. Celková letalita dosáhla hodnoty 45,2 %. Ve skupině pacientů s neadekvátní antibiotickou léčbou byla 30denní letalita signifikantně vyšší (83,3 %) než ve skupině s adekvátní terapií (30,0 %), $p = 0,002$. Riziko 30denní letality bylo v případě neadekvátní antibiotické léčby 2,78× vyšší (95% CI: 1,52–5,07). Ve skupině pacientů s neadekvátní antibiototerapií bylo prokázáno signifikantně vyšší zastoupení kmenů *Pseudomonas aeruginosa* (67 % vs. 27 % u adekvátní terapie, $p = 0,032$).

Závěr: Z výsledků předložené studie vyplývá signifikantní vztah mezi letalitou pacientů s nozokomiální pneumonií a neúčinnou antibiotickou léčbou z důvodu rezistence bakteriálního původce. Je tedy zřejmé, že iniciální antibiotická léčba musí vycházet z kvalifikovaného předpokladu dostatečné aktivity na nejčastější bakteriální původce, podložené výsledky surveillance bakteriální rezistence v příslušné epidemiologické jednotce. Současně je však nutné zdůraznit, že nelze pokrýt všechny možné varianty etiologických agens a jejich fenotypů rezistence.

Klíčová slova: nozokomiální pneumonie, bakteriální patogeny, antibiototerapie, farmakoekonomika

SUMMARY

Kolář M., Htoutou Sedláková M., Urbánek K., Uvízl R., Adamus M., Imwensi O. P.: **Antibiotic therapy of hospital-acquired pneumonia and its pharmacoconomics**

Background: Important hospital-acquired infections include pneumonia, mainly because of the increasing resistance of bacterial pathogens to antimicrobials and the associated potential failure of antibiotic therapy. The present study aimed at determining the most frequent etiological agents of hospital-acquired pneumonia (HAP) and assessing the relationship between 30-day mortality and adequacy of antibiotic therapy. Based on the obtained information, optimal patterns of antibiotic therapy were to be defined, including a pharmaco-economic perspective.

Methods: In patients with clinically confirmed HAP, bacterial etiological agents were identified, their susceptibility to antimicrobials was determined and statistical methods were used to assess the relationship between adequacy of antibiotic therapy and 30-day mortality.

Results: The study comprised 68 patients with clinically confirmed HAP. The most common etiological agents were strains of *Pseudomonas aeruginosa* (30.8 %), *Klebsiella pneumoniae* (23.1 %) and *Burkholderia cepacia* complex (15.4 %). Gram-negative bacteria accounted for 86.5 % of all bacterial pathogens. The overall mortality reached 42.5 %. In the subgroup of patients with inadequate antibiotic therapy, 30-day mortality was significantly higher (83.3 %) than in the subgroup with adequate therapy (30.0 %; $p = 0.002$). The risk for 30-day mortality was 2.78 times higher in case of inadequate antibiotic therapy (95%CI: 1.52–5.07). The proportion of *Pseudomonas aeruginosa* strains was significantly higher in the subgroup of patients with inadequate antibiotic therapy than in those with adequate therapy (67 % vs. 27 %; $p = 0.032$).

Conclusion: Results of the present study suggest a significant relationship between mortality of patients with HAP and ineffective antibiotic therapy due to resistance of the bacterial pathogen. Thus, it is clear that initial antibiotic therapy must be based on qualified assumption of sufficient activity against the most common bacterial pathogens and results of surveillance of bacterial resistance in the relevant epidemiological unit. At the same time, however, it must be stressed that it is impossible to cover all potential variants of the etiological agents and their resistance phenotypes.

Keywords: hospital-acquired pneumonia, bacterial pathogens, antibiotic therapy, pharmacoconomics

Adresa: prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Ústav mikrobiologie, LF UP v Olomouci, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc, e-mail: kolar@fnol.cz

Došlo do redakce: 9. 12. 2015
Přijato k tisku: 25. 2. 2016

Úvod

Nozokomiální pneumonie jsou velmi závažnou komplikací u hospitalizovaných pacientů (především na jednotkách intenzivní péče) a významnou příčinou jejich morbidit a mortality [1–5]. Nedílnou součástí léčby je aplikace antibiotik, jejichž účinnost je podmíněna především:

- adekvátností iniciální antibioterapie, resp. citlivostí bakteriálního původce,
- včasností antibiotické léčby – antibiotikum je nutné nasadit ihned po zjištění diagnózy,
- optimálním dávkováním a odpovídající délkou aplikace antibiotik.

Je nutné zdůraznit, že velmi důležitým předpokladem adekvátní iniciální antibioterapie nozokomiálních pneumonií je znalost nejčastějších bakteriálních původců a jejich rezistence k antibiotikům. Bakteriální etiologie je ovlivněna řadou faktorů, jako jsou například závažnost základního onemocnění, délka hospitalizace, věk pacienta, užití diagnostické a terapeutické metody. V etiopatogenezi se uplatňuje široké spektrum bakteriálních patogenů, především však gramnegativní bakterie (nejčastěji *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa*) [6]. U pacientů v bezvědomí a po aspiraci je nutné vzít v úvahu účast anaerobních bakterií. Frekvence výskytu bakteriálních původců nozokomiálních pneumonií je rovněž podmíněna délkou hospitalizace pacienta, resp. časovým intervalem mezi přijetím do nemocničního zařízení a vznikem infekce. Z tohoto hlediska lze definovat nozokomiální pneumonii časnou (vzniká 3–4. den hospitalizace) a pozdní (vzniká od 5. dne). U časných forem se uplatňují jako původci bakterie z primární bakteriální mikroflóry, a tedy i citlivější, u pozdních forem převažují spíše bakterie sekundárně kolonizující pacienta a s vyšší mírou rezistence k antimikrobním přípravkům [7].

Důsledná rozvaha a racionální výběr režimu antibioterapie jsou zásadní pro úspěšnou léčbu a mohou mít pozitivní vliv na přežití pacienta s těžce probíhající a život ohrožující nozokomiální pneumonií [8,9]. Uvedené činnosti musejí být realizovány v rámci racionální antibiotické politiky, kterou lze definovat jako souhrn opatření pro účinné a bezpečné používání antimikrobních přípravků [10]. Primárním cílem je vytvoření předpokladů pro adekvátní a racionální antibioterapii bakteriálních infekcí, sekundárně pak omezení vývoje bakteriální rezistence a současně i prevence nozokomiálních infekcí. Antibiotická politika je důležitou součástí nemocniční lékové politiky i z hlediska farmakoekonomického. Aplikace antibiotik má zcela odlišné farmakoekonomické

aspekty v porovnání s ostatními léčivými přípravky a jedná se o vyvážený vztah mezi ekonomickými náklady a celkovým výsledkem léčby pacienta. Navíc je tento vztah velmi významně ovlivněn změnami ve frekvenci bakteriálních patogenů a vývojem jejich rezistence. Masivní používání některých antibiotik s širokým spektrem účinku může mít zpočátku příznivý poměr mezi cenou a klinickým efektem. Vznik a rozšíření bakteriálních patogenů rezistentních k používanému antibiotiku, často i k řadě dalších, však může mít velmi negativní dopad na morbiditu, mortalitu a následně může i zvýšit náklady, které si léčba bakteriálních infekcí způsobených těmito multirezistentními bakteriemi vyžádá.

Z frekvence bakteriálních patogenů a jejich současné úrovně rezistence k antibiotikům vyplývá, že není reálné v rámci iniciální antibiotické léčby pokrýt všechny možné kombinace patogenů a fenotypové rezistence. Je však možné definovat schémata poskytující co nejvyšší pravděpodobnost účinku, a tím i úspěšné léčby. Cílem předložené práce bylo stanovení optimálních režimů antibioterapie v léčbě nozokomiálních pneumonií, včetně jejich farmakoekonomického posouzení.

Tabulka 1
Bakteriální původci nozokomiální pneumonie u pacientů KARIM

Bakteriální druh	Počet kmenů	Procento
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	30,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	23,1
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	8	15,4
<i>Escherichia coli</i>	4	7,7
<i>Serratia marcescens</i>	3	5,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	5,8
<i>Serratia ficaria</i>	2	3,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,9
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,9
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1,9

Materiál a metody

Do studie byli zařazeni pacienti hospitalizovaní od 1. 5. 2013 do 31. 12. 2014 na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) Fakultní nemocnice Olomouc s klinicky prokázanou nozokomiální pneumonií na základě následujících kritérií:

- čerstvý nebo progredující infiltrát na skiagramu hrudníku,
- přítomnost nejméně dvou z následujících příznaků infekce respiračního traktu – febrilie, hnisavé sputum, leukocytóza $> 10 \times 10^3/\text{mm}^3$ nebo leukopenie $< 4 \times 10^3/\text{mm}^3$, zánětlivý poslechový nález na plicích, kašel a/nebo respirační insuficience s hodnotou oxygenačního indexu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, které se objevily nejdříve po 48 hodinách od hospitalizace.

Od pacientů splňujících výše uvedená kritéria byly odebrány endotracheální sekret a bronchoalveolární laváž a následně zpracovány běžnými mikrobiologickými postupy. Identifikace izolovaných mikroorganismů byla provedena za použití standardních biochemických testů a MALDI-TOF MS (Biotyper Microflex, Bruker Daltonics). Za etiologická agens byly bakteriální izoláty považovány v případě, že jejich kvantita ve vzorku endotracheálního sekretu byla $\geq 10^5 \text{ CFU/ml}$ nebo $\geq 10^4 \text{ CFU/ml}$ u bronchoalveolární laváže.

Citlivost k antibiotikům byla testována diluční mikrometodou dle doporučení EUCAST [11]. 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 a konfirmována polymerázovou řetězovou reakcí detekující geny specifické pro daný typ beta-laktamázy [12,13].

V daném souboru pacientů s klinicky prokázanou nozokomiální pneumonií byla posouzena adekvátnost iniciální antibioterapie, která byla definována jako nasazení antimikrobních přípravků s účinností na stanovená bakteriální agens (v případě kombinace byla dostačující citlivost na jedno ze zvolených léčiv). Následně byl vyhodnocen vztah mezi 30denní mortalitou a adekvátností iniciální antibioterapie.

V uvedeném období byla dále vyhodnocena spotřeba antimikrobních léčiv na KARIM. Antibiotika byla rozdělena do skupin podle ATC klasifikace WHO platné ve sledovaném období a absolutní spotřeba jednotlivých účinných látek byla vyjádřena v definovaných denních dávkách (DDD) [14]. Náklady na antibiotickou léčbu byly vyjádřeny ve skutečných nákupních cenách s DPH. Průměrná cena DDD

Tabulka 2
Rezistence izolátů *Pseudomonas aeruginosa* k antimikrobním přípravkům (hodnoty MIC v mg/l)

Označení kmene	PPT	MER	CTZ	CPR	GEN	AMI	COL	CIP
FNOL 1/2/1	128/R	16/R	16/R	32/R	4/C	0,25/C	2/C	8/R
FNOL 9/1/2	64/R	16/R	64/R	32/R	32/R	4/C	0,25/C	8/R
FNOL 11/1/1	64/R	32/R	32/R	32/R	64/R	8/C	0,25/C	64/R
FNOL 14/2/1	64/R	64/R	4/C	64/R	64/R	1/C	0,25/C	64/R
FNOL 16/1/1	4/C	2/C	1/C	2/C	0,25/C	1/C	0,25/C	0,125/C
FNOL 17/1/1	64/R	64/R	16/R	64/R	64/R	4/C	0,5/C	64/R
FNOL 20/3/1	128/R	16/R	16/R	64/R	4/C	0,5/C	0,25/C	64/R
FNOL 27/1/1	8/C	2/C	1/C	4/C	0,5/C	1/C	0,5/C	0,25/C
FNOL 29/1/2	32/R	64/R	16/R	16/R	64/R	0,5/C	0,5/C	64/R
FNOL 33/1/1	4/C	0,5/C	1/C	2/C	0,25/C	4/C	1/C	0,25/C
FNOL 38/1/1	64/R	64/R	8/C	64/R	64/R	1/C	0,25/C	64/R
FNOL 44/1/3	8/C	16/R	1/C	2/C	1/C	2/C	1/C	0,25/C
FNOL 47/1/2	128/R	32/R	8/C	64/R	64/R	8/C	0,25/C	16/R
FNOL 48/1/2	64/R	32/R	16/R	32/R	32/R	0,25/C	0,125/C	64/R
FNOL 61/1/2	16/C	4/R	4/C	16/R	0,5/C	0,25/C	0,25/C	0,25/C
FNOL 63/2/3	64/R	32/R	4/C	64/R	64/R	1/C	0,25/C	64/R

Poznámka: C – citlivost, R – rezistence, PPT – piperacilin/tazobaktam, MER – meropenem, CTZ – ceftazidim, CPR – cefoperazon, GEN – gentamicin, AMI – amikacin, COL – kolistin, CIP – ciprofloxacin

Tabulka 3
 Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k antimikrobním přípravkům (hodnoty MIC v mg/l)

Označení kmene	AMP	AMS	CRX	GEN	COT	COL	OFL	PPT	CPR	CTX	CTZ	CPM	CPS	MER	CIP	TIG	AMI
FNOL 2/1/1	64/R	16/R	64/R	32/R	128/R	1/C	0,5/C	16/R	64/R	16/R	16/R	16/R	16/R	0,125/C	16/R	1/C	4/C
FNOL 4/1/1	32/R	16/R	64/R	32/R	256/R	0,5/C	2/R	16/R	64/R	16/R	16/R	16/R	16/R	0,25/C	1/R	0,25/C	4/C
FNOL 8/1/1	64/R	64/R	64/R	32/R	256/R	1/C	1/R	32/R	64/R	16/R	16/R	16/R	16/R	0,25/C	8/R	0,125/C	8/C
FNOL 13/1/1	32/R	2/C	2/C	0,25/C	8/C	0,25/C	0,125/C	1/C	0,5/C	0,125/C	0,25/C	0,125/C	0,5/C	0,5/C	0,063/C	0,25/C	1/C
FNOL 21/1/1	16/R	2/C	2/C	0,25/C	2/C	0,5/C	0,125/C	8/C	1/C	0,25/C	0,25/C	0,5/C	2/C	1/C	0,063/C	1/C	2/C
FNOL 20/3/2	64/R	16/R	64/R	64/R	64/R	0,25/C	4/R	16/R	64/R	64/R	64/R	16/R	16/R	0,5/C	64/R	2/R	8/C
FNOL 25/1/1	64/R	16/R	64/R	64/R	64/R	0,25/C	0,25/C	16/R	64/R	32/R	16/R	8/R	16/R	0,25/C	4/R	0,25/C	4/C
FNOL 36/1/2	64/R	16/R	2/C	0,5/C	64/R	1/C	1/R	4/C	0,5/C	0,25/C	0,125/C	0,125/C	0,5/C	0,125/C	4/R	0,25/C	4/C
FNOL 43/1/2	32/R	2/C	2/C	0,5/C	4/C	64/R	0,125/C	2/C	0,5/C	0,125/C	0,125/C	0,125/C	0,5/C	0,5/C	0,125/C	0,25/C	2/C
FNOL 45/1/2	64/R	32/R	64/R	64/R	64/R	1/C	1/R	16/R	64/RR	64/R	32/R	8/R	16/R	0,5/C	4/R	0,5/C	4/C
FNOL 51/1/1	64/R	32/R	4/C	64/R	64/R	1/C	1/R	16/R	8/C	0,125/C	0,25/C	0,5/C	4/C	0,5/C	8/R	0,25/C	8/C
FNOL 55/1/1	64/R	16/R	64/R	64/R	64/R	0,25/C	1/R	16/R	64/R	64/R	64/R	8/R	16/R	0,125/C	4/R	0,25/C	2/C

Poznámka: AMP – ampicilin, AMS – ampicilin/sulbaktam, CRX – cefuroxim, COT – kotrimoxazol, OFL – ofloxacin, CTX – cefotaxim, CPM – cefepim, CPS – cefoperazon/sulbaktam, TIG – tigecyklin

Tabulka 4
 Rezistence *Burkholderia cepacia* komplex k antimikrobním přípravkům (hodnoty MIC v mg/l)

Označení kmene	AMP	AMS	CRX	GEN	COT	COL	OFL	PPT	CPR	CTX	CTZ	CPM	CPS	MER	CIP	TIG	AMI
FNOL 10/1/1	64/R	64/R	16/R	32/R	8/C	32/R	2/R	1/C	4/C	1/C	1/C	2/R	2/C	2/C	2/R	0,5/C	16/R
FNOL 28/1/1	64/R	64/R	16/R	32/R	16/C	32/R	16/R	1/C	2/C	1/C	1/C	0,5/C	0,5/C	1/C	32/R	0,25/C	32/R
FNOL 35/1/1	64/R	64/R	16/R	64/R	8/C	64/R	32/R	0,5/C	4/C	2/R	1/C	8/R	2/C	32/R	64/R	64/R	32/R
FNOL 36/1/1	64/R	64/R	16/R	32/R	16/C	64/R	4/R	1/C	4/C	2/R	1/C	1/C	NT	1/C	1/R	2/R	32/R
FNOL 41/1/1	64/R	64/R	16/R	64/R	8/C	64/R	2/R	1/C	4/C	4/R	1/C	2/R	NT	8/R	2/R	1/C	64/R
FNOL 61/1/1	64/R	64/R	16/R	32/R	16/C	32/R	4/R	1/C	4/C	2/R	1/C	2/R	2/C	4/R	2/R	0,25/C	32/R
FNOL 64/2/1	64/R	64/R	16/R	64/R	8/C	64/R	16/R	0,5/C	8/C	4/R	1/C	4/R	NT	4/R	4/R	0,5/C	64/R
FNOL 65/1/1	64/R	64/R	16/R	64/R	4/C	64/R	32/R	1/C	4/C	2/R	1/C	2/R	NT	2/C	8/R	1/C	32/R

Tabulka 5
Charakteristika souboru pacientů z hlediska bakteriálního původce, adekvátnosti zvolené iniciační antibiotikové léčby a výsledku léčby

Označení	Věk pacienta	Predikce mortality dle APACHE II	Iniciační antibiotická léčba	Bakteriální původce	Adekvátnost antibioterapie	30denní letalita
FNOL 19/2/1	68	60,5 %	imipenem, vankomycin	<i>Serratia marcescens</i>	Ano	Ano
FNOL 33/1/1	59	18,6 %	meropenem, tigecyklin, metronidazol	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ano	Ne
FNOL 51/1/1	69	26,2 %	meropenem	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ano	Ano
FNOL 47/1/1 FNOL 47/1/2	78	76 %	cefotaxim, kolistin, pefloxacin	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ano	Ne
FNOL 10/1/1	58	53,3 %	piperacilin/tazobaktam, gentamicin	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	Ano	Ne
FNOL 64/2/1	55	9,9 %	piperacilin/tazobaktam, klaritromycin	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	Ano	Ne
FNOL 52/1/1	67	29,1 %	piperacilin/tazobaktam, klaritromycin	<i>Escherichia coli</i>	Ano	Ano
FNOL 39/4/1	74	60,5 %	meropenem, kolistin, klaritromycin	<i>Enterococcus</i> sp.	Ano	Ne
FNOL 13/1/1	25	23,5 %	cefuroxim, gentamicin, metronidazol	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ano	Ne
FNOL 29/1/1 FNOL 29/1/2	57	53,3 %	meropenem, kolistin, vankomycin	<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ano	Ne
FNOL 25/1/1	30	21 %	piperacilin/tazobaktam, kolistin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ano	Ne
FNOL 45/1/2	91	14,6 %	meropenem, metronidazol	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ano	Ne
FNOL 14/2/1	43	23,5 %	amoxicilin/kys. klavulanová, ciprofloxacín	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ne	Ano
FNOL 27/1/1	46	53,3 %	piperacilin/tazobaktam, amikacin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ano	Ne
FNOL 44/1/3	75	35,5 %	amoxicilin/kys. klavulanová, klaritromycin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ne	Ano
FNOL 63/2/2 FNOL 63/2/3	54	29,1 %	piperacilin/tazobaktam, gentamicin	<i>Serratia ficaria</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ne	Ano
FNOL 16/1/1	50	42,4 %	piperacilin/tazobaktam, gentamicin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ano	Ne
FNOL 48/1/1 FNOL 48/1/2	70	70,3 %	piperacilin/tazobaktam, gentamicin	<i>Serratia marcescens</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ne	Ne
FNOL 22/3/1	23	53,3 %	meropenem, gentamicin	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Ano	Ne
FNOL 2/1/1	85	46 %	cefotaxim, klaritromycin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ne	Ano
FNOL 18/1/1	37	49,7 %	kolistin	<i>Pseudomonas</i> sp.	Ano	Ano
FNOL 20/3/1 FNOL 20/3/2	67	70,3 %	imipenem, vankomycin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ne	Ano

Charakteristika souboru pacientů z hlediska bakteriálního původce, adekvátnosti zvolené iniciační antibiotikální léčby a výsledku léčby

Označení	Věk pacienta	Predikce mortality dle APACHE II	Iniciační antibiotická léčba	Bakteriální původce	Adekvátnost antibioterapie	30denní letalita
FNOL 55/1/1	80	67,2 %	meropenem, kolistin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ano	Ne
FNOL 65/1/1	68	42,4 %	piperacilin/tazobaktam, kotrimoxazol	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	Ano	Ne
FNOL 24/1/2	61	42,4 %	piperacilin/tazobaktam, klaritromycin	<i>Escherichia coli</i>	Ano	Ano
FNOL 9/1/1	62	56,9 %	piperacilin/tazobaktam, gentamicin	<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ne	Ano
FNOL 9/1/2	60	46 %	meropenem, amikacin, klaritromycin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ano	Ano
FNOL 36/1/1	69	32,2 %	piperacilin/tazobaktam, gentamicin, ciprofloxacin	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex, <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ano	Ne
FNOL 36/1/2	73	56,9 %	piperacilin/tazobaktam, gentamicin, metronidazol	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ne	Ano
FFNOL 11/1/1	63	49,7 %	amoxicilin/kys. klavulanová	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ne	Ne
FFNOL 1/2/1	86	73,3 %	ertapenem, kolistin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ano	Ne
FFNOL 35/1/1	78	63,9 %	ceftazidim, kolistin	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	Ano	Ne
FFNOL 4/1/1	70	60,5 %	imipenem	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ne	Ano
FFNOL 15/2/1	71	42,4 %	amoxicilin/kys. klavulanová, klaritromycin	<i>Serratia ficaria</i>	Ne	Ano
FFNOL 21/1/1	43	35,5 %	imipenem, gentamicin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ano	Ne
FFNOL 6/1/1	66	67,2 %	ertapenem, gentamicin, klaritromycin	<i>Serratia marcescens</i>	Ano	Ano
FFNOL 61/1/1	79	67,2 %	piperacilin/tazobaktam, metronidazol	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ano	Ne
FFNOL 61/1/2	58	91,1 %	meropenem, kolistin, vankomycin	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	Ne	Ano
FFNOL 41/1/1	72	35,5 %	ceftazidim, kolistin, vankomycin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ano	Ne
FFNOL 17/1/1	61	60,5 %	meropenem, kotrimoxazol	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	Ano	Ano
FFNOL 28/1/1	29	3,3 %	ampicilin/sulbaktam	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>	Ano	Ne
FFNOL 23/1/1	66	76 %	cefuroxim	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ano	Ano
FFNOL 23/1/2						
FFNOL 43/1/1						
FFNOL 43/1/2						

Tabulka 6
Spotřeba antimikrobních přípravků na KARIM ve sledovaném období

ATC3	Generický název	Definovaná denní dávka (gram)	Spotřeba (DDD)	Průměrná cena DDD (Kč)
J01AA02	doxycyklin	0,10	20,00	3,12
J01AA12	tigecyklin	0,10	235,00	2 516,94
J01CA01	ampicilin	2,00	35,00	45,87
J01CF04	oxacilin	2,00	15,00	75,19
J01CR01	ampicilin a enzymový inhibitor	2,00	959,25	63,24
J01CR02	amoxicilin a enzymový inhibitor	3,00	986,33	70,74
J01CR05	piperacilin a enzymový inhibitor	14,00	762,93	495,92
J01DB04	cefazolin	3,00	52,67	77,35
J01DC02	cefuroxim	3,00	105,50	150,51
J01DD01	cefotaxim	4,00	96,50	131,40
J01DD02	ceftazidim	4,00	245,50	174,28
J01DD04	ceftriaxon	2,00	25,00	206,43
J01DD12	cefoperazon	4,00	2,50	616,21
J01DH02	meropenem	2,00	1 486,00	469,17
J01DH03	ertapenem	1,00	58,00	1 079,10
J01DH51	imipenem a enzymový inhibitor	2,00	427,50	690,81
J01DI02	ceftarolim fosamil	1,20	20,00	2 252,28
J01EE01	sulfamethoxazol a trimethoprim	1,80	295,00	83,98
J01FA09	klaritromycin	1,00	706,00	523,39
J01FA10	azitromycin	0,50	2,50	47,79
J01FF01	klindamycin	1,80	46,33	249,97
J01GB03	gentamicin	0,24	839,00	29,22
J01GB06	amikacin	1,00	339,50	146,61
J01MA01	ofloxacin	0,40	157,00	108,86
J01MA02	ciprofloxacin	1,00	432,80	73,26
J01MA03	pefloxacin	0,80	60,50	135,62
J01MA12	levofloxacin	0,50	10,00	862,87
J01MA14	moxifloxacin	0,40	51,00	730,62
J01XA01	vankomycin	2,00	319,00	409,38
J01XA02	teikoplanin	0,4	23,00	889,65
J01XB01	kolistin	3 MU	666,66	192,60
J01XD01	metronidazol	2,00	346,66	121,17
J01XE01	nitrofurantoin	0,20	25,00	4,61
J01XX08	linezolid	1,20	21,00	2 148,74

DDD – definovaná denní dávka

byla vypočtena jako aritmetický průměr nákladů na jednu DDD spotřebovanou na KARIM ve sledovaném období.

Získaná data byla analyzována pomocí statistického software IBM SPSS Statistics 22 (USA). K zjištění závislosti mezi adekvátností antibiotické terapie a 30denní letalitou byl použit Fisherův přesný test. Skupiny pacientů s 30denní letalitou a bez letality byly porovnány ve věku a APACHE skóre pomocí Studentova dvouvýběrového t-testu. Počet bakteriálních původců a výskyt jednotlivých bakteriálních původců ve skupině s 30denní letalitou a bez letality a ve skupině s adekvátní a neadekvátní ATB terapií byl porovnán pomocí Fisherova přesného testu. Testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05.

Výsledky

Celkem bylo do studie zařazeno 68 pacientů s klinicky prokázanou nozokomiální pneumonií, od nichž bylo získáno 52 bakteriálních izolátů. U 26 pacientů (38,2 %) bylo kultivační vyšetření negativní. Polymikrobiální etiologie byla evidována u 10 (14,7 %) pacientů. Přehled všech získaných patogenů uvádí *tabulka 1*. Z výsledků je zřejmá převaha gramnegativních bakterií (86,5 %), především kmenů *Pseudomonas aeruginosa* (30,8 %), *Klebsiella pneumoniae* (23,1 %) a *Burkholderia cepacia* komplex (15,4 %). Enterobakterie tvoří téměř polovinu (48,1 %) etiologických agens. Z grampozitivních patogenů byl zachycen pouze jeden kmen *Staphylococcus aureus* a jeden kmen *Enterococcus faecalis*.

Rezistenci k antibiotikům u tří nejčastějších patogenů dokumentují *tabulky 2–4*. Z uvedených údajů je zřejmé, že v případě *Pseudomonas aeruginosa* byla zaznamenána vysoká odolnost k meropenemu (81,3 %), ciprofloxacinu (68,8 %), piperacilin/tazobaktamu (68,8 %), gentamicinu (56,3 %) a ceftazidimu (43,8 %). Stoprocentní účinnost na toto species vykazují amikacin a kolistin. Rezistence kmenů *Klebsiella pneumoniae* ke kombinovaným penicilinům, cefalosporinům 3. a 4. generace, fluo-

Tabulka 7
Iniciální antibiotická léčba nozokomiálních pneumonií, včetně standardního dávkování
(náklady jsou uvedeny ve skutečných nákupních cenách s DPH ve sledovaném období)

Pneumonie/Klinická forma	Terapie	Náklady na den léčby (Kč)
Nozokomiální pneumonie časná	amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g + gentamicin 1 × 240 mg*	124–158 Kč
	ampicilin/sulbactam 3–4 × 1,5–3 g + gentamicin 1 × 240 mg*	160–390 Kč
Nozokomiální pneumonie pozdní	piperacilin/tazobaktam 3–4 × 4,5 g + gentamicin 1 × 240 mg*	528–698 Kč
	meropenem 3 × 1 g + gentamicin 1 × 240 mg*	1 084 Kč
	imipenem 4 × 0,5–1 g + gentamicin 1 × 240 mg*	818–1 614 Kč
	ceftazidim 3 × 2 g + gentamicin 1 × 240 mg*	265 Kč
	<i>v odůvodněných případech kolistin parenterálně (3–4 × 2 mil.j. i.v.) a/nebo inhalačně (4 × 500 tis. j.)</i>	
Pneumonie související s aspirací (pozdní aspirační pneumonie)	piperacilin/tazobaktam 3 × 4,5 g + gentamicin 1 × 240 mg* + metronidazol 4 × 500 mg	700 Kč
	meropenem 3 × 1 g + gentamicin 1 × 240 mg* + metronidazol 4 × 500 mg	1 256 Kč
	imipenem 4 × 0,5–1 g + gentamicin 1 × 240 mg* + metronidazol 4 × 500 mg	990–1 786 Kč

* Doporučeno dávkovat podle sérových koncentrací a u některých pacientů může být dávkování vyšší, hladina před dávkou by měla být < 2 mg/l (ideálně < 1 mg/l), 30 minut po aplikaci 8–14 mg/l při podání 1× denně, event. 4–8 mg/l při podávání 3× denně.

rochinolonům, gentamicinu a kotrimoxazolu přesahuje 50% hranici. Stoprocentní citlivost si toto species zachovává k meropenemu a amikacinu, dobrou citlivost lze deklarovat v případě kolistinu a tigecyklinu. Kmeny komplexu *Burkholderia cepacia* si zachovávají stoprocentní citlivost k piperacilin/tazobaktamu, ceftazidimu a kotrimoxazolu. Produkce širokospektrých beta-laktamáz (ESBL a AmpC enzymů) byla prokázána u 36 % enterobakterií, produkce karbapenemáz nebyla zaznamenána.

Tabulka 5 charakterizuje soubor pacientů z hlediska věku, APACHE predikce, bakteriálního původce, adekvátnosti iniciální antibiotikoterapie a 30denní letality. Z údajů je zřejmé, že antibiotická léčba byla u 28,6 % pacientů neadekvátní, což znamená rezistenci bakteriálních původců nozokomiální pneumonie k použitým antibiotikům.

Celková letalita dosáhla hodnoty 45,2 %. Ve skupině pacientů s neadekvátní antibiotickou léčbou byla 30denní letalita významně vyšší (83,3 %) než ve skupině s adekvátní terapií (30,0 %), $p = 0,002$. Riziko 30denní letality bylo v případě neadekvátní antibiotické léčby 2,78× vyšší (95%CI: 1,52–5,07). Nebyla prokázána významná závislost mezi 30denní letalitou a věkem ($p = 0,449$), APACHE skóre ($p = 0,450$), počtem bakteriálních původců ($p = 1,000$) a zastoupením bakteriálních původců. Frekvence *Pseudomonas aeruginosa* byla významně vyšší ve skupině pacientů s neadekvátní antibiotikoterapií (67 % vs. 27 % u adekvátní terapie, $p = 0,032$).

Spotřebu antimikrobních léčiv a průměrné ceny DDD ve sledovaném období uvádí tabulka 6. Je však nutné zdůraz-

nit, že se jedná o celkovou spotřebu na KARIM, a nikoliv jen u pacientů s nozokomiální pneumonií.

Diskuze

Nozokomiální bakteriální pneumonie patří k závažným, v řadě případů až život ohrožujícím, onemocněním a nadále představují terapeutický problém. Smrtnost nozokomiálních pneumonií v současné klinické praxi přesahuje 30 % a tento údaj potvrzuje i tato studie s 45% celkovou letalitou [1,2,4,15]. Je zřejmé, že nelze definovat univerzální terapeutický přístup zahrnující všechny pacienty s uvedenou diagnózou. Vzhledem k nutnosti zahájit včas antibiotikoterapii je léčba u většiny nozokomiálních pneumonií zpočátku necílená, bez konkrétní znalosti etiologického agens a jeho citlivosti k antimikrobním přípravkům [16]. Přesto lze zvolit na základě znalosti výskytu bakteriálních patogenů v příslušném zdravotnickém zařízení a na jednotlivých nemocničních odděleních, včetně rezistence a jejího vývoje, optimální schéma iniciální antibiotikoterapie, které může mít pozitivní vliv na úspěch léčby. Je nutné zdůraznit, že neadekvátní antibiotikoterapie zvyšuje pravděpodobnost selhání léčby, a tím i letalitu. Studie Uvitzla et al. provedená u pacientů s nozokomiální pneumonií na KARIM v roce 2011 dokumentuje, že smrtnost pacientů s nozokomiální pneumonií byla při účinné iniciální antibiotikoterapii 30 %, zatímco u pacientů léčených antibiotikou, na která byla u určených bakteriálních původců stanovena rezistence, činila 43 % [15]. V naší studii byla prokázána 30% smrtnost v případě adekvátní anti-

bioterapie, u pacientů s neadekvátní antibiotickou léčbou však dosáhla hodnoty 83 %. Nelze však vyloučit možný vliv dalších faktorů, především základního onemocnění, které nebyly hodnoceny.

Je zřejmé, že volba antibiotik musí vycházet z kvalifikovaného předpokladu dostatečné aktivity na nejčastější bakteriální původce, podložené výsledky surveillance bakteriální rezistence v příslušné epidemiologické jednotce. Aplikace antibiotik je podmíněna lokálními zdroji informací, především frekvencí bakteriálních patogenů a úrovní jejich rezistence k antibiotikům, včetně jejího trendu. Tyto údaje jsou nezbytným předpokladem pro stanovení základních principů racionální antibiotické léčby. Významným přínosem jsou dále multicentrické studie zabývající se konkrétní bakteriální diagnózou za přesně definovaných parametrů, stanovením bakteriálních patogenů a možných schémat antibiotické léčby. V případě nozokomiálních pneumonií byla v roce 2015 publikována práce Htoutou Sedlákové, jejíž závěry jsou v souladu s předloženou prací vycházející z jednoho pracoviště intenzivní péče [6].

Možnosti antibiotické léčby nozokomiálních pneumonií u dospělých pacientů, včetně farmakoekonomiky, jsou uvedeny v tabulce 7. Navržené režimy jsou platné pro iniciální antibiotickou léčbu, kdy nejsou k dispozici výsledky stanovení etiologického agens a jeho citlivosti/rezistence k antimikrobním přípravkům. Pokud jsou tyto údaje stanoveny, je nutná cílená antibiotická léčba. Beta-laktamová antibiotika je vhodné aplikovat v déletrvající infuzi.

Po stanovení etiologického agens je vhodné antibioterapii deeskalovat. Pokud je potvrzena citlivost na beta-laktamové antibiotikum, vysadit gentamicin a na základě PK/PD parametrů aplikovat beta-laktam v monoterapii. V případě etiologické role enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz (ESBL, AmpC) je vhodná aplikace ertapenemu z důvodu nižšího selekčního tlaku na vývoj odolnosti *Pseudomonas aeruginosa* ke karbapenemům. Pokud je aplikována kombinace meropenem nebo imipenem + gentamicin, obě antibiotika vysadit a pokračovat aplikací ertapenemu v dávce 1–2 × 1 g [17].

Účinek antibioterapie je nutné zhodnotit po 48 hodinách (maximálně 72 hodinách). V případě efektu a v souladu s mikrobiologickým vyšetřením je vhodné realizovat deeskalační terapii, tedy cílenou léčbu na základě stanovení etiologického agens a jeho citlivosti k antimikrobním přípravkům. Tento postup snižuje riziko vývoje bakteriální rezistence a současně snižuje ekonomické náklady. Pokud po nasazení léčby není efekt, je nutné komplexně znovu zhodnotit infekční diagnózu, možná etiologická agens, terapeutický přístup a upravit léčbu. Celková délka antibiotické léčby se obvykle pohybuje v rozmezí 7–10 dní a její ukončení by mělo být v souladu se sledováním plazmatických hodnot CRP a prokalcitoninu. Významný pokles hodnot těchto ukazatelů akutního zánětu je indikací k dřívějšímu ukončení antibioterapie. Je nutné zdůraznit, že delší antibiotická léčba výrazně zvyšuje možnost selekce rezistentních bakteriálních kmenů a je tedy riziková.

Závěr

Předložená studie dokumentuje význam adekvátní antibiotické léčby u pacientů s nozokomiální pneumonií. Na základě získaných výsledků je zřejmý signifikantní vztah mezi letalitou a neúčinnou antibiotickou léčbou, která je podmíněna rezistencí bakteriálního původce. Je nutné zdůraznit, že v současné době není reálné pokrýt všechny možné varianty bakteriálních patogenů a jejich fenotypů rezistence. Iniciální antibiotickou léčbu lze však definovat tak, aby pravděpodobnost účinku, a tím i úspěšné léčby, byla co nejvyšší. Pro splnění tohoto cíle je základním předpokladem znalost nejčastějších bakteriálních původců a výsledků surveillance jejich rezistence k antimikrobním přípravkům v příslušné epidemiologické jednotce.

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR č. NT/14263 a NT/14382.

Literatura

1. Werarak P, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: etiology, clinical outcomes, and impact of antimicrobial resistance. *J Med Assoc Thai.* 2010;93 (Suppl 1):S126–138.
2. Tejada Artigas A, Bello Dronca S, Chacon Valles E, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med.* 2001; 29:304–309.
3. Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, et al. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: Risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis.* 2012;12:268.
4. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997;111:676–685.
5. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1545–1549.
6. Htoutou Sedláková M, Pudová V, Kolář M, a pracovní skupina. Bakteriální původci nozokomiálních pneumonií – multicentrická studie v České republice. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2015;21:10–14.
7. Kolář M. Volba antibiotik v intenzivní péči. *Postgrad Med.* 2012;14:510–513.
8. Kolář M. Problematika bakteriální rezistence k antibiotické léčbě. *Postgrad Med.* 2013;15:817–821.
9. Giamarellos-Bourboulis EJ, Papadimitriou E, Galanakis N, et al. Multidrug resistance to antimicrobials as a predominant factor influencing patient survival. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:476–481.
10. Kolář M, Látal T, Čermák P. Klinicko-mikrobiologické podklady racionální antibiotické léčby. Trios, 2002.
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
12. Htoutou-Sedlakova M, Hanulík V, Chroma M, et al. Phenotypic detection of broad-spectrum beta-lactamases in microbiological practice. *Med Sci Monit.* 2011;17: BR147–152.
13. Chroma M, Kolar M. Genetic methods for detection of antibiotic resistance: focus on extended-spectrum β -lactamases. *Biomed Papers.* 2010;154:289–296.
14. Anatomical therapeutic chemical (ATC) index (including defined daily doses (DDDs) for plain substances) Oslo: WHO collaboration centre for drug statistics methodology, 2014.
15. Uvíz R, Hanulík V, Husickova V, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU patients. *Biomed Papers.* 2011;155:373–378.
16. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;27:158–164.
17. Kolář M, Htoutou Sedláková M, Suchánková H, Hanulík V. Vliv selekčního tlaku karbapenemů na bakteriální rezistenci. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2013;19:4–7.

Bakteriální původci akutních zánětů středního ucha

H. DOJČÁROVÁ

Laboratoře AGEL, a. s., Laboratoř klinické mikrobiologie, Šternberk

SOUHRN

Dojčárová H.: **Bakteriální původci akutních zánětů středního ucha**

Úvod: Sdělení přináší informace o prevalenci etiologických agens otitis media acuta (dále OMA) v dětském věku, věkovém rozložení pacientů, četnosti onemocnění v jednotlivých měsících roku, ordinovaných antibioticích, rizikových faktorech a komplikacích.

Metodika: Do studie bylo zařazeno sto dětí a mladistvých ve věku od 0 do 18 let s diagnózou OMA. U těchto pacientů bylo provedeno kultivační vyšetření sekretu ze středouší výtěrem po paracentéze nebo po perforaci bubínku. Materiál byl zpracován v Laboratoři klinické mikrobiologie Šternberk v období 9/2013 až 8/2014. Jednalo se o pacienty čtyř otorinolaryngologů s ambulancemi v Olomouci, Šternberku, Uničově a Bruntále.

Výsledky: Od souboru 100 dětí s OMA bylo získáno 111 kultivačních nálezů. Jako etiologické agens u OMA děti byly nejčastěji identifikovány kmeny *Streptococcus pneumoniae* (29 %), *Streptococcus pyogenes* (19 %) a *Haemophilus influenzae* (14 %). Ostatní bakteriální druhy se vyskytovaly s frekvencí pod 5 %, 21 případů bylo kultivačně negativních (19 %). *Staphylococcus aureus* byl nalezen v 15 případech (14 %), z toho v 9 případech spolu s jiným patogenem. U pacientů po spontánní perforaci se pořadí jednotlivých agens změnilo. Nejčastěji byly identifikovány kmeny *Streptococcus pyogenes* (24 %), *Haemophilus influenzae* (20 %), *Staphylococcus aureus* (17 %) a *Streptococcus pneumoniae* (15 %). Negativní nález byl zaznamenán ve 20 %. Nejčastěji byl předepsán amoxicilin-klavulanát (27 %), na druhém místě fenoxymethylpenicilin (21 %) a dále cefuroxim (15 %). V 20 % případů nebyla podána antibiotika vůbec, ve 3 % pouze lokální. U dvou dětí (2 %) došlo k rozvoji komplikací (mastoiditis).

Závěr: V práci byla prokázána převažující pneumokoková etiologie OMA u dětí. U pacientů po spontánní perforaci však pneumokoky nahradily kmeny *Streptococcus pyogenes* a *Haemophilus influenzae*. V empirické terapii byly nejčastěji nasazeny amoxicilin-klavulanát, fenoxymethylpenicilin a cefuroxim. Empiricky započatou terapii bylo potřeba změnit pouze ve 2 % případů.

Klíčová slova: otitis media acuta, bakterie, antibiotika

SUMMARY

Dojčárová H.: **Bacterial pathogens causing acute otitis media**

Introduction: The objectives were to assess the prevalence of etiological agents of acute otitis media (AOM) in children, age distribution of patients, frequency of the disease throughout the year, prescribed antibiotics, risk factors and complications.

Methods: Included in the study were 100 children and adolescents aged 0 to 18 years who had been diagnosed with AOM. From these patients, swabs for culture were obtained from the middle ear after paracentesis or perforation of the ear drum.

Results: Over the study period, a total of 111 isolates were obtained from 100 patients. The most prevalent etiological agents were *Streptococcus pneumoniae* (29 %), *Streptococcus pyogenes* (19 %) and *Haemophilus influenzae* (14 %). The frequency of other bacterial species was below 5 %; twenty-one isolates were negative (19 %). *Staphylococcus aureus* was identified in 15 cases (14 %); of those, 9 cases had another pathogen. The rates of agents were different in patients with spontaneous perforation. The most frequent etiological agents were *Streptococcus pyogenes* (24 %), *Haemophilus influenzae* (20 %), *Staphylococcus aureus* (17 %) and *Streptococcus pneumoniae* (15 %). Negative findings were noted in 20 %. The most prescribed antibiotic was amoxicillin-clavulanate (27 %), followed by phenoxymethylpenicillin (21 %) and cefuroxime (15 %). No antibiotics were administered in 20 % of cases and 3 % of patients received only local antibiotics. Complications (mastoiditis) developed in two children (2 %).

Conclusion: The study showed that *Streptococcus pneumoniae* was the most prevalent etiological agent in children with OMA. After spontaneous perforation, however, these were replaced by *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae*. For empirical therapy, the most frequent drugs were amoxicillin-clavulanate, phenoxymethylpenicillin and cefuroxime. The initial empirical therapy had to be changed in only 2 % of the cases.

Keywords: acute otitis media, bacteria, antibiotics

Klin mikrobiol inf lék 2016;22(1):13–18

Adresa: MUDr. Hana Dojčárová, Laboratoře AGEL, a. s., Laboratoř klinické mikrobiologie Šternberk, Jívavská 20, 785 01 Šternberk, e-mail: hana.dojcarova@lag.agel.cz

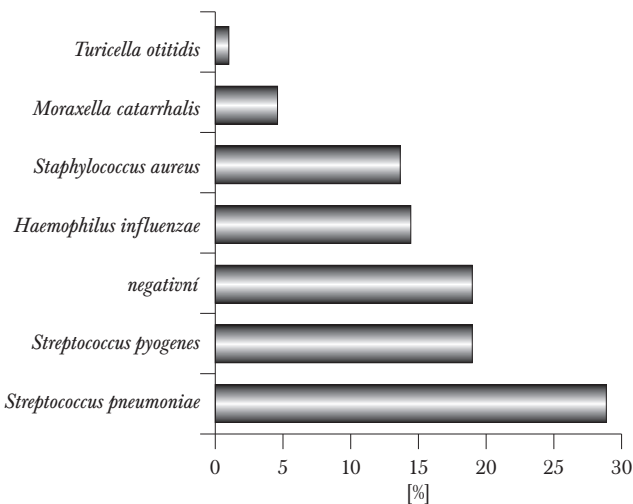
Došlo do redakce: 2. 2. 2016

Přijato k tisku: 2. 3. 2016

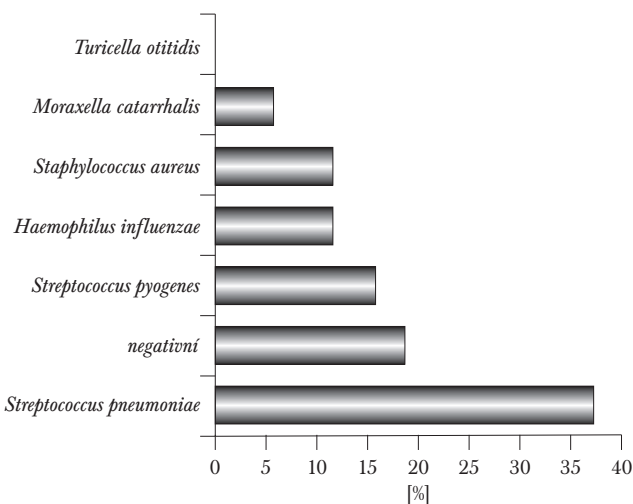
Úvod

Akutní zánět středního ucha (otitis media acuta, dále OMA) je akutní zánět Eustachovy trubice, středoušní dutiny a mastoideálních sklípků. Jedná se o typické onemocnění raného dětského věku s maximální prevalencí u dětí od dvou do pěti let [1]. Se vzrůstajícím věkem počet onemocnění klesá, u dospělých se vyskytuje již sporadicky. Teele et al. uvádějí, že alespoň jednu epizodu OMA prodělá 84 % dětí do tří let, dvě a více epizody pak 46 % dětí [2]. Etiologie OMA je multifaktoriální. Začíná obvykle virovým zánětem horních cest dýchacích, pokračuje průnikem virů nebo bakterií přes poškozený epitel Eustachovy trubice (dále ET) do středouší. Méně často dochází k infekci středouší hematogenní cestou nebo přes perforovaný bubínek.

Graf 1
Bakteriální původci OMA u dětí



Graf 2
Bakteriální původci OMA na základě stěru
po paracentéze



Mezi predisponující faktory OMA patří dysfunkce ET (nedostatečně vyvinutá u malých dětí), imunodeficience, rozštěpové vady obličeje, alergie, zimní období, pobyt v kolektivním zařízení a pasivní kouření. Etiologie OMA může být čistě bakteriální (35–55 %) a v tomto případě jsou zastoupeny *Streptococcus pneumoniae* 25–50 %, *Haemophilus influenzae* 15–30 %, *Moraxella catarrhalis* 3–20 % a *Streptococcus pyogenes* 1–5 %. Pouze virová etiologie OMA se vyskytuje u 20–30 % pacientů, přičemž jako etiologická agens se uplatňují RS viry (41–56 %), koronaviry (50 %), adenoviry (17–46 %), rhinoviry (30–44 %), influenza viry (23–35 %), enteroviry (34 %) a parainfluenza viry (33 %). Ve 28–70 % se na onemocnění podílí viry a bakterie společně [3]. Diagnostika se opírá o klinický obraz a otoskopické vyšetření. Anamnesticky je udáván probíhající infekce horních cest dýchacích. Diferenciálně-diagnosticky je nutno odlišit OMA od sekretní otitidy, kdy je přítomen sekret za bubínkem, ale chybí klinické příznaky. Léčba závisí na stadiu a závažnosti onemocnění. V počátečních stádiích lze aplikovat lokálně analgeticko-antiflogistické ušní kapky a celkovou analgetickou a antipyretickou léčbu. Ve stadiu supurace je doporučena paracentéza (myringotomie), kterou provádí otorinolaryngolog protětním bubínku v zadním dolním kvadrantu. Pokud dojde ke spontánní perforaci a odtok sekretu je dostatečný, není nutné paracentézu provést. Podání antibiotik (dále ATB), spolu se symptomatickou terapií, je indikováno u rozvinutého zánětu se současným postižením dýchacích cest a horečkou. Dále při podezření na počínající komplikaci OMA, recidivujících otitidách, u pacientů s OMA postihující jediné slyšící ucho a v případě imunodeficitů [6].

Dle doporučených postupů České lékařské společnosti J. E. Purkyně je pro empirickou terapii OMA lékem volby amoxicilin [4]. Pro cílenou ATB terapii je nutné provést kulturační vyšetření středoušního sekretu a dle výsledku případně korigovat empiricky započatou terapii. Středoušní sekret získáme ideálně punkcí, technicky snadněji výtěrem po paracentéze (či spontánní perforaci), který je ovšem spojen s vyšším rizikem kontaminace ze zevního zvukovodu [5]. Pro cílenou terapii je při OMA způsobené pneumokoky, pyogenními streptokoky či hemofily doporučen amoxicilin. Při OMA způsobené hemofily s produkcí betalaktamázy či moraxelami je doporučen amoxicilin-klavulanát, cefuroxim nebo cefprozil. U pacientů alergických na penicilinová antibiotika je amoxicilin nahrazen cefalosporinovým nebo makrolidovým ATB [4]. U recidivujících otitid je důležité odstranění infekčního fokusu (adenotomie, sanace dutin u sinusitidy) a zavedení tlak vyrovnávajících trubiček. Nejčastější komplikací OMA je akutní mastoiditida, která může vést až k tvorbě subperiostálního abscesu, dále obrna lícního nervu a vzácnější intrakraniální komplikace, jako například meningitida, tromboflebitida esovitého splavu, mozkový či mozečkový absces.

Cílem tohoto sdělení je informace o aktuální prevalenci etiologických agens OMA v dětském věku u pacientů vyšetřených v šesti středomoravských otorinolaryngologických (dále ORL) ambulancích v období 9/2013–8/2014, dále informace o preskripčních návycích jednotlivých otorinolaryngologů, o komplikacích a predispozičních faktorech OMA.

Materiál a metodika

Do sledovaného souboru byli zařazeni dětské pacienti s diagnózou akutního zánětu středouší, u nichž bylo provedeno kultivační vyšetření sekretu ze středouší výtěrem po paracentéze nebo perforaci bubínku. Materiál těchto pacientů byl vyšetřen v Laboratoři klinické mikrobiologie (dále LKM) Šternberk, Laboratoře Agel a. s., v období 9/2013 až 8/2014. Jednalo se o pacienty čtyř otorinolaryngologů s šesti ORL ambulancemi v Olomouci, Šternberku, Šumperku, Uničově a Bruntále.

Diagnóza OMA byla u všech pacientů stanovena na základě klinických příznaků a potvrzena otoskopickým nálezem (kultivační nález všech pacientů byl konfirmován

s jejich dokumentací). Výtěr sekretu ze středouší po paracentéze nebo perforaci (rutinně používaný v ORL ambulancích v České republice) je na rozdíl od technicky náročnější aspirace ze středouší zatížen možností kontaminace kožní flórou zvukovodu (koaguláza negativní stafylokoky, *Staphylococcus aureus*, gramnegativní tyčky, kvasinky a plísňe). Proto pacienti s těmito pro OMA nepravděpodobnými nálezy byli ze statistického zpracování vyřazeni, vyjma nálezu *Staphylococcus aureus*, který může být sporadicky vyvolavatelem OMA.

Vyšetřovaný materiál byl kultivován dle akreditovaných standardních operačních postupů v LKM Šternberk, kmeny vykultivovaných bakterií byly identifikovány metodou

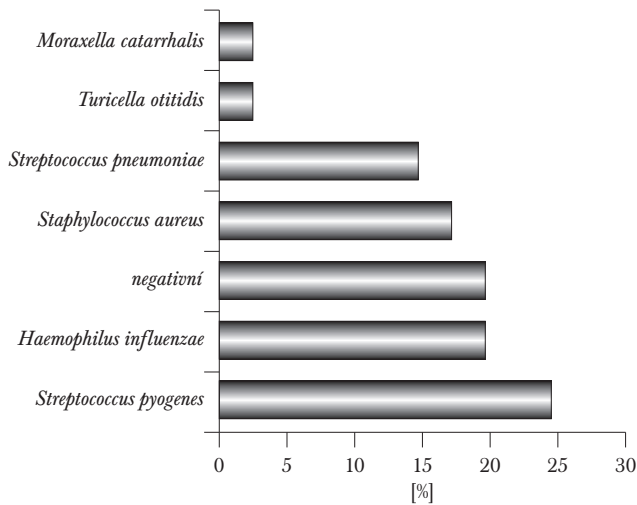
Tabulka 1
Výskyt etiologických agens v jednotlivých měsících roku

Bakteriální druh	leden	únor	březen	duben	květen	červen	červenec	srpen	září	říjen	listopad	prosinec
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3,0	2,0	5,0	3,0	5,0	4,0	5,0	0,0	1,0	2,0	2,0	0,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,0	2,0	6,0	3,0	5,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0	2,0	2,0	1,0	5,0	1,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	2,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,0	1,0	2,0	0,0	3,0	1,0	1,0	0,0	1,0	0,0	4,0	1,0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,0	1,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0

Tabulka 2
Zastoupení bakteriálních agens v jednotlivých věkových skupinách

Věk pacientů:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	13	17	medián
<i>Haemophilus influenzae</i>		1,0	2,0	1,0	3,0	2,0	4,0	1,0	2,0					4
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1,0	1,0	3,0										3
Negativní		1,0	3,0	4,0	2,0	2,0		2,0	3,0	1,0	2,0		1,0	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,0		2,0	3,0	3,0	2,0	2,0	1,0						4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0	1,0	2,0	9,0	5,0	5,0	3,0	3,0		1,0	2,0			4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,0			4,0	6,0	2,0	3,		1,0	2,0		1,0		4
<i>Turicella otitidis</i>			1,0											2

Graf 3
Bakteriální původci OMA na základě stěru
po spontánní perforaci



Tabulka 3
Použitá antibiotická léčba OMA u dětí

Terapie	Počet	%
amoxicilin-klavulanát	27,0	27,0 %
fenoxymethylpenicilin	21,0	21,0 %
bez ATB	20,0	20,0 %
cefuroxim	15,0	15,0 %
cefprozil	12,0	12,0 %
lokální ATB	3,0	3,0 %
klaritromycin	1,0	1,0 %
amoxicilin	1,0	1,0 %
Celkový součet	100,0	100,0 %

hmotnostní spektrometrie MALDI-TOF (Biotyper Microflecs, Bruker Daltonics). *Streptococcus pneumoniae* byl identifikován aglutinačně soupravou Slidex pneumo-Kit. Citlivost bakterií k antibiotikům byla stanovena diskovou difuzní metodou nebo stanovením minimální inhibiční koncentrace za použití breakpointů EUCAST [7]. Dále byly z dokumentace pacienta získány údaje o osobní anamnéze, rizikových faktorech, terapii, komplikacích, recidivách a adenotomii v předchorobí.

Výsledky

Celkem bylo vyšetřeno 185 stěrů ze středouší, ke kterým byla na žádance přiřazena diagnóza H650. Z tohoto počtu bylo do studie zařazeno 100 dětských pacientů. V ostatních případech se nejčastěji jednalo o jinou diagnózu (otitis externa, otitis media chronica suppurativa či otitis media se-

cretorica), kultivační nález svědčil pro kožní kontaminaci nebo nebyla dokumentace pacienta kompletní. Dospělých pacientů bylo deset, proto nebyl tento malý, avšak odlišný soubor, do studie rovněž zařazen.

Od souboru 100 dětí s OMA bylo získáno 111 kultivačních nálezů. Ve studii bylo 65 chlapců (65,0 %) a 35 dívek (35,0 %). Jako etiologické agens u OMA dětí byly nejčastěji identifikovány kmeny *Streptococcus pneumoniae*, a to ve 32 případech (28,8 %), *Streptococcus pyogenes* (18,9 %) a *Haemophilus influenzae* (14,4 %). Ostatní bakteriální druhy se vyskytovaly s frekvencí pod 5,0 % (graf 1). 21 případů bylo kultivačně negativních (18,9 %). *Staphylococcus aureus* byl nalezen v 15 případech (13,5 %), z toho v 9 případech spolu s jiným patogenem. U dalších dvou pacientů byly vykultivovány spolu jiné dvě patogenní bakterie: u prvního pacienta *Streptococcus pneumoniae* v M-fázi a *Haemophilus influenzae*, u druhého pacienta *Streptococcus pneumoniae* a *Moraxella catarrhalis*.

Celkově bylo provedeno 64 paracentéz (64,0 %) a došlo k 36 spontánním perforacím (36,0 %). Výsledky kultivací u dětí se stěrem po paracentéze a po spontánní perforaci byly porovnány. Po paracentéze bylo pořadí zastoupení jednotlivých agens téměř shodné s celkovým hodnocením, *Streptococcus pneumoniae* (37,1 %), negativní nález (18,6 %), *Streptococcus pyogenes* (15,7 %), *Haemophilus influenzae* (11,4 %), *Staphylococcus aureus* (11,4 %) a *Moraxella catarrhalis* (5,7 %). Tyto výsledky jsou přehledně uvedeny v grafu 2.

U pacientů po spontánní perforaci se pořadí jednotlivých agens změnilo. Nejčastěji byly identifikovány kmeny *Streptococcus pyogenes* (24,4 %), *Haemophilus influenzae* (19,5 %), *Staphylococcus aureus* (17,1 %) a *Streptococcus pneumoniae* (14,6 %). Negativní nález byl zaznamenán ve 19,5 % (graf 3).

Výskyt jednotlivých etiologických agens v jednotlivých měsících roku je uveden v tabulce 1. Z výsledků vyplývá zvýšený záchyt *Streptococcus pyogenes* a *Haemophilus influenzae* v období leden až květen. U *Streptococcus pneumoniae* zvýšený záchyt přetrvává do července, poté klesá a opět narůstá v říjnu a listopadu. *Staphylococcus aureus* je v kultivačních nálezech přítomen v průběhu celého roku.

Zastoupení bakteriálních agens v jednotlivých věkových skupinách uvádí tabulka 2.

Haemophilus influenzae byl nejčastěji zachycen u pacientů mezi 3.–5. rokem, *Streptococcus pneumoniae* mezi 3.–7. rokem, *Streptococcus pyogenes* mezi 3.–6. rokem a *Staphylococcus aureus* ve věkové skupině 2–6 roků.

Věkové rozložení pacientů je uvedeno v grafu 4. Z výsledků vyplývá, že počet pacientů narůstá od kojeneckého věku do tří let, kdy kulminuje, a poté postupně klesá přibližně do jedenácti let. V následujících věkových kategoriích je výskyt již sporadický.

Zajímavé výsledky přináší analýza výskytu OMA v jednotlivých měsících roku (graf 5). Nejvyšší výskyt OMA byl v měsících únor až květen (62,0 % všech případů), přičemž jen v květnu bylo zaznamenáno 24, 0 % případů OMA.

V rámci této studie byla současně vyhodnocena aplikovaná léčba. 77,0 % dětí bylo léčeno antibiotiky celkově (viz tabulka 3), lokálními antibiotiky byly léčeny 3,0 % pacientů a bez antibiotické léčby bylo 20,0 %.

Zajímavé výsledky přináší analýza preskripčních návyků jednotlivých lékařů (tabulka 4). Lékař 1 v polovině případů použil k léčbě fenoxymethylpenicilin (50,0 %), Lékař 2 preferoval cefuroxim (46,7 %), Lékař 3 a Lékař 4 nejčastěji předepsali amoxicilin-klavulanát (v 55,0 % a 44,4 %).

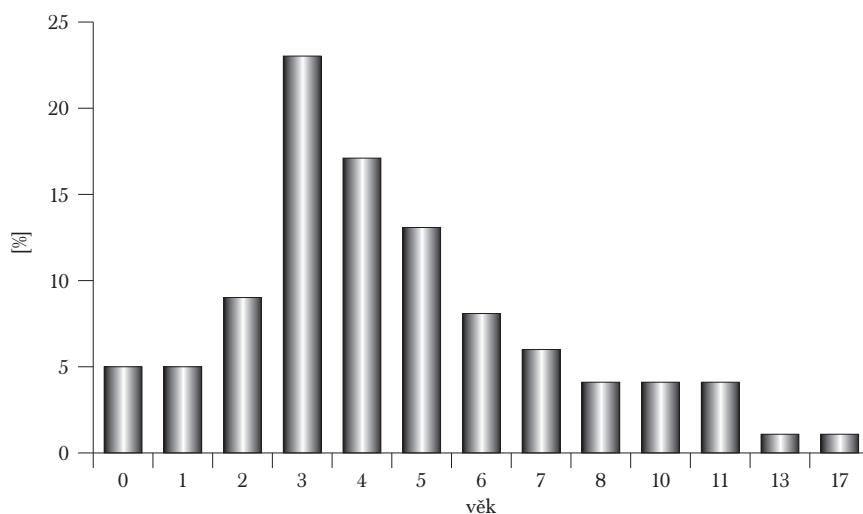
U dvou dětí (2,0 %) došlo k rozvoji komplikací (mastoiditis). V prvním případě byl vykultivován *Streptococcus pyogenes*, ve druhém případě *Staphylococcus aureus*. U dvou dětí (2,0 %) bylo nutné změnit terapii z fenoxymethylpenicilinu na amoxicilin-klavulanát, ve druhém případě z fenoxymethylpenicilinu na klaritromycin (v obou případech se jedná etiologii *Haemophilus influenzae* betalaktamáza pozitivní). Deset dětí (10,0 %) s OMA mělo v anamnéze adenotomii. Mezi pacienty byly 3 děti s rozštěpem patra (3,0 %). Pět dětí byly zavedeny ventilační trubičky (5,0 %). Rezistence *Streptococcus pneumoniae* k penicilinu nebyla prokázána ani v jednom případě, produkce betalaktamázy byla prokázána u *Haemophilus influenzae* v 12,5 %, u *Staphylococcus aureus* v 93,3 %, u *Moraxella catarrhalis* v 100 % případů.

Diskuze

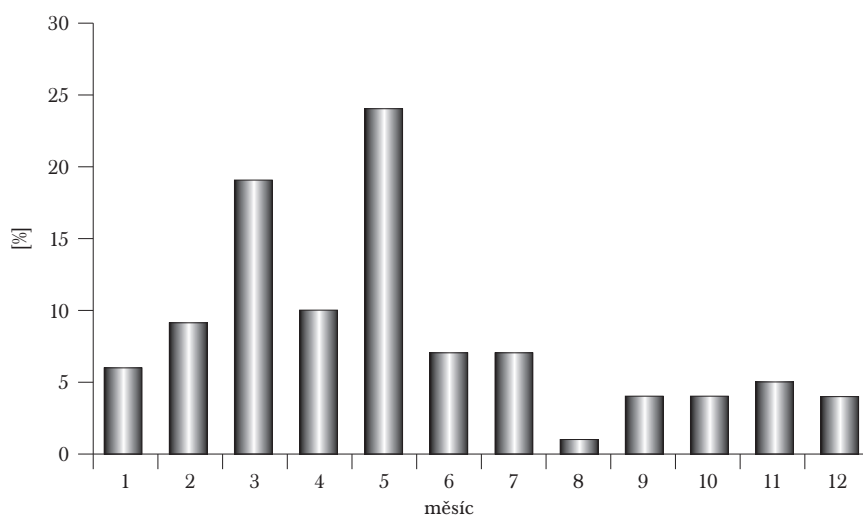
V naší studii bylo prokázáno prvenství bakterie *Streptococcus pneumoniae* jakožto nejčastějšího bakteriálního původce OMA v dětském věku (28,8 %). U pacientů po spontánní perforaci bubínku však klesá frekvence výskytu *Streptococcus pneumoniae* na 14,6 % a dominantním etiologickým agens je *Streptococcus pyogenes* s frekvencí výskytu 24,4 % (v celkovém hodnocení 18,9 %). Je tedy možné usuzovat na prudší lokální účinek této bakterie na oblast středního ucha, než je tomu u pneumokoků [9]. Podobně je tomu v případě *Haemophilus influenzae*, který je u pacientů po spontánní perforaci druhým nejčastějším etiologickým agens (19,5 %, celkový výskyt 14,4 %).

Kultivace kmene *Staphylococcus aureus* byla v 60,0 % případů doprovázena přítomností druhého kultivačního nálezu, nelze tedy vyloučit předpoklad, že *Staphylococcus aureus* byl nejméně v těchto případech pouze kožní kontaminací.

Graf 4
Věkové rozložení pacientů



Graf 5
Počet pacientů s OMA v jednotlivých měsících



Tabulka 4
Preskripce antibiotik v léčbě OMA u 4 ordinujících lékařů

Antimikrobní přípravek	Lékař 1	Lékař 2	Lékař 3	Lékař 4
fenoxymethylpenicilin	19 (50,0 %)	1 (6,7 %)		1 (3,7 %)
amoxicilin	1 (2,6 %)			
amoxicilin-klavulanát	2 (5,3 %)	2 (13,3 %)	11 (55,0 %)	12 (44,4 %)
cerfprozil			5 (25,0 %)	7 (25,9 %)
cefuroxim	1 (2,6 %)	7 (46,7 %)	3 (15,0 %)	4 (14,8 %)
klaritromycin				1 (3,7 %)
lokální ATB	2 (5,3 %)		1 (5,0 %)	
bez ATB	13 (34,2 %)	5 (33,3 %)		2 (7,4 %)
Celkem pacientů	38 (100,0 %)	15 (100,0 %)	20 (100,0 %)	27 (100,0 %)

Získané výsledky byly porovnány se slovenskou studií z roku 2009, dále s izraelskou (2005) a australskou studií (2009) [1,3,9]. Ve slovenské studii dominují jako etiologické agens OMA *Streptococcus pneumoniae* s 63,2 %, *Haemophilus influenzae* 20,3 %, *Streptococcus pyogenes* 5,8 % a *Moraxella catarrhalis* 0,9 %. V izraelské studii jsou nejčastějšími etiologickými agens *Haemophilus influenzae* (47,9 %), *Streptococcus pneumoniae* (43,2 %), *Moraxella catarrhalis* (4,8 %) a *Streptococcus pyogenes* (4,1 %). V australské studii *Streptococcus pneumoniae* dosahuje 25,0–50,0 %, *Haemophilus influenzae* 15,0–30,0 %, *Moraxella catarrhalis* 3,0–20,0 % a *Streptococcus pyogenes* 1,0–5,0 %.

Od 1. ledna 2010 se v České republice očkují děti ve věku 3–5 měsíců konjugovanou pneumokokovou vakcínou. Proočkovanost dětské populace, narozené přibližně od druhé poloviny roku 2009, dosahuje zhruba 70,0–80,0 %. Tato skutečnost, jak je patrné i z našich výsledků, se uplatňuje na poklesu výskytu *Streptococcus pneumoniae* jako etiologického agens OMA u dětí [10].

Incidence OMA kulminuje kolem třetího roku dětí, v předškolním věku opět klesá (0–2 roky 19,0 % dětí, 3–5 let 53,0 % dětí, 6–8 let 18,0 % dětí, 9–11 let 8,0 % dětí). Po jedenáctém roce je výskyt OMA již sporadický. Důvodem této skutečnosti je prodloužení Eustachovy trubice a přiblížení anatomickým poměrům dospělých [6]. Naše údaje můžeme srovnat s izraelskou studií [9], kde 56,9 % nemocných bylo mladších 12 měsíců, 30,8 % dětí bylo od jednoho do dvou let a 12,3 % nemocných mělo nad dva roky. Tedy více než polovina nemocných byla do jednoho roku.

Maximální výskyt onemocnění v období 9/2013–8/2014 byl zaznamenán v období březen–květen 2014. Tento posun maximálního výskytu onemocnění do jarních měsíců lze vysvětlit chladným počasím na jaře roku 2014 a velkými teplotními výkyvy v květnu 2014 (od 0,6 do 30,9 °C) [8].

Co se týče preskripčních návyků jednotlivých lékařů, je zřejmá preference betalaktamových antibiotik. Nejčastěji byl předepsán amoxicilin-klavulanát (27,0 %), na druhém místě fenoxymethylpenicilin (21,0 %) a dále cefuroxim (15,0 %). V 20,0 % případů nebyla podána ATB vůbec, ve 3,0 % pouze lokální. Podání fenoxymethylpenicilinu selhalo ve 2,0 % případů u kmene *Haemophilus influenzae* s produkcí betalaktamázy. Tyto výsledky lze porovnat se slovenskou studií, kde byly nejčastěji indikovány peniciliny s inhibitory betalaktamázy (41,0 %), dále cefalosporiny (34,0 %) a makrolidy (16,0 %) [1].

Rozvoj mastoiditidy jako extrakraniální komplikace OMA byl zaznamenán ve 2,0 % případů. V prvním případě se jednalo o šestiletého chlapce s recidivující otitidou a současně probíhající maxilární sinusitidou, v kultivačním nálezu byl přítomen *Staphylococcus aureus*. Ve druhém případě vznikla komplikace u třináctiletého chlapce, vykultivován byl *Streptococcus pyogenes*.

Závěr

V práci byla prokázána převažující pneumoková etiologie OMA u dětí, u pacientů po spontánní perforaci však pneumokoky nahrazují kmeny *Streptococcus pyogenes* a *Haemophilus influenzae*. V empirické terapii byl nejčastěji nasazen amoxicilin-klavulanát, fenoxymethylpenicilin a cefuroxim. Empiricky započatou terapii bylo potřeba změnit pouze ve 2,0 % případů. Maximální incidence onemocnění byla zaznamenána v jarních měsících (květen).

Poděkování spolupracujícím lékařkám: MUDr. Janě Dvořákové, doc. MUDr. Aleně Polcrové, CSc., MUDr. Ivoňě Formánkové a MUDr. Heleně Al Kirbiové.

Literatura:

- Hupková H, Urbančíková I, Trupl J, Bukovský M. Mikrobiologické aspekty OMA v detemckém věku v Slovenskej republike. *Pediatrica pre prax*. 2010;11(3):8–11.
- Teele DW, Klein JO, Rosner B. Greater Otitis Media Study Group: Epidemiology of otitis media during first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*. 1989;160:83–94.
- Massa H, Crips A, Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. *MJA*. 2009;191:S44–49.
- Běbrová E, Beneš J, Čížek J. Doporučený postup ČLS JEP pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči, 18. str. 7. [cited 2016 Jan 12]. Available from: <http://www.cls.cz/dokumenty/atb.doc>.
- Jindrák V. Mikrobiologické podklady pro cílenou antimikrobiální léčbu komunitních respiračních infekcí, str. 3. [cited 2016 Jan 12]. Available from: <http://www.cls.cz/dokumenty2/os/t281.rtf>.
- Šlapák I. Zánět středního ucha, diagnostika a léčba. *Pediatrica pro praxi*. 2008; 9(3):171–176.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014 Jan.
- Český hydrometeorologický ústav. [cited 2016 Jan 12]. Available from: <http://portal.chmi.cz/historicka-data/pocasi/uzemni-teploty>.
- Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R. Acute otitis media caused by *Streptococcus pyogenes* in children. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 1;41(1):35–41.
- Tisková zpráva, 5 let úhrady pneumokokové konjugované vakcíny, Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2014.

Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV

Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti, J. E. Purkyně

S. SNOPOKOVÁ¹, H. ROZSYPAL², V. ASTER², D. SEDLÁČEK³, J. KAPLA⁴, Z. JERHOTOVÁ⁵,
L. OLBRECHTOVÁ⁶, A. ZJEVÍKOVÁ⁶, P. DLOUHÝ⁷, D. JILICH⁸, D. VESELÝ⁸

¹Klinika infekčních chorob, FN Brno a LF MU Brno, pracoviště Bohunice,

²Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK v Praze a Nemocnice Na Bulovce, ³Infekční klinika, FN Plzeň,

⁴Klinika infekčních nemocí, FN Hradec Králové, ⁵Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.,

⁶Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava, ⁷Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.,

⁸Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí, Nemocnice Na Bulovce

Odborný garant: Terapeutická skupina Národní komise pro řešení problematiky HIV/AIDS v ČR
Schváleno: Výborem Společnosti infekčního lékařství dne 21. 1. 2016

SOUHRN

Snopková S., Rozsypal H., Aster V., Sedláček D., Kapla J., Jerhotová Z., Olbrechtová L., Zjevíková A., Dlouhý P., Jilich D., Veselý D.:

Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV

V uvedeném textu jsou předkládány obecné principy postupu při přijetí člověka infikovaného HIV do péče AIDS centra, zahájení antiretrovirové léčby a dalšího sledování. Vědecký výzkum, vývoj léčiv a nová klinická data během posledních let vedly ke změně některých terapeutických pohledů a preferencí při léčbě infekce HIV. Jsou lépe konkretizovány a specifikovány určité stavy, které ovlivňují výběr antiretrovirového režimu, jsou upřesněny postupy a kritéria při sledování efektu léčby a indikace postexpoziční profylaxe. Při tvorbě tohoto dokumentu jsme vycházeli z posledních aktualizací nejvýznamnějších doporučení světových i evropských. Jsou v něm reflektovány také některé nové vědecké informace, které byly publikovány v posledních měsících. Obecná doporučení však nemohou postihnout vyčerpávajícím způsobem všechny možné alternativy. Uvádí pouze základní principy, vycházející z dosavadních klinických studií, klinického pozorování a praxe. Předkládaný dokument by měl být základním informačním zdrojem pro lékaře, zabývající se léčbou pacientů s infekcí HIV, měl by poskytnout rychlou orientaci při sestavování léčebných režimů v intencích moderní farmakoterapie, stejně tak orientaci o úskalích této léčby. V neposlední řadě by měl být oporou pro jednání odborné společnosti se státními orgány a s plátcí zdravotní péče. Tato aktualizovaná verze Doporučeného postupu strukturou navazuje na vydání z roku 2012 a stejně jako vydání minulé je doplněna upraveným tabelárním přehledem.

Klíčová slova: infekce HIV, lidský virus imunodeficiency (HIV), antiretrovirová terapie (ART), antiretrovirotika, plazmatická virémie, postexpoziční profylaxe

SUMMARY

Snopková S., Rozsypal H., Aster V., Sedláček D., Kapla J., Jerhotová Z., Olbrechtová L., Zjevíková A., Dlouhý P., Jilich D., Veselý D.:

Guidelines for caring for HIV-infected adults and post-exposure prophylaxis of HIV infection

Presented are general principles of care for HIV-infected persons following their admission to an AIDS care center, initiation of antiretroviral therapy and follow-up. Scientific research, drug development and new clinical data in recent years have led to a change in certain therapeutic perspectives and preferences for the treatment of HIV infection. Certain conditions are better specified, which affect the choice of antiretroviral regimens. Procedures and criteria for monitoring the effect of treatment and indication of post-exposure prophylaxis are specified. The development of this document was based on the latest updates of the most prominent international and European recommendations. It also reflects some of the new scientific information published in recent months. However, general recommendations cannot fully cover all the possible alternatives. They only state basic principles based on current clinical studies, clinical observation and practice. The present document should be the basic source of information for physicians involved in the treatment of patients with HIV infection and should provide a quick reference when selecting treatment regimens in terms of modern pharmacotherapy as well as information on the pitfalls of this treatment. Finally, it should be a support for negotiations between the professional society, state authorities and health care payers. This updated version of the guidelines follows the 2012 edition; once again, they are supplemented by a modified tabular overview.

Keywords: HIV infection, human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, viremia, post-exposure prophylaxis

Adresa: MUDr. Svatava Snopková, Ph.D., Klinika infekčních chorob, FN Brno a LF MU Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: svatava.snopkova@fnbrno.cz

Došlo do redakce: 2. 2. 2016

Přijato k tisku: 2. 3. 2016

1 Úvod

Účinná léčba nákazy lidským virem imunodeficiencie (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) byla zavedena do klinické praxe v roce 1996. V následujících letech došlo k dramatickému snížení morbidity i mortality a zásadně se změnil charakter nemoci. Dnes je toto onemocnění považováno za léčitelnou chronickou chorobu, vyvíjející se řadu desítek let. Podle Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) je efektivní antiretrovirová terapie (ART) chápána nejen jako strategie terapeutická, ale také jako strategie prevence přenosu infekce HIV [1–3].

Přes veškeré pokroky moderní medicíny a farmakoterapie se infekce HIV šíří dál a vysoké procento nakažených je diagnostikováno ve velmi pokročilém stadiu selhání imunity, kdy je zatíženo extrémní morbiditou i mortalitou.

Nová léčiva s novými mechanizmy účinku vykazují lepší farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti, mají podstatně vyšší bezpečnost, výhodnější dávkování, jsou lépe tolerována a řada z nich je schopna udržet svoji aktivitu v přítomnosti některých rezistentních mutant virových izolatů [4].

Definitivní eradikaci HIV z lidského organismu však nedokáží ani nová léčiva. Již během nejčasnější fáze akutní infekce dochází v různých tkáňových kompartmentech ke vzniku relativně stabilního virového rezervoáru latentně infikovaných buněk s dlouhým poločasem, který je antiretrovirovými (AR) léčivy dosud nepostižitelný [5].

Cílem ART je snížení morbidity v důsledku infekce HIV, prodloužení délky života a zkvalitnění života infikovaného jedince, regenerace a ochrana imunologických funkcí, dosažení maximální hluboké suprese plazmatické virémie, prevence přenosu infekce HIV [1].

Uvedená doporučení reflektují nejaktuálnější poznatky o léčbě infekce HIV. Rychlý vědecký výzkum a vývoj nových léčiv, stejně jako nová klinická data, mohou v krátkém čase změnit či alespoň pozměnit terapeutický pohled a preference za určitých specifických klinických stavů a situací. Během několika posledních let je ve všech odborných zdrojích opakovaně zdůrazňováno, že konkrétní složení AR režimu pro konkrétního pacienta musí být sestavováno přísně individuálně, ve vztahu ke všem individuálním charakteristikám daného jedince, komorbiditám, vhodnosti, možným vedlejším nežádoucím účinkům a interakcím s konkomitantní léčbou atd. [1,6].

Obecná doporučení nemohou postihnout vyčerpávajícím způsobem všechny možné alternativy. Uvádí pouze základní postupy a principy, vycházející z dosavadních klinických studií, klinického pozorování a praxe.

2 Náplň vstupního a kontrolních vyšetření

Odpovídá kompletnímu internímu vyšetření, jehož nedílnou součástí je:

Anamnéza se zaměřením na:

- pravděpodobný způsob přenosu, poslední negativní test na přítomnost protilátek anti-HIV, známky možné primární infekce,
- pohlavně přenosné nemoci,
- dříve prodělaná závažná onemocnění, případně stávající onemocnění (včetně hepatitid, zejména u starších pacientů kardiiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus a další),
- psychické problémy (úzkost, depresi, suicidální myšlenky),
- očkování proti tetanu, proti virovým hepatitidám,
- škodlivé návyky – kouření, alkohol, drogy,
- opakovaná ambulantní kontrola zahrnuje i otázky na aktuální psychický a somatický stav, nežádoucí účinky léčby – neuropsychiatrické příznaky, gastrointestinální příznaky, alergické projevy, adherenci (kolikrát pacient vynechal léky za poslední měsíc) atd.

Objektivní vyšetření obsahuje celkový fyzikální nález včetně antropometrických parametrů (výška, váha, body mass index) a změření krevního tlaku, tepové frekvence a teploty [7].

Základní rozsah a frekvenci laboratorních a pomocných vyšetření uvádí *tabulka 1*.

Navrhovanou frekvenci vyšetření přizvanými specialisty uvádí *tabulka 2*.

Další laboratorní a klinická vyšetření a jejich frekvence jsou indikována na základě klinického stavu pacienta (markery nutrice, screening metabolických onemocnění včetně kostní denzitometrie, onkologický screening, nefrologické, kardiologické, neurologické, psychiatrické vyšetření atd.).

Tabulka 1
Laboratorní testy a pomocná rutinní vyšetření

Vyšetření	Frekvence	Podmínka, poznámka
krevní obraz a diferenciál	1×/3–6 měsíců*	
základní biochemické vyšetření séra (plazmy): natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, CKD-EPI (nebo MDRD), bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, LDH, laktát, amyláza, CRP, glykémie, frakce krevních lipidů, B2M	1×/3–6 měsíců*	
moč chemicky + sediment	1×/3–6 měsíců*	
cystatin C	vstupně a výběrově**	při předpokládané preexistující nefropatii (např. hypertenze, diabetes mellitus, věk 50 let) nebo při léčbě nefrotoxickými léky
CK	1×/3–6 měsíců*	zejména při léčbě statiny
Ca ⁺⁺ , PO ₄ , vitamin D, PTH	1×/rok	při dlouhodobém užívání ART, při léčbě nefrotoxickými léky, při rizikových faktorech osteoporózy***
PSA	1×/6 měsíců	muži < 45 let
imunologické vyšetření absolutního počtu CD4+ lymfocytů	1×/3–6 měsíců*	
počet kopií RNA HIV-1 v plazmě (plazmatická virémie, virová nálož) metodou PCR	1×/3-6 měsíců*	zamrazit k případnému vyšetření rezistence
test rezistence	vstupně a výběrově	před zahájením ART a při virologickém selhání
sérologie VHA, VHB, VHC event. VHE	vstupně a výběrově**	
α-fetoprotein (α-FP)	1×/rok	při cirhóze
sérologie syfilidy – screening: RPR, TPHA	vstupně a výběrově**	
sérologie toxoplazmózy	1×/rok	vstupně u všech, dále u negativních
sérologie cytomegaloviru (CMV)	výběrově	CD4+ < 100/l
onkomarkery (AFP, CEA, Ca 15-3, Ca 19-9, Ca 72-4, Ca 125, stolice na okultní krvácení, screening lymfoproliferativních onemocnění atd.)	výběrově	zejména při hlubokém imunodeficitu, chronické VHC a věku 50 let
protilátky ke kontrole vakcinace	výběrově**	
haplotyp HLA B*57:01	vstupně	
tropizmus R5	výběrově**	pokud je plánována léčba CCR5 antagonisty
stolice na okultní krvácení	1×/2 roky	
elektrokardiogram (EKG)	vstupně a výběrově**	
skiagram plic	vstupně a výběrově**	dle uvážení lze opakovaná vyšetření vynechat
ultrazvukové vyšetření dutiny břišní a retroperitonea	výběrově**	u hepatopatie

* delší interval je přípustný u pacientů léčených ART, kteří v posledních 2 letech udržují konstantně hlubokou virovou supresi pod hladinou detekovatelnosti a nemají žádné významné známky sekundárních nežádoucích jevů spojených s užíváním ART

** výběrově a další vyšetření a jejich frekvenci indikuje ošetřující lékař na základě klinického či laboratorního nálezu nebo možných klinických či epidemiologických souvislostí

*** postmenopauzální ženy, astenický habitus, hypogonadismus, užívání steroidů, zlomenina krčku femuru či snadná zlomenina v anamnéze, kouření, konzumace alkoholu

3 Iniciální zhodnocení a doporučení

Výsledkem vyšetření je zhodnocení celkového stavu, stupně imunodeficitu, naléhavosti antiretrovirové léčby a profylaxe oportunních infekcí a dalších postupů. V dokumentaci musí být uvedeno, že byl pacient informován o stavu, možnostech léčby a potřebě protiepidemických opatření. Musí být vyzván k vyšetření sexuálního partnera/partnerky. Po první návštěvě se posílá hlášení Národní referenční laboratoři pro AIDS. Přesná formulace diagnostického závěru a doporučení slouží k sdělení výstižné a spolehlivé informace ostatním lékařům a přispívá k racionálnímu vedení léčby [7].

Diagnostický závěr musí obsahovat upřesňující údaje o:

- trvání pozitivitivity HIV – alespoň rok diagnózy (např. „diagnostikovaná II/07“),
- klinickém a laboratorním stadiu dle CDC 1993, popř. dle WHO 2007, u AIDS definující diagnózu (např. „A3“ nebo „C3 pro pneumocystovou pneumonii IX/08“),
- vývoji počtu CD4+ lymfocytů (iniciální – [nadir –] poslední: např. „CD4+ 55..20..170/ml“),
- aktuálním počtu kopií RNA HIV-1 (např. „počet kopií RNA HIV-1 38 000/ml“),
- dosavadní léčbě (např. „ART od ...“ nebo „bez ART“), případně stručné zhodnocení adherence (např. „užívá nespolehlivě, opakované svévolné přerušování léčby“),
- aktuální komplikaci (např. „orofaryngeální kandidóza“),
- důležité komorbidity (např. „syphilis latens recens“, „chronická hepatitida C“, „dyslipidemie“),
- dalších stavech ovlivňujících prognózu, výběr léčiv apod. (např. „alergie na...“, „syndrom závislosti na pervitinu“).

V doporučení je nutné vyjádřit se k:

- antiretrovirové léčbě,
- profylaxi oportunních infekcí (např. „profylaxe oportunních infekcí není indikovaná“),

Tabulka 2
Konziliární vyšetření

Vyšetření	Frekvence	Poznámka
gynekologické (+ onkologická cytologie)	1x/rok	
mamografie	1x/2 roky	ženy < 45 let
venerologické	výběrově*	
stomatologické	1x/rok	
oftalmologické (oční pozadí)	1x/rok	CD4+ < 100/l
psychiatrické a psychologické	výběrově*	
kardiologické	výběrově*	
nefrologické	výběrově*	

* výběrová a další vyšetření a jejich frekvenci indikuje ošetřující lékař na základě klinického či laboratorního nálezu nebo možných klinických či epidemiologických souvislostí

- vakcinaci, kterou je nutné doplnit, naléhavě doporučit, výhledově doplnit (upravuje samostatný doporučený postup [8]),
- životosprávě – abstinenci alkoholu, drog ...,
- poučení o bezpečnějším sexu, o významu adherence, o režimových omezeních atd.

Je třeba explicitně uvést „Poučení podepsal(a), hlášení odesláno“, aby se předešlo nedorozuměním a následným duplicitním krokům.

Při předávání pacienta do péče jiného AIDS centra se uvádí zejména:

- předchozí použítá antiretrovirotika a vyšetření rezistence,
 - nesnášenlivost či alergie na použítá léčiva,
 - předchozí léčba interferonem,
 - předchozí léčba syfilidy,
 - případnou neefektivní vakcinaci proti hepatitidám (non-responder),
 - zjištěný haplotyp HLA B*57:01,
- aby se zbytečně neopakovala vyšetření a léčebné postupy [7].

4 Indikace AR léčby

Antiretrovirová léčba je doporučena pro všechny osoby infikované HIV ke snížení rizika progresu nemoci a k prevenci dalšího přenosu infekce HIV [1–3].

Primárním cílem ART je snížení vysoké morbiditativy a mortality následkem infekce HIV. Maximální inhibice replikace HIV vede k virové supresi s počtem kopií RNA HIV-1 pod hladinu detekovatelnosti v plazmě a k regeneraci imunologických funkcí infikovaného jedince. Klinickým důsledkem je zlepšení kvality života, prodloužení života a významně nižší riziko vzniku AIDS-definujících, ale také non-AIDS-definujících nemocí a stavů.

Míra regenerace imunitního systému a počtu CD4+ lymfocytů je v přímé korelaci s počtem CD4+ lymfocytů v době zahájení ART. Vysoký počet infikovaných, u kterých je zahájena ART při počtu CD4+ lymfocytů 350/μl ani po několika letech léčby nedosáhne počtu 500/μl. Neléčená infekce HIV s nekontrolovanou virémií nekompromisně vede k fatální fázi AIDS a přesvědčivě narůstá důkazů, že má za následek také významně vyšší výskyt non-AIDS-definujících nemocí, jako jsou kardiovaskulární komplikace, onemocnění ledvin, jater, neurologické komplikace a vyšší výskyt malignit [1,3].

Kritéria pro zahájení ART byla na základě observačních studií během let posouvána do časnějších stadií. Jednotlivá doporučení se však opírala o různě kvalitní studie a všeobecný názor nebyl zcela konzistentní. Jednoznačnou odpověď dala až multicentrická randomizovaná studie Strategic Timing of Antiretroviral Therapy (START). Studie statisticky prokázala jednoznačný benefit z časného zahájení ART i u pacientů asymptomatických, s vysokým absolutním počtem CD4+ lymfocytů 500 buněk/μl, a to jak v četnosti AIDS-definujících onemocnění, tak non-AIDS-definujících onemocnění. Nebyla zaznamenána ani vyšší míra nežádoucích účinků spojených s ART [9].

Na druhé straně je třeba vzít v úvahu, že vedlejší účinky ART při dlouhodobém (celoživotním) užívání léčiv nejsou

dostatečně definované a nemáme zatím k dispozici náležitě množství relevantních údajů exaktně objasňujících tyto sekundární fenomény.

Obecné podmínky pro zahájení léčby:

Před zahájením ART je nutné:

- vyšetřit absolutní počet CD4+ lymfocytů, nehrozí-li nebezpečí z prodlení, je vhodné provést konfirmační vyšetření s odstupem několika týdnů,
- vyšetřit počet kopií RNA HIV-1/ml plazmy,
- zahájit profylaxi oportunních infekcí u pacientů s těžkým imunodeficitem (absolutní počet CD4+ lymfocytů < 200/μl),
- vysvětlit důležitost léčby a význam adherence,
- zhodnotit momentální dostupnost konkrétních léků na trhu.

Speciální podmínky pro zahájení léčby:

Před zahájením ART konkrétními léčivy a u pacientů s významnou komorbiditou musí být splněna některá další kritéria. Musí být k dispozici:

- vyšetření HLA B*57:01 při volbě ABC,
- vyšetření HIV-1 R5 tropismu při volbě MVC,
- případná antituberkulózní léčba podávaná:
 - při absolutním počtu CD4+ lymfocytů ≤100/μl: > 2 týdny,
 - při absolutním počtu CD4+ lymfocytů 100–350/μl: > 8 týdnů (vzhledem k možné progresi manifestní či reaktivaci latentní tuberkulózy v rámci syndromu imunitní obnovy [IRIS]) [7],
- myelosupresi způsobující léčiva užívaná u oportunních infekcí (mohou imitovat různé typy dřevňových útlumů co by důsledku pokročilé HIV infekce).

Akceptovatelná prodleva

ART se obecně zahajuje po splnění výše uvedených podmínek. U oportunních infekcí, u nichž dosud neznáme kauzální léčbu (např. kryptosporidíóza, mikrosporidíóza, progresivní multifokální leukoencefalopatie), je třeba ART zahájit promptně, aby se co možná nejrychleji regenerovala imunitní odpověď. U některých (např. kryptokoková meningitida) je vhodnější zahájit léčbu oportunní infekce a s ohledem na možný vznik těžkého syndromu imunitní obnovy (IRIS) ART iniciovat s odstupem několika týdnů [10].

Antiretrovirotika podaná z indikace postexpoziciční profylaxe a při pozdním záchytu infekce HIV před porodem se musí podat ihned, bez jakéhokoli prodlení, odklad zahájení léčby řádově v hodinách významně snižuje účinnost profylaxe [7].

Použití antiretrovirotik při hrozícím riziku infekce HIV

Profylaxe vertikálního přenosu a postexpoziciční profylaxe jsou řešeny samostatně.

5 Volba AR režimů

Antiretrovirový režim spočívá v kombinaci nejméně tří virostatik s AR aktivitou nejméně ze dvou různých skupin. Nové AR režimy jsou efektivnější, bezpečnější a jsou podstatně lépe tolerovány, než režimy starší. Obecně je doporu-

čováno tam, kde je to možné, přednostně volit fixní kombinaci několika léčiv v jedné tabletě [1].

ART je v současné době jednoznačně chápána a akceptována jako léčba celoživotní.

5.1 Doporučené režimy

Prokázána vysoká efektivita, excelentní bezpečnostní profil, minimum nežádoucích účinků a velmi dobrá tolerance InSTI jednoznačně vedly k tomu, že tyto režimy zaujaly prioritní pozici v léčbě infekce HIV. RAL a DTG nemají žádné signifikantní interakce na enzymatickém systému CYP 3A4, což je činí vysoce bezpečnými i při bohaté komomitantní medikaci [1,3].

Proteázový inhibitor DRV potencovaný RTV má vysokou genetickou rezistenční bariéru a je doporučován pro pacienty, u kterých je nebezpečí nižší adherence [1].

Složení AR kombinace lze vyjádřit vzorcem:

[(1 NRTI + 1 NtRTI) nebo 2 NRTI] + (INSTI nebo PI/r)

- NtRTI: TDF, TAF
- NRTI: ABC, FTC, 3TC
- InSTI: DTG, EVG /cobi, RAL
- PI/r: DRV/r

Fixní kombinace několika léčiv v jedné tabletě:

- TDF/FTC
- ABC/3TC
- EVG/cobi /TDF/FTC
- EVG/cobi/TAF/FTC
- DTG/ABC/3TC

5.2 Alternativní a jiné režimy

Alternativní a jiné režimy jsou takové, které mají určité potenciální nevýhody, nebo je o jejich účinku při určitých situacích k dispozici méně dat z klinických studií. Za jistých okolností v závislosti na individuálních charakteristikách pacienta a potřeby může být alternativní režim pro konkrétního pacienta režimem preferovaným a optimálním [1,3].

Složení AR kombinace další volby lze vyjádřit vzorcem:

[(1 NRTI + 1 NtRTI) nebo 2 NRTI] + (NNRTI nebo PI/r nebo EI)

- NRTI: ZDV
- NNRTI: EFV, RPV, ETV, NVP
- PI/r: ATV/r, LPV/r, DRV/cobi
- EI: MVC

Fixní kombinace několika léčiv v jedné tabletě:

- 3TC/ ZDV
- LPV/r
- DRV/cobi
- EFV/TDF/FTC
- RPV/TDF/FTC

Výše uvedené doporučované a alternativní režimy jsou tvořeny 2 NRTI nebo 1 NRTI + 1 NtRTI a třetím aktivním léčivem z jiné volitelné skupiny[1,3,11]. Tato strategie ale nemusí být vhodná a optimální pro všechny pacienty. V některých případech nelze podávat TDF ani ABC. To platí zejména u pacientů s preexistujícím renálním postižením,

Tabulka 3
Klinické situace, ovlivňující výběr AR režimu – 1. část

Faktory dané pacientem nebo AR režimem	Klinická situace	Doporučení	Poznámka
výchozí faktory	CD4+ lymfocyty < 200/ l	nedoporučeny režimy: - s RPV - DRV/r + RAL	vyšší míra virologického selhání při nižším počtu CD4+ lymfocytů před zahájením léčby
	RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml	nedoporučeny režimy: - s RPV - DRV/r + RAL	vyšší míra virologického selhání při nižším počtu CD4+ lymfocytů před zahájením léčby
	HLA B*57:01 pozitivní	nedoporučeny režimy obsahující ABC	vysoká pravděpodobnost hypersenzitivní reakce a potenciálně fatální reakce při pozitivitě alely HLA B*57:01
	nezbytnost zahájení léčby před provedením testu rezistence	nedoporučeny režimy s NNRTI	přítomnost rezistentní mutace k NNRTI je pravděpodobnější než k PI nebo InSTI
typ AR režimu	požadavek 1 tableta 1× denně	možnosti: - DTG/ABC/3TC - EFV/TDF/FTC - EVG/c/TDF/FTC - EVG/c/TAF/FTC - RPV/TDF/FTC (jestliže počet kopií RNA HIV-1 <100 000/ml a počet CD4+ lymfocytů >200/ l)	fixní kombinace více léčiv v jedné tabletě
	efekt jídla	režimy, které je třeba užívat s jídlem: - režim s ATV/r nebo ATV/c - režim s DRV/r nebo DRV/c - EVG/c/TDF/FTC - RPV/TDF/FTC	jídlo zlepšuje absorpci uvedených režimů
		režimy, které je třeba užívat nalačno: - režimy s EFV	jídlo zvyšuje absorpci EFV a může tím zvýšit vedlejší nežádoucí účinky na CNS
koinfekce	infekce HBV	preferovat TDF/FTC nebo TDF + 3TC, pokud je TDF kontraindikován: - FTC nebo 3TC s entecavirem nebo jiným aktivním léčivem proti HBV	fixní kombinace více léčiv v jedné tabletě
	infekce HCV	léčba koinfikovaných HCV/HIV je stejná, jako HIV-negativních	léčbu je třeba zahájit co nejdříve, protože hrozí rychlá progresse nemoci do jaterní cirhózy nebo HCC
	tuberkulóza	pokud je podáván rifampicin: - režimy s EFV mají nejméně lékových interakcí - u režimů s RAL je třeba zvýšit dávku RAL na 800 mg 2× denně - DTG 50 mg 2× denně pouze v případě, kdy nejsou přítomny rezistentní mutace k InSTI	rifampicin - je silný induktor enzymů CYP3A4 a UGT1A1, způsobujících signifikantní snížení koncentrace PI, InSTI a RPV - má méně signifikantní efekt na koncentraci EFV než na jiné NNRTI, PI a InSTI

Tabulka 3
Klinické situace, ovlivňující výběr AR režimu – 2. část

Faktory dané pacientem nebo AR režimem	Klinická situace	Doporučení	Poznámka
	tuberkulóza	pokud je podáván režim s PI, je třeba rifampicin nahradit rifabutinem	rifabutin - je slabší induktor a má dobrý efekt, pokud jsou užívány ART režimy jiné než s EFV
jiné stavy	chronické onemocnění ledvin (GF <60 ml/min)	vyhnout se TDF nepodávat při GF < 70 ml/min: - EVG/c/TDF/FTC - ATV/c s TDF - DRV/c s TDF možnost: ABC/3TC při negativitě HLA B*57:01: - nepodávat ABC/3TC s EFV nebo ATV/r při RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml - nepodávat ABC/3TC při CrCl < 50 ml/min, pro 3TC je třeba korekce dávky jiné možnosti: - DRV/r + RAL (jestliže RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml a CD4+ lymfocyty > 200/l) - LPV/r + 3TC - LPV/r + RAL - korekce dávky TDF	TDF je spojen s renální tubulopatií viz <i>tabulka 12</i> – doporučení pro korekci dávky AR léčiv při onemocnění ledvin
	osteoporóza	nepodávat - TDF podávat - ABC/3TC, pokud je HLA B*5701 negativní - ABC/3TC + (EFV nebo ATV/r), pokud je RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml	TDF je spojen s větším úbytkem minerální kostní hustoty, s renální tubulopatií, s úbytkem fosfátů a osteomalácií
	psychiatrická onemocnění	vyhnout se - režimům s EFV	EFV může způsobit exacerbaci psychiatrických symptomů a může vést k suicidii
	HIV-demence (HAD)	vyhnout se pokud možno - režimům s EFV upřednostnit - režim s DRV nebo DTG	neuropsychiatrický efekt EFV může překrýt symptomy HAD
	substituční terapie narkotik	pokud užívá metadon - vyhnout se režimům s EFV pokud užívá EFV - je nezbytné zvýšit dávku metadonu	EFV snižuje koncentraci metadonu a může vést k abstinčním symptomům
	vysoké kardiovaskulární riziko	vyhnout se režimům s ABC a LPV/r	
	dyslipidemie (hyperlipidemie)	skupina léčiv a léčiva, která mají potenciál k alteraci krevních lipidů: - PI/r - ABC - EFV - EVG/c	TDF nemá významný potenciál k alteraci lipidového spektra, je proto preferován před ABC

* výběrová a další vyšetření a jejich frekvenci indikuje ošetřující lékař na základě klinického či laboratorního nálezu nebo možných klinických či epidemiologických souvislostí

s pozitivní alelou HLA B*57:01, s vysokým kardiovaskulárním rizikem atd. Proto jsou některé iniciální (tzv. NRTI-šetřící) režimy sestavovány bez TDF a ABC nebo obecně bez jakéhokoli antiretrovirotika ze skupiny NRTI či NtRTI [1,11].

Účinnost a efektivita těchto kombinací zejména z dlouhodobého hlediska není zatím podepřena dostatečným počtem validních klinických studií. Měly by být určeny výhradně pro pacienty, u nichž jsou zásadní kontraindikace podání NRTI nebo NtRTI.

Za striktně stanovených podmínek jsou přípustné kombinace:

- LPV/r + RAL
- LPV/r + 3TC
- DRV/r + RAL (při absolutním počtu CD4+ lymfocytů 200/μl a současném počtu RNA HIV-1 100 000 kopií/ml).

Monoterapie není obecně doporučována [1,3].

Vznik rezistence, částečné rezistence, toxicita, intolerance či jiné nežádoucí účinky mohou významně zúžit počet možných a vhodných léčiv do troj či vícekombinačních režimů. V takových mezních situacích je lékař nucen preferovat nekonvenční kombinace, které nelze vždy predikovat. Nezbytnou podmínkou je velmi pečlivé sledování účinku nejen z hlediska virové suprese, ale také možných sekundárních nežádoucích jevů konkrétní léčebné kombinace.

Antivirotika didanosin, stavudin, zidovudin, delavirdin, nelfinavir, indinavir, saquinavir a tipranavir již nejsou k léčbě infekce HIV v ekonomicky vyspělých zemích doporučována.

Enfuvirtid je třeba podávat subkutánně ve dvou denních dávkách. Pro tuto nevýhodnou formu aplikace platí v současné době všeobecný konsenzus nahradit enfuvirtid v léčebných režimech jiným léčivem, které má komfortnější způsob podání [12].

Při výběru léků se zohledňuje:

- předpokládaná dobrá tolerance,
- dávkování (preferované jsou fixní kombinace více léčiv a simplifikované režimy s nižším počtem tablet),
- neuroprotektivní efekt (sekundární prevence neurokognitivní poruchy vázané na infekci HIV [HIV-associated neurocognitive disorders, HAND]: z tohoto pohledu je vhodný dostatečný podíl AR léků s penetrací do CNS –

dobrou [ABV, FTC, ZDV, NVP, LPV/r] nebo alespoň uspokojivou [3TC, d4T, EFV, DRV, ATV, FPV]),

- poruchy tukového metabolismu před léčbou (z PI méně vhodné LPV/r, FPV, SQV),
- psychické poruchy (nevhodný EFV),
- hepatopatie (nevhodný NVP, méně vhodné PI),
- nefropatie (nevhodný TDF a léčiva potencionovaná cobicistatem),
- periferní neuropatie (nevhodný ddI, d4T),
- anémie nebo současné podání hematotoxických léků (nevhodný ZDV),
- alergie na sulfonamidy (nevhodný TPV) atd. [7].

5.3 Nedoporučené léčebné režimy a kombinace antiretrovirotik

Nepodávají se monoterapie NRTI, dvojkombinace NRTI, trojkombinace NRTI, dvojkombinace NNRTI.

Rovněž se nepodávají tyto kombinace:

- ATV + IDV
 - ddI + d4T
 - ddI + TDF
 - FTC + 3TC
 - d4T + ZDV
 - ETV + PI (nepotencovaný RTV)
 - ETV + ATV/r
 - ETV + FPV/r
 - ETV + TPV/r
 - v kombinacích nepotencovaný DRV, SQV, TPV [1].
- Přehled některých klinických situací, ovlivňujících výběr AR režimu uvádí *tabulka 3*.

6 Hodnocení efektu, adherence a nežádoucích účinků AR terapie

6.1 Hodnocení efektu léčby a adherence

Za nejdůležitější parametr, hodnotící odpověď na ART a efekt ART, je v současné době považována plazmatická virémie (počet kopií RNA HIV-1/ml) a dosažení konstantní virové suprese. Informace o počtu CD4+ lymfocytů má zásadní význam v době zahájení pravidelného sledování pacienta k určení naléhavosti ART a profylaxe oportunních infekcí. Po nasazení ART monitoring CD4+ lymfocytů indikuje vhodnou dobu přerušování a ukončení profylaxe oportun-

Tabulka 4
Použití hypolipidemik u pacientů léčených antiretrovirotiky

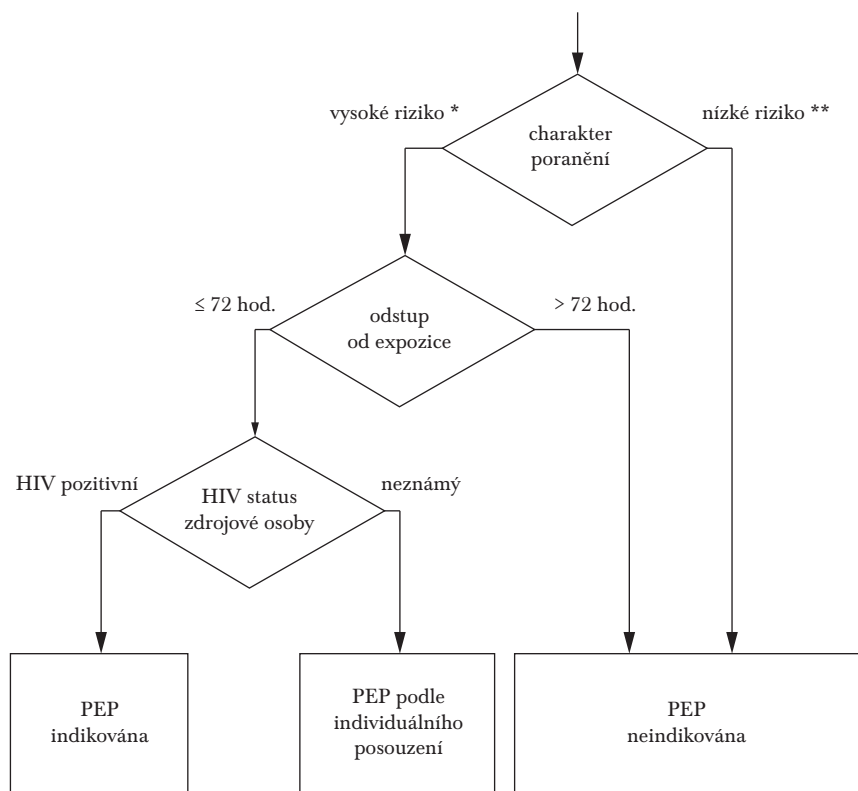
Léková skupina	Lék	Dávka	Vedlejší efekt
statiny	atorvastatin	10–80 mg 1× denně	gastrointestinální příznaky
	fluvastatin	20–80 mg 1× denně	bolesti hlavy, nespavost
	pravastatin	20–80 mg 1× denně	rhabdomyolýza
	rosuvastatin	5–40 mg 1× denně	toxická hepatitida
selektivní inhibitor absorpce cholesterolu	ezetimib	10 mg 1× denně	gastrointestinální příznaky

Tabulka 5
Doporučený harmonogram laboratorních kontrol při indikaci PEP

Laboratorní vyšetření	Před zahájením PEP	Během PEP	1 měsíc po expozici	3 měsíce po expozici	6 měsíců po expozici
anti-HIV*	+		+	+	+
KO + diff	+	+			
jaterní enzymy	+	+			
urea, kreatinin	+	+			
syfilis	+	+	+		
HBV	+		+	+	
HCV	+			+	+
těhotenský test	+	+	+		

* Při dostupnosti diagnostických souprav ELISA IV. generace lze sledování zkrátit na 4 měsíce.

Obr. 1
Algoritmus pro zhodnocení rizika a indikaci PEP (volně podle [16])



* Poranění s vysokým rizikem, je-li zdrojová osoba HIV-positivní: percutánní poranění, expozice neintaktní kůže, expozice vaginální, rektální, expozice očí, úst a jiných sliznic krví, spermatem, vaginálním či rektálním sekretem, mateřským mlékem nebo jinou tělesnou tekutinou viditelně kontaminovanou krví HIV-positivní zdrojové osoby.

** Poranění s nízkým rizikem bez ohledu na HIV status zdrojové osoby: percutánní kontakt, neintaktní kůže, vagina, rektum, oči, ústa a jiné sliznice exponované močí, nosnímu sekretu, slinám, potu nebo slzám (pokud nejsou viditelně kontaminovány krví) zdrojové osoby.

ních infekcí. U stabilizovaných pacientů význam systematického stanovování absolutního počtu CD4+ lymfocytů ustupuje do pozadí a sledování jiných subpopulací CD lymfocytů (např. CD8 nebo CD19) se rutinně momentálně nedoporučuje [1,13].

6.2 Cíle efektivní AR terapie

Cílem efektivní ART je dosažení:

- za 3 měsíce po zahájení ART – počet kopií RNA HIV-1 < 400 /ml,
- za 6 měsíců po zahájení ART – počet kopií RNA HIV-1 pod hladinou detekovatelnosti.

Pokud má pacient dobrou adherenci k léčbě, udržuje konstantní virovou supresi pod hladinou detekovatelnosti počtu kopií RNA HIV-1 po dobu více než 2 roky, má absolutní počet CD4+ lymfocytů 300/μl a je klinicky i imunologicky stabilizován, jsou akceptovatelné 6měsíční intervaly dalšího pravidelného monitorování [1].

6.3 Hodnocení nežádoucích účinků AR terapie

Časné nežádoucí účinky, tj. do 4–6 týdnů, se zhodnotí na základě: anamnézy, fyzikálního vyšetření, laboratorních testů: KO+diff, natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, cystatin C, CKD-EPI (nebo MDRD), bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, amyláza, glykémie, známky hypersenzitivního syndromu při léčbě ABC.

Pozdní nežádoucí účinky, tj. za > 6 týdnů, se projeví v klinickém nálezu a odběrech za 3, 6 a více měsíců: laboratorní testy: KO + diff, natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, cystatin C, CKD-EPI (nebo MDRD), bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, amyláza, glykémie, CRP, frakce krevních lipidů, B2M, LDH, laktát. Morfologické a/nebo antropometrické známky lipodystrofie. Ukončení léčby ATV je indikováno při opakovaném zvýšení aminotransferás nebo bilirubinémie > 90 μmol/l [7].

7 Změna kombinace AR terapie

7.1 Změna kombinace ART při virologické supresi

Virologická suprese je laboratorně potvrzený počet kopií RNA HIV-1 v plazmě pod hladinou detekovatelnosti.

Při konstantně udržované hluboké supresi replikace HIV s počtem kopií RNA HIV-1 pod hladinou detekovatelnosti je vznik rezistentních mutací velmi málo pravděpodobný nebo minimální.

Indikace ke změně léčebné kombinace

Ke změně léčby vedou některé okolnosti, jako:

- toxicita stávajících léčiv,
- potenciál k závažným lékovým interakcím,
- vedlejší nežádoucí účinky,
- plánování těhotenství,
- prevence dlouhodobé toxicity (tzv. pre-emptive switch),
- stárnutí a/nebo komorbidit s možným negativním ovlivněním stávajících léčiv (kardiovaskulární onemocnění, změny metabolických parametrů a další),
- simplifikace antiretrovirového režimu,
- dosavadní režim není dále doporučován.

Absolutní podmínkou je udržení (zachování) virové suprese. Změna AR režimu při virové supresi je obecně bezpečná, pokud známe a bereme v úvahu předchozí léčbu a rezistenční profil. Jestliže měníme AR režim s potencionálním PI (což je režim s vysokou rezistenční bariérou) na režim s nižší rezistenční bariérou, je nutná plně aktivní kombinace 2 NRTI nebo 1 NRTI + 1 NtRTI [1,3].

7.2 Změna kombinace ART při virologickém selhání

V hodnocení virologické odpovědi se rozlišují následující stavy:

- **Virologické selhání** je neschopnost dosáhnout suprese virové replikace vyjádřené počtem kopií RNA HIV-1 200/ml plazmy. Perzistující plazmatická virémie ≥ 200 kopií/ml je velmi často provázána zřetelnou virovou evolucí a akumulací rezistentních mutant. Proto je perzistující plazmatická virémie s počtem RNA HIV-1 ≥ 200 kopií/ml považována za virologické selhání.

Tabulka 6
Přehled nukleosidových a nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
tenofovir TDF Viread	1× 300 mg/d	nauzea, zvracení, průjem, renální insuficience, pokles kostní denzity KI: adefovir	užívat s jídly, kontroly renálních funkcí
abacavir ABC Ziagen	2× 300 mg/d nebo 1× 600 mg/d	hypersenzitivní reakce (5 %)	nebezpečí hypersenzitivní reakce, lze anticipovat po průkazu haplotypu HLA B*57:01, opětovné zahájení léčby může být život ohrožující
zidovudin (azidothymidin) ZDV (AZT) Retrovir	2× 250–300 mg/d	anémie, méně neutropenie, nauzea, xerostomie, pigmentace nehtů, myopatie KI: ribavirin	kontroly krevního obrazu
emtricitabin FTC Epivir	1× 200 mg/d	minimálně toxický, průjem, nauzea, cefalgie, hyperpigmentace dlaní, plosek a nehtů	
lamivudin 3TC Epivir	2× 150 mg/d nebo 1× 300 mg/d	minimálně toxický, výjimečně cefalgie, únava	
didanosin ddI Videx EC	< 60 kg: 1× 250 mg/d, < 60 kg: 1× 400 mg/d	pankreatitida (6 %), periferní neuropatie, průjem, nauzea, cefalgie KI: ribavirin, d4T, TDF, allopurinol	užívat nalačno
stavudin d4T Zerit	< 60 kg: 1× 30 mg/d, < 60 kg: 1× 40 mg/d	periferní neuropatie, pankreatitida, nauzea, zvracení, průjem, elevace aminotransferáz	užívat s jídly, vyšší riziko lipoatrofie

Tabulka 7
Přehled nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
nevirapin NVP Viramune	1× 200 mg/d 14 dní, dále 2× 200 mg/d	exantém (37 %), hepatitida, jaterní selhání – častěji u žen, vyššího počtu CD4+ a chronických hepatopatií KI: rifampin, nevirapin, třezalka	relativní KI u žen s CD4+ > 250/μl a u mužů s CD4+ > 400/μl, neúčinný u subtypu O a HIV-2
efavirenz EFV Stocrin, Sustiva	1× 600 mg/d (večer)	vertigo, nespavost, „živé“ sny, zmatenost, enantém KI: vorikonazol, triazolam, p.o. midazolam, boceprevir, simeprevir, třezalka	užívat nalačno a před spaním, KI v graviditě, neúčinný u subtypu O a HIV-2
etravirin ETR Intelence	2× 200 mg/d	exantém, hypersenzitivní syndrom, DRESS syndrom KI: carbamazepin, rifampin, fenobarbital, fenytoin, simeprevir, třezalka	užívat s jídly, léčba infekce HIV-2 se nedoporučuje
rilpivirin RPV Edurant	1× 25 mg/d	exantém, deprese, nespavost, bolest hlavy, hepatotoxicita, prodloužení intervalu QTc na ekg KI: PPI, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin, třezalka	užívat s jídly, neúčinný u subtypu O a HIV-2

- **Nekompletní virologickou odpověď** se rozumí zachycení hodnot dvou po sobě následujících vyšetření počtu kopií RNA HIV-1 ≥ 200 /ml plazmy, které jsou zjištěny po 24 týdnech užívání ART. Výchozí plazmatická virémie (počet kopií RNA HIV-1), při níž je zahájena ART, může ovlivnit dobu, potřebnou k navození virologické odpovědi. Některé režimy jsou schopny navodit virovou supresi rychleji než jiné.
- **Virologický „rebound“** je laboratorně potvrzený počet kopií RNA HIV-1 ≥ 200 /ml plazmy následující po virologické supresi.
- **Virologický „blip“** je izolovaná detekce RNA HIV-1 v plazmě po virologické supresi, která je následována spontánním návratem k virologické supresi.

Po vyloučení non-adherence, vytvoření přehledu dosavadní léčby, obdržení výsledku testování rezistence co nejdříve následuje změna léčby.

Změna kombinace ART má zabránit progresivní akumulaci rezistentních virových mutant. Některé studie naznačují, že virologická odpověď na nové AR režimy je robustnější u jedinců, kteří mají v době změny režimu nižší plazmatickou virémii RNA HIV-1 a vyšší počet CD4+ lymfocytů.

Ve stávajícím režimu je podle výsledku rezistence třeba nahradit minimálně dva léky (lépe tři, eventuálně více) novými plně aktivními léčivy, ideálně z nových skupin antiretrovirotik. Při částečné rezistenci, pokud nejsou k dispozici léčiva plně aktivní, je třeba volit více léčiv částečně aktivních [1].

8 Antiretrovirová terapie za specifických okolností

8.1. Těhotenství

Indikace ART

Těhotenství u léčené HIV-pozitivní ženy nutí pokračovat v ART a u ženy s čerstvě diagnostikovanou infekcí HIV je důvodem pro zahájení ART. Léčba se nabízí všem ženám, včetně těch s nízkou virémií HIV. Hlavním cílem ART v těhotenství je vedle léčby ženy snížení rizika vertikálního přenosu HIV. V zájmu dosažení nedetekovatelné virémie HIV v době porodu je žádoucí zahájit léčbu brzy po diagnóze a potřebných vyšetřeních v kterémkoli stupni gravidity.

Podle doby stanovení diagnózy infekce HIV ve vztahu ke graviditě může nastat několik situací:

- před otěhotněním:
volí se obvyklý režim, žena ve fertilním věku nemá dostat EFV,
- screeningem v prvním trimestru:
ART se zahájí po provedení potřebných vyšetření režimy popsány níže, nejlépe v průběhu 2. trimestru,
- druhém nebo třetím trimestru:
ART se zahájí co nejdříve, do kombinace se zařadí InSTI (RAL), které vedou k nejrychlejšímu snížení virémie HIV,
- v průběhu porodu nebo až u novorozence:
novorozenci se zahájí ART okamžitě, alespoň ZDV v sírupu.

Volba režimu

Při volbě ART u gravidních je vedle účinnosti důležitým kritériem bezpečnost pro ženu, plod a dítě. U žádného anti-retrovirotika, dokonce ani u EFV, nebyl shledán signifikantně zvýšený výskyt malformací u člověka. Za potenciálně škodlivé byly označeny nejpoužívanější zidovudin (srdeční vady), již nedoporučovaný didanosin a indinavir (malformace hlavy a krku) a atazanavir (kožní a muskuloskeletální defekty). Význam nižší kostní denzity novorozenců prenatálně vystavených působení tenofoviru nebyl zhodnocen a není znám význam pro další vývoj dítěte.

Vzhledem k přednostem a nedostatkům jednotlivých léčiv pro těhotné jsou režimy:

- preferované, resp. akceptovatelné:
 - základ kombinace – NtRTI+NRTI, resp. 2 NRTI: TDF/FTC, ABV/3TC nebo i v minulosti nejvíce používaný a prověřený ZDV/3TC,
 - třetí složka trojkombinace:
 - PI: DRV/r, LPV/r
 - InSTI: RAL;
- nedoporučované až nevhodné:
 - PI: ATV/r (určité nejasnosti v bezpečnosti, možná retardace intrauterinního růstu), ostatní PI (obecně více nedostatků a nežádoucích účinků),
 - NNRTI: ETV (málo informací),
 - InSTI: EVG, DTG (nejsou zkušenosti);

Tabulka 8
Přehled inhibitorů proteínázy

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování (s RTV = potencování malou dávkou RTV)	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
lopinavir/ritonavir LPV/r Kaletra	2× 400/100 mg/d (2× 2 tab/d) nebo 1× 800/200/d, s EFV či NVP: 2× 600/150 mg/d (2× 3 tab/d)	průjem, hyperlipidémie, elevace aminotransferas KI: warfarin, amiodaron, rifampin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	
darunavir DRV Prezista	s RTV: 1× 800/100 mg/d (u naivních pacientů), 2× 600/100 mg/d (u předléčených pacientů)	exantém, průjem, nauzea KI: warfarin, amiodaron, rifampin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	užívat s jídly, odlišný profil rezistence
atazanavir ATV Reyataz	1× 400 mg/d, s RTV: 1× 300/100 mg/d	nepřímá hyperbilirubinémie až viditelný ikterus, prodloužení PR na EKG KI: warfarin, amiodaron, rifampin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	užívat s jídly, nepodávat současně s H2 inhibitory a inhibitory protonové pumpy
fosamprenavir FPV Telzir	2× 1 400 mg/d, s RTV: 2× 700/100 mg/d nebo 1× 1 400/200mg/d	exantém, průjmy KI: warfarin, amiodaron, flekainid, propafenon, rifampin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	
tipranavir TPV Aptivus	s RTV: 2× 500/200 mg/d	nauzea, zvracení, průjem, exantém (více u žen), hepatitida, hyperlipidémie KI: warfarin, amiodaron, flekainid, propafenon, rifampin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	užívat s jídly pozor u alergie na sulfonamidy
saquinavir SQV Invirase	3× 600–1 200 mg/d, s RTV: 2× 1 000/100 mg/d	nauzea, bolesti břicha, plynatost, cefalgie KI: warfarin, amiodaron, flekainid, propafenon, rifampin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	užívat s jídly

Pozn.: Nelfinavir a indinavir již nejsou doporučovány k léčbě infekce HIV.

Tabulka 9
Přehled inhibitorů integrázy

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
raltegravir RAL Isentress	2× 400 mg/d, s rifampinem 2× 800 mg/d	hypersenzitivní reakce, průjem, nauzea, bolesti hlavy, horečka, svalová slabost, elevace CK	Al-Mg antacida nepodávat současně či během 2 hod, lze podávat CaCO ₃ antacida, nejsou interakce CYP3A4
dolutegravir DTG Tivicay	1× 50 mg/d, u dříve léčených InSTI s prokázanou či suspektní rezistencí k InSTI 2× 50 mg/d	hypersenzitivní reakce, hepatopatie, nespavost, bolesti hlavy KI: carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, ETV, třezalka, zvýšení plazmatické koncentrace metforminu	2 hod před užitím nebo 6 hod po užití léčiv obsahujících polyvalentní kationty, antacida, laxativa, Fe, Ca, Mg, Al, Zn, minerály, sucralfát, multivitaminy, doplňky stravy
nelvitegravir EVG Vitekta	S cobi: 1× 150 mg/d	nauzea, průjem, nefropatie KI: rifabutin, rifampin, triazolam, midazolam, metylprednisolon, ergotamin, prednisolon, triamcinolon, boceprevir, simeprevir, lovastatin, simvastatin, sildenafil, jiná AR léčiva, třezalka	2 hod před užitím nebo 6 hod po užití léčiv obsahujících polyvalentní kationty, antacida, laxativa, Fe, Ca, Mg, Al, Zn, minerály, sucralfát, multivitaminy, doplňky stravy

- kontraindikované:
 - ddl + d4T – laktátová acidóza (mitochondriální toxicita) u gravidní ženy,
 - EFV v prvním trimestru – teratogenita (defekty neurální trubice u zvířat),
 - NVP, zejména pokud je počet CD4 < 250/μl (kožní reakce, Stevensův-Johnsonův syndrom).

Pokud není ve třetím trimestru a zejména před termínem porodu dosaženo nedetekovatelné virémie HIV, je vhodné zvážit přidání InSTI (RAL) s přihlédnutím k výsledku stanovení rezistence HIV *in vitro*.

Defekty neurální trubice po expozici EFV pozorované v pokusech na zvířatech se u člověka týkají prvních osmi gestačních týdnů, kdy dochází k organogenezi. Z toho důvodu nemá smysl vysazovat již podávaný EFV při zjištění gravidity a stačí soustředit se na vyloučení poškození plodu při ultrazvukovém vyšetření v 18–20 týdnu.

Úprava dávkování

V graviditě se upravují dávky PI:

- LPV/r: 2x /600/150) mg/d
 - DRV/r: 2x (800/100) mg/d
 - ATV/r: 1x (400/100) mg/d
- SQV, NFV a FPV standardní dávkování, pro TPV chybí údaje.

Sledování v těhotenství

Kontroly v graviditě provádí:

- praktický gynekolog: podle harmonogramu dispenzárních kontrol v těhotenství,
- gynekolog-porodník: nejméně 34.–36. týden k určení způsobu a termínu porodu,

- infektolog AIDS centra: obvykle 1×/2 měsíce.

Invazivní vyšetření (odběr choriových klků, aminocentéza) jsou v indikovaných případech přípustné při nedetekovatelné viremii HIV.

Porod

Porod HIV-pozitivní ženy:

- se má uskutečnit na specializovaném pracovišti (Gynekologicko-porodnické klinice nemocnice Na Bulovce v Praze) nebo jiném pracovišti schopném péče o HIV-pozitivní rodičku,
- provází aplikace infuze zidovudinu (lze pominout, pokud je počet kopií RNA HIV-1 pod hladinou detekovatelnosti),
- přednostně se vede císařským řezem (lze pominout, pokud je počet kopií RNA HIV-1 pod hladinou detekovatelnosti a nejsou jiné, např. porodnické důvody),
- provádí se odběr pupečnickové krve za účelem vyloučení přítomnosti viru molekulárně genetickými metodami.

Po porodu se zastavuje laktace (antagonisty prolaktinu, obvykle carbegolinem), aby dítě nebylo kojeno.

Novorozenec HIV-pozitivní matky

Vedle rutinní péče o novorozence se poskytuje:

- antiretrovirotikum profylakticky:
 - zidovudin v sirupu 8 mg/kg · d (2–4×/d), zahájí se za 6–12 hod. po narození, za 14 dní se dávka zvýší na 12 mg/kg · d, podává se po dobu 4 týdnů, při neúplné prenatální profylaxi 6 týdnů,
 - nedonošenému gestačního stáří 35 a ≥30 týdnů 4 mg/kg · d (2×/d) p.o. nebo 3 mg/kg · d (2×/d) i.v., za 14 dní 6 mg/kg · d p.o.,

- nedonošenému gestačního stáří 30 týdnů počáteční dávky stejné, po 4 týdnech zvýšení na 6 mg/kg · d p.o.;
- umělá výživa.

Odběry materiálu se provádí ke kontrole nežádoucích účinků profylaxe a stanovení časné diagnózy případné infekce HIV (virémie HIV z pupečnickové krve, krevní obraz). V dalším vývoji je dítě perinatálně exponované infekci matky sledováno až do vyloučení nákazy na základě negativního výsledku přímého průkazu viru z odběrů v 1, 3 a 6 měsících a seronegativity protilátek anti-HIV v 18 měsících.

8.2 Virové hepatitidy

Vzhledem k rychlejší progresi jaterní nemoci je léčba virových hepatitid u HIV/HBV a HIV/HCV koinfikovaných osob preferována oproti HBV a HCV monoinfikované populaci.

Infekce HIV je jednoznačným faktorem, který je asociován s progresí jaterního postižení.

Podle nových doporučení se léčebné postupy virových hepatitid u HIV infikovaných osob v zásadě neliší od postupů užívaných u běžné populace.

Virová hepatitida B

V léčbě virové hepatitidy B u HIV koinfikovaných osob je základem anti-HBV léčby tenofovir, užívaný často v kombi-

naci s emtricitabinem, obě léčiva s duálním, tedy antiretrovirovým i anti-HBV účinkem.

Entecavir je přípustný jen u těch, kteří užívají kompletní antiretrovirový režim. Entecavir v monoterapii je pro HIV/HBV koinfikované zcela nevhodný vzhledem k jeho částečnému antiretrovirovému účinku a z toho vyplývajícímu riziku selekce HIV rezistentních mutant.

Pegylovaný interferon alfa-2a a adefovir jsou jedinými anti-HBV léky, které by bylo možné užít v monoterapii hepatitidy B. Případalo by to v úvahu u HIV/HBV koinfikovaných osob, které z nějakého důvodu neužívají antiretrovirovou terapii.

Postup v léčbě virové hepatitidy B je popsán v doporučení České hepatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP [23].

Virová hepatitida C

Zásadním problémem a odlišností v léčbě virových hepatitid u HIV infikovaných osob je v současné době narůstající riziko vzniku lékových interakcí. Tento problém je aktuální zejména v léčbě virové hepatitidy C v důsledku nových možností přímo působícími antivirotiky (DAA).

S nástupem DAA v léčbě virové hepatitidy C je proto často nezbytné před zahájením anti-HCV terapie upravit antiretrovirový režim. Z hlediska rizika lékových interakcí při léčbě VHC jsou z antiretrovirotik nejbezpečnější inhibitory

Tabulka 10
Přehled inhibitorů vstupu – inhibitor fúze a antagonist CCR5

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
maraviroc MVC Celsentri, Selzentry	2× 300 mg/d, s inhibitory CYP3A4: 2× 150 mg/d, s induktory CYP3A4: 2× 600 mg/d*	bolesti břicha, kašel, slabost až ortostatická hypotenze KI: rifampin, telaprevir, třezalka	vyžaduje vyšetření tropizmu ke koreceptoru CCR5 (tropotypu R5)
enfuvirtide T20 Fuzeon	2× 90 mg/ml/d s.c.	kožní iritace v místě vpichu – bolest a zarudnutí, periferní neuropatie (2 %), záněty horních dýchacích cest až pneumonie	náročná příprava (ředění) a vlastní aplikace

*přehled léčiv potenciálně ovlivňujících hladinu maravirocu je uveden v tabulce 11

Tabulka 11
Interakce na úrovni jaterních cytochromových enzymů

Skupina	Zástupci	Výsledek
inhibitory CYP3A4	inhibitory proteázy (kromě tipranaviru a fosamprenaviru) ketokonazol, itraconazol clarithromycin telithromycin	zvýšené hladiny léků, které jsou substráty
induktory CYP3A4	efavirenz rifampicin	snížené hladiny léků, které jsou substráty

integrázy. Naopak inhibitory proteázy by měl obsahovat jen jeden léčebný režim (buď antiretrovirový, nebo anti-HCV). Je rovněž nevhodné kombinovat tenofovir se sofosbuvirem vzhledem ke vzájemné potenciaci nefrotoxicity. Při volbě anti-HCV léčebného režimu u HIV/HCV koinfikovaných osob je vhodné konzultovat klinického farmakologa nebo využít programu, který se zabývá lékovými interakcemi a je dostupný na webových stránkách:

www.hep-druginteractions.org.

Rychlý vývoj protivirových preparátů a velmi dynamická situace v možnostech léčby chronické VHC vyžaduje průběžné ověřování aktuálních možností léčby. Nerovnoměrné zavádění a dostupnost nových DAA v jednotlivých zemích do rutinní praxe může zásadně měnit anti-HCV léčebnou strategii a může být limitujícím faktorem užití optimálního postupu.

Léčebná schémata pro léčbu virové hepatitidy C vycházejí z doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) a z doporučení České hepatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP [24,25].

8.3 Onemocnění ledvin

Renální onemocnění vyžadují zodpovědný výběr léků a případně úpravu jejich dávkování.

Úpravu dávkování antiretrovirotik u nedostatečnosti ledvin uvádí *tabulka 12*.

8.4 Dyslipidemie

Jak ukazují některé studie, HIV-positivní populace je obecně ve zvýšeném riziku klinické manifestace kardiovaskulárního onemocnění v podstatně nižší věkové kategorii. Příčina je patrně multifaktoriální, jistou roli však může sehrávat i potenciál některých AR léčiv (zejména PI a starších NNRTI) k alteraci lipidového spektra.

Na významu nabývají preventivní opatření:

- změna životního stylu (dietní korekce, fyzické cvičení, normální body mass index [BMI], snížení konzumace alkoholu, zanechání kouření),
- modifikace AR režimu,
- změna PI/r na NNRTI, RAL nebo jiný PI/r, o němž je známo, že má menší potenciál k negativnímu ovlivnění metabolických parametrů,
- změna d4T a zvažování změny ZDV nebo ABC na TDF,
- změna stávajícího AR režimu na NRTI-šetřící režim.

Terapeutická intervence dyslipidémie by měla být zahájena u pacientů s cévním onemocněním, diabetem 2. typu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem a vysokou hladinou krevních lipidů. Jako hypolipidemika první volby jsou doporučovány statiny.

Při léčbě hypolipidemiky a ART je třeba brát v úvahu možné lékové interakce na úrovni cytochromových enzymů, což zvyšuje riziko rhabdomyolýzy, event. renální insuficience. Obecně je doporučováno zahájení terapie dávkou nižší, až při eventuálním nedostatečném efektu dávku zvýšit. Důležité je sledování klinického stavu a kontrola CK, LDH, myoglobinu, jaterních aminotransferas.

Simvastatin je při terapii ART kontraindikován [11].

Dávky hypolipidemik u pacientů léčených antiretroviroty jsou uvedeny v *tabulce 4*.

8.5 Jiné komorbidity a koinfekce

Téma je detailně rozebráno v EACS Guidelines. Version 8.0 – October 2015. On-line: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/>.

9 Postexpoziční profylaxe infekce HIV

9.1 Profesionální expozice a akcidentská neprofesionální poranění s kontaminací HIV

Kontaminované poranění zdravotníků a podobné expozice HIV infikované krvi jsou za jistých okolností důvodem k podání postexpoziční profylaxe (PEP) infekce HIV. Pravděpodobnost přenosu HIV souvisí s typem expozice a množstvím viru přítomného v inokulu. Podle dat Centra pro kontrolu nemocí je odhadováno, že průměrné riziko přenosu HIV po profesionální percutánní expozici je asi 0,3 % a žádný režim PEP nedokáže pravděpodobně zajistit absolutní ochranu před možnou nákazou.

Indikace

Bere se v úvahu:

- biologický materiál:
 - infekční: krev, tělní tekutiny (mozkomíšňní mok, perikardiální, pleurální a synoviální tekutina, plo-

Tabulka 12
Fixní kombinace více léčiv v jedné tabletě

Složení	Obchodní název	Dávkování
ABV/3TC	Kivexa, (Epzicom)	1× (600/300) mg/d
FTC/TDF	Truvada	1× (200/300) mg/d
ZDV/3TC	Combivir	2× (300/150) mg/d
ZDV/3TC/ABV	Trizivir	2× (300/150/300) mg/d
LPV/r	Kaletra	2× (400/100) mg/d nebo 1× (800/200) mg/d
DRV/c	Rezolsta, Prezcobix	1× (800/150) mg/d
ATV/c	Evotaz	1× (300/150) mg/d
EFV/FTC/TDF	Atripla	1× (600/200/300) mg/d
RPV/TDF/FTC	Eviplera, Complera	1× (25/300/200) mg/d
EVG/cobi/TDF/FTC	Stribild	1× (150/150/300/200) mg/d
EVG/cobi/TAF/FTC	Genvoya	1× (150/150/10/200) mg/d
DTG/3TC/ABC	Triumeq	1× (50/300/600) mg/d

Tabulka 13
Úprava dávkování antiretrovirotik u nedostatečnosti ledvin

Léčivo	eGFR (ml/min)				HD
	≥ 50	30–49	10–29	< 10	
tenofovir, TDF	300 mg/24 hod	300 mg/48 hod	nedoporučeno, není-li alternativa: 300 mg/72–96 hod	nedoporučeno, není-li alternativa: 300 mg/7 dní	300 mg/7 dní po HD
abacavir, ABV	300 mg/12 hod				
zidovudin, ZDV	300 mg/12 hod			100 mg/8 hod	
emtricitabin, FTC	200 mg/24 hod	200 mg/48 hod	200 mg/72 hod	200 mg/96 hod	200 mg/96 hod
tenofovor/ /emtricitabin, TDF/FTC	300/200 mg/ /24 hod	300/200 mg/ /48 hod	nedoporučeno		
lamivudin, 3TC	300 mg/24 hod	150 mg/24 hod	100 mg/24 hod	25–50 mg/24 hod	25–50 mg/24 hod po HD
didanosin, ddI	≥ 60 kg: 400 mg/24 hod < 60 kg: 250 mg/24 hod	≥ 60 kg: 200 mg/24 hod < 60 kg: 125 mg/24 hod	≥ 60 kg: 150 mg/24 hod < 60 kg: 100 mg/24 hod	> ≥ 60 kg: 100 mg/24 hod < 60 kg: 75 mg/24 hod	
stavudin, d4T	> 60 kg: 40 mg/12 hod < 60 kg: 30 mg/12 hod	> 60 kg: 20 mg/12 hod < 60 kg: 15 mg/12 hod	> 60 kg: 20 mg/24 hod < 60 kg: 15 mg/24 hod	> 60 kg: 20 mg/24 hod < 60 kg: 15 mg/24 hod	> 60 kg: 20 mg/24 hod po HD < 60 kg: 15 mg/24 hod po HD
etravirin, ETV	200 mg/12 hod				
nevirapin, NVP	200 mg/12 hod				
efavirenz, EFV	600 mg/24 hod				
rilpivirin, RPV	25 mg/24 hod				
RPV/TDF/FTC	nedoporučeno při CrCl < 50 ml/min, preferovat individuální léčiva a korigovat dávku TDF a FTC				
lopinavir/ritonavir, LPV/r	400/100 mg/12 hod				
darunavir/ritonavir, DRV/r	800/100 mg/24 hod				
atazanavir/ritonavir, ATV/r	nedoporučeno, není-li alternativa: 300/100 mg/ 24 hod				
saquinavir/ritonavir, SQV/r	1 000/100 mg/12 hod				
fosamprenavir/ /ritonavir, FPV/r	700/100 mg/12 hod, resp. 500/200 mg/12 hod				
dolutegravir, DTG	50 mg/24 hod nebo 50 mg/12 hod				
EVG/cobi/TDF/FTC	KI: CrCl 70 ml/min ukončit podávání EVG/cobi/TDF/FTC jestliže během ART klesne CrCl < 50 ml/min				
raltegravir, RLV	400 mg/12 hod				400 mg/12 hod po HD
maraviroc, MVC	bez inhibitorů CYP3A4: 300 mg/12 hod s inhibitory CYP3A4: při eGFR < 80 ml/min redukce dávky				
enfuvirtide, T20	90 mg/12 hod s.c.				

dová voda), genitální sekrety (sperma, cervikovaginální sekret), mateřské mléko,
 - neinfekční: moč, výkaly, sliny, zvratky, nosní sekret, sputum, slzy, pot;

- množství kontaminujícího materiálu:
 - vysoce rizikové: viditelná krev v duté jehle – riziko přenosu se zvyšuje s průměrem jehly (jehly k i.v. aplikaci, k bioptickému odběru tkání) nebo na chirurgickém nástroji,
 - méně rizikové: nepatrné množství krve na nástroji, jehla po i.m. nebo s.c. aplikaci;
- povaha zranění:
 - vysoce rizikový: hluboký vpich nebo říznutí při operaci,
 - méně rizikové: škrábnutí, potřísnění neintaktní kůže,
 - potřísnění intaktní zdravé kůže nepředstavuje prakticky žádné riziko přenosu HIV;
- stav zdrojové osoby:
 - vysoce rizikový: jistá infekce HIV neléčená (s vysokou plazmatickou virémií),
 - méně rizikový: léčená (s předpokládanou nebo stanovenou nízkou nebo nedetekovatelnou plazmatickou virémií),
 - možná infekce HIV: u osoby s neznámým statem a rizikovými faktory.

PEP indikována:

- u vysoce rizikového poranění od zdrojové osoby HIV-positivní nebo podezřelý z infekce (jakmile je tato osoba potvrzena jako HIV-negativní, není PEP dále indikována a lze ji bezpečně ukončit),
- u méně rizikového poranění od zdrojové osoby HIV-positivní [14].

Provedení

Počet AR léčiv současně nasazených v rámci PEP není explicitně stanoven. Některé zdroje, zejména u rizikovějších poranění, se spíše kloní k trojkombinaci AR léčiv. Hraniční situace je možné řešit podáním dvojkombinačních režimů.

Za preferovanou kombinaci PEP z hlediska účinnosti, bezpečnosti a tolerance se v současné době považuje:

- fixní kombinace dvou léčiv v jedné tabletě TDF/FTC 1× denně + RAL 400 mg 2× denně (TDF/FTC je aktivní i proti HBV, nelze však použít při renální insuficienci).

Alternativní režimy PEP jsou tvořeny dvojicí léčiv z levého sloupce a jedním léčivem z pravého sloupce [14].

tenofovir + emtricitabin (TDF + FTC)	raltegravir (RAL)
tenofovir + lamivudin (TDF + 3TC)	atazanavir/r (ATV/r)
zidovudin/lamivudin (AZT/3TC)	darunavir/r (DRV/r)
zidovudin + lamivudin (AZT + 3TC)	lopinavir/r (LPV/r)
zidovudin + emtricitabin (AZT + FTC)	etravirin (ETV)
	rilpivirin (RPV)

elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir (EVG/cobi/FTC/TDF)

Alternativní režim lze volit s ohledem na nežádoucí účinky léků, odlišné AR léky, než užívá zdrojová osoba atd.

Zahájení PEP: PEP je nutno zahájit co nejdříve od poranění, ideálně do 24–36 hodin [16], v individuálních případech nejdéle maximálně do 72 hodin [17,18].

Trvání PEP: 28 dnů.

Sledování a poradenství

K opatřením při expozici infekci HIV nebo podezření na ni je:

- testování zdrojové osoby na HIV (předběžně možno i rychlotestem), HBV, HCV, popř. syfilis (co nejdříve, pokud lze),
- případné přehodnocení expertem (do 2–3 dnů),
- poučení o reálném riziku, příznacích primoinfekce, potřebě sexuální abstinence a ochranných opatřeních sexuálních partnerů a členů domácnosti, dokud není jednoznačně potvrzeno ani za 6 měsíců testem ELISA, že nedošlo k sérokonverzi,
- odeslat hlášení AIDS centru Na Bulovce.

Doporučený harmonogram laboratorních kontrol při PEP uvádí *tabulka 5*.

Pokud jsou použity diagnostické testy IV. generace, které jsou schopny detekovat kombinaci antigen/protilátka, lze testování ukončit již po 4 měsících od expozice [16,19].

9.2 Koitální expozice

Indikace

PEP indikována:

- u análního nebo vaginálního styku s osobou HIV pozitivní nebo podezřelou z infekce,
- u receptivního orálního styku s ejakulací s osobou HIV pozitivní.

Nechráněný sexuální styk s HIV-positivní osobou, která má dlouhodobě počet kopií RNA HIV-1 pod hladinou detekovatelnosti, není již považován za indikaci k zahájení PEP [15]. Toto stanovisko lze akceptovat, pokud si HIV-negativní sexuální partner PEP nepřeje a nejde o znásilnění.

Provedení

Provedení PEP se zásadně neliší od PEP u poranění, ale je nadstandardním postupem, který hradí klient [7]. Hraniční situace možno řešit podáním dvojkombinace antiretrovirotik.

Zkratky

ABC	Abacavir
AFP	alfa-1-fetoprotein
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome, syndrom získané imunodeficiencie
ALP	alkalická fosfatasa
ALT	alaninaminotransferasa
AMS	amylasa

AR	antiretrovirový	PPI	inhibitory protonové pumpy,
ART	antiretrovirová terapie	PSA	proton pump inhibitor
AST	aspartátaminotransferasa	PTH	prostatický specifický antigen
ATV	atazanavir	RAL	parathormon
B2M	beta-2-mikroglobulin	RNA	raltegravir
CEA	karcinoembryonální antigen	RNA HIV-1	ribonukleová kyselina
CK	kreatinfosfokinasa	RPR	počet kopií RNA HIV-1,
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula	RPV	plazmatická virémie, virová nálož
CNS	centrální nervový systém	RTV	rychlý plazmatický reagin (netreponemový test na syfilis)
cobi	cobicistat	SQV	rilpivirin
CrCl	kreatininová clearance	TDF	ritonavir
CRP	C reaktivní protein	TPHA	saquinavir
DAA	Directly Acting Antivirals	TPV	tenofovir
ddI	didanosin	T-20	Treponema pallidum hemaglutinační test (treponemový test na syfilis)
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms	VHA	tipranavir
DRV	darunavir	VHB	enfuvirtid
DTG	dolutegravir	VHC	virová hepatitida A
d4T	stavudin	VHE	virová hepatitida B
EFV	efavirenz	WHO	virová hepatitida C
eGFR	estimated glomerular filtration rate, odhadovaná hodnota glomerulární filtrace	ZDV	virová hepatitida E
EI	inhibitor vstupu	3TC	World Health Organization, Světová zdravotnická organizace
ETV	etravirin		
EVG	elvitegravir		
EVG/c	elvitegravir „boostovaný“ cobicistatem		
EVG/cobi	elvitegravir „boostovaný“ cobicistatem		
FPV	fosamprenavir		
FTC	emtricitabin		
GGT	gama-glutamyltransferasa		
HBV	virus hepatitidy B		
HCC	hepatocelulární karcinom		
HCD	horní cesty dýchací		
HCV	virus hepatitidy C		
HD	hemodialýza		
HIV	human immunodeficiency virus, lidský virus imunodeficiency		
HSR	hypersenzitivní reakce		
InSTI	inhibitor integrasy		
IRIS	immune restore inflammatory syndrome, syndrom imunitní obnovy		
KI	kontraindikace		
KO + dif	krevní obraz a diferenciál leukocytů		
LDH	laktátdehydrogenasa		
LPV/r	lopinavir/ritonavir		
MDRD	modification of diet in renal disease		
MVC	maraviroc		
NFV	nelfinavir		
NNRTI	nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptasy		
NRTI	nukleosidový inhibitor reverzní transkriptasy		
NtRTI	nukleotidový inhibitor reverzní transkriptasy		
NVP	nevirapin		
PCR	polymerázová řetězová reakce		
PEP	postexpoziční profylaxe		
PI	inhibitor prote(in)asy		
PI/r	inhibitor prote(in)asy „boostovaný“ ritonavirem		

Literatura

- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. April 8, 2015. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0>.
- Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. World Health Organization Publication 2013. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/>.
- Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014;312:410–425.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505.
- Cohen J. HIV/AIDS research. Tissue says blood is misleading, confusing HIV cure efforts. *Science*. 2011;334:1614.
- Hoffmann C. Overview of Antiretroviral Agents. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2012/2013. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2012:60–110.
- Rozsypal H, Staňková M, Sedláček D, Snopková S, Kapla J, Aster V, Machala L, Jilich D, Dlouhý P, Kolčáková J, Zjevíková A, Jerhotová J, Olbrechtová L. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. Vydán: listopad 2012. Verze 1. Available from: <http://www.infekce.cz/DoporART12.htm>.
- Jilich D, Machala L, Rozsypal H, Aster V, Staňková M. Návrh doporučeného postupu očkování u dospělých osob infikovaných virem HIV-1. *Klin mikrobiol inf lék*. 2008;14(2):59–64. Available from: <http://kmiil.trios.cz/kmiil08023c.htm>.
- Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. The INSIGHT START Study Group. *N Engl J Med*. 2015;373:795–807.
- Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. October 28, 2014. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/>.
- EACS Guidelines. Version 7.1 – November 2014. Available from: <http://www.europeanaidsclinicalociety.org/>.
- Hicks CB, Grant P: Agents Used in Antiretroviral Therapy. In: Eron JJ, Kuritykes DR, Squires KE. InPractice HIV. Last Reviewed: 9/23/2015. Jointly Provided by USF Health and Clinical Care Options, LLC. Available from: http://www.inpractice.com/Textbooks/HIV/Antiretroviral_Therapy/ch10_pt1_Overview.aspx.
- Ford N, Meinties G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T, Davies MA et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):241–247.

14. Guideline Summary: Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. August 1, 2013. AETC Resource Center. Available from: <http://aidsetc.org/resource/guideline-summary-updated-us-public-health-service-guidelines-management-occupational>.
15. EACS Guidelines. Version 8.0 – October 2015. Available from: http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8.0-english_revised-20151104.pdf.
16. Hurt CB: Management of Occupational and Nonoccupational HIV Exposure. In: Eron JJ., Kuritzkes DR., Squires KE. in Practice HIV. Last Reviewed: 4/13/2015. Available from: http://www.inpractice.com/Textbooks/HIV/Epidemiology_Testing_and_Prevention/ch5_HIV_Exposure/.
17. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, Gomaa A, Panlilio AL; US Public Health Service Working Group. Infect Control. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for post-exposure prophylaxis. *Hosp Epidemiol.* 2013;34(9):875–92.
18. Clinical guidelines across the continuum of care: HIV diagnosis and ART drugs for HIV prevention. World Health Organisation. 30 June 2013. Supplement to Post-exposure prophylaxis for HIV. December 2014. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/December2014-ARVsupplement-chap5.pdf> (ve formátu .pdf).
19. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Teienti A, Benson CA, Burger DM, Cahn P, Gallant JE, Glesby MJ, Reiss P, Saag MS, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA; International Antiviral Society-USA Panel. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2014;312(4):410–25.
20. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. On-line: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> (ve formátu .pdf). [vid. 18. 10. 2015]
21. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):48–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25383770>.
22. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989–31 July 2014. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center. 2014. Available at <http://www.APRegistry.com>.
23. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B. *Klin mikrobiol inf lék.* 2014; 20(4):121–32. Available from: <http://infekce.cz/DoporVHB14.htm/>.
24. Urbánek P, Husa P, Šperl J, Fraňková S, Plíšek S, Rožnovský L, Kümpel P. Standardní diagnostický a terapeutický postup u chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Klin mikrobiol inf lék.* 2015;21(3):83–98.
25. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* (2015). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>.

Zvýšený záchyt bakteriálních patogenů z dýchacích cest nemocných cystickou fibrózou při prodloužené kultivaci ve vlhké komůrce

V. RACLAVSKÝ^{1,2}, J. BARDOŇ³, J. PETRŽELOVÁ⁴, P. PROCHÁZKOVÁ¹, R. NOVOTNÝ¹,
L. NAVRÁTILOVÁ⁵, M. ZÁPALKÁ⁶, P. JAKUBEC⁷, J. ZATLOUKAL⁷, F. KOPŘIVA⁶, V. KOLEK⁷

¹Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci,

²Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci,

³Státní veterinární ústav, Olomouc, ⁴Ústav mikrobiologie, FN Olomouc,

⁵Laboratoř růstových regulátorů Univerzity Palackého v Olomouci, ⁶Dětská klinika, FN Olomouc,

⁷Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc

SOUHRN

Raclavský V., Bardoň J., Petrželová J., Procházková P., Novotný R., Navrátilová L., Zápalka M., Jakubec P., Zatloukal J., Kopřiva F., Kolek V.: **Zvýšený záchyt bakteriálních patogenů z dýchacích cest nemocných cystickou fibrózou při prodloužené kultivaci ve vlhké komůrce**

Ve stávajících standardech péče o pacienty trpící cystickou fibrózou (CF) chybí jednoznačná doporučení pro délku kultivace bakteriologických vzorků. S výjimkou *Burkholderia cepacia* (5 dní) je doporučována pouze kultivace v rozpětí nejméně 48, resp. 72 hod. Rozhodli jsme se proto provést dílčí vyhodnocení vlivu 10denní prodloužené kultivace na záchyt patogenních bakterií u vzorků z dýchacích cest pacientů trpících CF na krevním agaru, který byl navíc k zabránění vysychání umístěn ve vlhké komůrce. Oproti standardní kultivaci bylo u výtěrů z krku prodlouženou kultivací získáno 1,85× více patogenů (76 versus 41), u vzorků sputa 1,4× více patogenů (116 versus 82), zatímco u výtěrů z nosu jen 1,14× více patogenů (25 versus 22). Největší přínos byl zaznamenán u *Achromobacter* sp. (6 versus 0), *Stenotrophomonas maltophilia* (16 versus 5) a *Pseudomonas aeruginosa* (69 versus 49), nejmenší nebo žádný u *Staphylococcus aureus* (87 versus 73) a *Moraxella catarrhalis* (10 versus 10). Pro maximální záchyt zejména nefermentujících gramnegativních tyčinek z výtěrů z krku a ze vzorků sputa od pacientů trpících CF lze proto jednoznačně doporučit prodloužení kultivace v prostředí se zvýšenou vlhkostí.

Klíčová slova: cystická fibróza, prodloužená kultivace, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* sp.

SUMMARY

Raclavský V., Bardoň J., Petrželová J., Procházková P., Novotný R., Navrátilová L., Zápalka M., Jakubec P., Zatloukal J., Kopřiva F., Kolek V.: **Prolonged culture in a humid chamber increases the yields of pathogenic bacteria from the respiratory tract samples of patients suffering from cystic fibrosis**

Current standards of care for cystic fibrosis (CF) patients lack unequivocal recommendations concerning the duration of primary culture of bacteriological samples. With the exception of *Burkholderia cepacia* (5 days), the minimum recommended duration of primary culture varies between 48 and 72 hours. Our aim was to evaluate the effect of an extended 10-day period of primary culture in a humid chamber in samples acquired from the respiratory tract of patients suffering from CF. Compared to standard culture, prolonged culture in a humid chamber yielded 1.85 times more isolates of pathogenic species in pharyngeal swabs (76 versus 41 isolates) and 1.4 times more isolates in sputum samples (116 versus 82), but only 1.14 times more isolates in nasal swabs (25 versus 22). Prolonged culture was most beneficial for *Achromobacter* spp. (6 versus 0), *Stenotrophomonas maltophilia* (16 versus 5) and *Pseudomonas aeruginosa* (69 versus 49), whereas there was little or no benefit at all for *Staphylococcus aureus* (87 versus 73) and *Moraxella catarrhalis* (10 versus 10). Therefore, prolonged culture in a humid chamber may definitely be recommended for pharyngeal swabs and sputum samples obtained from patients suffering from CF to achieve the maximum recovery rate of pathogenic bacteria, in particular non-fermenting Gram-negative rods.

Keywords: cystic fibrosis, prolonged primary culture, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp.

Klin mikrobiol inf lék 2016;22(1):40–42

Adresa: MUDr. Vladislav Raclavský, Ústav mikrobiologie, LF UP a FN Olomouc, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc, e-mail: rac@volny.cz

Došlo do redakce: 22. 1. 2016

Přijato k tisku: 31. 3. 2016

Cystická fibróza (CF) je závažné dědičné onemocnění, u něhož je největší část morbidity a mortality podmíněna postižením plic, ve kterých dochází ke stagnaci hlenu. Toto prostředí je v průběhu života postupně kolonizováno patogenními bakteriemi, což vede k opakovaným akutním vzplanutím onemocnění s postupnou degradací plicní tkáně a vývojem respirační insuficience. Léčba akutních i chronických infekcí založená na včasné a přesné mikrobiologické diagnostice je proto jedním ze čtyř základních pilířů péče o nemocné trpící CF. Ve stávajících doporučených postupech pro péči o tyto pacienty [1] ale chybí jednoznačná doporučení pro délku kultivace bakteriologických vzorků. Výjimkou je jen 5denní kultivace na selektivní půdě pro záchyt *Burkholderia cepacia*. Podrobnější zpráva pracovní skupiny pro mikrobiologické laboratorní standardy britského trustu pro cystickou fibrózu doporučuje u obecné kultivace jen nejméně 48 hodin [2], zatímco obecný manuál nejméně 72 hodin [3]. Rozhodli jsme se proto provést dílčí vyhodnocení vlivu prodloužené kultivace na záchyt patogenních bakterií u vzorků z dýchacích cest pacientů trpících CF. Vzhledem k nebezpečí vysychání pevných kultivačních půd při prodloužené kultivaci v běžných inkubátorech jsme navíc oproti obvyklému postupu plotny od počátku uchovávali ve vlhké komůrce, tvořené plastovou dózou s malým množstvím sterilní destilované vody na dně. Plotny byly v dóze umístěny na distanční podložce, které bránila jejich přímému kontaktu s tekutinou na dně.

V období 3/2014 až 1/2015 (10 měsíců) bylo zpracováno celkem 158 vzorků z dýchacích cest (65 vzorků sputa, 57 výtěrů z krku a 36 výtěrů z nosu) od pacientů trpících cystickou fibrózou (127 vzorků od pacientů mladších 18 let, 31 vzorků od dospělých). Výtěry byly očkované obvyklým způsobem, vzorky sputa byly ztekuceny přidáním stejného objemu roztoku 2% N-acetylcysteinu a třepáním se skleněnými kuličkami. Po ztekucení byly vzorky naředěny a očkované při ředěních 10^4 , 10^6 , 10^8 a 10^{10} . Vzorky kolonií suspektních patogenů byly (po případné subkultivaci) přímo přeneseny na kovovou destičku, krystalizovány s maticí HCCA (kys. α -kyano-4-hydroxykořicová, Sigma-Aldrich) a identifikovány pomocí MALDI TOF MS na přístroji Microflex LT s využitím software Biotyper 3.0 v automatizovaném módu v souladu s doporučením výrobce (Bruker, SRN).

Pro zhodnocení vlivu prodloužené kultivace ve vlhké komůrce bylo využito paralelní očkování na Columbia krevní agar, kdy jedna sada ploten byla inkubována a hodnocena v souladu se standardním rutinním postupem a druhá nezávisle jiným bakteriologem při prodloužené kultivaci ve vlhké komůrce. Standardní rutinní postup zahrnoval inkubaci při 37°C v normální atmosféře obohacené o 5 % CO_2 , bez zvlhčování. V obou případech byla očkována také pomnožovací půda ve vysoké zkumavce (Játrový bujón, Trios, ČR), která byla inkubována 24 hod. při 37°C v normální atmosféře obohacené o 5 % CO_2 , poté byl vzorek pomnožovací půdy vyočkován na Columbia krevní agar a plotna byla inkubována dalších 24 hod. při 37°C v normální atmosféře obohacené o 5 % CO_2 . Hodnocení růstu a výběr suspektních patogenů pro identifikaci bylo prováděno po 24 a 48 hod. (resp. po 24 hod. v případě plotny očkované pomnožovacím bujónem), poté byla standardní primokultivace

ukončena. Prodloužená kultivace byla prováděna za stejných podmínek, plotny byly navíc po celou dobu inkubace uloženy ve vlhké komůrce. Hodnocení růstu a výběr suspektních patogenů pro identifikaci bylo prováděno opakovaně v průběhu prodloužené primokultivace, která byla ukončena po 10 dnech. V rámci vyšetřování vzorků v souladu se standardy probíhala primokultivace také na dalších půdách (MacConkey agar, selektivní agar pro hemofily, Sabouraudův agar, selektivní agar pro *Burkholderia cepacia*), z ekonomických důvodů ale nebyly tyto půdy očkovány duplicitně, proto nejsou výsledky kultivace dosažené na těchto půdách do srovnání zahrnuty.

V průběhu standardní kultivace bylo zachyceno a identifikováno 145 izolátů patogenů, v průběhu prodloužené kultivace 217 izolátů. Všechny izoláty, které byly zachyceny v průběhu standardní kultivace, byly zachyceny také v průběhu prodloužené kultivace. Celkově tedy byla výtěžnost prodloužené kultivace v průměru 1,5 \times vyšší. Největší rozdíl byl u výtěrů z krku, kde byla prodloužená kultivace 1,85 \times výtěžnější, nižší byl u vzorků sputa (1,4 \times) a nejnižší u výtěrů z nosu (1,14 \times). Výsledky přehledně shrnuje *tabulka 1*.

Tabulka 1

Vliv prodloužené kultivace na záchyt bakteriálních patogenů podle typu vzorku v absolutních počtech izolátů

	Standardní primokultivace 48 hod.	Prodloužená primokultivace ve vlhké komůrce
Sputum	82	116
Výtěr z krku	41	76
Výtěr z nosu	22	25
Celkem	145	217

Tabulka 2

Vliv prodloužené kultivace na záchyt bakteriálních patogenů podle druhu v absolutních počtech izolátů

	Standardní primokultivace 48 hod.	Prodloužená primokultivace ve vlhké komůrce
<i>S. aureus</i>	73	87
<i>P. aeruginosa</i>	49	69
Fermentující gramnegativní tyčinky	14	22
<i>S. maltophilia</i>	5	16
<i>Achromobacter</i> sp.	0	6
Jiné nefermentující gramnegativní tyčinky	2	8
<i>M. catarrhalis</i>	10	10

Podrobnější druhová struktura je shrnuta v *tabulce 2*. Prodloužená kultivace byla nejvíce přínosná pro záchyt rodu *Achromobacter*, kde standardní kultivace byla na námi studovaném souboru vzorků vždy negativní, zatímco prodloužená kultivace detekovala tento rod v 6 případech. Nejmenší rozdíl byl pozorován u *S. aureus* (87 izolátů prodloužená kultivace versus 73 izolátů standardní kultivace), žádný rozdíl nebyl pozorován u *Moraxella catarrhalis* (10 izolátů u obou technik).

Protože jsme souběžně prodloužili dobu inkubace a zároveň udržovali zvýšenou vzdušnou vlhkost v atmosféře, není možné přesně odlišit, který z těchto faktorů, a do jaké míry, přispěl ke zvýšení výtěžnosti kultivace. Z praktického hlediska by ale takováto informace neměla významný dopad, protože při prodloužení kultivace je v každém případě vždy nutné bránit vysychání pevných půd. Na zvýšení výtěžnosti se nepochybně podílí obojí. Z druhového srovnání je zřejmé, že nejmenší vliv nadstandardních podmínek byl pozorován u druhů, které jsou primárně adaptované na podmínky suché nosní sliznice (*M. catarrhalis*, *S. aureus*). Největší vliv byl naopak pozorován u nefermentujících gramnegativních tyčinek, které jsou primárně adaptovány na vodní prostředí. V prostředí hlenu v dýchacích cestách nemocných trpících CF kromě toho nepochybně hraje roli i tvorba biofilmu, ve kterém bakterie přecházejí do metabolického útlumu s nízkou intenzitou proliferace (dormant cells). Takto utlumené buňky pak potřebují vždy delší dobu na zahájení exponenciálního růstu v nových podmínkách zvýšeného přísunu živin a atmosférického kyslíku na povrchu kultivačních půd. Tvorba biofilmu je dobře známa u *P. aeruginosa*, ale byla popsána i u dalších nefermentujících gramnegativních tyčinek, u kterých jsme pozorovali zvýšenou výtěžnost při prodloužené kultivaci [4]. Tento jev je velmi významný nejen z hlediska praktického vlivu na výtěžnost kultivace, ale i z hlediska úspěšnosti léčby, protože z dormantní populace se rekrutují buňky tolerující antibiotika, tzv. perzistori, zodpovědní za odolnost původců chronických infekcí k eradikaci [5].

Dalším faktorem, který se dle našeho pozorování nepochybně podílel na zvýšené výtěžnosti prodloužené kultivace, byla kompetice. Zejména nefermentující gramnegativní tyčinky rodu *Achromobacter* a *Stenotrophomonas maltophilia* často dorůstaly i po pátém dni kultivace v malém množství kolonií, tj. v případě výtěrů v inokulu, v případě sputa v nejnižším ředění. Vzhledem k pomalému růstu se tyto nové kolonie objevovaly až v situaci, kdy byl nárůst na povrchu agaru tvořen většími koloniemi ústních neisserií a stafylokoků, a zejména ve srovnání se žlutými koloniemi neisserií bylo zpočátku obtížné odlišit, že se jedná o nový koloniální morfotyp. Teprve prodloužený růst vedl k jednoznačnému vizuálnímu odlišení od dříve narostlých kolonií nepatogenních bakterií. I v tomto případě nepochybně hrálo roli nejen prodloužení doby kultivace, ale i zvýšení atmo-

sférické vlhkosti, která umožnila u těchto druhů bakterií nárůst velkých kolonií často se zřetelně mukoidním charakterem, což dále podpořilo odlišení od nepatogenních druhů. Zvýšená vlhkost také mnohem lépe podporovala vývoj mukoidního fenotypu u *P. aeruginosa*. Samostatně provedené subkultivační testy ukázaly, že bez zvýšené vlhkosti u některých mukoidních kmenů vůbec nedochází k tvorbě hlenovitých kolonií, takže by při standardní kultivaci byly považovány za běžné kmeny *P. aeruginosa*. Odlišení mukoidního fenotypu má přitom u CF svůj klinický význam, protože tvorba většího množství alginátu je jednoznačně známkou chronické infekce u které není racionální se pokoušet o eradikaci, ale pro pacienta mohou být přínosem nově modifikované protokoly supresivní terapie [6].

Otevřenou otázkou zůstává, proč nebyly izoláty, zachycené prodlouženou kultivací na pevných půdách, při standardním postupu úspěšně vykultivovány v pomnožovacím bujónu. Uspořádání našeho kultivačního schématu neumožňuje na tuto otázku odpovědět. Domníváme se, že opět může hrát roli více faktorů. Jedním může být stav dormance v době inokulace bujónu, který mohl u některých izolátů vést k tomu, že do 24 hod. nebyly schopné efektivně zahájit růst. Pokud tento růst zahájily, mohla se dormance dále projevit i v neschopnosti konkurovat jiným rychleji rostoucím druhům. Třetím faktorem může být relativně nízká dostupnost kyslíku v podmínkách vysokých zkumavek, protože pozitivní efekt prodloužené kultivace na pevných půdách byl zejména patrný u nefermentujících druhů bakterií.

Závěrem lze říct, že naše práce prokázala jednoznačný přínos prodloužené kultivace pro záchyt patogenů ze vzorků z dýchacích cest nemocných CF, s výjimkou výtěrů z nosu, kde byl přínos malý.

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR (NT/13560), RVO (61989592), IGA LF UP (LF_2015_035) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR (LO1304).

Literatura

1. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014; 13 Suppl 1:S23–42.
2. The UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group. Laboratory Standards for Processing Microbiological Samples from People with Cystic Fibrosis 2010. Available from: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/>.
3. H.D. Isenberg. Clinical microbiology procedures handbook. 2nd ed. Washington D.C.: ASM Press; 2004.
4. Abbott IJ, Peleg AY. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and nonmelioid *Burkholderia* species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:99–110.
5. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:357–72.
6. Høiby N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Med.* 2011;9:32.

Lenka Petroušová a kolektiv: Pneumokoková onemocnění u dospělých osob. Případy z klinické praxe

Koncem roku 2015 vyšla v nakladatelství GALEN útlá kniha věnována klinickému obrazu a prevenci pneumokokových onemocnění u dospělých osob. Rozsáhlejší kolektiv 16 autorů, který zahrnoval např. infektology, praktické lékaře, pneumology a anesteziology, předložil pestrou paletu 11 kazuistik pneumokokových onemocnění. Vedoucí autorského kolektivu dr. Petroušová uvedla 3 kazuistiky, navíc v úvodní obecné části stručně zmínila klinický průběh a prevenci pneumokokových onemocnění. Ve 4 kazuistikách byl popsán klinický průběh a komplikace pneumokokové meningitidy u pacientů ve věku 36 až 68 let, zemřel jeden pacient ve věku 54 let. Závažný průběh pneumokokové sepse byl uveden ve 2 kazuistikách, fatální průběh byl zaznamenán u splenektomované pacientky ve věku 46 let, u druhé pacientky (neobvyklá autokazuistika lékařky) došlo v průběhu septického šoku k ischemii a následné amputaci mnoha prstů dolních končetin. Pneumokoková pneumonie, její průběh a komplikace byly popsány u 5 pacientů ve věku 28 až 80 let, zemřel nejstarší pacient.

Zapojení většího množství autorů z různých oborů dokresluje, že se s pneumokokovým onemocněním může setkat většina lékařů. Přesto je u některých kazuistik patrná určitá nezkušenost autorů, neboť mají spíše charakter propouštěcí zprávy s výčtem výsledků, včetně laboratorních zkratk.

Zajímavou a stručnou knihu „Pneumokoková onemocnění u dospělých osob. Případy z klinické praxe“ je možno doporučit všem lékařům a zdravotníkům, aby se zvýšilo jejich povědomí o dosud opomíjených pneumokokových onemocněních, jimž je možno i u dospělých předcházet dostupnou a účinnou vakcinací.

doc. MUDr. L. Rožnovský, CSc.
Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava
e-mail: ludek.roznovsky@fno.cz

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 ze 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, výrobcem 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 etikou 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 Léč.* 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