

KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

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

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor

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

Zástupci šéfredaktora

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

Redakční rada

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

OBSAH

ÚVODNÍK

S. Plíšek

127

PŮVODNÍ PRÁCE

**Metody detekce plazmidově vázané kolistinové rezistence
mediované geny *mcr***

E. Smělíková, J. Tkadlec, M. Krůtová

128

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Terapie covid-19 pneumonie s akutním respiračním selháním
v intenzivní péči**

K. Axmann, L. Doubravská, M. Kolář

135

**Ciprofloxacin: farmakokinetika a potenciál terapeutického
monitorování**

V. Kubičková, K. Urbánek

142

KAZUISTIKA

**Horečka nejasného původu: kazuistiky z rutinní klinické praxe
a přehledové sdělení**

*V. Grebenyuk, K. Herrmannová, O. Kryštůfková,
M. Gregová, M. A. Sokalská-Jurkiewicz, R. Steinbauerová,
M. Sukovská, L. Gahérová, I. Zubatá, J. Gregorová,
L. Kaliská, H. Roháčová, M. Trojánek*

148

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Pseudotuberkulóza – kazuistika gastroenteritidy u pětiletého chlapce

*P. Ježek, V. Vlasatá, R. Šafránková, H. Kubátová,
P. Klimešová, K. Schlosserová, J. Kseničová, Z. Ileninová*

158



VYDAVATEL

a adresa redakce:

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

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

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

Časopis je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus,
Embse/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, nahrávek či informačních databází).



CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

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

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

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

Editors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONTENTS

EDITORIAL

127

S. Plíšek

ORIGINAL ARTICLE

Methods for detecting plasmid-borne colistin resistance mediated by the *mcr* genes

128

E. Smělíková, J. Tkadlec, M. Krůtová

REVIEW

Acute care treatment of COVID-19 pneumonia with acute respiratory failure

135

K. Axmann, L. Doubravská, M. Kolář

Ciprofloxacin: pharmacokinetics and a potential for therapeutic monitoring

142

V. Kubíčková, K. Urbánek

CASE REPORT

Fever of unknown origin: case reports from routine clinical practice and a review

148

*V. Grebenyuk, K. Herrmannová, O. Kryšťfková,
M. Gregová, M. A. Sokalská-Jurkiewicz, R. Steinbauerová,
M. Sukovská, L. Gahérová, I. Zubatá, J. Gregorová,
L. Kalíská, H. Roháčová, M. Trojánek*

SHORT COMMUNICATION

Pseudotuberculosis – a case report of gastroenteritis in a five-year-old boy

158

*P. Ježek, V. Vlasatá, R. Šafránková, H. Kubátová,
P. Klimešová, K. Schlosserová, J. Kseničová, Z. Ileninová*



spol. s r. o.

PUBLISHER

and Editorial Office:

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

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

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

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

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

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

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

A peer – reviewed journal

4 issues per volume.

ISSN 1211-264X

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

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

Úvodník

Vážené kolegyně, vážení kolegové, milí přátelé,

právě jste otevřeli 4. číslo našeho mezioborového časopisu KMIL. Za vedení redakce bych vám chtěl nejdříve velice poděkovat za dlouhodobé pracovní nasazení a obětavost v této nelehké „covidové“ době. Málokdo z nás počítal s tím, že toto náročné období bude trvat tak dlouho. Jak všichni víme, v těchto lednových dnech zaznamenáváme zatím nejvyšší nárůsty infikovaných lidí variantou omicron, a doufáme, že zatížení nemocnic nebude tak extrémní jako při minulých vlnách.

Budeme velice rádi, pokud si přesto najdete čas na přečtení článků, publikovaných v tomto čísle. Veliké poděkování patří autorům za jejich aktivitu.

V původní práci se autoři zaměřují na metody detekce plazmidově vázané kolistinové rezistence mediované geny *mcr*. Motolští mikrobiologové docházejí k závěru, že střevní nosičství u hospitalizovaných pacientů a cestovatelů v ČR prozatím nenaznačuje rozšíření kmenů s plazmidově kódovanou rezistencí ke kolistinu mediovanou geny *mcr*. Přesto vysoká prevalence kmenů nesoucích geny *mcr* v syrovém mase představuje riziko expozice pro konzumenty. Autoři se zabývají možnostmi vyhledávání rezistence ke kolistinu.

Přehledový článek olomouckých autorů se zabývá terapií pacientů s covid-19 pneumonií s akutním respiračním selháním v intenzivní péči. Kolegové upozorňují na význam racionální ATB léčby a shrnují vlastní zkušenosti s péčí o tyto pacienty.

Třetí prací je přehledový článek, který se týká ciprofloxacinu, jeho farmakokinetiky a potenciálu terapeutického monitorování. Autoři jsou z Ústavu farmakologie z LF UP v Olomouci. Upozorňují na překvapivý nedostatek údajů o farmakokinetice ciprofloxacinu u specifických skupin pacientů a na přínos využití vyššího dávkování a použití nasytovací dávky u závažných infekcí.

Čtvrtý text je od autorů z Bulovky a zabývá se horečkou nejasného původu. Autoři uvádějí pět zajímavých kazuistik z rutinní klinické praxe. Součástí odborného sdělení je přehledové pojednání o etiologii a diagnostice FUO. V publikaci je zdůrazněna nezbytnost širšího diferenciálně diagnostického uvažování a nutnost mezioborové spolupráce.

Posledním sdělením je zajímavá kazuistika gastroenteritidy u pětiletého chlapce, kde etiologickým agens byla *Yersinia pseudotuberculosis*. Jedná se o infekci v ČR relativně vzácnou. Onemocnění probíhalo u dítěte pod obrazem syndromu pravého dolního kvadrantu, resp. terminální ileitidy.

Ještě jednou mi dovoluňte poděkovat za náročnou práci během covidové pandemie a popřát všem hodně zdraví a síly v novém roce 2022.

doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph. D.
zástupce šéfredaktora

Milí čtenáři!

Přáli bychom si, aby pro vás rok 2022 byl radostný a úspěšný. Nechť se vám daří ve vaší práci i v osobním životě.

Redakce

PF 2022

Metody detekce plazmidově vázané kolistinové rezistence mediované geny *mcr*

E. SMĚLÍKOVÁ, J. TKADLEC, M. KRŮTOVÁ

Ústav lékařské mikrobiologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

SOUHRN

Smělíková E., Tkadlec J., Krůtová M.: **Metody detekce plazmidově vázané kolistinové rezistence mediované geny *mcr***

Úvod: Kolistin je rezervním antibiotikem používaným pro léčbu infekcí, způsobených multirezistentními gramnegativními patogeny. Plazmidově vázaná kolistinová rezistence mediovaná geny *mcr* představuje zvýšené riziko šíření a její výskyt by měl být monitorován. Cílem této práce je diskutovat možné metody detekce a jejich spolehlivost pro vyhledávání tohoto typu rezistence.

Materiál a metody: Spolehlivost diskové difuzní metody, Rapid Polymyxin NP testu a dvou typů gradientových testů pro vyhledávání rezistence ke kolistinu mediované geny *mcr* byla evaluována na 16 humánních a dvou referenčních kmenech *Escherichia coli* (ke kolistinu citlivé a rezistentní s chromozomální mutací nebo nesoucí gen *mcr-1*). Referenční metodou pro stanovení rezistence ke kolistinu byla mikrodiluční metoda.

Výsledky: Pro cílené vyhledávání kmenů rezistentních ke kolistinu je vhodné použít selektivní médium s přidavkem kolistinu. U získaných izolátů je nutné vždy suspektní kolistinovou rezistenci konfirmovat spolehlivou metodou. Porovnávané gradientové metody i Rapid Polymyxin NP test vykazovaly 100% shodu s referenční mikrodiluční metodou. Při použití diskové difuzní metody byl jednoznačně a správně vyhodnocen výsledek pouze v 11 % a 33 % případů při použití 10 μ g a 50 μ g disku. Jedná se tedy o metodu nevhodnou pro vyhledávání kolistinové rezistence.

Závěr: Prospektivní prevalence studie střevního nosičství u hospitalizovaných pacientů a cestovatelů v České republice prozatím neznají rozšíření kmenů s plazmidově kódovanou rezistencí ke kolistinu mediovanou geny *mcr*. Nicméně vysoká prevalence kmenů nesoucích geny *mcr* ve výrobcích ze syrového masa představuje riziko expozice pro jejich konzumenty. Při rutinním mikrobiologickém vyšetření nelze předpokládat, že ke kolistinu rezistentní kmeny nesoucí geny *mcr* budou odhaleny bez cíleného vyhledávání s použitím spolehlivých, ale nákladných metod. Vhodnou alternativní metodou pro aktivní vyhledávání rezistence ke kolistinu je selektivní kultivace na půdách s kolistinem s ověřením rezistence u zachycených izolátů.

Klíčová slova: kolistin, rezistence, antibiotikum, *mcr*, enterobakterie, polymyxin

SUMMARY

Smělíková E., Tkadlec J., Krůtová M.: **Methods for detecting plasmid-borne colistin resistance mediated by the *mcr* genes**

Background: Colistin is a last-resort antibiotic used for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. The emergence of plasmid-borne colistin resistance mediated by the *mcr* genes poses a risk of its spread and its occurrence should be monitored. The aim of this study was to discuss possible detection methods and their reliability in screening for this type of resistance.

Material and methods: The reliability of the disk diffusion method, Rapid Polymyxin NP test and two types of gradient tests for the screening of *mcr*-mediated colistin resistance was evaluated on 16 human and two reference isolates of *Escherichia coli* (colistin-susceptible and colistin-resistant with chromosomally-mediated resistance or harboring the *mcr-1* gene). Broth microdilution was the reference method used for the determination of colistin resistance.

Results: Targeted screening for colistin-resistant strains is best performed with a selective agar medium supplemented with colistin. In cultured isolates, suspected colistin resistance should always be confirmed by reliable methods. There was 100 percent agreement between both the gradient methods and the Rapid Polymyxin NP test and the reference broth microdilution method. When using the disk diffusion method with 10 μ g and 50 μ g disks, only 11 % and 33 % of results were correct, respectively. Therefore, disk diffusion is inappropriate for colistin resistance screening.

Conclusion: Prospective prevalence studies of intestinal carriage of colistin-resistant Enterobacterales among Czech hospitalized patients and travelers do not yet indicate the spread of strains with *mcr*-mediated plasmid-borne colistin resistance. However, the high prevalence of strains carrying the *mcr* genes in raw meat products poses a risk of exposure for their consumers. The detection of *mcr*-harbouring colistin-resistant strains cannot be expected during routine microbiological testing, without using reliable but expensive methods. A suitable alternative method for active monitoring of colistin resistance is the use of selective agar media with colistin followed by verification of the resistance in the obtained isolates.

Keywords: colistin, resistance, antibiotic, *mcr*, Enterobacterales, polymyxin

Klin mikrobiol inf lék 2021;27(4):128–134

Adresa: Mgr. Eva Směliková, Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: eva.smelikova@lfmotol.cuni.cz

Došlo do redakce: 21. 7. 2021
Schváleno k tisku: 5. 11. 2021

Úvod

Kolistin patří mezi polymyxinová antibiotika používaná k léčbě infekcí, způsobených gramnegativními bakteriemi. Jde o pozitivně nabitou molekulu, která se na základě elektrostatických interakcí váže k negativně nabitému lipopolysacharidu (LPS) na povrchu bakteriální buňky. Narušuje tak funkci nejen LPS, ale i vnější a vnitřní membrány, následkem čehož dochází k vylití buněčného obsahu do prostředí a lýzi bakteriální buňky. Vzhledem k vazbě na lipid A má navíc anti-endotoxinovou aktivitu [1]. Z důvodu silné nefrotoxicity bylo používání kolistinu omezeno, ale vzhledem k jeho aktivitě vůči multirezistentním bakteriím a nedostatku nových účinných antibiotik došlo k renesanci jeho používání [2–3]. V současné době byla schválena nová účinnější antibiotika (např. ceftazidim-avibaktam), bohužel jejich rutinnímu používání brání vysoká cena [4].

Až do roku 2016 se kolistinová rezistence vyskytovala spíše sporadicky a byla způsobena mutacemi v chromozomálních genech transkripčních regulátorů a buněčných senzorů zapojených mimo jiné v syntéze LPS [2]. Objev prvního z genů *mcr* v roce 2016 přítomného na plasmidu a kódujícího kolistinovou rezistenci však znamenal riziko zejména pro potenciál šíření horizontálního přenosu [5]. Od objevu genu *mcr-1* bylo do současnosti popsáno dalších devět variant tohoto genu (*mcr-2* až *10*) [6–9]. Molekulární průkaz genu *mcr* však nekoreluje vždy s kolistinovou rezistencí testovaného izolátu. Geny *mcr-9* a *10* jsou nalézány převážně u kmenů ke kolistinu citlivých, pravděpodobně z důvodu jejich nízké exprese [8–9], a také gen *mcr-1* byl opakovaně nalezen v inaktivní formě, například přerušen inserční sekvencí [10]. Kolistinová rezistence však byla u některých citlivých kmenů nesoucích gen *mcr* obnovena expozicí nízkým dávkám kolistinu [8,10]. Popsání plasmidově vázané kolistinové rezistence mediované geny *mcr* vedlo k retrospektivním a prospektivním studiím, které monitorovaly její výskyt u lidí, zvířat a v potravinách.

České prospektivní studie mapující střevní nosičství genu *mcr* ukázaly, že se plasmidově vázaná kolistinová rezistence v klinickém materiálu vyskytuje jen sporadicky. Gen *mcr-1* byl detekován u hospitalizovaných pacientů (0,26 %, 5/1922) [10] i v komunitě mezi cestovateli (1,1 %, 2/177) [11], geny *mcr-2* až *8* nebyly nalezeny ani v jedné studii [10–11]. Zajímavostí byl izolát *Escherichia coli* získaný od hospitalizovaného pacienta, který nesl gen *mcr-1*, ale byl ke kolistinu citlivý z důvodu přítomnosti inserční sekvence v genu *mcr-1* [10].

Výskyt genů *mcr-1* až *5* ve sbírce enterobakterií z let 2008–2018 Národní referenční laboratoře pro antibiotika

Státního zdravotního ústavu (NRL pro ATB SZÚ) odhalil osm izolátů s genem *mcr-1* (1,3 %, 8/610) mezi izoláty z různých klinických materiálů (výtěr z rektu a z krku, moč, krev, hnis, stěr z rány) a dva kmeny nesoucí gen *mcr-4* (0,3 %, 2/610) ve výtěru z rektu a v tracheálním aspirátu [12].

Ve srovnání s humánními klinickými vzorky byl vyšší výskyt genů *mcr* zachycen ve vzorcích masa, kdy byl gen *mcr-1* detekován ve 20,9 % vzorků (18/86), a to jak v českém masu, tak v masu importovaném do ČR z Polska, Německa a Brazílie. Nejčastějším zdrojem enterobakterií nesoucích

Tabulka 1

Srovnání hodnot MIC dvou mikrodilučních metod (kolistinový proužek MIC Colistin a sada antibiotik GI obsahující kromě kolistinu také jiná antibiotika). Rozmezí MIC je dáno rozdílnými výsledky v rámci triplikátu. Dle instituce EUCAST rezistentní izoláty dosahují MIC > 2 mg/l [15].

	Izolát	MIC Colistin (mg/l)	GI sada antibiotik (mg/l)
citlivé	ATCC 25922	0,25	0,5
	P1301A*	≤ 0,25	≤ 0,25
	N-13701	≤ 0,25	0,25
	N-13616	≤ 0,25	0,25
<i>mcr-1</i> pozitivní	P642	4	4
	P732	8	8
	P1301B	8	4
	P1519	4–8	4
	S340	4–8	4
	S377	4	4
	NCTC 13846	4	4
<i>mcr-1</i> negativní	KOL81	16	16
	KOL19	8–16	8
	KOL65	> 16	> 16
	KOL35	16	8
	KOL133	≥ 16	16
	KOL128	8	8
	KOL91	> 16	> 16

MIC – minimální inhibiční koncentrace

* Ke kolistinu citlivý izolát P1301A s nefunkčním genem *mcr-1*

Tabulka 2

Srovnání hodnot MIC mikrodiluční metody a gradientových metod (MIC gradientový test firmy Liofilchem a Etest firmy bioMérieux). Rozmezí MIC je dáno rozdílnými výsledky v rámci triplikátu a při srovnání antibiotické sady GI a samostatného proužku. Dle doporučení EUCAST rezistentní izoláty dosahují MIC > 2 mg/l [15].

	Izolát	Mikrodiluční metoda (mg/l)	MIC gradientový test, Liofilchem (mg/l)	Etest, bioMérieux (mg/l)
Citlivé	ATCC 25922	0,25–0,5	2	0,094–0,125
	P1301A*	≤ 0,25	1–1,5	0,19
	N-13701	≤ 0,25	1,5	0,38
	N-13616	≤ 0,25	1–1,5	0,38
<i>mcr-1</i> pozitivní	P642	4	6	3–4
	P732	8	12	4–6
	P1301B	4–8	6–8	4
	P1519	4–8	6	3
	S340	4–8	8–12	4
	S377	4	8	4
	NCTC 13846	4	6	3–4
<i>mcr-1</i> negativní	KOL81	16	6–8	6–8
	KOL19	8–16	8–12	6–8
	KOL65	> 16	24	16–24
	KOL35	8–16	12	6
	KOL133	≥ 16	12–16	12–16
	KOL128	8	8	12
	KOL91	> 16	12	16

MIC – minimální inhibiční koncentrace

* Ke kolistinu citlivý izolát P1301A s nefunkčním genem *mcr-1*

gen *mcr-1* bylo krůtí maso a játra, gen byl však detekován v menší míře také v králičím maso. Naopak v hovězím, vepřovém a kuřecím maso gen *mcr-1* zachycen nebyl a geny *mcr-2* až *5* nebyly detekovány vůbec [13].

Genetická příbuznost mezi českými humánními izoláty a izoláty zvířecího původu nesoucími gen *mcr* byla potvrzena u izolátu *E. coli* nesoucí *mcr-1* (ST69 podle Achtmanova MLST schématu) s izolátem získaným z krůtího masa českého původu stejného sekvencního typu [10] a genetická příbuznost byla pozorována i u izolátů *Acinetobacter baumannii* humánního a zvířecího původu [14]. Oba případy potvrzují přenos izolátů nesoucí gen *mcr* mezi zvířaty a lidmi.

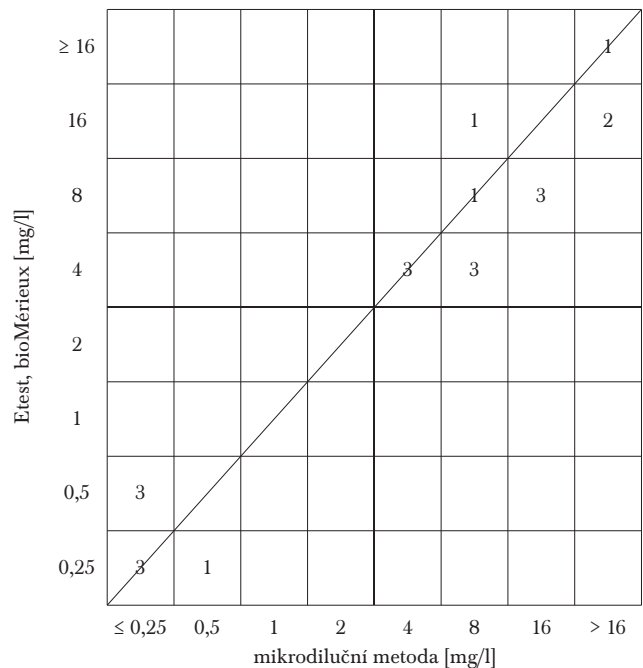
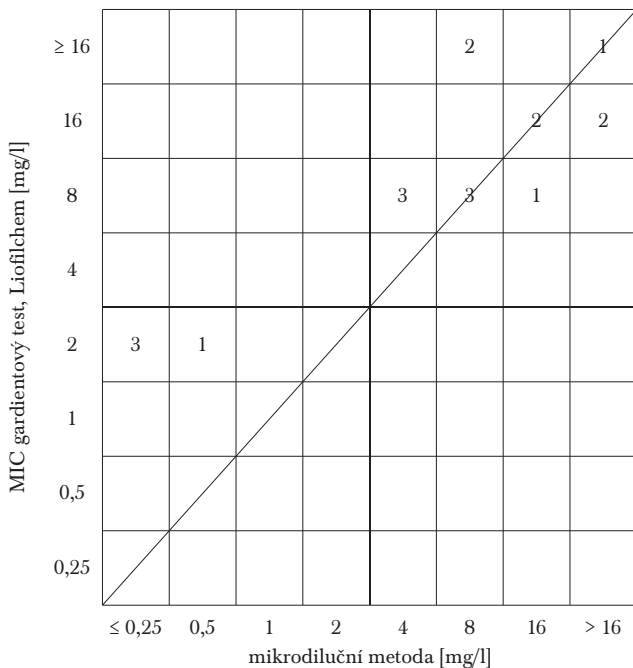
Cílem této práce bylo srovnat spolehlivost vybraných metod detekce tohoto typu rezistence při aktivním vyhledávání kolistinové rezistence i jejím následném ověřování.

Materiál a metody

Evaluace spolehlivosti metod pro vyhledávání a testování rezistence ke kolistinu byla provedena na 16 humánních izolátech *E. coli* původem z rek-

Obrázek 1

Grafické znázornění korelace mezi výsledky referenční mikrodiluční metody a gradientových metod (MIC gradientový test firmy Liofilchem a Etest firmy bioMérieux). Dle doporučení EUCAST rezistentní izoláty dosahují MIC > 2 mg/l [15].



tálního výtěru (n = 5), stolice (n = 2) a z jiných klinických materiálů (n = 9). Z těchto izolátů byly čtyři ke kolistinu citlivé a 14 bylo ke kolistinu rezistentních, z nichž sedm neslo gen *mcr-1* a sedm mělo chromozomálně vázanou rezistenci. Do studie byly zařazeny také dva referenční kmeny NCTC 13846 (rezistentní ke kolistinu nesoucí gen *mcr-1*) a ATCC 25922 (citlivý ke kolistinu). Izolát P1301A nesoucí nefunkční gen *mcr-1* vykazoval citlivost ke kolistinu, nicméně po expozici nízkým dávkám kolistinu byla funkčnost genu obnovena a izolát se stal ke kolistinu rezistentním (P1301B) [10].

Evaluace spolehlivosti určení kolistinové rezistence následujícími metodami byla provedena vždy v biologickém triplikátu:

- a) Mikrodiluční metodou (jako rezistentní byly vyhodnoceny izoláty s minimální inhibiční koncentrací (MIC) > 2 mg/l [15])
 1. Pomocí samostatného stripu MIC Colistin (GI, Erba Mannheim, Germany) obsahujícího narůstající koncentraci kolistinu;
 2. Pomocí destičky se sadou antibiotik (včetně kolistinu) pro testování rezistence u gramnegativních bakterií (GI, Erba Mannheim, Germany).
- b) Gradientovým testem (jako rezistentní byly vyhodnoceny izoláty s MIC > 2 mg/l [15])
 1. MIC gradientovým testem (0,016–256 mg/l, Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italy) s kultivací na MH agaru (Oxoid, United Kingdom);
 2. Etestem (0,016–256 mg/l, bioMérieux, Marcy l'Étoile, France) s kultivací na MH agaru (Oxoid, United Kingdom).
- c) Rapid Polymyxin NP testem (ELITech MICROBIO, France), který detekuje rezistentní izoláty na základě změny zbarvení kultivačního média do dvou hodin po inokulaci, nicméně neodliší od sebe chromozomálními mutacemi nebo geny *mcr* mediovanou rezistenci ke kolistinu.
- d) Diskovou difúzní metodou (10 µg a 50 µg kolistinu, Oxoid, United Kingdom) s kultivací na MH agaru (Oxoid, United Kingdom). Při použití disku s 10 µg kolistinu byly za rezistentní označeny izoláty, dosahující velikosti inhibiční zóny ≤ 11 mm, citlivé ≥ 14 mm a intermediární s velikostí zóny mezi 11–14 mm. Při použití disku s obsahem 50 µg kolistinu byly za rezistentní označeny izoláty se zónou o velikosti < 15 mm, citlivé pak se zónou ≥ 15. Intermediární výsledek pro disk s 50 µg kolistinu nebyl definován [16].

Výsledky

Evaluace metod pro vyhledávání kolistinové rezistence mediovaných genů *mcr*

Při srovnání dvou mikrodilučních metod (samostatného proužku MIC Colistin a MIC setu (GI) testujícím kromě kolistinu také jiná antibiotika) byl detekován v 83 % případů (15/18) totožný výsledek. V 17 % případů (3/18) se výsledek lišil o jedno ředění, nicméně nebyla zaznamenána falešná rezistence či citlivost ve smyslu interpretace citlivosti nebo rezistence izolátu ke kolistinu (tabulka 1). Při porovnání

Obrázek 2

Grafické znázornění korelace mezi výsledky referenční mikrodiluční a diskové difúzní metody (disk obsahující 10 µg kolistinu). Dle doporučení EUCAST rezistentní izoláty dosahují MIC > 2 mg/l [15]. Rezistentní jsou izoláty s inhibiční zónou ≤ 11 mm, citlivé izoláty vykazují inhibiční zónu ≥ 14 mm, intermediární výsledek je definován pro zónu 11–14 mm [16].

R					2	4	2	3
I	2	1			1	1	1	
C	1							
	≤ 0,25	0,5	1	2	4	8	16	> 16

mikrodiluční metoda [mg/l]

C – citlivý, I – intermediární, R – rezistentní

Obrázek 3

Grafické znázornění korelace mezi výsledky referenční mikrodiluční a diskové difúzní metody (disk obsahující 50 µg kolistinu). Dle doporučení EUCAST rezistentní izoláty dosahují MIC > 2 mg/l [15]. Jako rezistentní jsou označeny izoláty s inhibiční zónou < 15 mm, citlivé izoláty vykazují inhibiční zónu o velikosti ≥ 15 mm [16].

R					3	4	1	3
C	3	1				1	2	
	≤ 0,25	0,5	1	2	4	8	16	> 16

mikrodiluční metoda [mg/l]

C – citlivý, R – rezistentní

gradientových testů (MIC gradientový test firmy Liofilchem a Etest firmy bioMérieux) a mikrodiluční metody nebyl pozorován žádný falešně citlivý ani falešně rezistentní výsledek u žádného z 18 izolátů, tudíž senzitivita i specifita testu byla v obou případech 100 %. Nicméně ke kolistinu citlivé izoláty vykazovaly při použití MIC gradientového testu (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italy) vyšší hodnoty MIC blízce hraničním hodnotám pro stanovení kolistinové rezistence (tabulka 2 a obrázek 1).

Rapid Polymyxin NP test vykazoval 100% senzitivitu i specifitu, tedy u všech 18 testovaných izolátů byla pozorována shoda s výsledkem metody mikrodiluční.

Při testování kmenů pomocí diskové difuzní metody byly použity dvě koncentrace disků (10 µg a 50 µg kolistinu). U šesti z 18 izolátů (33 %) byl při testování pomocí 10µg disku zaznamenán intermediární výsledek (inhibiční zóna 11–14 mm). I když žádný testovaný izolát nebyl diskovou metodou určen falešně jako citlivý či rezistentní, tak u tří izolátů (75 %, 3/4) určených mikrodiluční metodou jako citlivé a tří izolátů (21 %, 3/14) určených jako rezistentní nebyla pomocí diskové metody citlivost ke kolistinu díky intermediárnímu výsledku jednoznačně určena. Intermediární výsledek byl detekován jak u citlivých izolátů (n = 3), tak u izolátů rezistentních, a to *mcr-1* pozitivních (n = 2) i *mcr-1* negativních (n = 1), což činí senzitivitu 79 % a specificitu pouze 25 %. Deset izolátů navíc vytvořilo inhibiční zónu blízkou zóně pro intermediární výsledek (rozdíl ≤ 1 mm), tudíž jednoznačný a správný výsledek byl detekován pouze u 11 % (2/18) izolátů (tabulka 3 a obrázek 2).

Při testování 50µg disku byl ve třech případech zaznamenán falešně citlivý výsledek, ale žádný falešně rezistentní,

což činí senzitivitu 79 % a specificitu 100 %. Nicméně i v tomto případě devět izolátů vytvořilo inhibiční zónu blízkou zóně pro intermediární výsledek (rozdíl ≤ 1 mm), tudíž validní a jednoznačný výsledek byl detekován u 33 % (6/18) izolátů (tabulka 3 a obrázek 3).

Diskuze

Nerovnoměrná prostupnost velké molekuly kolistinu tuhým agarovým médiem a vysoká míra falešně citlivých výsledků v porovnání s metodou mikrodiluční jsou důvody, proč se disková difuzní metoda nedoporučuje pro testování citlivosti ke kolistinu. Dle Evropské komise pro testování citlivosti k antimikrobiálním látkám (EUCAST) je mikrodiluční metoda jedinou doporučenou metodou testování citlivosti ke kolistinu [16–17].

Vzhledem k vyšší finanční náročnosti jsou v klinické laboratoři na citlivost ke kolistinu testovány pouze vybrané izoláty, jejichž počet je nízký v porovnání s počtem izolátů vyšetřených pomocí diskové difuzní metody. Při monitorování výskytu kolistinové rezistence je tedy nutné provádět její aktivní vyhledávání selektivní kultivací klinických materiálů nebo testováním bakteriálních izolátů.

Jedním z cílů této studie bylo ověřit, zda zařazení kolistinového disku do sestavy antibiotik pro testování citlivosti u enterobakterií (*E. coli*) může upozornit na suspektní rezistenci ke kolistinu, a být tak použito pro vyhledávání kolistinové rezistence. Výsledky použití dvou koncentrací kolistinu na souboru dobře charakterizovaných kmenů ukázalo, že tato metoda je pro tyto účely velmi nespolehlivá. Při použití 10µg disku byl ve třetině případů pozorován intermediární výsledek a při použití 50µg disku byl výsledek u rezistentních izolátů ve 21 % falešně citlivý. U obou typů disků byla navíc často pozorována zóna blízká zóně hraniční, lišící se o méně než 1 mm, tudíž jednoznačný a správný výsledek byl detekován pouze v 11 % a 33 % při použití disku obsahujícího 10 µg a 50 µg kolistinu. Nespolehlivost diskové difuzní metody byla také popsána v dalších studiích [16–18].

Při použití obou gradientových metod (MIC gradientový test firmy Liofilchem a Etest firmy bioMérieux) bylo dosaženo 100% senzitivity i specificity, nicméně je třeba dodat, že studie byla provedena pouze na 18 izolátech *E. coli*. Obdobná studie provedená na 41 izolátech *Klebsiella pneumoniae* a 20 izolátech *A. baumannii* ukázala vysoký podíl falešných citlivostí (39,3 %) a zaznamenala i falešné

Tabulka 3

Srovnání výsledků mikrodiluční (obsahuje hodnoty MIC) a diskové difuzní metody (průměrná velikost zóny). Rozmezí MIC při testování mikrodiluční metodou je dáno rozdílnými výsledky v rámci triplikátu a při srovnání antibiotické sady GI a samostatného proužku MIC Colistin. Dle doporučení EUCAST rezistentní izoláty dosahují MIC > 2 mg/l [15]. Pro testování diskové difuzní metody byly použity dvě koncentrace disků (10 µg a 50 µg).

Jako rezistentní jsou označeny izoláty s inhibiční zónou ≤ 11 mm (10 µg) a < 15 mm (50 µg), citlivé izoláty vykazují inhibiční zónu ≥ 14 mm (10 µg) a ≥ 15 (50 µg) a intermediární výsledek platí pro zónu mezi 11–14 mm (10 µg), u disku obsahujícího 50 µg není tato skupina definována [16].

Uvedená je vždy průměrná velikost zóny v rámci triplikátu a intermediární i falešně citlivé výsledky jsou zvýrazněny tučně.

	Izolát	Mikrodiluční metoda (mg/l)	Ø 10 µg (mm)	Ø 50 µg (mm)
Citlivé	ATCC 25922	0,25–0,5	12,77	16,00
	P1301A*	≤ 0,25	13,61	16,27
	N-13701	≤ 0,25	14,99	18,73
	N-13616	≤ 0,25	13,51	16,53
<i>mcr-1</i> pozitivní	P642	4	10,96	14,83
	P732	8	10,43	13,92
	P1301B	4–8	10,78	14,48
	P1519	4–8	11,38	15,48
	S340	4–8	10,47	14,10
	S377	4	10,84	14,46
	NCTC 13846	4	11,34	14,61
<i>mcr-1</i> negativní	KOL81	16	12,22	17,11
	KOL19	8–16	10,80	14,81
	KOL65	> 16	8,62	13,20
	KOL35	8–16	10,82	15,24
	KOL133	≥ 16	8,70	13,46
	KOL128	8	10,96	14,82
	KOL91	> 16	10,01	14,29

MIC – minimální inhibiční koncentrace

* Ke kolistinu citlivý izolát P1301A s nefunkčním genem *mcr-1*

rezistence (1,6 %) [19]. Lze tedy usuzovat, že výsledek je závislý na testovaném bakteriálním druhu a nelze se na něj spolehnout. Navíc je cenová náročnost porovnatelná s mikrodiluční metodou.

Další alternativou pro odlišení ke kolistinu rezistentních a citlivých kmenů je i Rapid Polymyxin NP test, který vykazuje vysokou míru senzitivity i specifity také v jiných studiích. Nižší citlivost v porovnání s naší studií byla publikována autory Jayol a kol., kteří detekovali senzitivitu 98,1 % a specifitu 94,9 %. To může být dáno větším množstvím testovaných izolátů, z nichž některé měly MIC jen těsně nad hranicí pro rezistenci, a nedetekovatelné zůstaly také izoláty s neznámým mechanismem rezistence či heterorezistentní izoláty rodu *Enterobacter* spp. [20]. Rapid Polymyxin NP test nepotvrdil spolehlivost při testování izolátů *Enterobacter* spp., kdy byla detekována jen velmi nízká senzitivita 25 % [21]. Ačkoliv lze Rapid Polymyxin NP test využívat také pro vyhledávání kolistinové rezistence a výhodná je zejména rychlost a jednoduchost provedení, jeho rutinnímu zavedení může bránit vyšší cena.

Zlatým standardem pro testování kolistinové rezistence je mikrodiluční metoda, která spolehlivě detekuje také izoláty s nízkou hodnotou MIC [15]. V rámci triplikátu a také při porovnání samostatného proužku MIC Colistin a sady GI pro testování dalších antibiotik však byly zaznamenány rozdíly mezi jednotlivými měřeními, což může být způsobeno afinitou kolistinu k plastu [17]. Výsledky se však lišily vždy maximálně o jedno ředění a interpretace, zda byl izolát citlivý nebo rezistentní, zůstala nezměněna. Problematický může být tzv. Eaglův efekt projevující se paradoxním růstem při expozici vyšším dávkám kolistinu. Při detekci tohoto fenoménu, který je typický zejména pro druh *Enterobacter* spp., by mělo být k léčbě přistoupeno s obezřetností, a pokud je to možné, zvolit jiné antibiotikum než kolistin [22].

Při vyhledávání kmenů rezistentních ke kolistinu mohou být využita selektivní kultivační média jako chromogenní CHROMID® Colistin R Agar a CHROMagar COL-APSE medium umožňující na základě druhově specifické metabolisme chromogenního substrátu předběžnou identifikaci narostlých izolátů dle jejich zabarvení, či nechromogenní SuperPolymyxin agar. Alternativou je také příprava selektivního média v laboratoři přidáním kolistinu do komerčně dostupného chromogenního média, například agaru Brilliance UTI Clarity [10–11]. U izolátů zachycených selektivní kultivací na médiích s kolistinem je však nutné vždy rezistenci ke kolistinu ověřit pomocí mikrodiluční metody. Nedávno byla také autory Li et al. popsána možnost odlišení ke kolistinu citlivých a rezistentních kmenů *E. coli* pomocí hmotnostní spektrometrie s detekovanou senzitivitou 97,4 % a specifitou 88,2 % při použití hmotnostního spektrometru MicroFlex LT-SH (Bruker-Daltonic) a dvouhodinové kultivaci kmene s kolistinem [23].

Kolistinovou rezistenci mediovanou geny *mcr* lze ověřit na základě fenotypu a/nebo genotypu. Z fenotypových metod je v ČR komerčně dostupný NG-Test MCR-1, který umožňuje rychlou identifikaci exprese genu *mcr-1* pomocí vazby monoklonálních protilátek na protein MCR-1 s výsledkem již do 15 minut. Nedávno byla také publikována možnost odlišení chromozomální a geny *mcr* mediované kolistinové rezistence pomocí hmotnostní spektrometrie, tato

metoda ale vyžaduje v ČR nepříliš používaný hmotnostní spektrometr a 4800 Proteomics Analyzer (Applied Biosystems) [24]. Na úrovni genotypu lze gen(y) *mcr* detekovat pomocí in-house metody, kdy je ale doporučeno ověřit specifitu namnožených produktů sekvenováním [10–11], nebo pomocí komerčně dostupných diagnostických souprav, jako jsou Colistin – R ELITE MGB@Kit (ELITechGroup), která pak detekuje kromě genu *mcr-1* také gen *mcr-2*, či Ampli-diag CarbaR+MCR (Mobidiag) detekující oba geny, a k tomu ještě přítomnost karbapenemáz [25].

Závěr

Prospektivní prevalenční studie střevního nosičství kolistin rezistentních enterobakterií u hospitalizovaných pacientů a cestovatelů v České republice prozatím nenaznačují rozšíření kmenů s plazmidově kódovanou rezistencí ke kolistinu způsobenou geny *mcr*. Nicméně vysoká prevalence kmenů nesoucích geny *mcr* ve výrobcích ze syrového masa představuje riziko expozice pro jejich konzumenty. Při rutinním mikrobiologickém vyšetření nelze předpokládat, že ke kolistinu rezistentní kmeny nesoucí geny *mcr* budou odhaleny bez cíleného vyhledávání s použitím spolehlivých, ale nákladných metod. Vhodnou alternativní metodou pro aktivní vyhledávání rezistence ke kolistinu je selektivní kultivace na půdách s kolistinem s ověřením rezistence u zachycených izolátů.

Poděkování

Tato studie byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví České republiky č. NV18-09-00254.

Literatura

- Andrade FF, Silva D, Rodrigues A, Pina-Vaz C. Colistin Update on Its Mechanism of Action and Resistance, Present and Future Challenges. *Microorganisms*. 2020;8(11):1716.
- Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(2):557–596.
- Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F, et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. *Clin Microbiol Infect*. 2021;S1198-743X(20)30764-3.
- Satlin MJ. Languid Uptake of Ceftazidime-Avibactam for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections and Continued Reliance on Polymyxins. *Clin Infect Dis*. 2021;72(4):622–625.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):161–168.
- Nang SC, Li J, Velkov T. The rise and spread of *mcr* plasmid-mediated polymyxin resistance. *Crit Rev Microbiol*. 2019;45(2):131–161.
- Wang X, Wang Y, Zhou Y et al. Emergence of Colistin Resistance Gene *mcr-8* and Its Variant in *Raoultella ornithinolytica*. *Front Microbiol*. 2019;10:228.
- Kieffer N, Royer G, Decousser JW, et al. *mcr-9*, an Inducible Gene Encoding an Acquired Phosphoethanolamine Transferase in *Escherichia coli*, and Its Origin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(9):e00965–19.
- Wang C, Feng Y, Liu L, et al. Identification of novel mobile colistin resistance gene *mcr-10*. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):508–516.

10. Tkadlec J, Kalová A, Brajerová M, et al. The Intestinal Carriage of Plasmid-Mediated Colistin-Resistant Enterobacteriaceae in Tertiary Care Settings. *Antibiotics*. 2021;10(3):258.
11. Krůtová M, Kalová A, Nyčová E, et al. The colonisation of Czech travellers and expatriates living in the Czech Republic by colistin-resistant Enterobacteriaceae and whole genome characterisation of *E. coli* isolates harbouring the *mcr-1* genes on a plasmid or chromosome: A cross-sectional study. *Travel Med Infect Dis*. 2021;39:101914.
12. Pomorská K, Jakubů V, Zelendová M, et al. Záchyt plazmidy determinované rezistence ke kolistinu zprostředkované geny *mcr* v České republice. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*. 2018;27(9):219–222.
13. Gelbíčová T, Baráková A, Florianová M, et al. Dissemination and Comparison of Genetic Determinants of *mcr*-Mediated Colistin Resistance in Enterobacteriaceae via Retailed Raw Meat Products. *Front Microbiol*. 2019;10:2824.
14. Bitar I, Medvecký M, Gelbicova T, et al. Complete Nucleotide Sequences of *mcr-4.3*-Carrying Plasmids in *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 345 of Human and Food Origin from the Czech Republic, the First Case in Europe. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(10):e01166-19.
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and Clinical and Laboratory Standards Institute. Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) as recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group. 2016. http://www.eucast.org/guidance_documents/. Date accessed: December 8, 2020.
16. Maalej SM, Meziou MR, Rhimi FM, et al. Comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution for susceptibility testing of colistin against Enterobacteriaceae. *Lett Appl Microbiol*. 2011;53(5):546–551.
17. Matuschek E, Åhman J, Webster C, et al. Antimicrobial susceptibility testing of colistin – evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(8):865–870.
18. Lo-Ten-Foe JR, de Smet AM, Diederer BM, Kluytmans JA, van Keulen PH. Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(10):3726–3730.
19. Dafopoulou K, Zarkotou O, Dimitroulia E, et al. Comparative Evaluation of Colistin Susceptibility Testing Methods among Carbapenem-Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(8):4625–4630.
20. Jayol A, Kieffer N, Poirel L, et al. Evaluation of the Rapid Polymyxin NP test and its industrial version for the detection of polymyxin-resistant Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;92(2):90–94.
21. Simar S, Sibley D, Ashcraft D, Pankey G. Evaluation of the Rapid Polymyxin NP Test for Polymyxin B Resistance Detection Using *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes* Isolates. *J Clin Microbiol* 2017;55:3016–3020.
22. Hong YK, Lee JY, Ko KS. Colistin resistance in *Enterobacter* spp. isolates in Korea. *J Microbiol*. 2018;56(6):435–440.
23. Li J, Huang Y, Hu Y, et al. A rapid MALDI-TOF mass spectrometry-based method for colistin susceptibility testing in *Escherichia coli*. *Microb Biotechnol* 2021.
24. Dortet L, Bonnin RA, Pennisi I, et al. Rapid detection and discrimination of chromosome- and MCR-plasmid-mediated resistance to polymyxins by MALDI-TOF MS in *Escherichia coli*: the MALDIXin test. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:3359–3367.
25. Girlich D, Bernabeu S, Grosperrin V, et al. Evaluation of the Amplidiag CarbaR+MCR Kit for Accurate Detection of Carbapenemase-Producing and Colistin-Resistant Bacteria. *J Clin Microbiol* 2019;57:e01800–18.

Terapie covid-19 pneumonie s akutním respiračním selháním v intenzivní péči

K. AXMANN¹, L. DOUBRAVSKÁ¹, M. KOLÁŘ²

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc;

²Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

SOUHRN

Axmann K., Doubravská L., Kolář M.: **Terapie covid-19 pneumonie s akutním respiračním selháním v intenzivní péči**

Péče o pacienty s covid-19 a jejich extrémní počty představovaly nebyvalou výzvu pro systém intenzivní péče ve zdravotnických zařízeních napříč celou Českou republikou, která byla pandemií onemocněním novým typem koronaviru SARS-CoV-2 obzvláště postižena. Skokové navýšení potřeby intenzivní péče přineslo nadlimitní zátěž pro lůžkové a personální kapacity. Pro těžký a kritický průběh onemocnění covid-19 je patognomická bilaterální pneumonie s akutním hypoxemickým respiračním selháním. Terapie covid-19 v intenzivní péči je primárně symptomatická a spočívá v podpoře selhávajících respiračních funkcí, která poskytuje čas nutný k jejich zotavení a reparaci plic. Agresivita a komplexnost respirační podpory se odvíjí od tíže selhání a sahá od prosté oxygenoterapie, přes neinvazivní podporu, umělou plicní ventilaci (UPV), až po mimotělní náhradu plic. Specifická terapie covid-19 je naproti tomu cílená přímo proti viru SARS-CoV-2, či má modulovat odpověď organismu na něj. Primární, virem indukované plicní poškození se může sekundárně komplikovat koinfekcí či superinfekcí, nejčastěji bakteriální, které zvyšují tíži a smrtelnost onemocnění. Antiinfekční terapie má tudíž pro prognózu a osud pacientů s covid-19 v intenzivní péči zásadní význam. Mezi nosokomiálními infekcemi komplikujícími covid-19 jsou zvláště důležité a problematické tzv. ventilátorové pneumonie (vzniklé u pacientů na umělé plicní ventilaci) a s nimi související problematika bakteriální rezistence a racionální antibiotické politiky.

Klíčová slova: covid-19, pneumonie, intenzivní péče, akutní respirační selhání, umělá plicní ventilace, antibiotická léčba

SUMMARY

Axmann K., Doubravská L., Kolář M.: **Acute care treatment of COVID-19 pneumonia with acute respiratory failure**

Treatment of COVID-19 patients and their extreme numbers represented an unprecedented challenge for the intensive care system in healthcare facilities throughout the Czech Republic, a country particularly affected by the new coronavirus SARS-CoV-2 pandemic. A steep increase in the need for intensive care placed an excess burden on bed and staff capacity. For a severe and critical course of COVID-19, bilateral pneumonia with acute hypoxemic respiratory failure is pathognomonic. In the intensive care setting, COVID-19 therapy is primarily symptomatic, supporting failing respiratory function to gain time needed to restore it and to repair the lungs. The aggressiveness and comprehensiveness of respiratory support depend on the severity of failure, ranging from simple oxygen therapy, to non-invasive support and mechanical ventilation, to extracorporeal support. By contrast, specific COVID-19 therapy is directly targeted against SARS-CoV-2 or modulates the organism's response to the virus. Primary, virus-induced lung injury may be secondarily complicated by coinfection or superinfection, most commonly bacterial, increasing the severity and lethality of the disease. Therefore, anti-infective therapy is crucial for the prognosis and outlook of intensive care COVID-19 patients. Among nosocomial infections complicating COVID-19, ventilator-associated pneumonia (developing in mechanically ventilated patients) is particularly important and challenging, and so are issues related to bacterial resistance and rational antibiotic therapy.

Keywords: COVID-19, pneumonia, intensive care, acute respiratory failure, mechanical ventilation, antibiotic therapy

Klin mikrobiol inf lék 2021;27(4):135–141

Adresa: MUDr. Karel Axmann, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: karel.axmann@fnol.cz

Došlo do redakce: 26. 11. 2021

Schváleno k tisku: 10. 1. 2022

Význam intenzivní péče při zvládnání pandemie covid-19

Snaha o zvládnutí medicínských dopadů pandemie covid-19 přinesla po celém světě extrémní nároky především na lůžkovou kapacitu intenzivní péče. Akutně vzniklá potřeba skokového navýšení kapacit tohoto segmentu nemocniční péče představovala výzvu odbornou, personální i organizační. Klíčovou úlohu při zvládnání situace sehrály především obory a specialisté, do jejichž náplně primárně patří péče o pacienty s respiračním selháním. Anesteziologie a intenzivní medicína mezi nimi má výsadní postavení, neboť ve všech zdravotnických zařízeních v České republice odborně a personálně zajišťuje intenzivní péči nejvyšší úrovně o nejkritičtěji nemocné, především pak ty s potřebou UPV a další (mimotožní) orgánové podpory.

Výzvou, které bylo nutné čelit při poptávce dosahující (či přesahující) maximální kapacity systému nejvíce, bylo udržet co nejvyšší standardy poskytované péče.

Zvládnout situaci a zachovat kriticky nemocným šance na co nejlepší klinický výsledek se ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL), v Olomouckém kraji a potažmo i celé České republice podařilo mj. především díky restrukturalizaci a reprofiliaci lůžkové kapacity, mobilizaci personálu, vč. využití mimořádných zdrojů (armáda, dobrovolníci), mezioborové spolupráci s obory mimo intenzivní péči, standardizované a protokolární péči a v neposlední řadě i vyšším nárokům na prioritizaci nejvyšší péče pro pacienty, kteří z ní mohou maximálně profitovat.

Organizace intenzivní péče před pandemií a během ní

Jednotka intenzivní a resuscitační péče (JIRP) Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) ve FNOL poskytuje za normálních okolností intenzivní péči nejvyšší úrovně (pacienti se selháním či podporou 2 a více orgánových systémů) na 10 lůžkách s neselektovaným příjmem (interní i chirurgické příjmy, traumata, stavy po zástavě oběhu a resuscitaci atd.). Čtyři lůžka jsou izolovaná s možností zvýšeného hygienického režimu (boxy), zbylá jsou v otevřeném prostoru (hale). Mimo pandemii covid-19 jsou (s ohledem na organizaci intenzivní péče v celé nemocnici) do péče přijímáni nejčastěji interní (nechirurgičtí) pacienti starší 65 let. Nejčastějším důvodem příjmu jsou sepse/septický šok (s multiorgánovým selháním) a akutní respirační selhání kombinované etiologie. Na oddělení jsou samozřejmostí standardy a hygienický režim odpovídající potřebám moderní intenzivní péče, tedy vlastní filtr a hygienické zázemí, pravidelná dezinfekce povrchů a prostor, optimální poměr sester na počet pacientů, přísný důraz na hygienu rukou a použití ochranných pomůcek při každé manipulaci s pacientem, sterilita u všech invazivních procedur atd. Garantem a auditorem těchto standardů je Oddělení nemocniční hygieny FNOL. Na pracovišti je sledován a vyhodnocován výskyt nemocničních nákaz a jsou implementována opatření k jejich prevenci (v poslední době mj. rozšířena i o protokol snižující riziko vzniku nemocniční pneumonie).

S nástupem pandemie covid-19 byly JIRP KARIM a posléze i další, přílehlé jednotky, transformovány (a sjednoceny) v uzavřené oddělení se zvýšeným hygienickým reži-

mem. V době kulminace pandemie tvořilo toto oddělení 25–33 lůžek na 3–4 sousedících spojených jednotkách. Přijímání byli pouze SARS-CoV-2 pozitivní pacienti, absolutní většina pacientů z důvodu akutního (hypoxemického) respiračního selhání při covid-19 pneumonii. Pouze minoritu (pod 10 %) tvořili SARS-CoV-2 PCR pozitivní pacienti, vyžadující intenzivní péči z jiného důvodu (akutní operace, trauma). K přijetí do intenzivní péče byli ve FNOL indikováni covid-19 pacienti respiračně selhávající na konvenční oxygenoterapii (kyslíková polomaska, průtok 10 l/min.), kteří nebyli primárně shledáni jako limitovaní z plně terapie (závažná přidružená onemocnění, pokročilé nádorové onemocnění, vyšší stupeň tzv. křehkosti). V terapii respiračního selhání byly na KARIM poskytovány všechny úrovně respirační podpory (neinvazivní podpora, UPV, mimotožní náhrada plic). S vyšší mírou standardizace a protokolizace péče byly některé z jednotek postupně vyhrazeny pro neinvazivní podporu – především oxygenoterapii vysokoprůtokovým kyslíkem (High-Flow Oxygen Therapy, HFOT). JIRP byla vyhrazena pro UPV a mimotožní plicní podporu (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) pro pacienty primárně prioritizované do nejvyšší intenzivní péče.

Strategie respirační podpory u covid-19 pneumonie

Volba způsobu respirační podpory v rámci hypoxemického respiračního selhání při covid-19, potažmo syndromu dechové tísně dospělých (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS) a její načasování, se odvíjela od jeho tíže a dynamiky. Typickým nálezem pozorovaným u tohoto typu respiračního selhání byla diskrepance mezi tíží hypoxemie (hodnoceného pomocí tzv. hypoxemického indexu – $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mm Hg)) a klinickým obrazem, kdy nebylo výjimkou, že i pacienti jinak splňující kritéria těžkého ARDS (rozsáhlé a dramatické postižení plic na CT, kritická hypoxemie s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ pod 100 mm Hg [1]) zvládali tento stav subjektivně dobře a dlouho (s neinvazivní podporou), bez jasných klinických známek respiračního selhání, vynucujících si jinak zahájení UPV. Tato skutečnost, společně s nepředvídatelnou dynamikou stavu (protrahovaný, někdy stagnující průběh, náhlá a nečekaná zhoršení), přinášela nejasnosti a kontroverze při volbě optimální strategie respirační podpory a načasování jejího zahájení. Zpočátku propagovaná strategie časně intubace neprokázala zásadní zlepšení výsledku léčby a strategie opatrného vyčkávání na neinvazivní podpoře se postupně ukazovala jako odůvodnitelná i v případech, kde byl předpokládán benefit z UPV nejvyšší (mladší pacienti bez komorbidit a limitací snižujících prospěch z intenzivní péče [2]). Názory a doporučení se tak měnily v čase společně s rostoucím poznáním a dostupností literární dat [3].

Údaje z JIRP KARIM, kde byla nejčastějším typem respirační podpory UPV (52 % pacientů), následovaná neinvazivní podporou (39 % pacientů) a ECMO (8 % pacientů), však nejsou reprezentativní ze dvou důvodů, 1. na KARIM byly koncentrovány nejtěžší případy v nemocnici, regionu i mimo něj (v rámci celonárodní koordinace) a 2. nejprevalentnější neinvazivní podpora (konvenční oxygenoterapie a HFOT) byla poskytována i na jiných odděleních. Celková

průměrná hospitalizační mortalita činila 41 %, 45 % u pacientů na UPV, 18 % u ECMO a 14 % ve skupině s neinvazivní podporou. Údaje opět reflektují zkeslení prioritizací péče, k ECMO byli indikováni pacienti s předpokladem nejlepšího výsledku, část pacientů nebyla naproti tomu již vstupně indikována k UPV a jako limitovaná maximální terapie jim byla poskytnuta HFOT.

Neinvazivní respirační podpora u covid-19 pneumonie, HFOT a neinvazivní ventilace

HFOT byla a je stěžejní i nejvíce využívanou formou neinvazivní respirační podpory pro pacienty s těžkým průběhem covid-19. Hlavními přednostmi této techniky jsou minimální uživatelská náročnost (snadná aplikace a ovládání) a výborná tolerance pacientem (minimální iritace, zachování základní mobility, soběstačnosti na lůžku, komunikace, perorálního příjmu atd.), to vše i při delším použití (1–2 týdny). Používání HFOT však přineslo několik kontroverzí. Tím hlavním se jeví posouzení odpovědi na tuto terapii, resp. indikace a načasování zahájení invazivní podpory (UPV) při selhání HFOT. Zdůrazňován je v tomto ohledu především negativní dopad nadměrného respiračního úsilí, kterým jsou pacienti schopni kompenzovat i velmi těžkou hypoxemii, za cenu mechanického poškození vlastních plic (Patient Self-inflicted Lung Injury, P-SILI). Výsledkem může být diskrepance mezi relativně dobrým klinickým obrazem a rozvinutým těžkým plicním poškozením (strukturálním a mechanickým), které významně snižuje šance na přežití a zotavení. Expertní stanoviska a iniciálně dostupná data předpokládala, že časné zahájení UPV, která bude bezpečnější (viz protektivní ventilace dále), může zlepšit výsledek léčby. Původně zvažovaný benefit plynoucí z časného zahájení UPV (na úkor pokračování HFOT) se však nepodařilo prokázat [4]. Druhým fenoménem, zdůrazňovaným v souvislosti s HFOT, je epidemiologické environmentální riziko. Bylo poukazováno, že jde o techniku spojenou s vysokou produkcí aerosolu z dýchacích cest, a tudíž zvyšující riziko nákazy covid-19 pro všechny přítomné na odděleních, kde není možné zajistit dokonalou bariérovou izolaci pacienta [5]. Navzdory oběma uvedeným předpokladům, které varovaly před univerzálním a dlouhodobým používáním HFOT, se tato technika významně osvědčila.

Další z forem neinvazivní podpory, neinvazivní ventilace (NIV), byla u covid-19 pacientů rovněž používána, byť spíše v její neprospěch hovoří špatná tolerance (použitelnost na hodiny až jednotky dní) a uživatelská náročnost (problémy s těsností, časté alarmany atd.) [6]. Z čistě praktické zkušenosti na pracovišti (bez podložení konkrétními literárními údaji) se jednalo o zbytečný terapeutický mezikrok, který ve finále vždy vyústil v zahájení UPV se zhoršením vyhlídek (jak v případě oddalování, tak v případě zrychlení indikace UPV).

Invazivní respirační podpora, UPV, pomocná a záchranná opatření

Strategie invazivní respirační podpory vycházela z doporučení pro management ARDS [7,13], byť diskuze o tom,

nakolik jde v případě covid-19 o klasické ARDS, byla a stále je v odborné komunitě a mezi autoritami živá [8,9]. Základním principem je tzv. protektivní plicní ventilace (Lung-protective Ventilation, LPV). Jde o ventilační strategii minimalizující negativních dopady UPV (mechanické a biologické) na plicní tkáň ve snaze předejít UPV indukovanému plicnímu poškození (Ventilator-induced Lung Injury, VILI). Minimalizace mechanického namáhání plic i za cenu tolerance hraničně přijatelných a částečně nefyziologických hodnot krevních plynů (mírná hypoxemie, permissivní hyperkapnie) opakovaně prokazuje pozitivní význam nejen u pacientů s ARDS [10]. Součástí UPV strategie u ARDS jsou i další postupy, zlepšující mechanické vlastnosti plic, jejich vzdušnost a homogenitu, které jsou obvykle velmi patologicky změněné (nízká poddajnost/vysoká elastance, nehomogenní provzdušnění, vysoký podíl extravaskulární vody atd.). U pacientů s covid-19 se ve velké míře (až takřka univerzálně) uplatnila ventilace v pronační poloze na břicho. V té jsou pacienti ponecháváni obvykle 12–16 hodin. Na zbývající část dne jsou otočeni zpět na záda a celý proces se opakuje obvykle v několika cyklech. Pronační poloha je efektivní při zlepšení oxygenace, mechanických vlastností plic a u pacientů s ARDS snižuje mortalitu [11]. Na JIRP KARIM byla pronace využívána takřka u všech pacientů (88 %), nejčastěji v 5–6 cyklech (74 %). Z dalších opatření v rámci konvenční UPV byl (opět takřka u všech pacientů) použit vyšší end-expirační tlak (Positive End-Expiratory Pressure, PEEP). Přesné hodnoty aplikovaných UPV parametrů byly nastavovány každému pacientovi individuálně na míru pomocí speciální techniky kvantifikace vzdušnosti plic, kterou na našem pracovišti používáme. Jedná se o měření end-expirační plicní kapacity diluční technikou pomocí tzv. vymývání dusíku.

Z tzv. „rescue“ postupů (tzn. nekonvenčních UPV technik) byla na našem pracovišti používána výhradně mimotělní membránová oxygenace (ECMO), k níž jsme se museli v období od října 2020 do května 2021 uchýlit u 32 pacientů. Rozhodování o napojení na ECMO (indikační kritéria, načasování) je v intenzivní medicíně trvale diskutovaným horkým tématem [12]. V případě covid-19 pacientů na KARIM šlo ve valné většině (nad 90 %) o napojení spíše časné (vždy do 96 hod. od zahájení UPV), ale elektivní, tedy činné po komplexním zhodnocení přínosů a rizik této techniky, nikoliv pod urgentním tlakem absolutních indikačních kritérií (kritická hypoxemie či hyperkapnie). Rozhodnutí o napojení je vždy individuální a činěno na základě konsenzu: indikace ošetřujícího lékaře, expertní názor zkušeného intenzivisty a schválení personálem odpovědným za provoz technologie (kardiochirurg + perfuziolog)

Specifická terapie covid-19

Kromě strategie respirační podpory při jeho selhávání patřila mezi horká a diskutovaná témata v péči o pacienty s těžkým a kritickým průběhem covid-19 specifická terapie (remdesivir, monoklonální protilátky proti SARS-CoV-2 antigenům, např. casirivimab, imdevimab, bamlanivimab a etesevimab, rekonvalescentní plazma) a podpůrná terapie (kortikoidy a jiná imunomodulační léčiva) [13]. Na JIRP KARIM byly kortikoidy (nejčastěji dexametazon) podávány

ve více jak 40 %, remdesivir byl podán v 16 % případů, rekonvalescentní plazma u méně jak 5 %. Výše uvedené mo-

noklonální protilátky nejsou indikované k podání u pacientů s nutností hospitalizace a vyžadujících kyslíkovou terapii

Tabulka 1

Algoritmus antibiotické léčby a mikrobiologických vyšetření u pacientů s covid-19 pneumonií v intenzivní péči

Covid+ pacienti s těžkým/kritickým průběhem infekce – postup při přijetí

nízké riziko bakteriální koinfekce (CRP < 100 a/nebo PCT < 1) při přijetí	antibiotickou léčbu nenasazovat	indikovat následující mikrobiologická vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> • kultivační vyšetření endosekretu nebo sputa, v případě nemožnosti získat materiál z dolních cest dýchacích alespoň kultivační vyšetření výtěru z nosohltanu • stanovení pneumokokového antigenu v moči • kultivační vyšetření krve (alespoň 2 páry hemokultur odebraných ve 20 min. intervalech) u pacientů s podezřením na sepsi, oběhovou nestabilitou a/nebo vysokými zánětlivými parametry • sérologické či PCR vyšetření na atypické patogeny • vyšetření na CDI při klinickém podezření (screeningové vyšetření není doporučeno) • sérologické či PCR vyšetření na HSV a CMV indikovat při nelepším se klinickým stavu
vysoké riziko bakteriální koinfekce (CRP ≥ 100 a/nebo PCT ≥ 1)	amoxicilin/kys. klavulanová 3-4× 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3-4× 1,5 g i. v. makrolid (klaritromycin nebo azitromycin) nasadit při pozitivním sérologickém či PCR vyšetření na atypické respirační patogeny	

Covid+ pacienti s těžkým/kritickým průběhem infekce – postup v průběhu 3. dne hospitalizace

v případě nasazené antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce ukončit antibiotickou léčbu	při podezření na rozvoj CDI aplikovat vankomycin 4× 125 mg do NGS nebo p. os (event. + metronidazol 3-4 500 mg i. v.)
	při zhoršení klinického stavu a vysokém riziku bakteriální infekce (platí i pro 2. den hospitalizace) posoudit mikrobiologické výsledky a upravit cíleně antibiotickou léčbu	délka antibiotické léčby (obecně 5 dní v případě zahájení antibioterapie v den hospitalizace) závisí na vývoji klinického stavu, zánětlivých markerů a mikrobiologických výsledcích
v případě pacienta bez antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce nadále antibiotickou léčbu neaplikovat při negativním mikrobiologickém vyšetření, zhoršení klinického stavu a pravděpodobné bakteriální koinfekci nasadit amoxicilin/kys. klavulanová 3-4× 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3-4× 1,5 g i. v.	není důvod pro prodlužování aplikace antibiotik s výjimkou potvrzené etiologické role atypických bakterií (<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>), kdy je nutné aplikovat klaritromycin 14 a azitromycin 10 dní prodlužování antibiotické léčby zvyšuje pravděpodobnost selekce multirezistentních bakterií a rozvoje nozokomiální pneumonie s etiologickou rolí těchto bakterií
	při pozitivním mikrobiologickém vyšetření a zhoršení klinického stavu aplikovat cílenou antibiotickou léčbu	

Covid+ pacienti s těžkým/kritickým průběhem infekce – postup při rozvoji HAP/VAP

Postupovat dle výsledků mikrobiologických vyšetření a zahájit cílenou 5-7 denní antibiotickou léčbu, pro posouzení délky antibiotické léčby lze použít vývoj PCT.

a na KARIM nebyly podány. Aktuální data naznačují, že podání kortikoidů u pacientů s respirační podporou nebo vyžadujících kyslíkovou podporu může příznivě ovlivnit jejich mortalitu [14,15]. Údaje pro všechna ostatní opatření vycházela rozporuplně či přímo negativně [16,17,18]. Jak v případě remdesiviru, tak u specifických, SARS-CoV-2 antagonistických protilátek (rekonvalescentní plazma, generické preparáty s monoklonálními protilátkami) lze hypotetizovat, že potenciální benefit je u pacientů s těžkým/kritickým průběhem již přijatých do intenzivní péče promeškán, neboť replikace viru již odezněla a v popředí je plicní poškození indikované dysregulovanou imunitní odpovědí organismu. Běžnou (až paušální) praxí byla od počátku aktivní antikoagulační léčba (nejčastěji pomocí terapeutické antikoagulační nízkomolekulární hepariny), která vycházela z vysoké incidence tromboembolických komplikací pozorovaných u covid-19 pacientů. I tento postup opřený o expertní doporučení a prvotní data se postupem času ukázal jako kontroverzní a terapeutická antikoagulační je doporučena pouze ve vybraných případech [19]. Z antiparazitik s virucidním či imunomodulačním účinkem, diskutovaných v terapii covid-19 (hydroxychlorochin a ivermektin), byl v první vlně pandemie (jaro 2020) podáván hydroxychlorochin. Na základě nedostatečných a konfliktních vědeckých důkazů bylo od této praxe rychle upuštěno [20]. Ivermektin, jehož používání je rovněž na základě dostupných dat rovněž nedoporučeno, nebyl v našem zařízení zkoušen vůbec [21].

ATB terapie bakteriální infekce u covid-19 – obecně

Antiinfekční terapie (s výjimkou remdesiviru) patří v terapii těžkého/kritického průběhu covid-19 rovněž mezi opatření podpůrná, vyhrazená pro terapii konkomitantní či nasedající infekce (superinfekce) jiným patogenem. Původní předpoklady, vycházející mj. ze zkušeností a dat z předchozích epidemií virových respiračních onemocnění (H1N1 chřipka, SARS, MERS) a z nich plynoucí doporučení, počítaly s vyšší incidencí (především bakteriálních) infekcí a posunem jejich spektra k atypičtějším a potenciálně nebezpečnějším patogenům ve srovnání s běžnou komunitní pneumonií. Důsledkem byla vyšší preskripce širokospektrých antibiotik u covid-19 pacientů. Novější a ucelenější data, publikovaná během pandemie, však tento předpoklad postupně rozporovala a vyvracela [22,23]. Četné práce shodně konstatovaly incidenci všech infekcí (bakteriálních, mykotických i virových) pod 10 %, což je méně než např. u chřipkové pneumonie, a doporučily věnovat pozornost racionální indikaci antibiotické léčby [24]. Problém bakteriálních (nozokomiálních) infekcí reflektovaly i standardy antibiotické léčby na KARIM (viz. interní doporučení níže). Důvodem popsanych změn byl nízký primární záchyt bakteriálních patogenů rezistentních ke zvyklé iniciální antibiototerapii komunitní pneumonie, a naopak zvýšený záchyt původců nemocničních pneumonií (HAP), které pacienty kolonizovaly a působily infekční komplikace. Snaha racionalizovat iniciální antibiotickou léčbu, s její včasnou deeskalací v případě absence mikrobiologického korelátu bakteriální infekce, tak ve výsledku více odpovídala aktuálním doporučením a moderním principům v rámci ATB stewardship [25].

Diagnostika a terapie nemocničních superinfekcí u covid-19 pneumonie

Zvláštním úskalím se ukázalo hodnocení přítomnosti bakteriální pneumonie u pacientů s těžkým/kritickým průběhem covid-19. Klasická kritéria (klinické příznaky, radiologický nález, celkové a laboratorní známky infekce/zánětu, mikrobiologický nález) [26] se u pacientů s hypoxemickým selháním při covid-19 pneumonii (a/nebo přímo ARDS) ukázala obtížně aplikovatelná hned z několika důvodů. Zhoršení funkce plic (výměna krevních plynů) se u pacientů s ARDS posuzuje obtížně za situace, kdy jsou patologické hodnoty krevních plynů primárním problémem, resp. tolerovaným průvodním jevem. U pacientů s mimotělní výměnou krevních plynů není tento parametr hodnotitelný vůbec. Radiologický nález typický pro bakteriální pneumonii (nový/zvětšený ložiskový plicní infiltrát) je v terénu typických covid-19 změn (rozsáhlé bilaterální infiltrace, opacit mléčného skla, retikulonodulace v parenchymu) taktéž obtížně hodnotitelný, a to i při využití CT. Zbývající klinická kritéria (poslechový nález, produkce sputa) jsou obecně v intenzivní péči u UPV pacientů omezeně senzitivní či specifická. Největší pozornost a specifická jsou tak přikládány laboratorním biomarkerům. Samotné hodnocení tradičních biomarkerů (C-reaktivní protein, prokalcitonin, interleukin 6) je v kontextu covid-19 plicního postižení problematické již samo o sobě [27]. Prokalcitonin (PCT) má mezi ostatními jmenovanými při diagnostice bakteriálních zánětů plic tč. největší oporu v literatuře, byť i on má své limitace [28]. Je však doloženo, že ATB terapie, řízená pomocí PCT, přináší benefit v podobě redukce nadužívání ATB, jejich časnější deeskalaci či nepřímo ve zlepšení outcome pacientů [29].

Indikace a volba ATB terapie u covid-19 pneumonie na KARIM FNOL

Na základě klinických zkušeností získaných v průběhu pandemie a informací konzultujících mikrobiologů (epidemiologická situace, retrospektivní analýza dat) doznala antibiotická léčba covid-19 pneumonie změn. Kvůli významně se zvyšující incidenci komplikující HAP s vysokým podílem MDR bakterií a kolitidy způsobené *Clostridioides difficile* bylo postupně upuštěno od iniciální širokospektré antibiototerapie (cefalosporin 3. generace s makrolidem) a začal se klást důraz na její časnou deeskalaci při absenci známek infekce. Podle aktuálně platných doporučení je aplikace antibiotik u těžkého (či kritického) průběhu covid-19 zahajována jen při laboratorních známkách suspektních z vysokého rizika bakteriální infekce, C-reaktivní protein (CRP) ≥ 100 mg/l a/nebo prokalcitonin (PCT) ≥ 1 μ g/l). Nejpozději 3. den pobytu na JIP jsou posouzeny mikrobiologické výsledky, klinický stav a zánětlivé markery a při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce (CRP ≤ 50 mg/l a/nebo PCT $\leq 0,5$ μ g/l) je podávání antibiotik ukončeno. Při zhoršení klinického stavu a vysokém riziku bakteriální infekce (CRP ≥ 100 mg/l a/nebo PCT $\geq 0,5$ μ g/l) je terapie cíleně upravena na základě mikrobiologických výsledků. U pacientů hospitalizovaných na JIP s těžkým (kritickým) průběhem covid-19 jsou v rámci rutinního sledování doporučeny mikrobiologická vyšetření (tabulka 1).

Přes zvýšené nároky na objem poskytované péče byl kladen důraz na snahu o uplatňování opatření ke snížení rizika vzniku HAP. Interní protokol na KARIM obsahuje, mimo jiné, používání uzavřeného systému při UPV a odsávání, péče o hygienu dutiny ústní, ošetřování pacientů v poloze s 30° elevací hlavy, protokolizovaná časná enterální výživa, racionalizovaná farmakologická profylaxe stresového vředu, aktivní mikrobiologická surveillance atd. U covid-19 pacientů ale současně na druhou stranu docházelo ke kumulaci rizikových faktorů pro nemocniční pneumonie, jak na straně personálu (vyšší pracovní zátěž, zvýšení poměru pacient/ošetřující personál, obtížnější dodržování zvyklých hygienických standardů v ochranných prostředcích atd.), tak na straně pacientů. U pacientů na UPV se jednalo (v porovnání s údaji z pracoviště před pandemií) mj. především o: prodloužení trvání UPV (12 vs. 6 dní), použití hluboké sedace v kombinaci se svalovou relaxací (30 vs. 8 %), systémovou kortikoterapii (88 %), nemožnost plné enterální výživy do 5. dne (76 %), vyšší četnost provedení tracheostomie pro nemožnost odpojení od UPV (58 vs. 33 %).

Závěr

Antibiotická terapie současně bakteriální pneumonie u pacientů s covid-19 je intervencí, která může zásadním způsobem ovlivnit prognózu těžkého a kritického průběhu této virové pneumonie. Relativně nízký výskyt primární komunitní bakteriální superinfekce a současně riziko rozvoje HAP (a dalších nemocničních infekcí) jsou zásadní faktory vyzdvihující význam racionální antibiotické léčby (ATB stewardship). Základem takového přístupu jsou mj. především: časná a odůvodněná indikace iniciální antibiotické terapie, monitorování odpovědi na léčbu, mikrobiologická surveillance a zacílení, případně časná deeskalace antibiotik. Kumulace rizikových faktorů predisponujících ke kolonizaci a infekci plic nozokomiálními bakteriemi (těžké plicní postižení, prolongovaná UPV, podávání kortikoidů atd.) důležitost takového přístupu dále zdůrazňuje. Hodnocení efektu antibiotické terapie a známek rozvoje HAP se u covid-19 pacientů v intenzivní péči na UPV současně ukazuje jako velmi problematické. Protokolizace terapie (respirační podpora, specifická a antibiotická terapie) a její aktualizace na základě mikrobiologických a klinických dat z pracoviště vedla na KARIM FN Olomouc k přijatelným výsledkům (mortalita) a současně pozitivnímu ovlivnění výskytu nemocničních infekcí.

Literatura

- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307(23):2526–2533.
- Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies; *Crit Care*. 2021;25(1):121.
- Kurtz P, Bastos LSL, Dantas LF, Zampieri FG, Soares M, Hamacher S, Salluh JIF, Bozza FA. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med*. 2021;14:1–11.
- Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Vioriot G, et al. High flow nasal cannula in critically ill severe COVID-19 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(7):1039–1042.
- Cheung JC-H, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020;8:e19.
- Arulkumaran N, Brealey D, Howell D, Singer M. Use of non-invasive ventilation for patients with COVID-19: a cause for concern? *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e45.
- Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, Forel JM, Guérin C, Jaber S, Mekontso-Dessap A, Mercat A, Richard JC, Roux D, Vieillard-Baron A, Faure H. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):69.
- Gattinoni L, Chiumello, D. & Rossi, S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020;24:154.
- Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, Menga LS, Cutuli SL, Pintaudi G, Carelli S, Michi T, Torrini F, Lombardi G, Anzellotti GM, De Pascale G, Urbani A, Bocci MG, Tanzarella ES, Bello G, Dell'Anna AM, Maggiore SM, Brochard L, Antonelli M. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care*. 2020;24(1):529.
- Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):438–442.
- Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, Munshi L, Papazian L, Pesenti A, Vieillard-Baron A, Mancebo J. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2385–2396.
- Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guerville C, Da Silva D, Zafrani L, Tiro P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965–1975.
- Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med*. 2021;49(3):e219–e234.
- Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. The RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2021;384:693–704.
- De Backer D, Azoulay E, Vincent JL. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence. *Crit Care*. 2020;24(1):627.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–1578. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10238):1694.
- A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. PlasmAr Study Group. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619–629.
- A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. *N Engl J Med*. 2021;384(10):905–914.
- Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;47:100761.
- Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):19–27.
- Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res*. 2020;178:104805.
- Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, Fernandez-Pittot M, Pitart C, Inciarte A, Bodro M, Morata L, Ambrosioni J, Grafia I, Meira F, Macaya I, Cardozo C, Casals C, Tellez A, Castro P, Marco F, García F, Mensa J, Martínez JA, Soriano A; COVID-19 Researchers Group. Incidence of

- co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1): 83–88.
23. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(9):2459–2468.
 24. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, Ball J, Bicanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J Infect.* 2020 Sep;81(3):e55–e57. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.056.
 25. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, Schouten JA, van de Garde EMW, Verheij TJ, van der Eerden MM, Prins JM, Wiersinga WJ. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):61–66.
 26. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, Timsit JF, Welte T, Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700582.
 27. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370.
 28. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):2004.
 29. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Schroeder S, Nobre V, Annane D, Reinhart K, Damas P, Nijsten M, Shajiei A, deLange DW, Deliberato RO, Oliveira CF, Shehabi Y, van Oers JAH, Beishuizen A, Girbes ARJ, de Jong E, Mueller B, Schuetz P. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2018;22(1):191.
 30. Johnson SW, Brown SV, Priest DH. Effectiveness of Oral Vancomycin for Prevention of Healthcare Facility-Onset *Clostridioides difficile* Infection in Targeted Patients During Systemic Antibiotic Exposure. *Clin Infect Dis.* 2020;71(5):1133–1139.
 31. Babar S, El Kurdi B, El Iskandarani M, Haddad I, Imam Z, Alomari M, Myers J, Moorman J. Oral vancomycin prophylaxis for the prevention of *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(11):1302–1309.

Ciprofloxacin: farmakokinetika a potenciál terapeutického monitorování

V. KUBÍČKOVÁ, K. URBÁNEK

Ústav farmakologie, LF UP v Olomouci

SOUHRN

Kubíčková V., Urbánek K.: **Ciprofloxacin: farmakokinetika a potenciál terapeutického monitorování**

Ciprofloxacin je širokospektré baktericidní antibiotikum s antimikrobiálním účinkem závislým na koncentraci. Dobře proniká do tkání a má vysokou účinnost proti většině gramnegativních mikroorganismů. Vzhledem k jeho vysoké antibakteriální účinnosti a dobré snášenlivosti je často využíván při léčbě kriticky nemocných pacientů. U této skupiny pacientů je však popisována vysoká interindividuální variabilita farmakokinetiky, a to zejména u distribučního objemu, clearance a biologického poločasu. Interindividuální variabilita v jednotlivých skupinách pacientů má za následek obtížné dosažení terapeutického cíle, který je pro optimální účinnost nejčastěji popisován jako $AUC/MIC \geq 125$. Obvyklá dávka je 400 mg po 8–12 hodinách intravenózně po dobu jedné hodiny, u kriticky nemocných se však nižší dávka ukázala jako nedostatečná. U těchto pacientů jsou vyžadovány dávky alespoň 1 200 mg/den. Úvodní dávka 800 mg zvyšuje pravděpodobnost dosažení terapeutického cíle o 35–45 %. Ačkoliv mnoho autorů uvádí možnost využití terapeutického monitorování (TDM) jako prostředku k dosažení terapeutického cíle, studií popisujících jeho přínos je nedostatek.

Klíčová slova: ciprofloxacin, kriticky nemocní, farmakokinetika, PK/PD, TDM

SUMMARY

Kubíčková V., Urbánek K.: **Ciprofloxacin: pharmacokinetics and a potential for therapeutic monitoring**

Ciprofloxacin is a broad-spectrum bactericidal antibiotic with a concentration-dependent antimicrobial effect. Ciprofloxacin penetrates well into tissues, providing good efficacy against many Gram-negative microorganisms. Due to its good antibacterial efficacy and tolerability, it is often used in the treatment of critically ill. However, high interindividual variability in pharmacokinetics is reported in this population, especially in volume of distribution, clearance, and elimination half-life. Interindividual variability across patient groups results in difficult achievement of the therapeutic goal, mostly described as $AUC/MIC \geq 125$. The usual dosing is 400 mg after 8–12 hours intravenously for one hour. In critically ill patients, the lower dose proved to be insufficient. In these patients, doses of at least 1 200 mg/day are required. An initial dose of 800 mg increases the probability of achieving the therapeutic goal by 35–45 %. Although many authors mention the possibility of using therapeutic drug monitoring to achieve the therapeutic goal, there are only few trials describing its benefits.

Keywords: ciprofloxacin, critically ill patients, pharmacokinetics, PK/PD, TDM

Klin mikrobiol inf lék 2021;27(4):142–147

Adresa: Mgr. Vendula Kubíčková, Ústav farmakologie LF UP v Olomouci, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, e-mail: vendula.kubickova01@upol.cz

Došlo do redakce: 6. 8. 2021
Schváleno k tisku: 20. 12. 2021

Základní charakteristika

Ciprofloxacin je nejpoužívanější zástupce skupiny fluoro- vaných chinolonů. Jeho chemická struktura je odvozena od 4-chinolon-3-karboxylové kyseliny a připojení cyklopropylové skupiny na atomu dusíku N-1 zvyšuje jeho antibakteriální aktivitu [1].

Ciprofloxacin je řazen mezi baktericidní antibiotika, působící zejména na gramnegativní bakterie [1,2]. Jeho me-

chanismus účinku spočívá v inhibici enzymatické aktivity bakteriální DNA topoizomerázy II a IV. Antimikrobiální účinek ciprofloxacinu, stejně jako ostatních chinolonů, je závislý na koncentraci. U ciprofloxacinu byl také popsán postantibiotický efekt, který trvá asi 1 hodinu pro grampozitivní a 2 hodiny pro gramnegativní bakterie. Zvýšení tohoto efektu je pozorováno s rostoucí koncentrací antibiotika a délkou jeho působení. V praxi je ciprofloxacin využíván

pro léčbu infekcí horních i dolních dýchacích cest, infekcí močových cest a intraabdominálních infekcí, komunitních pneumonií, infekcí kůže, kostí a měkkých tkání. Jako lék druhé volby je využíván k léčbě tuberkulózy [1,3].

Z hlediska bezpečnosti patří ciprofloxacin ve skupině fluoro-rochinolonů mezi poměrně bezpečné léky. Jeho nežádoucí účinky jsou obvykle nezávažné a nespecifické. Četnost jejich výskytu se zvyšuje s dávkou a délkou léčby. Nejčastěji jsou pozorovány nežádoucí účinky postihující gastrointestinální trakt (nauzea, průjem, zvracení), přechodné zvýšení koncentrací jaterních transamináz a kožní exantémy. Mohou se však vyskytnout také závažnější nežádoucí účinky, zahrnující tendinitidu až ruptury šlach, křeče, fototoxicitu a prodloužení QT intervalu. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát u pacientů s onemocněním srdce, epilepsií, myastenii gravis nebo u pacientů s rizikovými faktory či predispozicemi k aneurysmatu či disekci aorty [1,2,4].

Doporučené dávkování

Při parenterálním podávání je doporučováno 400 mg po 8–12 hodinách intravenózně po dobu 1 hodiny. Celková délka léčby se pak pohybuje v rozmezí od 7 do 14 dnů, ve specifických případech až 3 měsíce. Po úvodní terapii s intravenózním podáváním léčiva je doporučeno přejít na léčbu perorální, co nejdříve je to možné. Při perorální léčbě se doporučuje podávat 250–750 mg po 12 hodinách. Není vhodné podávat vyšší dávky než 1 200 mg/den intravenózně a 1 500 mg/den perorálně [1,2,4,5].

V pediatrické populaci je dávkováno 10 mg/kg po 8 hodinách intravenózně nebo 10–15 mg/kg po 12 hodinách perorálně. Celková doba léčby se nejčastěji pohybuje v rozmezí od 10 do 14 dnů, v závislosti na druhu infekce i délce. U starších pacientů je případná úprava dávky závislá na clearance kreatininu [4].

V případě poruchy funkce ledvin je nutné, v závislosti na clearance kreatininu, dávku redukovat. Pokud clearance kreatininu klesne na 30–60 ml/min./1,73 m² doporučuje se podat dávka 200–400 mg každých 12 hod. Pro pacienty s clearance kreatininu pod 30 ml/min./1,73 m², pacienty na hemodialýze či peritoneální dialýze je doporučováno prodloužit dávkovací interval na 24 hodin [4].

U pacientů s poruchou funkce jater, s výjimkou pokročilé jaterní cirhózy, není třeba úprava dávkování [1,2,4].

PK/PD charakteristika

Antibakteriální spektrum účinku ciprofloxacinu zahrnuje většinu enterobakterií, neisserie, moraxely, hemofily a legionely, dobře citlivý je i *Bacillus anthracis*. Narůstající rezistence je pozorována u *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* či *Campylobacter jejuni* [1]. Jeho baktericidní účinek je závislý na koncentraci, tedy na vztahu maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) či plochy pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) a minimální inhibiční koncentrace patogenu (MIC) [6]. Nejvhodnějším prediktorem účinnosti ciprofloxacinu je podle současných poznatků poměr AUC/MIC. Farmakodynamický (PD) cíl pro optimální účinnost je nejčastěji popisován jako AUC/MIC ≥ 125 [6–10]. Méně často je pak uváděn poměr C_{max}/MIC ,

kteří by měl pro dobrou terapeutickou účinnost dosáhnout hodnot 8–10, optimální baktericidní účinek je popisován při $C_{max}/MIC = 30$ [1,2].

Roberts a kol. (2019) provedli observační studii se 48 pacienty se septickým šokem. Ve studii bylo sledováno dosažení farmakodynamického cíle AUC/MIC ≥ 125 při intravenózní dávce 200, 400 a 600 mg každých 8 nebo 12 hodin. Při dávce 400 mg a clearance kreatininu 80 ml/min. byla pravděpodobnost dosažení cíle u citlivých bakterií s MIC $\leq 0,25$ mg/l větší než 95 %. Při prodloužení dávkovacího intervalu na 12 hodin bylo dosaženo cíle pouze u izolátů s MIC $\leq 0,125$ mg/l a u vyšších MIC bylo pozorováno postupné snižování pravděpodobnosti dosažení cíle. Při dávce 600 mg každých 8 hodin u *P. aeruginosa* dosáhlo cíle pouze 68 % pacientů. Tato studie upozorňuje na vysoké riziko poddávkování pacientů se septickým šokem, zejména pak vyvolaných méně citlivými bakteriemi. U těchto pacientů jsou vyžadovány dávky alespoň 1 200 mg/den. Použití úvodní dávky 800 mg zvyšuje pravděpodobnost dosažení terapeutického cíle o 35–45 % [9].

Dávkování 400 mg po 8 hodinách podporuje také Hae-seker a kol. (2013) ve studii s 80 pacienty. Při MIC 0,25 mg/l a 0,5 mg/l dosáhlo cíle AUC/MIC > 125 při celkové denní dávce 800 mg pouze u 79 %, respektive 25 % pacientů. Při celkové denní dávce 1 200 mg pak 99 % a 63 % pacientů [11]. Shodné dávkovací schéma pak potvrzuje i van Zanten (2008) na základě výsledků své studie se 32 pacienty [12].

Problémem při snaze dosažení farmakodynamického cíle představuje antibiotická rezistence. Některé studie i zde prokazují spojitost mezi poddávkováním antibiotika a rozvojem rezistence [9,12]. Fish a kol. (1995) zkoumali příčiny selhání léčby a uvádějí, že rezistence byla zodpovědná za 80 % případů selhání léčby u pacientů léčených chinolony [13].

Farmakokinetika (PK)

Absorpce

Ciprofloxacin se po perorálním podání z gastrointestinálního traktu vstřebává z 51–88 %. Příčiny tohoto širokého rozmezí, s průměrem kolem 70 % zřejmě zahrnují variabilní rychlost rozpouštění a potenciální variabilitu gastrointestinální motility [14]. Maximální plazmatické koncentrace se při obvyklé dávce pohybují v rozmezí 2–5 mg/l [1,15].

Podávání ciprofloxacinu současně s potravou prodlužuje dobu potřebnou k dosažení maximálních sérových koncentrací, ale nemění biologickou dostupnost. Při současném příjmu iontů vápníku, hořčíku, železa zinku nebo hliníku, může dojít k poruše absorpce vazbou na ciprofloxacin za vzniku nerozpustného chelátu [1,16].

Distribuce

Distribuční objem se pohybuje v rozmezí 2–3 l/kg (cca 195 l). Ciprofloxacin dobře penetruje do tkání (plíce, ledviny, prostata, myokard, děloha, lymfatická tkáň), kde dosahuje stejných nebo vyšších koncentrací ve srovnání s plazmou [1,2,4,5]. Jeho koncentrace v moči a žluči pak několikanásobně převyšují plazmatické koncentrace. Průnik hematoencefalickou bariérou do CNS je omezený, při zánětu se však zvýší na 10–30 % z podané dávky. Ciprofloxacin také pro-

stupuje do mateřského mléka [2]. Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká 20–40 % [1,4,17].

Metabolismus

Asi 15 % z podané dávky ciprofloxacinu je v játrech metabolizováno prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) isoformou 1A2 na čtyři metabolity. Tyto metabolity byly identifikovány jako desethylciprofloxacin, sulfociprofloxacin, oxociprofloxacin a N-formylciprofloxacin. Metabolity vykazují *in vitro* antimikrobiální aktivitu, ta je však nižší než aktivita původního léčiva. Účinnost oxociprofloxacinu a N-formylciprofloxacinu je pro určité mikroorganismy srovnatelná s norfloxacinem [1,17,18].

Ačkoliv substituce na atomu dusíku N-1 zvyšuje antibakteriální aktivitu ciprofloxacinu, zvyšuje také výskyt lékových interakcí na CYP1A2. Ciprofloxacin je středně silný inhibitor této formy cytochromu P450, což má za následek zpomalené odbourávání látek, které jsou CYP1A2 metabolizovány. Tímto mechanismem může být ovlivněn metabolismus duloxetinu, fenytoinu, klozapinu lidokainu, olanzapinu, ropinirolu, teofylinu, tizanidinu a warfarinu [1,4].

Exkrece

Ciprofloxacin je vylučován třemi cestami. Ledvinami se vyloučí 45–60 % dávky v nezměněné formě, a to jak glomerulární filtrací, tak tubulární sekrecí. Další 15 % je pří-

mou sekrecí vyloučeno do střeva a zhruba 1 % dávky se vylučuje biliárními cestami [1,2,17].

Renální clearance se pohybuje v rozmezí 180–300 ml/kg/hod., celková clearance mezi 480–600 ml/kg/hod. [17]. Biologický poločas eliminace ciprofloxacinu se nejčastěji pohybuje mezi 4–5 hodinami, při poruše funkce ledvin a poklesu clearance kreatininu pod 30 ml/min. však může být prodloužen až na 12 hodin [1,3,18]. Hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou je odstraněno jen malé množství z podané dávky. Pro hemodialýzu jsou to asi 2 % a pro peritoneální dialýzu je to 0,4–1,6 % [2].

Zvláštní skupiny pacientů

Většina studií zdůraznila vysokou interindividuální variabilitu farmakokinetiky ciprofloxacinu v jednotlivých skupinách pacientů a následně obtížnost dosažení terapeutických cílů. Proto je pro ciprofloxacin doporučováno použití terapeutického monitorování léčiv (TDM), stejně tak je zmiňován jeho význam v prevenci vzniku rezistence [6,7,10,12,19,20]. Souhrn farmakokinetických parametrů u zvláštních skupin pacientů je uveden v *tabulce 1*.

Těhotenství a kojení

Vzhledem k možnému riziku poškození chrupavky velkých nosných kloubů u nedospělých jedinců není doporučováno podávat ciprofloxacin v době těhotenství. Použití te-

Tabulka 1
Farmakokinetické parametry ciprofloxacinu u zvláštních skupin pacientů

	V _d [l/kg]	T _{1/2} [h]	Cl [l/h]	Dávka	Zdroj
Populační průměr	2,3	4–5	480 600 ml/kg/hod.	400 mg/8 h. i. v.	[1,3,4,17,18]
Novorozenci (0–28 dní)	7,19 L	16,6	0,39		[22]
Kojenci a batolata (28 dní–23 měs.)	20,9 L	6,16	2,93	průměry z několika	[22]
Děti (2–11 let)	73,4 L	4,16	17,7	dávkovacích režimů	[22]
Dospívající a mladí dospělí (12–24 let)	166 L	3,32	35,7	[22]	
Sepse	0,77–2,52	3,2	0,17–0,82 l/kg/hod.	400 mg/8 h. i. v.	[27]
Kriticky nemocní*	0,85 ± 5,8	3,7 ± 1,8	13,6 ± 5,8	průměry z několika dávkovacích režimů	[6]
Popáleniny	1,75 ± 0,41	4,5	29,1	400 mg/8 h. i. v.	[7]
CVVHF	21,3 ± 11,3	n	11,8 ± 9,9	400 mg/8 h. nebo 12 h. i. v.	[10]
CVVHDF	21,3 ± 11,3	n	10,3 ± 7,4	400 mg/8 h. nebo 12 h. i. v.	[10]
Jaterní cirhóza	n	zvýšení o 35 %	N	bolus i. v. 500 mg	[25]
Obezita**	144,26 ± 28,39	2,74 ± 0,42	0,76 ± 0,16 l/min.	bolus i. v. 2,85 mg/kg	[26]

V_d – distribuční objem; L – litr; T_{1/2} – biologický poločas; Cl – clearance; n – neuvedeno; i. v. – intravenózně;

* pacienti s polytraumatem (n = 23), pooperačními komplikacemi (n = 25), respiračním onemocněním (n = 22);

** váha pacientů 122 ± 22,6 kg

dy připadá v úvahu pouze, pokud přínos výrazně převyšuje možné riziko. Při léčbě závažné sepse v těhotenství není nutná žádná úprava dávkování, případně je možno podat i dávky vyšší. Je však třeba poznamenat, že u těhotných žen, užívajících rutinní dávky ciprofloxacinu, jsou sérové koncentrace antibiotika několikrát nižší než u žen, které nejsou těhotné. To je pravděpodobně způsobeno zrychlením eliminačních mechanismů u těhotných žen [2,4]. Giama-rellou a kol. (1989) sledovali 60 těhotných žen postižených beta-talasémií major, které podstoupily ukončení těhotenství v 19.–25. týdnu. Po dávce 200 mg intravenózně byly koncentrace 2–4 hodiny po podání $0,28 \pm 0,19 \mu\text{g/ml}$ v séru a $0,12 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$ v plodové vodě [21].

Jelikož ciprofloxacin vstupuje do mateřského mléka, vzhledem k potenciálnímu riziku poškození kloubů dítěte se jeho užívání ani v době kojení nedoporučuje. Giamarellou a kol. (1989) sledovali také 10 kojících žen, kterým byly podány tři dávky 750 mg ciprofloxacinu perorálně. Vzorok mléka byly odebrány po dvou, čtyřech, šesti, devíti, dvanácti a dvaceti čtyřech hodinách po podání dávky. Průměrné koncentrace ciprofloxacinu v mateřském mléce byly v odpovídajících časových intervalech 3,79; 2,26; 0,86; 0,51; 0,20 a $0,02 \mu\text{g/ml}$ [21].

Vždy je tedy třeba zvážit přerušování kojení či změnu antibiotické léčby s ohledem na význam dané léčby pro matku [4].

Děti

V pediatrické populaci ciprofloxacin není běžně používán, nicméně i zde připadá v úvahu jeho použití v situacích, kdy přínos významně převyšuje možné riziko. V literatuře najdeme údaje o použití ciprofloxacinu u dětí se závažnými akutními infekcemi, cystickou fibrózou, akutní lymfoblastickou leukémií a také u salmonelózy a shigelózy. Mezi další publikované případy použití u dětí patří chronický hnisavý zánět středního ucha, meningitida a infekce močových cest [19,22,23].

Podle Payena a kol. (2003) [22] jsou průměrné farmakokinetické parametry zjištěné u jednotlivých skupin pediatrických pacientů následující:

- novorozenci (0–28 dní, $n = 3$, průměrná hmotnost 2,12 kg) distribuční objem 7,19 l, biologický poločas 16,6 hodiny, clearance 0,39 l/hod.;
- kojenci a batolata (28 dní–23 měsíců, $n = 17$, průměrná hmotnost 5,5 kg) distribuční objem 20,9 l, biologický poločas 6,16 hodiny, clearance 2,93 l/hod.;
- děti (2–11 let, $n = 27$, průměrná hmotnost 18,6 kg) distribuční objem 73,4 l, biologický poločas 4,16 hodiny, clearance 17,7 l/hod.;
- dospívající a mladí dospělí (12–24 let, $n = 8$, průměrná hmotnost 42,3 kg) distribuční objem 166 l, biologický poločas 3,32 hodiny, clearance 35,7 l/hod.

Vysoký věk

Ačkoli by se dalo očekávat, že absorpce ciprofloxacinu bude u starších lidí narušena, nebyly zaznamenány odlišné časy, potřebné k dosažení maximální koncentrace léčiva oproti populačnímu průměru. Vrcholové koncentrace ciprofloxacinu v séru a AUC jsou však u starších pacientů vyšší

než u zdravých mladých dobrovolníků. Nicméně většina autorů nedoporučuje u geriatrických nemocných žádnou úpravu dávkování, samotná přítomnost infekce nemění u starších pacientů farmakokinetiku ciprofloxacinu. Avšak vzhledem k očekávaným vyšším sérovým koncentracím je doporučováno sledování z hlediska možného výskytu nežádoucích účinků [2,24].

Renální insuficience a eliminační metody

Farmakokinetika ciprofloxacinu se u pacientů s renální dysfunkcí mění. Po jednotlivých dávkách se maximální koncentrace v séru, AUC a poločas eliminace zvyšuje v závislosti na stupni poškození ledvin [2]. U pacientů s poruchou funkce ledvin a clearance kreatininu 30 ml/min. a méně se biologický poločas prodlužuje až na 12 hodin. Hemodialýzou jsou eliminovány pouze 2 %, peritoneální dialýzou 0,4–1,6 % z podané dávky [2,18].

Studie s 11 pacienty srovnávající kontinuální venovenózní hemofiltraci (CVVHF) a kontinuální venovenózní hemodiafiltraci (CVVHDF) popisuje mírné rozdíly v clearance ciprofloxacinu, a to pro CVVHF $11,8 \pm 9,9$ l/hod. a CVVHDF $10,3 \pm 7,4$ l/hod. Distribuční objem se pohybuje v rozmezí $21,3 \pm 11,3$ l (průměrná hmotnost 72 kg) [10].

Jiná studie se 7 pacienty popisuje farmakokinetické údaje pouze u CVVHDF, kde uvádí clearance ciprofloxacinu $2,47 \pm 0,29$ l/hod., clearance kreatininu $2,66 \pm 0,25$ l/hod., biologický poločas od 5,15–39,4 hod. a distribuční objem v rozmezí od 79,5–555 l s průměrnou hodnotou 125 l [20].

Ke zjištěné variabilitě PK údajů přispívá interindividuální variabilita u kriticky nemocných pacientů (hypalbuminémie, změny v distribučním objemu či v eliminačních cestách). Je popisována také závislost rozsahu clearance léčiva na typu a ploše povrchu dialyzační membrány, průtoku krve a dialyzačního roztoku [10,20].

Poruchy funkce jater

U pacientů s mírnou až střední cirhózou nejsou zaznamenány žádné významné změny ve farmakokinetice. Mírné zvýšení koncentrace ciprofloxacinu v séru je popsáno u pacientů s těžkou jaterní cirhózou, stejně jako prodloužení eliminačního poločasu o 35 % ve srovnání s kontrolami [2,25].

Obezita

Stejně jako u předchozích skupin pacientů i u obeztních se vyskytuje vysoká variabilita ve farmakokinetice a doporučení provádět individualizované dávkování. Obecně lze však říct, že se u obeztních pacientů setkáme se zvýšeným distribučním objemem a nutností použít vyšší dávky. Pokud chceme zvýšit pravděpodobnost dosažení farmakodynamického cíle o 35–45 %, je doporučováno podat úvodní bolusovou dávku 800 mg ciprofloxacinu a dále pokračovat v režimu 400 mg intravenózně po 8 hodinách [9,10].

Srovnávací studie Hollensteina a kol. (2001) popsala 12 obeztních pacientů s průměrnou hmotností $122 \pm 22,6$ kg a srovnala je s 12 pacienty o hmotnosti $59 \pm 8,6$ kg. Farmakokinetické údaje obeztních pacientů byly následující: distribuční objem $144,26 \pm 28,39$ l, clearance $0,76 \pm 0,16$ l/min. a biologický poločas $2,74 \pm 0,42$ hod. U neobeztních pacientů byl popsán distribuční objem $150,71 \pm 33,36$ l, clea-

rance $0,83 \pm 0,21$ l/min. a biologický poločas $2,56 \pm 0,55$ hod. Autoři studie také u oběžných popisují narušení procesu penetrace ciprofloxacinu do tekutiny v intersticiálním prostoru [26].

Kriticky nemocní

Dávka 400 mg intravenózně každých 8 hodin je preferovanou dávkou pro kriticky nemocné pacienty [6,9]. Conil a kol. (2008) popsali ve studii se 70 kriticky nemocnými pacienty distribuční objem $0,85 \pm 0,2$ l/kg, biologický poločas eliminace $3,7 \pm 1,8$ hodiny a clearance ciprofloxacinu $13,6 \pm 5,8$ l/hod. [6]. Lipman a kol. (2020) ve své studii s 18 pacienty v sepsi uvádějí distribuční objem ve velkém rozmezí $0,77$ – $2,52$ l/kg, průměrný biologický poločas eliminace 3,2 hodiny a clearance $0,17$ – $0,82$ l/hod./kg. Poukazují tak na širokou diverzitu kriticky nemocných pacientů a nutnost individualizace dávkování [27].

Popáleniny

U pacientů s popáleninami byl popsán průměrný distribuční objem $1,75 \pm 0,41$ l/kg, renální clearance $13,5$ l/hod., celková clearance $29,1$ l/hod. s biologickým poločasem 4,5 hodiny. Pro spolehlivé dosažení $AUC/MIC \geq 125$ je podle studie Garreltse a kol. (1996) na 8 pacientech doporučeno dávkování 400 mg intravenózně po 8 hodinách. Dávkování co 12 hodin často nedosahuje požadovaného terapeutického cíle [7].

Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO)

Extrakorporální membránová oxygenace je spojena s významnými farmakokinetickými změnami, z nichž nejvýznamnější je zvýšený distribuční objem a snížená clearance léčiva či vazba léčiva na plazmatické bílkoviny.

Shekar a kol. (2015) analyzovali 80 vzorků ciprofloxacinu, u kterých byla sledována degradace nebo sekvence antibiotika v obvodech ECMO. Během 24 hodin zapojení ECMO nedošlo v kontrolních vzorcích k žádnému významnému úbytku antibiotika a průměrný výtěžek ciprofloxacinu z obvodů ECMO dosahoval až 96 % [28].

Podle předběžných výsledků *ex vivo* a *in vivo* studií Sinaha a kol. (2017) a přehledu Zhanga a kol. (2021) by dostatečné dávkování ciprofloxacinu u pacientů na ECMO mělo zůstat stejné jako u kriticky nemocných bez využití mimotělního oběhu [29,30].

TDM ciprofloxacinu

Jak již bylo v předchozích oddílech zmíněno, mnoho autorů doporučuje terapeutické monitorování pro dosažení optimálních terapeutických cílů a zmiňují i jeho význam v prevenci vzniku rezistence. I přes tuto skutečnost najdeme v odborné literatuře spíše studie srovnávající jednotlivé dávkovací režimy, ve snaze dosáhnout farmakodynamického cíle $AUC/MIC \geq 125$, než studie popisující vliv TDM na klinický výsledek.

Popsat význam TDM fluorochinolonů a β -laktamových antibiotik u 450 kriticky nemocných pacientů si klade za cíl randomizovaná studie DOLPHIN autorů Abdulla a kol. (2020). V případě ciprofloxacinu je jako PK/PD cíl stanoven poměr plochy pod křivkou volné frakce léčiva a mini-

mální inhibiční koncentrace $fAUC/MIC \geq 100$. Jako sekundární výsledky budou popsány tyto parametry: přežití na JIP, 28denní přežití, výskyt nejčastějších vedlejších účinků, změna závažnosti nemoci dle skóre delta-SOFA mezi začátkem užívání antibiotik a 5. dnem, změny infekčních parametrů, kvalita života 6 měsíců po přijetí, náklady a efektivnost nákladů z pohledu nemocnice [31].

Ačkoliv dosud nebyla publikována studie zabývající se přínosem TDM při terapii ciprofloxacinem, existuje mnoho publikací popisujících metody vhodné pro stanovení ciprofloxacinu s následnou implementací do rutinního TDM. Optimální analytická metoda musí být rychlá, jednoduchá, přesná a dostatečně citlivá. V ideálním případě bychom danou metodou měli být schopni měřit velmi nízké i vysoké koncentrace antibiotika. Tyto podmínky v současnosti nejlépe splňuje kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS). Výhodou těchto metod bývá i simultánní stanovení plazmatických koncentrací několika různých antibiotik najednou [32,33,34]. Ciprofloxacin lze stanovovat i jinými způsoby (spektrofotometricky, spektrofotometricky), které jsou však pro účely TDM méně vhodné.

Závěr

Ciprofloxacin je antibiotikum s řadou výhodných vlastností, které je používáno u širokého spektra nemocných. Z tohoto pohledu je poněkud překvapivý nedostatek údajů o jeho farmakokinetice u specifických skupin pacientů a možnostech optimalizace dávkování pomocí terapeutického monitorování. Za prokázaný lze považovat přínos vyššího dávkování a použití nasycovací dávky u závažných infekcí. Stanovení plazmatických koncentrací v biologickém materiálu současnými analytickými metodami není problémem, průkaz efektivity individualizace dávkování především u specifických skupin pacientů se závažnými infekcemi mohou přinést další klinické studie.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 17-31540A a IGA_LF_2021_013.

Literatura

1. Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.
2. Grayson ML, Cosgrove S, Crowe SM, et al. Kucers' the use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs, seventh edition. Boca Raton: CRC Press, 2018. ISBN 9781498747950.
3. Zhang GF, Liu XF, Zhang S, Pan BF, Liu ML. Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. *Eur J Med Chem.* 2018;146:599–612.
4. SPC Ciprofloxacin, Summary of Product Characteristics: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0162180&tab=texts>
5. Campolirichards DM, Monk JP, Price A, et al. Ciprofloxacin – a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1988;35:373–447.
6. Conil JM, Georges B, de Lussy A, et al. Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Int J Antimicrob Ag.* 2008;32:505–510.

7. Garrelts JC, Jost G, Kowalsky SF, Krol GJ, Lettieri JT. Ciprofloxacin pharmacokinetics in burn patients. *Antimicrob Agents Ch.* 1996;40:1153–1156.
8. Abdulla A, Rogouti O, Hunfeld NGM, et al. Population pharmacokinetics and target attainment of ciprofloxacin in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76:957–967.
9. Roberts JA, Alobaid AS, Wallis SC, et al. Defining optimal dosing of ciprofloxacin in patients with septic shock. *J Antimicrob Chemoth.* 2019;74:1662–1669.
10. Roger C, Wallis SC, Louart B, et al. Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients. *J Antimicrob Chemoth.* 2016;71:1643–1650.
11. Haeseker M, Stolk L, Nieman F, et al. The ciprofloxacin target AUC:MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Brit J Clin Pharmacol.* 2013;75:180–185.
12. van Zanten ARH, Polderman KH, van Geijlswijk IM, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: A prospective cohort study. *J CritCare.* 2008;23:422–430.
13. Fish DN, Piscitelli SC, Danziger LH. Development of resistance during antimicrobial therapy – a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. *Pharmacotherapy.* 1995;15:279–291.
14. Joos B, Ledergerber B, Flepp M, et al. Comparison of high pressure liquid chromatography and bioassay for determination of ciprofloxacin in serum and urine. *Antimicrob Agents Ch.* 1985;27:353–356.
15. Přiborský J. Chinolony: farmakologie a klinická farmakologie. Praha: Maxdorf, 2000. ISBN 80-85921-16-3.
16. Tesař O, Měrková V, Doseděl M, Malý J. Potrava jako důležitá součást maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie – absorpce a gastrointestinální tolerance. *Klin Farmakol Farm.* 2020;34(3):108–115.
17. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Ciprofloxacin, CID=2764, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ciprofloxacin> (accessed on Jun. 09, 2021).
18. American Society of Health-System Pharmacists 2011; Drug Information 2011. Bethesda, MD. 2011.
19. Sassen SDT, Mathot RAA, Pieters R, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ciprofloxacin Prophylaxis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71:E281–E288.
20. Spooner AM, Deegan C, D'Arcy DM, et al. An evaluation of ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemodiafiltration. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:11.
21. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G, et al. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med.* 1989; 87 (Suppl 5A): 49S.
22. Payen S, Serreau R, Munck A, et al. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric and adolescent patients with acute infections. *Antimicrob Agents Ch.* 2003;47:3170–3178.
23. Alghasham AA, Nahata MC. Clinical use of fluoroquinolones in children. *Annals of Pharmacotherapy.* 2000;34:347–359.
24. Shah A, Lettieri J, Nix D, Wilton J, Heller AH. Pharmacokinetics of high-dose intravenous ciprofloxacin in young and elderly and in male and female subjects. *Antimicrob Agents Ch.* 1995;39:1003–1006.
25. Esposito S, Miniero M, Barba D, Sagnelli E. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in impaired liver function. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1989;9:37.
26. Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Muller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes.* 2001;25:354–358.
27. Lipman J, Scribante J, Gous AG, Hon H, Tshukutsoane S. Pharmacokinetic profiles of high-dose intravenous ciprofloxacin in severe sepsis. The Baragwanath Ciprofloxacin Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(9):2235–2239.
28. Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, et al. Protein-bound drugs are prone to sequestration in the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an ex vivo study. *Crit Care.* 2015;19(1):164.
29. Sinnah F, Shekar K, Abdul-Aziz MH, et al. Incremental research approach to describing the pharmacokinetics of ciprofloxacin during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc.* 2017;19 (Suppl 1):8–14.
30. Zhang Y, Zeng Z, Zhang Q, Ou Q, Chen Z. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on pharmacokinetics of antimicrobial drugs: recent progress and recommendations. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2021;41(5):793–800.
31. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM, et al. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *Bmc Infect Dis.* 2020;20:9.
32. Rehm S, Rentsch KM. LC-MS/MS method for nine different antibiotics. *Clin Chim Acta.* 2020;511:360–367.
33. Woksepp H, Karlsson L, Årlemalm A, et al. Simultaneous Measurement of 11 Antibiotics for use in the Intensive Care Unit by Ultra Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2021.
34. Paal M, Zoller M, Schuster C, Vogeser M, Schutze G. Simultaneous quantification of cefepime, meropenem, ciprofloxacin, moxifloxacin, linezolid and piperacillin in human serum using an isotope-dilution HPLC-MS/MS method. *J Pharmaceut Biomed.* 2018;152:102–110.

Horečka nejasného původu: kazuistiky z rutinní klinické praxe a přehledové sdělení

V. GREBENYUK^{1,2}, K. HERRMANNOVÁ¹, O. KRYŠTŮFKOVÁ³, M. GREGOVÁ³,
M. A. SOKALSKÁ-JURKIEWICZ³, R. STEINBAUEROVÁ⁴, M. SUKOVSKÁ⁴, L. GAHÉROVÁ⁵,
I. ZUBATÁ⁵, J. GREGOROVÁ⁶, L. KALISKÁ⁷, H. ROHÁČOVÁ², M. TROJÁNEK^{1,2,8}

¹Klinika infekčních nemocí, 2. LF UK, Praha; ²Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, FN Bulovka, Praha;
³Revmatologický ústav, Praha; ⁴Oddělení klinické hematologie, FN Bulovka, Praha;
⁵Interní hematologická klinika, 3. LF UK, Praha; ⁶Oddělení klinické farmacie, FN Bulovka, Praha;
⁷Proton Therapy Center Czech, Praha; ⁸Katedra infekčního lékařství, IPVZ, Praha

SOUHRN

Grebenyuk V., Herrmannová K., Kryštůfková O., Gregová M., Sokalská-Jurkiewicz M. A., Steinbauerová R., Sukovská M., Gahérová L., Zubatá I., Gregorová J., Kaliská L., Roháčová H., Trojánek M.: **Horečka nejasného původu: kazuistiky z rutinní klinické praxe a přehledové sdělení**

Horečka nejasného původu představuje klinický syndrom s pestrou diferenciální diagnostikou, který je definovaný jako febrilní stav s opakovaně naměřenou tělesnou teplotou více jak 38,3 °C, trvající déle jak 3 týdny, jehož etiologie zůstává neobjasněná po provedení podrobného klinického vyšetření a souboru základních laboratorních a zobrazovacích vyšetření. Syndrom mohou vyvolat infekční, neinfekční zánětlivá, hemato-onkologická či nádorová onemocnění. Významnou součástí diferenciální diagnostiky jsou rovněž polékové reakce nebo interní onemocnění. V předkládaném sdělení je prezentováno pět případů horečky nejasného původu z rutinní ambulantní praxe infekčního lékaře, které zdůrazňují nezbytnost širšího diferenciálně-diagnostického uvažování a zejména kvalitní mezioborové spolupráce při péči o pacienty s protražovanými febrilními stavy. Součástí odborného sdělení je krátké přehledové pojednání o etiologii a diagnostice horečky nejasné etiologie.

Klíčová slova: horečka, horečka nejasné etiologie, infekce, zánět, nádorová onemocnění

SUMMARY

Grebenyuk V., Herrmannová K., Kryštůfková O., Gregová M., Sokalská-Jurkiewicz M. A., Steinbauerová R., Sukovská M., Gahérová L., Zubatá I., Gregorová J., Kaliská L., Roháčová H., Trojánek M.: **Fever of unknown origin: case reports from routine clinical practice and a review**

Fever of unknown origin represents a clinical syndrome characterized by a fever of over 38.3 °C documented on several occasions during a period of at least 3 weeks, etiology of which remains unexplained after obtaining a detailed history, conducting a thorough physical exam, and an array of basic laboratory tests and diagnostic imaging. Most cases of this syndrome are caused by infections, non-infectious inflammatory diseases, and neoplasms. In addition, drug fevers and internal medicine diseases should be included in the differential diagnostic work-up in all patients. This article presents five case reports of fever of unknown origin managed at an outpatient clinic of a tertiary care center for infectious diseases. This case series emphasizes the need for a consistent, broad and interdisciplinary diagnostic work-up. In addition, we present a review of the etiology and clinical management of fever of unknown origin.

Keywords: fever, fever of unknown origin, infections, inflammation, neoplasms

Klin mikrobiol inf lék 2021;27(4):148–157

Adresa: MUDr. Milan Trojánek, Ph. D., Klinika infekčních nemocí, 2. LF UK, Budínova 2, 180 81 Praha 8,
e-mail: milan.trojaneck@bulovka.cz

Došlo do redakce: 18. 8. 2021
Schváleno k tisku: 2. 11. 2021

Úvod

Syndrom horečky nejasného původu (angl. **fever of unknown origin**, FUO) představuje jeden z nejnáročnějších diferenciálně diagnostických úkolů, se kterými se lékaři interních oborů setkávají. Mezi možné etiologické příčiny patří až 200 různých onemocnění, jejichž diagnostika a terapie náleží do kompetence různých vysoce specializovaných oborů [1]. Stanovení správné diagnózy v těchto případech vyžaduje širokou interdisciplinární spolupráci se zapojením více pracovišť [2,3].

Samotný termín FUO a jeho definice byly navrženy PETERSDORFEM a BEESONEM, kteří publikovali soubor 100 pacientů s horečkou trvající nejméně 3 týdny, jejíž příčinu se nepodařilo objasnit ani po 7 dnech podrobného vyšetřování za hospitalizace [4]. V průběhu let tato definice prodělala řadu modifikací a současně se preferuje tzv. „kvalitativní“ definice: 1. trvání onemocnění déle než 3 týdny; 2. opakovaně naměřená teplota $\geq 38,3$ °C; 3. diagnóza není stanovena po pečlivém odběru anamnézy, opakovaném fyzikálním vyšetření a provedení základních laboratorních a zobrazovacích vyšetření [5].

Většina případů horečky nejasného původu je obvykle vyvolaná běžným onemocněním s méně typickým či zcela atypickým průběhem než skutečně vzácnou chorobou [5]. Mezi nejčastější příčiny FUO patří:

1. Infekční onemocnění (16–37 %).
2. Neinfekční zánětlivá onemocnění (12–33 %).
3. Hemato-onkologická a nádorová onemocnění (3–28 %).
4. Ostatní onemocnění (0–15 %).
5. Nediagnostikované stavy (19–51 %).

Zastoupení jednotlivých vyvolávajících příčin FUO se významně měnilo v průběhu desetiletí od prvního popisu tohoto syndromu. Se zlepšením dostupnosti moderních laboratorních a zobrazovacích vyšetření došlo k poklesu podílu infekčních a nádorových onemocnění, jež se daří zachytit ve stále časnějších stadiích, avšak zvyšuje se podíl revmatologických onemocnění a případů FUO, které zůstávají trvale bez diagnózy [2,4,6–8]. Zatímco celková incidence FUO se významně snížila, relativní podíl nediagnostikovaných případů dosahuje v některých novějších souborech až 50 % [9]. U většiny těchto případů po neprůkazném extenzivním vyšetřovacím procesu dochází během sledování ke spontánnímu ústupu obtíží [8].

Jelikož horečka i elevace zánětlivých parametrů bývají odbornou i laickou veřejností spojovány především s infekčními nemocemi, jako infektologové se se syndromem horečky nejasného původu ve své praxi setkáváme poměrně často. Cílem tohoto sdělení je představit kazuistiku z naší kliniky a seznámit odbornou veřejnost s diagnostikou FUO. Prezentované kazuistiky ukazují, že u těchto případů je zcela zásadní širší diferenciálně diagnostické uvažování, kvalitní mezioborová spolupráce, rychlý a extenzivní diagnostický proces, který však lze mnohdy zvládnout ambulantně a bez nutnosti hospitalizace pacienta.

Kazuistika 1

65letý muž byl odeslán na ambulanci naší kliniky k vyšetření pro protražovaný febrilní stav doprovázený elevací

zánětlivých parametrů. Pacient byl dlouhodobě léčen pro arteriální hypertenzi, dyslipidemii, hyperurikemii a chronicky užíval perindopril, atorvastatin a alopurinol. Nemocný byl v dispenzární péči urologa pro mikroskopickou hematurii bez jasné příčiny. Pacient udával, že zhruba 6 týdnů před rozvojem obtíží prodělal dentální zákrok (endodontické ošetření a extrakce stoličky), avšak negoval jiné klinicky či epidemiologicky významné rizikové faktory.

Obtíže nemocného začaly přibližně 5 týdnů před vyšetřením na naší klinice. V úvodu obtíží si stěžoval na pravostranné hemikranie, bolesti udával zejména v pravé temporální a retroaurikulární oblasti. Pro tyto symptomy byl vyšetřen neurologem s fyziologickým klinickým nálezem, pouze na doplněném CT mozku bylo vyjádřeno podezření na incipientní normotenzní hydrocefalus.

Přibližně za 1–2 týdny se k bolestem hlavy přidaly subfebrilie až febrilie, nejvyšší teploty pacient míval ve večerních hodinách (až 38,4 °C). Pacient si dále stěžoval na rýmu, kašel a bolesti pravého ušního boltce, proto byl vyšetřen praktickým lékařem, který zahájil antibiotickou terapii klaritromycinem v dávce 500 mg po 12 hod. pro suspektní akutní respirační infekci. Vzhledem k neustupujícím otalgickým byl pacient vyšetřen na ORL ambulanci, kde bylo vyjádřeno podezření na pravostrannou externí otitidu a do terapie byla přidána lokální antibiotika. Na antibiotické terapii, kterou pacient užíval 7 dnů, nedošlo ke zlepšení stavu a den po jejím dokončení se u pacienta v nočních hodinách objevila pravděpodobně nesouvisející ataka bolestí na hrudi, proto byl vyšetřen na interní ambulanci. Základní vyšetření vyloučila akutní koronární syndrom i plicní embolii, dle internistů byly bolesti na hrudi nejspíše muskuloskeletálního původu. Avšak vzhledem k prokázané elevaci CRP (143 mg/l) a neustupujícím horečkám byl odeslán k hospitalizaci na naši kliniku.

Za krátkodobé hospitalizace si však pacient na žádné obtíže nestěžoval, po celou dobu byl zcela afebrilní, antibiotická terapie nebyla indikována, a proto byl pacient propuštěn do ambulantní péče.

Krátce po dimisi, již 3. den, se znovu objevily subfebrilní teploty, proto byl pacient přijat k podrobnější diagnostické hospitalizaci. Při vyšetření na naší ambulanci nemocný negoval respirační, dysurické či dyspeptické symptomy, avšak nově připouštěl bolestivost a otok v místě průběhu pravé spánkové tepny. Při fyzikálním vyšetření byl pacient afebrilní, normotenzní, eupnoický, plně orientovaný, hydratovaný, neurologicky bez lateralizace či známek meningeálního dráždění, měl bolestivou a zduřelou a. temporalis vpravo. Ostatní fyzikální nález byl v mezích normy. V krevním obraze byla prokázána mírná mikrocytární hypochromní anemie (Hb 133 g/l) a relativní neutrofilie (71 %) při normálním celkovém počtu leukocytů (8,8 tis.). V biochemickém rozboru krve přetrvávala elevace CRP (155,1 mg/l), nízká hodnota prokalcitoninu (0,05 µg/l) a významná elevace ferritinu (3 144,3 µg/l). V moči byla přítomna mikroskopická hematurie. Podrobná mikrobiologická i zobrazovací vyšetření neprokázala infekční fokus.

Na základě klinického nálezu byla pacientovi stanovena pracovní diagnóza pravostranné temporální arteritidy. Při ultrazvukovém vyšetření v cévní ambulanci byla prokázána obliterace lumen a. temporalis l. dx. středně echogenními

tromby (lumen 1,7–2,0 mm). Stav byl konzultován s revmatologem, který doporučil promptní zahájení systémové kortikoterapie a pacienta přebral do péče.

Kazuistika 2

67letá žena byla odeslána na naši kliniku ke konziliárnímu vyšetření ze spádového interního oddělení pro protrahovaný febrilní stav s elevací zánětlivých parametrů a anamnézu recentního pobytu v Turecku. Ve své osobní anamnéze pacientka neudávala žádná chronická interní onemocnění či dlouhodobě užívanou medikaci. Z epidemiologicky významných rizikových faktorů připouštěla návrat z 2týdenního turistického pobytu v Turecku asi 3 týdny před rozvojem obtíží, během kterého však byla zcela bez zdravotních obtíží.

Pacientka vyhledala první lékařské ošetření až za 3 týdny od rozvoje horeček. Nejprve byla vyšetřena praktickým lékařem, který empiricky nasadil klaritromycin v dávce 500 mg po 12 hod. a pacientku pozval k provedení základních odběrů s odstupem 3 dnů. Avšak již v těchto vstupních laboratorních odběrech byla prokázána signifikantní anemie (hemoglobin 84 g/l) a elevace CRP (153 mg/l), proto byla pacientka odeslána k diagnostické hospitalizaci na spádové interní oddělení. Během 15denní hospitalizace byla nemocná po celou dobu afebrilní, celkově se cítila dobře a neudávala nové obtíže. Laboratorně přetrvávala elevace CRP (115–153 mg/l) a zvýšená sedimentace erytrocytů (80/120

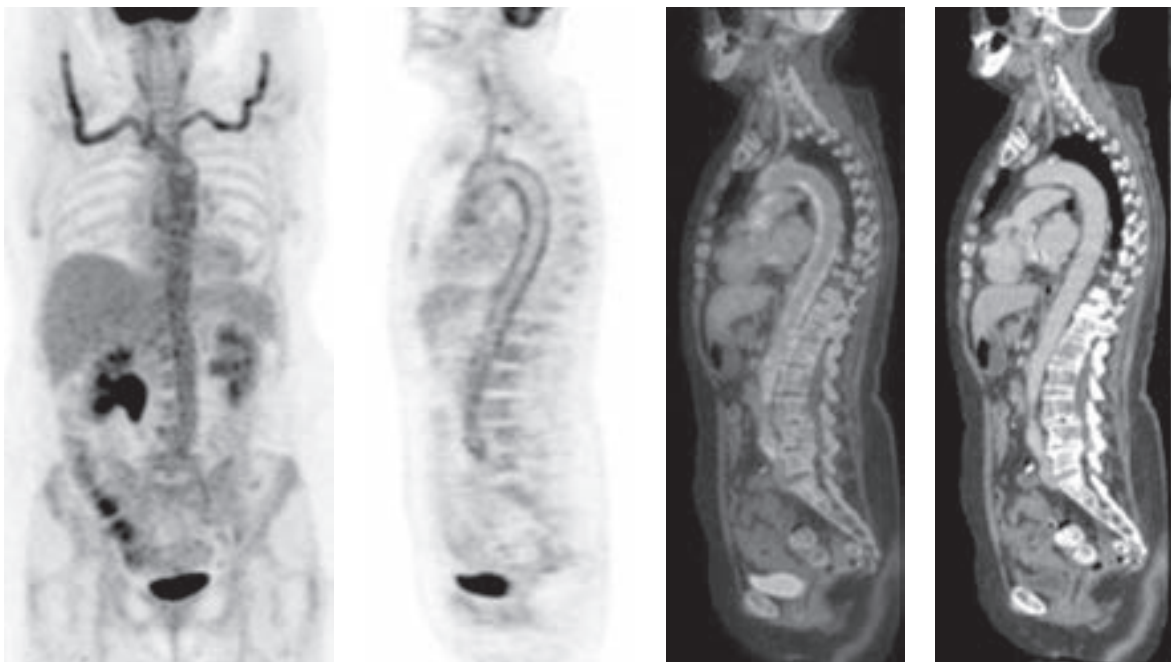
mm/hod.). Za hospitalizace bylo provedeno transtorakální i transezofageální echokardiografické vyšetření, CT hrudníku, břicha a malé pánve, avšak bez významnějších patologických změn (mimo nevýznamných morfologických změn na aortální chlopni, cholecystitidy a hypotonie pravé ledvinové pánvičky). Opakovaně byly odebrány hemokultury, avšak s negativním výsledkem. Sérologie virových hepatitid a vyšetření onkomarkerů byla rovněž nevytěžná. Vzhledem k elevaci zánětlivých parametrů a nálezů cholecystitidy bylo vyjádřeno podezření na cholangiogenní infekci a byla zahájena antibiotická terapie cefotaximem a metronidazolem. Avšak i přes zavedenou terapii obtíže přetrvávaly a rovněž hodnoty inflamatorních parametrů neklesly (CRP 115 mg/l). Proto byla pacientka odeslána ke konziliárnímu vyšetření na naši ambulanci.

V době vyšetření na naši klinice pacientka udávala již asi 6 týdnů trvající horečky (nejvyšší teplota byla 38,3 °C) s teplotními maximy ve večerních hodinách, dále si stěžovala na noční poty a pocit zvýšené únavy až vyčerpanosti. Bolesti či jiné lokalizující symptomy neuváděla a na cílený dotaz nemocná popírala dušnost, respirační, dyspeptické či dysurické symptomy, bolesti hlavy, břicha nebo zad, bolesti či otoky kloubů, bolesti svalů a kožní projevy.

Při fyzikálním vyšetření byla pacientka afebrilní a kardiopulmonálně stabilní. V pravé axile byla hmatná drobná lymfatická uzlina (do 1 cm), okraj jater přesahoval žeberní oblouk přibližně o 1–2 cm, avšak splenomegalie nebyla přítomna. Při poslechu srdce byl zachycen systolický šelest

Obrázek 1

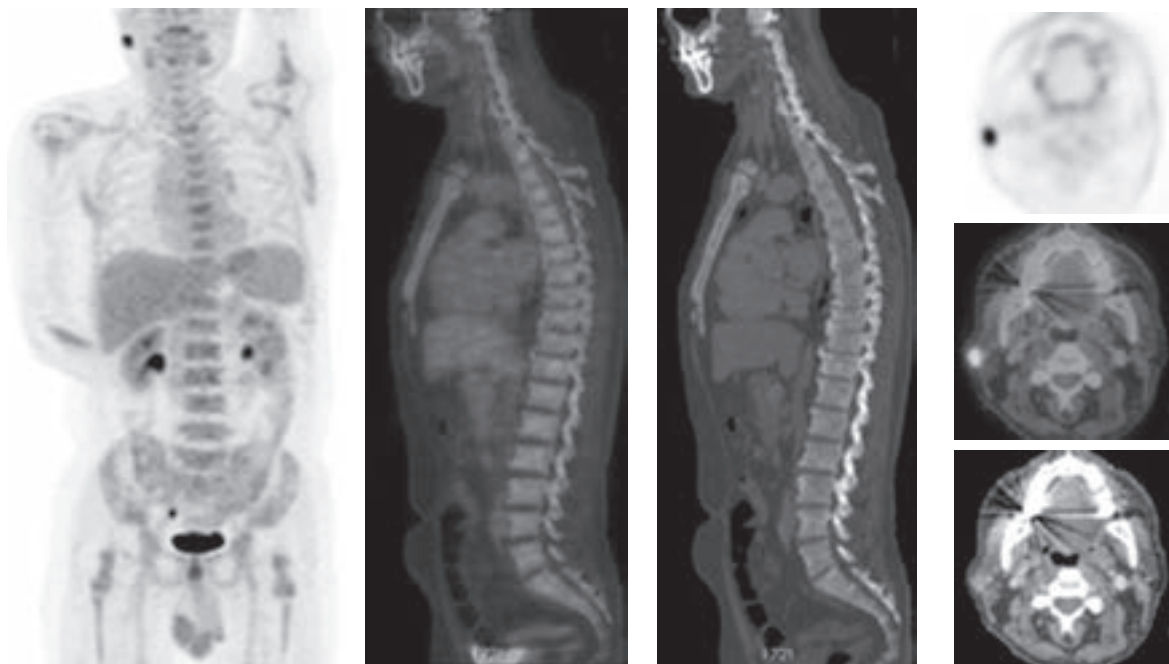
PET/CT s ¹⁸F-FDG: Typický obraz vaskulitidy tepen velkého kalibru, s vysokou akumulací FDG ve stěně postižených tepen



(Vlevo – MIP obraz PET vyšetření. Následují v pořadí: sagitální řezy průběhem aorty v samotném PET obrazu; ve fúzovaném obrazu PET/CT obrazu a v samotném CT obrazu.)

Obrázek 2

PET/CT s ^{18}F -FDG: Typický obraz reaktivní aktivace kostní dřeně, s difúzně zvýšenou akumulací FDG v axiálním i apendikulárním skeletu (vyskytuje se u febrilních stavů, anemie, parainfekčně apod.) – v diferenciální diagnostice musí být v kontextu vyšetřované indikace zvažována i možná difúzní maligní infiltrace. Vedlejší nález: benigní ale metabolicky vysoce aktivní Warthinův tumor či pleomorfni adenom pravé glandula parotis.



Vlevo – MIP obraz PET vyšetření

Uprostřed – sagitální řezy páteří ve fúzovaném obrazu PET/CT a v samotném CT obrazu

Vpravo – pod sebou: axiální řezy hlavou ve výši benigní léze gl. parotis l. dx. – nahoře: samotný PET obraz; uprostřed: fúzovaný obraz PET/CT; dole: samotný CT obraz

nad aortální chlopní. Vzhledem k celkově dobrému stavu bylo přistoupeno k dalšímu vyšetření v ambulantním režimu. Antibiotická terapie byla ukončena i s ohledem na její minimální efekt a opakovaně prokázané nízké hodnoty prokalcitoninu (méně jak $0,05 \mu\text{g/l}$). Na naší klinice byla doplněna podrobnější hematologická, biochemická a imunologická vyšetření. Dále byla doplněna sérologie zoonóz a některých dalších méně běžných mikrobiálních agens, avšak bez průkazu recentní či probíhající infekce. V imunologickém rozboru byla zachycena vysoká hladina cirkulujících imunokomplexů, avšak panel autoprotilátek byl negativní. Metabolismus železa odpovídal typickým změnám při chronickém zánětu (ferritin $705,7 \mu\text{g/l}$). Ke stanovení diagnózy vedlo statimově zajištěné PET/CT vyšetření, které prokázalo zvýšenou akumulaci ^{18}F FDG v zesílené stěně aorty a jejích hlavních větví (bilaterálně v a. carotis communis, a. subclavia, a. axilaris, a. brachialis, aa. iliaceae) (obrázek 1). Pacientka byla předána s diagnózou vaskulitida velkých tepen do péče revmatologa.

Kazuistika 3

56letý muž byl odeslán k vyšetření pro 4 měsíce trvající recidivující febrilní stavy s elevací zánětlivých parametrů.

Z interních komorbidit pacient udával pouze arteriální hypertenzi, avšak neužíval žádné léky a nebyl si vědom alergií. Z epidemiologicky významných rizik pacient připouštěl, že doma chová potkany, v minulosti asi před 3 lety turisticky pobýval v Thajsku. Pracoval jako strojník u bagru, a přestože v poslední době nebyl na rizikových stavbách, asi před 9 měsíci pracoval na stavbě čistírky odpadních vod.

Pacient si stěžoval na každodenní febrilní špičky, přičemž k vzestupu tělesné teploty obvykle docházelo v poledních hodinách (až $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) a večer býval již afebrilní. Epizody horečky byly doprovázeny bolestmi hlavy, svalů, kloubů, nespecifickým pocitem bolesti „kůže“, výraznou únavou, palpitacemi a přechodným pocitem dušnosti. Tyto obtíže však obvykle vymizely spolu s ústupem febrilní špičky. Nemocný si dále stěžoval na zvýšené pocení v denních hodinách, avšak noční poty zcela negoval, rovněž tak neudával třesavky či zimnice. Po koupání v teplé vodě opakovaně pozoroval výsev nesvědlivých splývavých makulopapul až vezikul v retroaurikulární oblasti, na tvářích a na bradě.

Vzhledem k výše uvedeným protrahovaným obtížím byl pacient přijat k diagnostické hospitalizaci na naši kliniku. V průběhu 3denní hospitalizace však byl pacient bez febrilních špiček či nových symptomů. Ve vstupním laboratorním nálezu byla zachycena zvýšená sedimentace erytrocytů (90

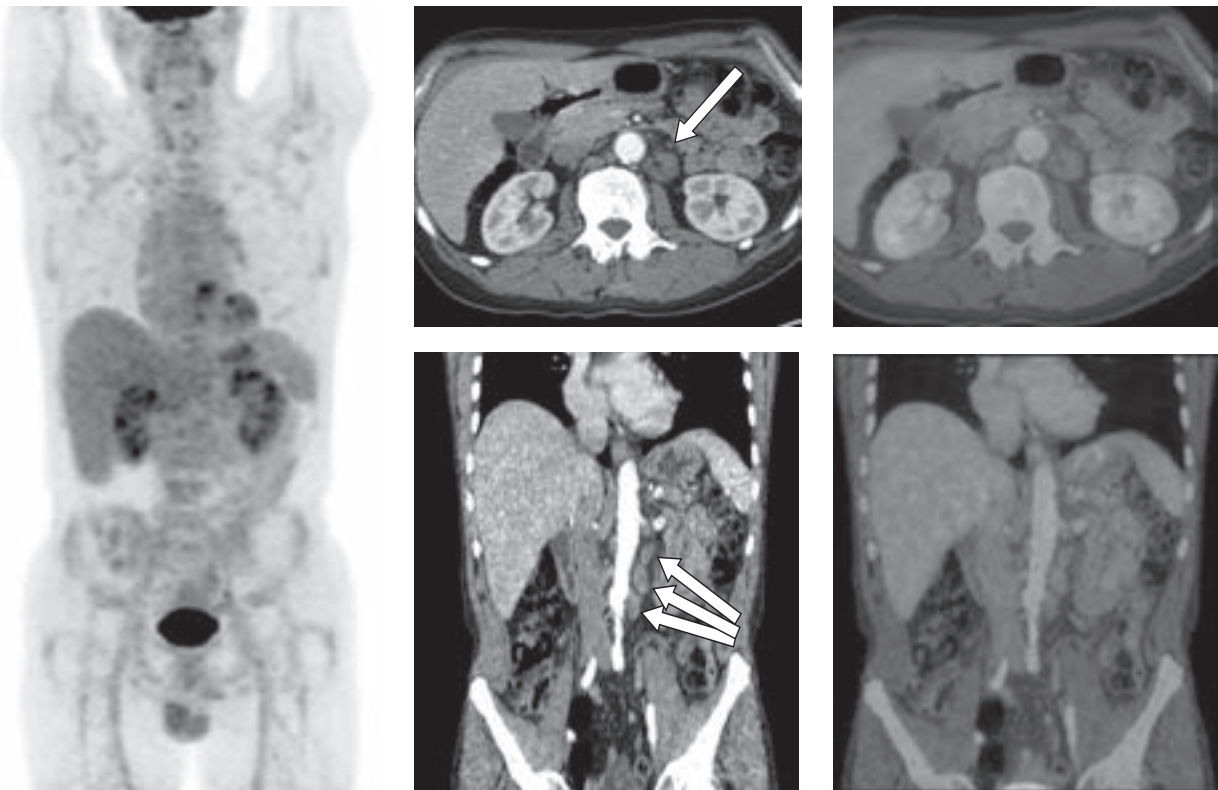
mm/hod.), elevace CRP (103,8 mg/l), anemie chronických chorob (Hb 121 g/l, ferritin 911 µg/l) a mírně zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy (4,2 µkat/l). Byly odebrány 3 páry hemokultur, avšak s negativním výsledkem. Základní zobrazovací vyšetření (RTG S+P, UZ břicha, transezofageální echokardiografie) neobjasnily etiologii obtíží. Vzhledem k rizikové epidemiologické anamnéze byla doplněna sérologická vyšetření zoonotických a atypických infekcí, avšak všechna vyšetření byla rovněž nevytěžná, obdobně jako rozsáhlá imunologická vyšetření. V průběhu hospitalizace došlo i k významnému poklesu CRP (25,2 mg/l), prokalcitonin byl rovněž nízký (0,03 µg/l), proto byl pacient předán do ambulantní péče.

Přestože za hospitalizace došlo přechodně ke zlepšení stavu a nemocný se celkově cítil dobře, za 2 týdny pacient při ambulantní kontrole udával recidivu febrilií, progresivní zhoršení únavy, nově se objevily i noční poty, nechutenství a progredující váhový úbytek (6 kg v posledních 3 týdnech).

V laboratorních odběrech došlo k progresi anemie (Hb 97 g/l) a opětovnému vzestupu CRP (77,6 g/l). V diferenciálním rozpočtu leukocytů bylo nově zachyceno vyplavování prekurzorových forem leukocytů a blastů (2–3 % z celkového počtu leukocytů), proto byl vzorek periferní krve odeslán k vyšetření průtokovou cytometrií, která však nezachytila maligní buňky. Po dohodě s hematologem byla provedena trepanobiopsie s nálezem výrazně hypocelulární kostní dřevě při zvýšené fibrotizaci s reaktivní lymfocytární celulizací, polyklonálními plazmocyty a s patologickými (avšak neshlukujícími se) mastocyty. Zároveň bylo provedeno PET/CT vyšetření trupu, které prokázalo difúzní akumulaci radiofarmaka v celém axiálním i apendikulárním skeletu jako projev aktivace kostní dřevě při systémovém onemocnění bez zjevných zánětlivých fokusů či jiných ¹⁸F-DG-avidních ložisek (obrázek 2). Vzhledem k výše uvedeným nálezům byl pacient předán s diagnózou systémová mastocytóza do péče hematologů.

Obrázek 3

PET/CT s ¹⁸F-FDG: Zvětšené ale málo FDG-avidní uzliny retroperitonea, zejména paraaortálně vlevo. Akumulace FDG v uzlinách nepřesahuje akumulaci FDG v ostatních měkkých tkáních trupu, ani metabolickou aktivitou v parenchymu jater, která je všeobecně považována za referenční tkáň pro hodnocení patologie v PET obraze. Nález vylučuje agresivní typ lymfoproliferativního onemocnění, kde akumulace FDG v postižených uzlinách či tkáních převyšuje fyziologickou aktivitu jater několikanásobně. Může však odpovídat indolentnímu typu lymfomu, s nízkou proliferativní aktivitou v infiltrovaných uzlinách.



(Vlevo – MIP obraz PET vyšetření. Vpravo v horním řádku: axiální řezy břichem ve výši obratle L2 v samotném CT obraze a ve fúzovaném obraze PET/CT. Vpravo v dolním řádku: koronární řezy břichem v úrovni retroperitonea v samotném CT obraze a ve fúzovaném obraze PET/CT.

Kazuistika 4

59letý pacient byl odeslán k vyšetření z interní ambulance pro asi tři měsíce trvající subfebrilie až febrilie nejasné příčiny. Pacient byl v minulosti léčen pro arteriální hypertenzi ramipilem a byl sledován pro CHOPN 1. stadia. Jiná významná chronická onemocnění neudával, chronickou medikaci neužíval a zcela negoval možná epidemiologicky významná rizika.

Nemocný udával, že přibližně již 2 měsíce míval pravidelně ve večerních hodinách epizody horeček s maximem až kolem 39,5 °C, stěžoval si na přidružené zimnice a v noci se intenzivně potil. Pacient negoval bolesti či jiné klinické obtíže, popíral váhový úbytek, lymfadenopatii či kožní projevy, pouze připouštěl intermitentní pruritus.

Nemocný byl v úvodu obtíží vyšetřen u svého praktického lékaře, laboratorně byla zjištěna pouze mírná hyposideremie, proto byla zahájena suplementace železem, avšak bez dalšího podrobnějšího vyšetření. Ostatní laboratorní nálezy byly dle slov pacienta v normě.

Na naši kliniku byl pacient odeslán pro přetrvávající klinické obtíže. Při vyšetření byl pacient afebrilní, bez celkové alterace, lymfadenopatie nebo jiných známek aktivace lymfotikulárního systému. V základních laboratorních nálezech byla zachycena mírná hypochromní anemie (Hb 121 g/l, MCH 27 pg), počet leukocytů i jejich diferenciální rozpočet odpovídal fyziologickým hodnotám, avšak byla prokázána zvýšená hodnota sedimentace erytrocytů (70/95 mm/hod.), významná elevace CRP (129,3 mg/l) a hraniční hodnota beta-2-mikroglobulinu (3,12 mg/l). Sérová aktivita jaterních aminotransferáz i laktátdehydrogenázy byla ve fyziologickém rozmezí. Základní radiologická vyšetření (RTG S+P, UZ krku a břicha) neprokázala infekční fokus či jiný patologický proces.

Po doplnění CT vyšetření trupu byla popsána retroperitoneální lymfadenopatie v paraaortální (13 × 20 mm) a v retrokrurální oblasti (8 × 14 mm). PET/CT s ¹⁸FDG popisuje níže avidní lymfadenopatii v retroperitoneu, diferenciálně diagnosticky zvažován low-grade lymfom či reaktivní lymfadenopatie, avšak nález neměl charakter agresivního lymfoproliferativního onemocnění (obrázek 3). Pomocí CT navigované biopsie byl odebrán vzorek z paraaortální uzliny vlevo, avšak výsledek histopatologického vyšetření byl nedignostický. Hematologem byla provedena trepanobiopsie kostní dřeně, která popisuje výraznou nepravidelnou infiltraci při blíže neurčeném B-lymfomu nižšího stupně malignity. Dle imunohistochemického vyšetření byl zvažován lymfom z marginální zóny či CD10-folikulární lymfom. Vedlejším nálezem byl záchyt monoklonální gamapatie IgG kappa s nízkou hladinou paraproteinu. Pacient byl proto předán k další péči pro lymfoproliferativní onemocnění na spádové hemato-onkologické oddělení.

Kazuistika 5

29letá pacientka byla odeslána na naši kliniku ze spádového interního oddělení pro 2 týdny trvající horečky, výsev generalizovaného makulopapulózního exantému a dyspeptické obtíže. Pacientka udávala, že pracuje jako veterinářka a je v pravidelném kontaktu s drobnými zvířaty. Nemocná byla sledována pro bipolární afektivní poruchu a byla léč-

Obrázek 4

Generalizovaný sytý splývavý středněskvrnitý makulopapulózní exantém u pacientky s DRESS syndromem po lamotriginu



na trazadonem a lamotriginem. Jiná chronická onemocnění či dlouhodobou farmakoterapii pacientka negovala.

Asi 14 dnů před přijetím na lůžko došlo k výsevu svědivého makulopapulózního exantému, přičemž první projevy pozorovala v obličeji, následně se rozšířil na trup a proximální části horních i dolních končetin. Pacientka vzhledem k pruritu užila jednorázově prednison v dávce 20 mg, po kterém došlo k ústupu svědění kůže, avšak rozvinuly se horečky s teplotou do 38,5 °C a intenzivní kolikovitě bolesti břicha doprovázené nauzeou a průjmem.

Pro zhoršující se obtíže byla nemocná vyšetřena na spádovém interním oddělení a následně pro exantémové a průjmové horečnaté onemocnění odeslána na naši kliniku. Při přijetí byla pacientka febrilní (T 38,2 °C), plně při vědomí, kardiopulmonálně kompenzovaná, eupnoická, dobře hydratovaná, na kůži byl patrný generalizovaný sytý středněskvrnitý makulopapulózní exantém bez slizničního postižení (obrázek 4), při vyšetření byla dále popsána krční lymfadenopatie, avšak ostatní klinický nález byl fyziologický.

Ve vstupních hematologických nálezech byl fyziologický počet leukocytů (7,2 tis.), avšak v diferenciálním rozpočtu byly přítomny nejen neutrofilní segmenty (45 %) a lymfocyty (12 %), ale i tyče (29 %), atypické lymfocyty (3 %), reaktivní lymfocyty (3 %) a lymfomonocyty (1 %). Absolutní i relativní počet monocytů a eozinofilů byl v mezích normy. Z ostatních patologických laboratorních nálezů byla zachycena elevace CRP (107,7 mg/l) a známky hepatocelulární léze (AST 1,71 a ALT 4,12 μ kat/l).

Při přijetí byl zahájen diferenciálně diagnostický vyšetřovací postup s cílem vyloučit běžně se vyskytující exantémová či průjmová infekční onemocnění, zoonózy nebo infekci vybranými původci syndromu infekční mononukleózy. S ohledem na vstupně zvýšenou hodnotu CRP (174,8 mg/l) a posun doleva v diferenciálním rozpočtu leukocytů byly odebrány i hemokultury a provedena kultivační vyšetření (moč, výtěr z rekta). Po dohodě s psychiatrickým konziliá-

řem byla do vyloučení etiologie stavu přechodně ukončena chronická terapie trazadonem a lamotriginem.

V průběhu hospitalizace se klinický stav nemocné zhoršil, přetrvávaly febrilie, intenzivní kolikovitě bolesti břicha, pacientka měla frekventní vodnaté stolice (až 30/den), avšak bez příměsi krve či hleny a zhoršil se i kožní nález. V laboratorních nálezech došlo k progresi leukocytózy (20 tis., z toho neutrofilní segmenty tvořily 18 %, tyče 38 %, lymfocyty 16 %, reaktivní lymfocyty 6 %, lymfomonocyty 4 %, monocyty 4 %, metamyelocyty 2 %, eozinofily 10 %, eozinofilní tyče 1 % a plazmatické buňky 1 %) a došlo k vzestupu CRP (174,8 mg/l). Vzhledem k těmto okolnostem a dosud nevýtěžnému mikrobiologickému nálezu bylo nutné rozšířit diferenciální diagnostiku i o neinfekční onemocnění.

Za rizikové bylo považováno zejména chronické užívání psychofarmak a po cíleném dotazu pacientka připustila, že k jejich nasazení došlo asi před 3 měsíci. Podezření na možný polékový původ obtíží potvrdila i nově se rozvíjející eozinofilie a nález kazuistických sdělení o tzv. lamotrigin-hypersenzitivním syndromu, který náleží mezi DRESS syndromy (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a mezi jehož typické projevy mimo výsevu exantému patří i horečka, lymfadenopatie, projevy hepatitidy nebo kolitidy. Diagnóza byla potvrzena skórovacím systémem RegiSCAR DRESS (7 bodů).

Proto jsme u nemocné zahájily systémovou terapii kortikoidy a antihistaminiky s velmi dobrým a promptním klinickým efektem. U nemocné nejprve ustupují horečky, kolitické projevy, zlepšuje se laboratorní nález, avšak k úplné regresi kožních projevů dochází až s odstupem 17 dnů. Pacientka byla dimitována po 15 dnech hospitalizace na pe-

rorální kortikoterapii s postupnou detrakcí, při ambulantní kontrole s odstupem 3 týdnů byla pacientka již zcela bez klinických obtíží. Nežádoucí účinek po užívání lamotriginu byl hlášen SÚKL.

Diskuze

Prezentované kazuistiky dokumentují mimořádně pestrou paletu onemocnění, jež se mohou podílet na etiologii syndromu horečky nejasného původu (FUO). Spektrum možných diagnóz přesahuje hranice jednoho oboru a vyžaduje interdisciplinární přístup k péči o pacienty s tímto syndromem. Pro horečku nejasné etiologie dosud neexistuje osvědčený standardní diagnostický postup a tito pacienti bývají v praxi často odkázáni na zkušenosti a intuici jednotlivých lékařů v rozporu s moderními principy medicíny založené na důkazech [1]. Ačkoliv téma horečky nejasného původu bylo opakovaně zpracováno v přehledových člancích, v posledních desetiletích byly publikovány pouze dvě prospektivní studie, ve kterých byla vyvíjena snaha o vypracování i následnou validaci nákladově efektivního a všeobecně použitelného diagnostického algoritmu [6,9,10].

Základem diagnostiky FUO je snaha o průkaz orgánově specifických projevů s využitím anamnestických údajů, symptomů a odchylek při fyzikálním či laboratorním vyšetření. Jednotlivé nálezy bývají zpravidla nespecifické a obvykle nevedou přímo k diagnóze. Avšak při správné interpretaci mohou tato tzv. „potenciální diagnostická vodítka“ přispět ke zúžení diferenciální diagnózy a pomoci cíleně indikovat paraklinická vyšetření [1].

Prvním a zároveň nejdůležitějším krokem diagnostického postupu je cílený a pečlivý odběr anamnézy a fyzikální vy-

Tabulka 1
Definice horečky nejasného původu

1) Teplota $\geq 38,3$ °C naměřena alespoň 2krát	
2) Trvání onemocnění nejméně 3 týdny (resp. je zaznamenáno několik epizod horečky během doby ≥ 3 týdnů)	
3) Diagnóza není stanovena po odběru anamnézy, fyzikálním vyšetření a provedení následujících laboratorních a zobrazovacích vyšetření:	<ul style="list-style-type: none"> • Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů • Sedimentace erytrocytů nebo C-reaktivní protein (CRP) • Iontogram • Kreatinin • Jaterní aminotransferázy (AST, ALT) • Alkalická fosfatáza (ALP) • Laktátdehydrogenáza (LDH) • Kreatinkináza (CK) • Ferritin • Celková bílkovina • Elektroforéza bílkovin séra • Moč chemicky a kultivačně • Hemokultivace (nejméně 3 páry hemokultur) • Antinukleární protilátky (ANA) • Revmatoidní faktor (RF) • IGRA nebo kožní tuberkulinový test • Rentgenový snímek hrudníku • Ultrazvukové vyšetření břicha

šetření, které je často zapotřebí provést i opakovaně. V praxi bývají často nevhodně jako „horečka nejasného původu“ označována akutní krátce trvající febrilní onemocnění, u nichž nejsou vyjádřeny orgánově specifické příznaky. K objasnění řady těchto stavů však obvykle postačí krátkodobá hospitalizace či podrobnější ambulantní vyšetření, zatímco pojem „horečka nejasného původu“ by měl být používán pouze v případech splňujících stanovená kritéria (tab. 1).

Definované kritérium dosažené tělesné teploty (38,3 °C) bylo stanoveno za účelem vyloučení jedinců s habituálně zvýšenou teplotou tělesného jádra a vlivu diurnálního kolísání tělesné teploty. Doba trvání nad 3 týdny vylučuje většinu virových onemocnění se spontánním ústupem, neboť u některých běžných virových infekcí může být febrilní stav protrahovaný. Třetím nezbytným kritériem byla v původní definici Petersdorfa a Beesona doba vyšetřování za hospitalizace po dobu nejméně 7 dní, což mělo eliminovat stavy, jejichž příčinu se zpravidla podaří odhalit rychleji s pomocí rutinně dostupných laboratorních či zobrazovacích vyšetření [4]. Aktuální definice však již reflektuje skutečnost, že v současné době se dostupnost i rychlost provedení řady paraklinických vyšetření výrazně zvýšila, a většinu z nich je možné provádět i ambulantně [11].

Infekční onemocnění představovala v minulosti nejvýznamnější příčinu syndromu horečky nejasného původu. V současné době bychom v etiologii FUO měli zvažovat infekce, jejichž diagnostika je technicky náročná, anebo jsou vyvolaná agens nereagujícími na empirickou antiinfekční léčbu. Patří sem především infekční endokarditida, okultní hnisavé procesy (abscesy, osteomyelitida, odontogenní záněty, komplikované infekce močových cest, chronická prostatitida) či infekce vyvolané vybranými viry (HIV, EBV, CMV) nebo intracelulárními agens (např. rickettsií, brucelóza, tularemie, ehrlichioza, Q horečka) [2,9,12]. Nejčastější příčinu FUO v současné době představují neinfekční zánětlivá onemocnění, zejména u mladších pacientů je nutno pomýšlet na Stillovu chorobu v dospělosti a u starších jedinců na obrovskobuněčnou (temporální) arteritidu [13]. Mezi další onemocnění, která mohou být diagnostikována ve všech věkových kategoriích, patří systémové vaskulitidy či sarkoidóza. Jako vleklé subfebrilie až horečky se klasicky manifestují nonhodgkinské lymfomy, avšak podobně se mohou chovat i jiná hemato-onkologická onemocnění. Ze solidních nádorů je nutno pomýšlet především na karcinom ledviny či hepatocelulární karcinom, avšak nadprodukce cytokinů a následná horečka může být doprovodným projevem téměř jakéhokoliv pokročilého nádorového onemocnění [14–16]. Důležitým krokem v diagnostickém algoritmu horečky nejasného původu by měla být snaha o přechodné vysazení, či alespoň náhradu chronicky užívané medikace k vyloučení polékové horečky.

Pro stanovení diagnózy FUO je zásadní především pravidelné monitorování tělesné teploty. Samotná periodicita horečky a sledování teplotních křivek však v současné době ustupují na významu, jelikož přirozený průběh horečky bývá často zkreslen antipyretiky či antiinfekční léčbou. Zvýšení tělesné teploty významně zvyšuje metabolické nároky celého organismu, s čímž obvykle koreluje zvýšení srdečního výdeje a zejména tepové frekvence. Nicméně ke vzestupu tepové frekvence nemusí docházet (tzv. „relativní bradykar-

die“) při některých infekcích (např. břišní tyfus, Q horečka, leptospiróza, ehrlichioza), polékových reakcích či vybraných lymfoproliferativních onemocněních [13]. Při fyzikálním vyšetření by pozornost měla být věnována zejména vyšetření kůže, kloubů, lymfatických uzlin, jater a sleziny, přičemž vyšetření by se mělo provádět opakovaně k posouzení vývoje jednotlivých nálezů [7,14,17]. Z kožních projevů infekčních onemocnění největší diagnostický přínos mají embolizační či imunopatologické projevy při infekční endokarditidě (Oslerovy uzly, Janewayovy léze, třískovité hemoragie) nebo polymorfní exantémy doprovázející vybraná infekční i neinfekční systémová onemocnění. Specifické kožní projevy má například Stillova choroba v dospělosti, systémový lupus erythematosus či vaskulitidy [18]. Generalizovaný morbiliformní exantém může být přítomen u systémových polékových reakcí. Svědění kůže, nepřiměřené hypersenzitivní reakce (po poštipání hmyzem, kontaktu s vodou či termickém dráždění) nebo vaskulitické projevy mohou doprovázet vybraná hemato-onkologická onemocnění (zejména *polycythemia vera* či systémová mastocytóza) [19]. Postižení kloubů je charakteristickým znakem revmatologických onemocnění. Na rozdíl od degenerativních kloubních onemocnění zhoršení symptomů typicky nastává při inaktivitě, zejména v časných ranních hodinách. Distribuce postižení je zpravidla bilaterální a symetrická. Na rozdíl od nespecifických „chřipkových“ artralgií, které postihují zejména axiální skelet či velké nosné klouby a odeznívají souběžně s ústupem horečky, při systémových chorobách pojiva bývá častější postižení malých kloubů, jež trvá nejméně 6 týdnů a má tendenci k postupnému zhoršování [20]. Nález lokalizované lymfadenopatie by měl být následován pátráním po zánětlivém procesu či tumorózním procesu v drénované oblasti dané uzliny. Generalizovaná lymfadenopatie by měla budit podezření na hemato-onkologické onemocnění, infekci HIV, syndrom infekční mononukleózy či polékovou horečku. Podobnou diferenciální diagnózu má i nález splenomegalie v kontextu febrilního onemocnění, avšak vzhledem k imunologické funkci sleziny je vždy nutno pomýšlet na infekční endokarditidu, případně i na jiné infekce spojené s trvalou či tranzitní bakteriemií.

Mezi nezbytná hematologická vyšetření u všech febrilních stavů patří stanovení parametrů krevního obrazu, přičemž vysoký přínos má stanovení nejen kvantitativních, ale i kvalitativních odchylek, zejména v bílé krevní řadě, tj. vyšetření diferenciálního rozpočtu leukocytů. Reaktivní neutrofilní leukocytóza bývá klasicky asociována s bakteriálními infekcemi, avšak vyskytuje se také u řady revmatologických onemocnění (zejména Stillova choroba v dospělosti), polékových horeček či může být pouhým důsledkem zvýšených hladin stresových hormonů [21]. Naopak i závažná bakteriální infekce může být spojena s neutropenií. Neutropenií, lymfopenií a trombocytopenií v různých kombinacích vídáme u infekcí způsobených viry (zejména HIV) či intracelulárními bakteriemi (např. erlichioza, rickettsií). Z neinfekčních příčin je nutno pomýšlet především na hemato-onkologická onemocnění, systémový lupus či polékové reakce. Lymfocytóza s nálezem velkých atypických lymfocytů je charakteristická pro syndrom infekční mononukleózy (EBV, CMV, HIV, toxoplazmóza), avšak může být

přítomna i u neinfekčních stavů (polékové reakce, lymfomy) [1,22].

Vyšetření hladin zánětlivých ukazatelů neslouží k odhalení etiologie febrilního stavu, ale je nápomocné především k posouzení závažnosti onemocnění a stratifikaci pacientů. Zásadní je především sledování dynamiky a vývoje těchto markerů v čase či v souvislosti s provokujícími faktory. Nejčastěji používaným markerem akutního zánětu je C-reaktivní protein. Jeho specifická pro odlišení bakteriální infekce bývá v běžné klinické praxi často nadhodnocována, což může významně přispět k nadužívání antibiotik a ke zvýšení výskytu multirezistentních patogenů. Významná elevace CRP (> 50–100 mg/l) může doprovázet i řadu závažnějších virových nákaz, jak jsme se měli možnost opakovaně přesvědčit během pandemie covid-19 [23]. Naopak u některých lokalizovaných bakteriálních infekcí či infekcí vyvolaných intracelulárními agens nemusí být významnější elevace CRP prokázána. Stanovení sedimentace erytrocytů (FW) má význam v diagnostice subakutních či chronických zánětlivých stavů. Vzhledem k tomu, že většinu závažných infekcí se v současné době podaří diagnostikovat již v relativně časných stádiích, vysoké hodnoty FW (> 100 mm/hodinu) bývají spíše známkou revmatologických, hemato-onkologických či nádorových onemocnění [24].

Z biochemických vyšetření jsou přínosná zejména stanovení plazmatické aktivity laktátdehydrogenázy (LDH), hladin beta-2-mikroglobulinu (B2M), ferritinu, vybraných autoprotilátek a elektroforéza bílkovin krevního séra. LDH je vysoce senzitivní, avšak nespecifický marker buněčného rozpadu. Ke zvýšení plazmatické aktivity LDH dochází mimo jiné při hemato-onkologických onemocněních (zejm. u lymfomů) či solidních nádorech. B2M je využíván zejména v diagnostice či při sledování aktivity lymfoproliferativních onemocnění (mnohočetný myelom, NHL, CLL). Ačkoliv je tato molekula nejvíce zastoupená na povrchu lymfocytů, je přítomná na povrchu všech jaderných buněk. Zvýšení sérové koncentrace B2M následkem jeho nadprodukce tak může doprovázet i řadu zánětlivých procesů včetně infekcí (zejména HIV, CMV, HBV) či neinfekčních zánětlivých onemocnění (např. idiopatické střevní záněty, sarkoidóza, SLE) [25]. Ke kumulaci B2M v organismu dochází při renální insuficienci. Hyperferritemie doprovází chronické i akutní zánětlivé stavy či malignity, včetně Stillovy choroby v dospělosti, lymfomů, mnohočetného myelomu a karcinomů. Dále však bývá přítomna i u vybraných metabolických či interních onemocnění (ethylismus, jaterní onemocnění, hemochromatóza, Gaucherova choroba, hyperthyreóza apod.) [26]. Z infekčních onemocnění dochází k elevaci ferritinu, např. u mimoplicní tuberkulózy, vybraných virových nákaz (HIV, EBV, CMV) nebo ehrlichiozy [1]. Pozitivita jednotlivých autoprotilátek včetně antinukleárních (ANA), proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA) či revmatoidního faktoru nemusí být vždy diagnosticky přínosná, jelikož se může vyskytovat i u zcela zdravých osob [27]. V korelaci s odpovídajícími klinickými projevy však může svědčit pro vybraná revmatická onemocnění (např. SLE, RA, dermatomyozitida, sklerodermie). Zvýšení plazmatických hladin reaktantů akutní fáze odpovídá elevaci 1 i 2 frakcí při elektroforéze sérových bílkovin. Pokles albuminu a zvýšení γ -frakce je spojeno s chronický-

mi zánětlivými procesy. Při izolované hypergamaglobulinemii je nutno pomýšlet na chronická jaterní onemocnění či monoklonální gamapatie.

Zobrazovací vyšetření by měla být v diagnostice FUO indikována cíleně, především k potvrzení či vyloučení konkrétních patologií, podezíráných na základě klinických projevů či předchozích laboratorních vyšetření. Prostý skiagram hrudníku a ultrazvuk břicha patří do základního souboru vyšetření, jež je třeba provést k naplnění samotné definice FUO. CT vyšetření je výhodnější zejména v diagnostice okultních abscesů, hluboce uložených zvětšených lymfatických uzlin či drobných plicních patologií (intersticiální onemocnění, menší výpotky, nodulární procesy) [28]. Pro průkaz vertebrogenních zánětlivých procesů (spondylo-discitida, epidurální absces) má nejvyšší senzitivitu magnetická rezonance [29,30]. V odpovídajícím klinickém kontextu lze zvážit také panoramatický snímek ústní dutiny a CT vedlejších nosních dutin.

Velký význam v diagnostice FUO však mají metody nukleární medicíny. Vysoce přínosné a nákladově efektivní vyšetření je kombinace CT a pozitronové emisní tomografie s použitím 18-fluorodeoxyglukózou (¹⁸FDG-PET/CT), jehož význam spočívá především v detekci okultních nádorů, abscesových ložisek, granulomatózních onemocnění a vaskulitidy velkých tepen. Senzitivita této metody v případech FUO se stanovenou diagnózou činila v různých souborech 72 až 98 % [31]. Scintigrafie značenými leukocyty je přínosná při suspekci na bakteriální infekci (při vysokém počtu leukocytů v periferní krvi), avšak v diagnostice FUO má tato metoda pouze okrajový význam [32,33].

Klasická zobrazovací vyšetření i metody nukleární medicíny mohou sloužit mimo jiné k určení míst vhodných k odběru materiálu k histopatologickému vyšetření. Histopatologické vyšetření lymfatické uzliny může být nápomocné v diagnostice primárních lymfoproliferativních onemocnění, infiltrujících karcinomů, zánětlivých infiltrativních procesů (např. amyloidóza, sarkoidóza), vybraných infekcí (např. tularemie, mimoplicní tuberkulóza) a jiných nezařazených onemocnění (např. Kikuchiho choroba, histiocytózy). Biopsie kostní dřenež je přínosná v diagnostice hematologických onemocnění, při podezření na mimoplicní tuberkulózu, viscerální leishmaniózu, Whippleovu nemoc, břišní tyfus, systémovou mastocytózu či Castlemanovu chorobu. U pacientů starších 55 let udávajících bolesti hlavy či poruchy visu je vždy nutno zvážit biopsii spánkové tepny k vyloučení obrovskobuněčné arteritidy [9].

Závěr a doporučení

Horečka nejasného původu představuje vzácný klinický syndrom, pro který je charakteristická diferenciálně-diagnostická náročnost se širokým spektrem možných vyvolávajících příčin. Od doby, kdy byl syndrom FUO poprvé definován, byla již publikována řada dat, která pomohla lépe porozumět měnící se epidemiologii syndromu a roli největších diagnostických metod. Shromažďování těchto dat značně přispívá k usnadnění a systematizaci přístupu k pacientům s horečkou nejasného původu. Při ošetření pacienta s FUO patří mezi nejdůležitější kroky podrobná anamné-

za a důkladné fyzikální vyšetření, které je nutno provést opakovaně. Na klinické vyšetření by mělo navazovat provedení minimálního souboru pomocných vyšetření (tab. 1). Klinická i laboratorní vyšetření by měla sloužit především k odhalení orgánově specifických příznaků (potenciálních diagnostických vodítek), na jejichž základě lze zúžit spektrum zvažovaných diagnóz a precizně indikovat další diagnostické testy, včetně pokročilých zobrazovacích vyšetření. Anatomická a funkční zobrazovací vyšetření mohou sloužit k cíleným odběrům tkání a následné histopatologické vyšetření může v řadě případů stanovit definitivní diagnózu. Zásadní přínos pro diagnostiku nekomplikovanějších případů horečky nejasného původu má vyšetření ¹⁸F-FDG-PET/CT, které se v řadě studií osvědčilo jako vysoce senzitivní a nákladově efektivní metoda, zejména pokud je správně zařazena do diagnostického algoritmu F.U.O. Pokud etiologie zůstává neobjasněná i po provedení všech výše uvedených kroků, je nutno pokračovat v ambulantním sledování pacienta a při přetrvávání či zhoršení obtíží zopakovat celý algoritmus s časovým odstupem.

Literatura

- Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med.* 2015;128(10):1138.e1–1138.e15.
- Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, Bobbaers H. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med.* 2003;163(9):1033–1041.
- Arnou PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet.* 1997;350(9077):575–580.
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 1961;40:1–30.
- Hersch EC, Oh RC. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. *Am Fam Physician.* 2014;90(2):91–96.
- de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore).* 1997;76(6):392–400.
- Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S, Morita H, Ukimura A, Mishima N, Otsuka F, Ohya Y, Nara N, Murakami K, Mashiba K, Akazawa K, Yamamoto K, Senda S, Yamanouchi M, Tazuma S, Hayashi J. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open.* 2013;3(12):e003971.
- Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 2003;163(5):545–551.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, Smilde TJ, Krabbe PFM, Oyen WJG, van der Meer JWM. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(1):26–38.
- Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995–2004. *Nucl Med Commun.* 2006;27(3):205–211.
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1991;11:35–51.
- Wright WF. Fever of Unknown Origin. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 9th ed. Philadelphia, PA, Elsevier; 2020.
- Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21(4):1115–35, x-xi.
- Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci.* 2012;344(4):307–316.
- Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med.* 1984;76(4):597–603.
- Bleeker-Rovers CP; van der Meer JWM. Fever of unknown origin. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J (editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20th ed. New York, McGraw-Hill Education; 2018.
- Zhang J, Chen B, Xu X, Lin Z, Huang B, Song J, Lin G. Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin. *Intern Med.* 2012;51(18):2529–2536.
- Kovačevićová M, Švestková S. Retikulární exantémy – patofyziologie, etiopatogeneze, klasifikace. *Čes-slov Derm.* 2012;87(6):211–219.
- Fogo A, du Vivier A. The cutaneous manifestations of haematological malignancy. *Clin Med (Lond).* 2009;9(4):366–370. doi: 10.7861/clinmedicine.9-4-366. Erratum in: *Clin Med.* 2009;9(5):495.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360–1372.
- Naeim F, Rao PN, Song SX, Phan RT. Chapter 63 – Granulocytic Disorders. In: Naeim F, Rao PN, Song SX, Phan RT (authors). *Atlas of Hematopathology.* 2nd ed. Academic Press/Elsevier; 2018. pp 871–884.
- Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med.* 1986;146(8):1581–1583.
- Trojánek M, Grebenyuk V, Herrmannová K, Nečas T, Gregorová J, Kucbel M, Šín R, Roháčová H, Stejskal F. A novel coronavirus (SARS-CoV-2) and COVID-19. *Cas Lek Cesk.* 2020;159(2):55–66.
- Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikow F, Mazza JJ, Yale SH. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMIJ.* 2016;115(6):317–321.
- Li L, Dong M, Wang XG. The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(4):448–455.
- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):708–722.
- Kamar FB, Hawkins TL. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Induction due to Infection: A Patient with Infective Endocarditis and Chronic Hepatitis C. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016;2016:3585860.
- Dibble EH, Yoo DC, Noto RB. Role of PET/CT in Workup of Fever without a Source. *Radiographics.* 2016;36(4):1166–1177.
- Brannan SO, Cheung D, Murray PI, Dewar C, Guest P. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(12):1595–1596.
- Gaballah M, Goldfisher R, Amodio JB. The Utility of MRI in the Diagnosis of Takayasu Arteritis. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:7976165.
- Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med.* 2018;48(2):100–107.
- Censullo A, Vijayan T. Using Nuclear Medicine Imaging Wisely in Diagnosing Infectious Diseases. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(1):ofx011.
- Lewis SS, Cox GM, Stout JE. Clinical utility of indium 111-labeled white blood cell scintigraphy for evaluation of suspected infection. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(2):ofu089.

Pseudotuberkulóza – kazuistika gastroenteritidy u pětiletého chlapce

P. JEŽEK¹, V. VLASATÁ¹, R. ŠAFRÁNKOVÁ², H. KUBÁTOVÁ³, P. KLIMEŠOVÁ⁴,
K. SCHLOSSEROVÁ⁴, J. KSENIČOVÁ⁴, Z. ILENINOVÁ⁴

¹Oddělení mikrobiologie a parazitologie, Oblastní nemocnice Příbram;

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

³Oddělení pro kontrolu zákazu chemických a biologických zbraní, Státní úřad pro jadernou bezpečnost;

⁴Národní referenční laboratoř pro *E. coli* a shigely, Státní zdravotní ústav, Praha

SOUHRN

Ježek P., Vlasatá V., Šafránková R., Kubátová H., Klimešová P., Schlosserová K., Kseničová J., Ileninová Z.: **Pseudotuberkulóza – kazuistika gastroenteritidy u pětiletého chlapce**

V článku je popsán případ vzácné yersiniové infekce vyvolané druhem *Yersinia pseudotuberculosis* u pětiletého chlapce přijatého k hospitalizaci. Infekce probíhala pod obrazem tzv. syndromu pravého dolního kvadrantu, resp. terminální ileitidy.

Kmen yersinie byl izolován ze stolice a jsou zde uvedeny jeho biochemické vlastnosti. Konfirmaci provedla Národní referenční laboratoř pro *E. coli* a shigely.

Pseudotuberkulóza se v ČR vyskytuje velmi vzácně, a proto si autoři dovoluují na tuto infekci upozornit. Zvětšení mízních uzlin v pravém dolním kvadrantu břicha by mělo vzbudit podezření na toto onemocnění.

Klíčová slova: *Yersinia pseudotuberculosis*, syndrom pravého dolního kvadrantu, terminální ileitida

SUMMARY

Ježek P., Vlasatá V., Šafránková R., Kubátová H., Klimešová P., Schlosserová K., Kseničová J., Ileninová Z.: **Pseudotuberculosis – a case report of gastroenteritis in a five-year-old boy**

The article describes a case of a rare infection caused by *Yersinia pseudotuberculosis* in a five-year-old boy admitted to the hospital. The infection was manifested by the so-called right lower quadrant syndrome, or terminal ileitis.

The *Y. pseudotuberculosis* strain was isolated from the patient's feces and its biochemical properties are reported. Confirmation was performed by the National Reference Laboratory for *E. coli* and *Shigella*.

Since pseudotuberculosis is very rare in the Czech Republic, the authors would like to draw attention to this infection. Enlargement of lymph nodes in the right lower quadrant of the abdomen may suggest the infection caused by *Y. pseudotuberculosis*.

Keywords: *Yersinia pseudotuberculosis*, right lower quadrant syndrome, terminal ileitis

Klin mikrobiol inf lék 2021;27(4):158–162

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

Došlo do redakce: 27. 11. 2021

Schváleno k tisku: 20. 12. 2021

Úvod

Rod *Yersinia* tvoří gramnegativní fakultativně anaerobní drobné tyčky se schopností se množit i při teplotách okolo 0 °C, což je může predisponovat k přežití v chlazených potravinách živočišného nebo i rostlinného původu. Těto jejich vlastnosti se využívá v rutinní diagnostice při tzv. chladové kultivaci vzorků stolice.

Dosud je popsáno 28 druhů yersinií [1], z nichž uznávanými patogeny pro člověka jsou původce moru, *Y. pestis*,

a původci střevního onemocnění yersiniózy, *Y. enterocolitica* a *Y. pseudotuberculosis*. Z nepatogenních druhů stojí za zmínku *Y. aldovae*, která nese druhové jméno po významné české mikrobioložce RNDr. Evě Aldové, CSc.

Yersinióza probíhá obvykle jako gastrointestinální onemocnění s lymfadenitidou mezenterických mízních uzlin. Obvykle je provázena spíše mírnými symptomy a končí samouzdravením. Nicméně zejména u imunokompromitovaných pacientů může mít yersinióza závažný průběh s rozvo-

jem sepse a v některých případech může končit i fatálně. Někdy se infekce vyskytuje též jako polyarthritida, erythema nodosum, uveitis, glomerulonephritis nebo myokarditis, obvykle coby následek prodělané gastroenteritidy [2]. Onemocnění se vyskytuje zejména v mírném pásmu nebo chladnějších oblastech [3], ponejvíce jako typická alimentární nákaza.

Inaparentně infikovaná jatečná zvířata mohou být zdrojem infekce pro člověka, zejména při nedostatečném tepelném opracování masa a masných výrobků, jako je tlačěnka, jitrnice apod. Rezervoárem nákazy mohou být i hlodavci nebo domácí mazlíčci, králíci a některá divoce žijící zvířata. Yersinie jsou také hojně rozšířeny v prostředí a byly popsány i případy přenosu onemocnění kontaminovanou zeleninou [3,4].

Yersinióza způsobená druhem *Y. pseudotuberculosis* je daleko vzácnější než onemocnění vyvolaná *Y. enterocolitica*, bývá však spojena se závažnějším klinickým průběhem [5]. Infekce postihuje především trávicí trakt, kde se přes Peyerovy plaky šíří dále do jater a sleziny cestou mízních uzlin nebo přímo. V ileocekálních mízních uzlinách vzniká hnisavý zánět s tvorbou abscesů, který může vyústit až v perforaci či subakutní obstrukční syndrom nebo intususcepci. Nejčastěji se však infekce *Y. pseudotuberculosis* vyskytuje pod obrazem tzv. syndromu pravého dolního kvadrantu (terminální ileitis) mnohdy simulující apendicitidu, případně jako závažnější septická forma [6,7,8]. Na rozdíl od onemocnění způsobeného *Y. enterocolitica*, které se klinicky projevuje zejména u dětí do 5 let, nejsou infekce *Y. pseudotuberculosis* věkově limitovány [5,9].

V ČR je pseudotuberkulóza, podobně jako jiná infekční onemocnění, hlášena do informačního systému ISIN. Epidemiologická data pseudotuberkulózy jsou však velice chudá, od roku 2018 jsou v ČR ročně zaznamenávány pouze jednotky případů. Podobná situace je ve veterinární medicíně, viz *tabulka 1*.

Kazuistika

Pětiletý chlapec byl v březnu r. 2021 přijat k hospitalizaci na dětské oddělení Oblastní nemocnice v Příbrami pro 3 dny trvající teploty okolo 38 °C, bolesti hlavy a břicha. Zvracení neudává. Stoolice byla řídká, kašovitá s frekvencí

přibližně dvakrát za den. Při vyšetření chirurgem vykazoval bolestivost v oblasti pupku a pravého mezogastria bez známek peritoneálního dráždění.

Na sonografii břicha byl appendix beze změn, ale v pravé polovině břicha byla patrná výrazná lymfadenopatie, na jejímž základě byla doporučena kontrola k vyloučení hematologického onemocnění. Při ultrazvukové kontrole za 4 dny byl nález stacionární, bez zjevné progresy a bez dalších patrných změn. Slezina dítěte vykazovala na CT nadhraniční rozměry.

Z laboratorních hodnot dominovala elevace CRP 60 mg/l, prokalcitonin 0,9 µg/l, zvýšené D dimery-722 µg/l. V krevním obraze byla monocytóza a mírná lymfopenie. Leukocyty byly v normě. Ostatní měřené hodnoty byly rovněž bez klinické významnosti.

Teplota měřená při příjmu byla 38,9 °C.

Na mikrobiologické vyšetření byla odebrána stolice na běžnou kultivaci, cíleně také na *yersinie* a dále výtěr z krku a krev na hemokultivaci.

Pediatr podal chlapci více méně empiricky cefuroxim i. v. Na této terapii došlo k poklesu teplot a bolesti břicha během dvou dnů ustupují. Podobně dochází i k úpravě průjemovité stolice. V kontrolní laboratoři je patrná postupně také normalizace elevovaných markerů s výjimkou stále vyšších hodnot dimerů.

Pátý den byl chlapec propuštěn na p. o. léčbě cefzilem a probiotikách.

Na infektologické kontrole za 5 týdnů stále přetrvávala lymfadenopatie. Oproti sonografii provedené při hospitalizaci byla však již patrná mírná regrese. Velikost sleziny byla již v normě. Laboratorní hodnoty byly rovněž bez zjištění patologických hodnot.

Subjektivně bylo dítě bez potíží, a proto byla doporučena ještě pozvolná rekonvalescence bez další farmakoterapie.

Mikrobiologické vyšetření

Na mikrobiologické vyšetření byl odebrán při příjmu výtěr na standardní kultivaci střevních patogenů, na cílenou kultivaci yersinií, dále výtěr z krku a krev na hemokultivaci.

Ve standardní kultivaci výtěru z rektu nebyl zachycen žádný z běžných patogenů. Výtěr z krku prokázal ojedinělý výskyt zlatého stafylokoka a z hemokultury nebyl vykultivován

Tabulka 1
Počet záchytů *Y. pseudotuberculosis* ve vzorcích vyšetřovaných Státními veterinárními ústavy (SVÚ) – vzorky klinického a sekčního materiálu zvířat

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
SVÚ Praha	4		11	8	6	1	4	2	1	0
SVÚ Jihlava	1	0	1	1	1	1	0	0	2	0
SVÚ Olomouc	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
Celkem	5	8	12	9	7	2	4	4	5	2

* počet záchytů ke dni 30. 6. 2021

žádný mikroorganismus. Při cílené kultivaci stolice byla prokázána *Yersinia pseudotuberculosis* po třech týdnech chladové kultivace v pufrovaném fyziologickém roztoku po vyočkování na CIN agar. Biochemické vlastnosti izolátu byly testovány soupravou Enterotest 24 (Erba Lachema, Brno) a výsledek byl vyhodnocen programem ErbaExpert (Erba Lachema, Brno). Identifikace touto cestou odpovídala pouze zařazení do rodu s tím, že na prvním místě figurovala *Y. pseudotuberculosis* (tabulka 2 a 3). Protože šlo o raritní druh s nepřesvědčivými druhovými biochemickými vlastnostmi, laboratoř zaslala kmen na konfirmaci do Národní referenční laboratoře (NRL) pro *E. coli* a shigely ve Státním zdravotním ústavu (SZÚ) v Praze.

V NRL byla provedena podrobná biochemická typizace kmene s použitím komerčního kitu API 20E (bioMerieux), který byl doplněn o sadu konvenčních biochemických testů (přípravná půd, SZÚ). Kultivace API20E i kultivace konvenčních testů probíhala při pokojové teplotě. Výsledky byly odečteny po 24 hodinách, negativní testy pak ještě jednou po 48 hodinách kultivace (tabulka 2). Pro vyhodnocení biochemických testů byla použita podrobná biochemická typizace zástupců čeledě *Yersiniaceae* uvedená v publikaci Le Guern et al. 2020 [10], na základě které výsledky odpovídaly biochemickým vlastnostem *Yersinia pseudotuberculosis*. Současně byla identifikace potvrzena také metodou MALDI TOF MS (Microflex, Bruker Daltonics, Německo) (Score Value 2,38 – vysoce pravděpodobná identifikace do druhu).

Kmen byl uložen v České národní sbírce typových kultur pod sbírkovým číslem **CNCTC 8111**.

Citlivost k antibiotikům byla stanovena ex post pouze pro účely této publikace, neboť laboratoř testuje střevní patogeny jen v indikovaných případech a izolace i identifikace probíhala v době, kdy pacient byl již v dobrém klinickém stavu v domácím ošetřování. Pomocí bujónové mikrodiluční metody byla dle metodiky EUCAST [11] stanovena minimální inhibiční koncentrace u 18 antibiotik. U všech antibiotik byly výsledky dle EUCAST kategorizovány jako citlivé: ampicilin: $\leq 0,5$ mg/l; ampicilin/sulbaktam $\leq 0,5$ mg/l; amoxicilin/klavulanová kyselina 0,25 mg/l; piperacilin/tazobaktam $\leq 0,25$ mg/l; cefuroxim $\leq 0,5$ mg/l; cefotaxim $\leq 0,03$ mg/l; ceftazidim 0,125 mg/l; ceftriaxon 0,016 mg/l; cefepim $\leq 0,003$ mg/l; ceftolozan/tazobaktam 0,25 mg/l; ceftazidim/avibaktam $\leq 0,25$ mg/l; meropenem $\leq 0,06$ mg/l; trimetoprim 2 mg/l; sulfametoxazol/trimetoprim $\leq 0,06$ mg/l; ciprofloxacín $\leq 0,03$ mg/l; gentamicin 0,5 mg/l; amikacin 1 mg/l; a tobramycin 0,5 mg/l (tabulka 4).

Diskuze

Yersinióza je třetí nejčastěji hlášenou alimentární zoonózou v Evropě, incidence za rok 2020 činila v zemích EU/EEA 1,70 případů na 100 000 obyvatel s mírou smrtelnosti 0,1 % [9]. Česká republika hlásí v posledních letech až trojnásobnou incidenci yersiniózy (5,80 případů na 100 000

Tabulka 2
Biochemické vlastnosti izolovaného kmene *Y. pseudotuberculosis* při různých kultivačních teplotách

Substrát	Kultivace při 37 °C	Kultivace při pokojové teplotě	Substrát	Kultivace při 37 °C	Kultivace při pokojové teplotě
Indol	–	–	Sacharóza	–	–
H ₂ S	–	–	Trehalóza	–	+
Lysin	–	–	Mannitol	+	+
Ornithin	–	–	VPT	–	–
Urea	+	+	Eskulin	+	+
Arginin	–	–	Sorbitol	–	–
Simons citrát	–	–	Rhamnóza	–	+
Malonát	–	netest.	Melibióza	–	+
Fenylalanin	–	netest.	Rafinóza	–	–
ONPG	–	+	Dulcitol	–	–
Inositol	–	–	Glukóza	+	+
Adonit	–	–	Laktóza	netest.	–
Celobióza	–	–	Maltóza	netest.	+
Arabinóza	netest.	+	Xylóza	netest.	+ po 48 hod.
Arabitol	netest.	+ po 48 hod.	Salicín	netest.	–

Pozn.: Kultivace při teplotě 37 °C probíhala na Odd. mikrobiologie a parazitologie, ON Příbram. Kultivace při pokojové teplotě probíhala v NRL pro *E. coli* a shigely, SZÚ. Výsledek testů byl odečten po 24 hod. kultivace, negativní testy znovu po 48 hod. kultivace.

obyvatel v letech 2016–2019, resp. 4,09 případů na 100 000 obyvatel v roce 2020), čímž se v rámci evropských zemí řadí na přední příčky [9]. V ČR je yersinióza zařazena do systému epidemiologické bdělosti dle vyhlášky č. 473/2008 Sb. ve znění pozdějších předpisů a její výskyt je průběžně hlášen do informačního systému ISIN, který od roku 2018 nahradil EpiDat. Do systému ISIN je yersinióza hlášena zejména pod diagnózou A04.6 Enteritida, původce: *Yersinia enterocolitica*; za období 2018–2020 bylo takto evidováno 1 686 případů (634 případů v roce 2018, 616 případů v roce 2019 a 436 případů v roce 2020).

Infekce vyvolané druhem *Y. pseudotuberculosis* nemají v systému ISIN vlastní diagnózu, hlásí se proto pod diagnózou A04.8 Jiná určená bakteriální střevní infekce a jako agens se vybere *Yersinia pseudotuberculosis*. Takto je v systému ISIN od roku 2018 nahlášeno pouze 6 případů (údaj k datu 3. 11. 2021). Jedná se o 55letou pacientku z Pardubického kraje v květnu roku 2019, další případy jsou děti: v červnu 2020 je hlášen záchyt u 11letého pacienta z Královéhradeckého kraje, v únoru, březnu, červnu a září roku 2021 jsou hlášeny případy pacientů s věkem 11, 5, 5 a 9 let (kraj Vysočina, Středočeský, Moravskoslezský kraj a Vysočina). Dále je možné v případě extraintestinální infekce hlásit yersiniózu pod diagnózou A28.2 Extraintestinální yersinióza. Pod touto diagnózou je od roku 2018 v systému ISIN nahlášeno 8 případů, u kterých je ale jako agens uvedena pouze rodová identifikace *Yersinia* sp.

Ojedinelý laboratorní záchyt *Y. pseudotuberculosis* v ČR odpovídá vzácnému výskytu tohoto agens i v jiných zemích. V zemích EU/EEA bylo v roce 2020 hlášeno 5 079 infekcí způsobených *Y. enterocolitica* (incidence 1,48 případů na 100 000 obyvatel), ale pouze 94 infekcí způsobených *Y. pseudotuberculosis* (incidence 0,02 případů na 100 000 obyvatel) [9]. Na Odd. mikrobiologie a parazitologie, ON Příbram byl tento patogen izolován vůbec poprvé.

Vzácný záchyt tohoto agens může být způsoben jeho nízkým výskytem v populaci, ale také poněkud obtížnější kultivací, vzhledem k možné částečné inhibici růstu kmenů *Y. pseudotuberculosis* na CIN agaru [3], který se v laboratorní diagnostice běžně využívá jako selektivní půda pro *yersinie*. Další komplikací v laboratorní diagnostice může být nejasná identifikace kmene na základě biochemické analýzy s použitím běžných kitů, jako je Enterotest E24 nebo API20E, a to zejména při kultivaci při standardní teplotě 37 °C. Pro spolehlivou identifikaci *yersinií* je obvykle nutné tyto kity doplnit o další testy, např. použitím API50CH nebo konvenčními testy, a dále je vhodné tyto testy kultivovat při pokojové teplotě, kdy jsou *yersinie* více biochemicky aktivní [10,12]. Komplikovaná biochemická identifikace může být důvodem, proč jsou některé záchyty *yersinií* nahlášeny do systému ISIN pouze jako *Yersinia* sp., a to zejména u diagnózy A28.2. V některých případech je také yersinióza nesprávně hlášena do systému ISIN pouze na základě sérologie. V případě nejasné identifikace *yersinií* lze kmen zaslat na confirmaci do NRL pro *E. coli* a shigely, SZÚ, která se zabývá diagnostikou *yersinií* od roku 2011 (do té doby spadala problematika *yersinií* pod NRL pro *yersinie* pod vedením RNDr. E. Aldové).

Dalším důvodem nižšího záchytu *Y. pseudotuberculosis* v porovnání s *Y. enterocolitica* může být mírně odlišná kli-

Tabulka 3
Vyhodnocení biochemické identifikace Enterotestem 24 (Erba Lachema, Brno)

Identifikovaný taxon	Identifikační skóre	T- index
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	46,2	0,484
Výsledek:	Rodová identifikace	

Tabulka 4
Citlivost k antibiotikům u izolovaného kmene *Y. pseudotuberculosis*

ATB	mg/l	C/I/R
ampicilin	≤ 0,5	C
ampicilin/sulbaktam	≤ 0,5	C
amoxicilin/klavulanová kys.	0,25	C
piperacilin/tazobaktam	≤ 0,25	C
cefoxitin	1	C
cefuroxim	≤ 0,5	C
cefotaxim	≤ 0,03	C
ceftazidim	0,125	C
ceftriaxon	0,012	C
cefepim	≤ 0,03	C
ceftolozan/tazobaktam	0,25	C
ceftazidim/avibaktam	≤ 0,25	C
meropenem	≤ 0,06	C
trimetoprim	2	C
sulfametoxazol/trimetoprim	≤ 0,06	C
ciprofloxacín	≤ 0,03	C
gentamicin	0,5	C
amikacin	1	C
tobramycin	0,5	C
kolistin*	> 8	R
tigecyklin	0,25	C

* přirozená rezistence

nická prezentace obou infekcí, a to zejména absence vodnatého průjmu, který je naopak typický pro infekci *Y. enterocolitica*. Infekce způsobené *Y. pseudotuberculosis* mívají častěji závažný průběh s invazí patogenu do lymfatických uzlin nebo dalších tkání, o čemž svědčí častější záchyt tohoto agens v invazivně odebraných vzorcích v porovnání s *Y. enterocolitica* [6]. V případě infekce imitující apendicitidu s absencí vodnatého průjmu proto může být pacientovi

indikován chirurgický zákrok, kde může být odběr vzorků pro mikrobiologickou diagnostiku opomenut, a díky tomu není původce onemocnění zanesen do statistiky.

Náš případ odpovídá těmto pozorováním, včetně klinické manifestace. Pokud jde o antibiotickou terapii, nelze v našem případě jednoznačně vyvozovat závěry, neboť chlapec byl zaléčen β -laktamovými antibiotiky, jež nejsou uváděna jako léky volby a jsou spojována s nižší účinností, a/nebo se špatnou klinickou odezvou. Mezi doporučovaná antibiotika patří zejména fluorochinolony [13,14]. Ty však nelze aplikovat dětským pacientům. Na druhé straně jsou v literatuře popsány i těžké infekce zaléčené β -laktamy s úspěchem [8]. V neposlední řadě je také známo, že lehké infekce končí samouzdravením. U *Yersinia* se citlivost k antibiotikům stanovuje pouze u těžkých či protrahovaných průběhů. Přesto se z průběhu klinického stavu dítěte zdá, že na podaná antibiotika byla dobrá klinická odezva (viz popis kazuistiky). Toto tvrzení podporuje i dodatečně vyšetřená citlivost k antibiotikům, při které nebyla zjištěna rezistence k empiricky podanému cefuroximu, ani k žádnému z ostatních testovaných antibiotik.

Závěr

Autoři chtěli touto kazuistikou upozornit na výskyt raritní infekce a popsat její klinický průběh i léčbu u dětského pacienta. Rovněž jsou popsány diagnostické zkušenosti zejména pro kolegy mikrobiology v rutinní klinické praxi. Pro lékaře v klinické praxi přinášíme informaci, že ne všechny případy mezenterální lymfadenitidy působí pouze *Y. enterocolitica* a že nelze zapomínat i na takové patogeny, jako je *Y. pseudotuberculosis*, zvláště v případech tzv. terminální ileitidy, resp. tzv. syndromu pravého dolního kvadrantu [6,7].

Poděkování

Autoři děkují Doc. MUDr. Martině Bielaszewske, CSc. a Mgr. Vladislavovi Jakubů za odbornou a pravopisnou ko-

rekturu a technickou pomoc při vyšetření citlivosti k antibiotikům.

Literatura

1. Leibniz Institute DSMZ. LPSN – List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. 2020 [cit. 12. 6. 2020]; Dostupný na: <https://lpsn.dsmz.de/genus/yersinia>
2. Galindo CL, Rosenzweig JA, Kirtley ML, et al. Pathogenesis of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in Human yersiniosis. *J. of Pathogens* 2011; Article ID 182051; doi:10.4661/2011/182051:1–16
3. Kingry LC, Tarr CL, Petersen JM. *Yersinia*. In: Manual of Clinical Microbiology, K. C. Carroll and M. A. Pfaller, Editors. ASM Press, Washington 2019; pp 751–764.
4. Backhans A, Fellström C, Lambert S. Occurrence of pathogenic *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in small wild rodents. *Epidemiology and Infection* 2011;139(8):1230–1238. doi:10.1017/S0950268810002463
5. Long C, Jones TF, Vugia DJ, et al. *Yersinia pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica* infections, FoodNet, 1996–2007. *Emerging infectious diseases* 2010;16(3):566.
6. Havlík J. a kol. Infektologie. Avicenum, Praha 1990; s. 158–159.
7. Beneš J. a kol. Infekční lékařství. Galén, Praha 2009; s. 240.
8. Hashimoto T, Takenaka R, Fukuda H, et al. Septic shock due to *Yersinia pseudotuberculosis* infection in adult immunocompetent patient: a case report and literature review. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21:36. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05733-w>
9. ECDC, Surveillance Atlas of Infectious Diseases: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
10. Le Guern, et al. *Yersinia artesianensis* sp. nov., *Yersinia proxima* sp. nov., *Yersinia alsatica* sp. nov., *Yersinia vastinensis* sp. nov., *Yersinia thracica* sp. nov. and *Yersinia occitanica* sp. nov., isolated from humans and animals. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2020;70:5363–5372.
11. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>.
12. Aldová E. Standardní metody laboratorní diagnostiky nálezů vyvolaných druhem *Yersinia enterocolitica*; *Acta hygienica, epidemiologica et microbiologica* 1981, příloha č. 6.
13. Hoogkamp-Korstanje JA. Antibiotics in *Yersinia enterocolitica* infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987;20(1):123–131.
14. Lemaitre BC, Mazigh DA, Scavizzi MR. Failure of beta-lactam antibiotics and maked efficacy of fluoroquinolones in treatment of murine *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991;35(9):1785–1790.

Pokyny pro autory

Profil časopisu:

Klinická mikrobiologie a infekční lékařství je periodikum, zabývající se klinickou a laboratorní problematikou infekčního procesu v celé šíři, jak ve vlastních základních, tak i hraničních lékařských, případně, pokud je třeba, i v nelékařských oborech. Přednost se dává informacím s praktickým výtupem.

Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině nebo ve slovenštině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Kromě dopisů redakci, diskuzí, zpráv a společenské rubriky jsou všechny přijaté příspěvky podrobeny nezávislé recenzii, přičemž se zachovává oboustranná anonymita. O výsledcích recenzního řízení je autor zpraven dopisem redakce současně s názorem redakce na konečnou úpravu článku. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze. Redakce ve vlastní režii doplní překlad názvu a souhrnu příspěvku do angličtiny, pokud autor tyto podklady nedodá v potřebné kvalitě sám.

Před definitivním odevzdáním do tisku bude autorovi (hlavnímu autorovi) zaslán provizorní výtisk práce k autorské korektuře. Při autorské korektuře nelze bez předchozí dohody s redakcí provádět změny textu v rozsahu větším než 5 řádků. Užívejte obvyklých korektorských značek. Korekturu odešlete neprodleně zpět, nedostane-li ji redakce do 5 pracovních dnů od odeslání, bude to považováno za souhlas autora s textem (je možné použít i faxu nebo e-mailu s naskenovanou přílohou).

Uveřejněná práce se stává majetkem časopisu a přetisknout její část, přesahující rozsah abstraktu nebo použít obrázky v jiné publikaci lze jen se souhlasem vydavatele. Rukopis se archivuje v redakci; autorům se vrací jen, byl-li odmítnut nebo na zvláštní vyžádání.

Zasílání rukopisů:

Všechny rukopisy zasílejte výhradně na dále uvedenou adresu redakce, a to zásadně ve dvojí formě:

- jeden kompletní výtisk s veškerou obrazovou dokumentací, opatřený titulní stranou s podpisem hlavního autora,
- text rukopisu v elektronické podobě (na disketě, CD) včetně titulní strany (viz dále, samozřejmě bez autentického podpisu) spolu s tabulkami, grafy a schémata, pokud byly vyrobeny pomocí počítačového programu. Tabulky, grafy, obrázky a schémata připojte jako samostatné soubory mimo textový soubor. Velmi tím usnadníte konečné zpracování.

Titulní strana obsahuje:

- Název práce, který musí být stručný a výstižný, musí odpovídat skutečnému obsahu sdělení a bez použití zkratk.
- Typ sdělení (viz níže).
- Jména autora a spoluautorů ve zkrácené podobě bez titulů (J. Xyz, B. Yxz, ...), s odkazy na názvy jejich pracovišť.
- V samostatném odstavci celá jména autorů a spoluautorů včetně titulů a vědeckých hodností. Názvy pracovišť, na něž se u jmen odkazuje.
- U prvního (hlavního) autora bude uvedena úplná kontaktní adresa pro další styk s redakcí včetně e-mailové adresy.
- U prvního (hlavního) autora uveďte rovněž telefonní, případně faxové spojení, rodné číslo a číslo konta (tyto údaje nebudou zveřejňovány, slouží pro další komunikaci mezi hlavním autorem a redakcí a pro vyplacení honoráře).
- Prohlášení, že zasláný text je určen pro otištění v časopise Klinická mikrobiologie a Infekční lékařství a nebyl ani nebude jinde publikován a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopise.
- U původních a přehledných prací a u krátkých sdělení připojí autor prohlášení (a to i v negativním případě) o sponzorování či střetu zájmů; je-li 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.

- U klinických studií připojí autor čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místně příslušnou etickou komisí. Prováděly-li se pokusy na zvířatech, vyžaduje se prohlášení, že byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat.
- Pod prohlášením (body g, h, i), opatřeným datem, je třeba vlastnoručně podpis hlavního autora.
- Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosty pracoviště autora/autorů.

Typy sdělení:

Každý příspěvek musí být samotnými autory označen jako jedna z následujících variant; podle tohoto zařazení bude v redakci posuzován, v nejasných případech bude konečně zařazení provedeno po dohodě redakce s autorem. Má-li předkládaná práce atypické charakteristiky, je vhodné kontaktovat předem redakci (redakce@trios.cz)

1. Původní práce (Original article)

Práce obsahuje výsledky vlastního laboratorního, klinického nebo epidemiologického výzkumu. Obvyklý rozsah 8–16 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 10–20. Souhrn (Summary) v rozsahu 10–20 řádků musí být strukturovaný, tj. dělený na oddíly: Cíl práce, popř. východisko (Background/ Objective[s]) – Materiál a metody (Material and Methods) – Výsledky (Results) – Závěr (Conclusions). Ze souhrnu musí vyplývat, jakou výchozí otázku si autor položil, k jakým výsledkům došel a jaký je praktický výstup jeho sdělení. K souhrnu jsou připojena klíčová slova v počtu 3–10. Vlastní text se standardně rozděluje na oddíly (uniform requirements): Úvod – Materiál a metody – Výsledky – Diskuse – Závěr. Práce je posuzována dvěma nezávislými recenzenty.

2. Přehledná práce (Review)

Tato sdělení podávají přehled současných znalostí o určité problematice. Zpravidla neobsahují vlastní výsledky, mohou však být doplněny krátkou kazuistikou. Jestliže obsahují vlastní názory či komentář (vítáno), musí být tyto názory jasně odděleny od objektivního výkladu. Obvyklý rozsah 10–20 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 20–50, přičemž alespoň 50 % z nich není starší než 3 roky. Souhrn v rozsahu 10–20 řádků musí být výstižný a obsahovat nejdůležitější myšlenky textu. Připojuje se 3–10 klíčových slov. Práce je posuzována dvěma nezávislými recenzenty.

3. Krátké sdělení (Short communication)

Může se jednat o kazuistiku či jiné zajímavé pozorování z klinické či laboratorní praxe, výsledky pilotní studie, krátký souhrn poznatků o málo známém problému a podobné. Obvyklý rozsah 3–6 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 1–4; literárních odkazů 3–10. Souhrn i v tomto případě musí být výstižný v rozsahu 5–10 řádků. Vlastní text obsahuje úvodní část, vlastní pozorování, diskuzi a závěr. Prochází recenzním řízením.

4. Dopis redakci (Letter-to-the-editor)

Subjektivní názor čtenáře na určitý odborný problém, komentář či polemika k dříve otištěnému sdělení a podobně. Rozsah 1–5 normostran, včetně eventuálních tabulek, grafů, obrázků a literárních odkazů. Žádný souhrn. Text neprochází recenzním řízením, redakce nemusí sdílet stanovisko autora.

5. Zpráva (Report)

Zpráva z kongresu, ze zahraničního pobytu apod. Redakce přijímá odborně zajímavá sdělení. U zprávy z kongresu jde zpravidla o jedno podrobně zpracované a komentované téma. Naopak není žádoucí uvádět vy-

čet přednášek či událostí a o každé z nich se zmínit jednou větou. Rozsah je 1–5 normostran. Žádný souhrn. Text neprochází recenzním řízením.

6. Recenze knihy (Book review)

Recenze knihy nebo skript vydaných v ČR nebo SR, které pojednávají o problematice klinické mikrobiologie nebo infekčních nemocí. Kritické pojetí je žádoucí. Rozsah 1–2 normostrany.

7. Oznámení (Announcement)

Informace o události, jednání či rozhodnutí, které jsou významné pro čtenářskou odbornou komunitu a/nebo mají nadčasový charakter. V případech hodných zřetele může být použit i jiný typ sdělení.

8. Doporučený postup (Guidelines)

Doporučený diagnostický a léčebný postup popisuje, jak postupovat při diagnostice, léčbě a ošetřování nemocného s konkrétní chorobou. Standard navíc obsahuje exaktně definované podmínky a k postupu jsou připojena měřitelná kritéria a indikátory kvality a efektivity. Otskuje se ve znění, jak byl vydán garantující odbornou společností.

9. Životní jubileum a nekrolog (Biography, obituary)

Biografický článek ke kulatému jubileu nebo úmrtí významné osobnosti.

Formální náležitosti příspěvků:

Rozsah rukopisu je určen typem sdělení (viz výše). Při úpravě na normostrany se text formátuje tak, aby na stranu formátu A4 vycházelo přibližně 60 úhozů na řádek a 30 řádek na stránku. Stránky je třeba číslovat.

Každý graf, schéma, tabulka, vzorec či obrázek musí být připojen na zvláštním listě, na rubu s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba označit místa, kam mají být příslušné tabulky, grafy či obrázky umístěny. Každá příloha (tabulka, graf, schéma) má být srozumitelná sama o sobě, bez čtení textu. Jsou-li v ní uvedeny zkratky, které se běžně nepoužívají, musí být připojeny vysvětlivky. Redakce si vyhrazuje právo odmítnout rozsáhlé nepřehledné tabulky, stejně jako tabulky v počtu, nepřiměřeném k rozsahu a obsahu textu.

Výsledky vyšetření v číselné podobě uvádějte v jednotkách SI normy, pouze hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

K počítačové tvorbě textu, tabulek a grafů lze použít kterýkoliv běžný textový a tabulkový editor; používejte přitom běžných typů písma a před odesláním zkontrolujte vytisknutím zkušební stránku, souhlasí-li písmo na obrazovce s interpretací písma tiskárnou. Pokud by byl autor nucen příspěvek vytvořit v méně běžném či neobvyklém počítačovém programu (např. na bázi MacOs či Unix), doporučuje se to předem s redakcí konzultovat. U grafů je vhodné dodat redakci i výchozí údaje ve formě tabulky; umožní to znovu vytvořit graf způsobem vyhovujícím technologii přípravy časopisu pro tisk. V technicky složitých či nejasných případech konzultujte grafické studio (Mgr. P. Fučík, pfck@bohem-net.cz).

Je-li k rukopisu připojena obrazová dokumentace, je nevhodnější použít originální fotografie, pérovky nebo diapositivy (uvedte vždy jméno autora snímku, obrázku apod.). Připomínáme, že s výjimkou obálky se veškeré ilustrace tisknou černobíle (ve stupních šedi), pro lepší výsledek jsou však s výhodou jako vstupní informace zpracovávány barevné podklady. Fotografie i další ilustrace lze dodat i v elektronické podobě. Před jejich zasláním však doporučujeme konzultovat s grafickým studiem, připravujícím časopis pro tisk (viz výše) zejména charakter zpracovávaných podkladů, způsob přípravy dat, rozměry ilustrace, barevný prostor, rozlišení, formát dat, velikost souboru, metodu ev. komprimace a způsob zaslání. Zásadně nevhodná forma pro obrazovou i jinou dokumentaci jsou prezentace ve formátu MS PowerPoint nebo z podobných programů.

Zařadí-li autor do rukopisu jakoukoliv dokumentaci nebo významnou partii textu, převzatou z jiné publikace, musí být pramen výslovně uveden

a předložen písemný souhlas autora a vydavatele původního pramene. Je výhradně záležitostí autora opatřit si potřebný souhlas a autor za to nese právní odpovědnost. Nejasnosti v tomto ohledu mohou být důvodem k odmítnutí práce.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratek více, je alternativní možnost připojit jako zvláštní přílohu seznam použitých zkratek.

Názvy mikroorganismů se píší kurzívou, podle platného taxonomického zařazení. Poprvé uváděný název mikroorganismu musí být uveden v nezkrácené podobě (*Staphylococcus aureus*), při jeho opakování se použije zkrácená forma (*S. aureus*).

Názvy léků se uvádějí v generické formě; pouze v případě, chtějí-li autoři z jakéhokoliv důvodu zdůraznit, že šlo o konkrétní přípravek (např. při popisu nežádoucích účinků), uvede se kromě generického názvu též firemní označení a jméno výrobce.

Sdělení (platí pro klinické i laboratorní práce, pro psaný text, tabulky i obrazovou část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte proto v textu jména ani iniciály nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod.

Literární odkazy

Mají být číslovány v pořadí, v němž byly uvedeny poprvé v textu. Odkazy se udávají pomocí arabských číslic v hranaté závorce. Citace obsahuje a) příjmení a zkratky jmen prvních pěti autorů (je-li autorů šest a více, uvádí se jen první tři a zkratka „et al.“), b) plný název a případně podnázev práce v jazyku originálu, c) standardním způsobem zkrácený název časopisu, rok, svazek a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píší bez teček, za znaky oddělovacími rok, ročník a stránky se nedělá mezera. Při úpravě citací jednotlivých typů dokumentů se řídte následujícími příklady:

Standardní článek v časopisu: Dlouhý P, Herold I, Kolář M, et al. Postavení linezolidu v léčbě rezistentních grampozitivních infekcí. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2006;12(1):4–9.

Článek v supplementu časopisu: Křemen st J, Stříbrná J, Pavlíková A, et al. Metody molekulární biologie v dermatovenerologické diagnostice. *Prakt Lék.* 2005;85(Suppl 1):40–2.

Monografie (kniha): Wilson SJ. *Blood cultures.* 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992.

Kapitola v knize: Modr Z. *Základy farmakokinetiky antibiotik.* In: Vacek V, Hejzlar M (eds). *Chemoterapie infekčních nemocí v klinické praxi.* 1. vyd. Praha: Avicenum; 1988. s. 42–52.

Článek ve sborníku: Leib SL, Leppert D, Clements J, Lindberg RLP, Pfister LA, Täuber MG. Combined inhibition of tumor necrosis alpha converting enzyme and matrix metalloproteinases by BB1101 attenuates disease, mortality and brain damage in experimental bacterial meningitis (Paper 2044). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 September 26–29; San Francisco, USA. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1999.

CD-ROM (1 CD ze sady): Mildvan D. (editor). *AIDS (Vol. 1).* 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>.

Příspěvky zasílejte na adresu:

Redakce časopisu KMIL, TRIOS, s. r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
E-mail: redakce@trios.cz
Telefon: 267 912 030, fax: 267 915 563