



KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

KLINIKA – VÝZKUM – INFORMACE
PŮVODNÍ PRÁCE – PŘEHLEDY – KAZUISTIKY

Interdisciplinární časopis
pro klinickou a laboratorní
medicínu, vydávaný pod
záštitou

Společnosti infekčního
lékařství

Společnosti pro
lékařskou mikrobiologii

a Společnosti pro
epidemiologii
a mikrobiologii

České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně

Pneumocystová pneumonie	69
Plicní koinfekce cytomegalovirem	80
Bakteriemická gonitida vyvolaná non-toxigenním kmenem <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	88
Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D	

KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

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

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor

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

Zástupci šéfredaktora

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

Redakční rada

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové
Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Odd. klinické mikrobiologie Thomayerova nemocnice, Praha
MUDr. Pavel Dlouhý
Infekční oddělení a AIDS centrum,
Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem
Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
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
MUDr. Eva Žampachová
Centrální laboratoře, laboratoř virologie, Nemocnice
České Budějovice, a. s.

OBSAH

ÚVODNÍK

L. Rožnovský

67

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Pneumocystová pneumonie

S. Snopková, R. Svačinka, D. Vydráň, P. Husa ml.,
T. Kopřivová, J. Vlažný, P. Husa

69

Plicní koinfekce cytomegalovirem

S. Snopková, R. Svačinka, D. Vydráň, P. Husa ml.,
T. Kopřivová, J. Vlažný, P. Husa

80

KAZUISTIKA

Bakteriemická gonitida vyvolaná non-toxigenním kmenem *Corynebacterium diphtheriae*

K. Istomin, M. Balejová, E. Dvořáková, D. Musil,
J. Klouda, A. Chrdle

88

SUPPLEMENTUM

Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D

P. Husa, J. Šperl, P. Urbánek, S. Fraňková, P. Dlouhý



VYDAVATEL

a adresa redakce:

TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 2275/142, 149 00 Praha 4-Chodov
Tel.: +420 267 912 030
redakce@trios.cz, https://trios.cz/kmil/
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

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

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

Všechny příspěvky kromě zpráv a dopisů redakci procházejí nezávislou recenzí.

Vychází 4x ročně, roční předplatné 575,- 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. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
State Veterinary Institute, Olomouc

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

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

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

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

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

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

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

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

Doc. RNDr. Dittmar Chmelař, 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

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

CONTENTS

EDITORIAL

L. Rožnovský

67

REVIEW

Pneumocystis pneumonia

*S. Snopková, R. Svačinka, D. Vydřáň, P. Husa ml.,
T. Kopřivová, J. Vlažný, P. Husa*

69

Cytomegalovirus coinfection

*S. Snopková, R. Svačinka, D. Vydřáň, P. Husa ml.,
T. Kopřivová, J. Vlažný, P. Husa*

80

CASE REPORT

Bacteremic purulent knee arthritis caused by a non-toxigenic strain of *Corynebacterium diphtheriae*

*K. Istomin, M. Balejová, E. Dvořáková, D. Musil,
J. Klouda, A. Chrdle*

88

SUPPLEMENT

Diagnosis and therapy of chronic hepatitis D: Czech national guidelines

P. Husa, J. Šperl, P. Urbánek, S. Fraňková, P. Dlouhý



PUBLISHER

and Editorial Office:

Redakce TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 2275/142, 149 00 Praha 4-Chodov

Tel.: +420 267 912 030
redakce@trios.cz, <https://trios.cz/kmil/>
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,

letošní podzim a počátek zimy, který byl svázán s turbulentním protestem mladých lékařů za zlepšení pracovních a finančních podmínek, odváděl mnohé autory od napsání nových rukopisů. Přesto se k Vám se zpožděním dostává třetí číslo časopisu *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, které vám může nabídnout řadu nových poznatků.

Doporučený postup věnovaný diagnostice a léčbě chronické hepatitidy D, který vychází jako samostatná příloha časopisu, vypracoval profesor Husa se spoluautory. Pro běžnou klinickou praxi je důležité zejména doporučení, že diagnostika hepatitidy D by měla být alespoň jednou provedena u všech pacientů s pozitivitou HBsAg. Rozšířily se možnosti léčby chronické hepatitidy D, kromě dříve doporučovaného pegylovaného interferonu alfa, je nově dostupný přípravek bulevirtid, který se podává dlouhodobě s denní subkutánní aplikací léku.

V prvním přehledovém sdělení docentka Snopková s brněnskými spoluautory uvádí současné poznatky o pneumocystové pneumonii u pacientů s HIV a dalších pacientů se závažným imunodeficitem, včetně pacientů dlouhodobě léčených glukokortikoidy nebo pacientů s biologickou léčbou. Autoři upozorňují na to, že pneumocystová pneumonie zůstává v mnoha případech nediagnostikovaná a neléčená, což je příčinou relativně vysokého počtu fatálních průběhů onemocnění.

Druhé přehledové sdělení, které je věnováno problematice infekce cytomegalovirem, vypracovala rovněž docentka Snopková se spoluautory. Cytomegalovirus je pro pacienty s HIV nebo s dysfunkcí imunitního systému extrémně závažným patogenem a onemocnění s ním spojená provází vy-

soká smrtelnost. Autoři upozorňují na pozitivní korelaci mezi pneumocystovou pneumonií a infekcí cytomegalovirem, predisponujícím faktorem pro klinickou manifestaci obou agens je imunosuprese a lymfocytopenie. Při infekci cytomegalovirem je naprosto klíčové včasné stanovení diagnózy a co nejrychlejší zahájení adekvátní protivirové léčby.

Kazuistické sdělení popisující zánět kolenního kloubu vyvolaný netoxigenním kmenem *Corynebacterium diphtheriae* u pacienta s jaterní cirhózou sepsal kolektiv českobudějovických autorů pod vedením kolegy Istomina. Po průkazu *C. diphtheriae* z hemokultury a kloubního výpotku pacient obdržel kromě antibiotické léčby i antidifterické sérum, protože rozlišení toxigenního a netoxigenního kmene je dostupné až s určitým zpožděním. Autoři poukazují na to, že časným podáním antidifterického séra se snižuje možnost toxického průběhu onemocnění spojená s horší prognózou.

Relativně malé množství rukopisů zasílaných do redakce ohrožuje budoucnost našeho časopisu, zejména cenného indexování v mezinárodních databázích MEDLINE a SCOPUS. Proto vás chci znovu požádat, abyste zasílali vaše rukopisy do redakce KMIL, aby nedocházelo k pozdním vydáním jednotlivých čísel a aby byla i v dalších letech zachována vysoká úroveň našeho časopisu.

Přeji vám v novém roce pevné zdraví, hodně spokojenosti a úspěchů v osobním i pracovním životě.

doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
člen redakční rady

Pneumocystová pneumonie

S. SNOPOKOVÁ¹, R. SVAČINKA¹, D. VYDRÁŘ¹, P. HUSA ml.¹,
T. KOPŘIVOVÁ², J. VLAŽNÝ³, P. HUSA¹

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

²Klinika radiologie a nukleární medicíny, LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice;

³Ústav patologie, LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

SOUHRN

Snopková S., Svačinka R., Vydrář D., Husa P. ml., Kopřivová T., Vlažný J., Husa P.: **Pneumocystová pneumonie**
Paralelně se zaváděním moderních terapeutických a farmakologických intervencí, které úspěšně řeší mnoho onemocnění a stavů, do nedávna jednoznačně neslučitelných se životem, dochází k významnému nárůstu počtu pacientů se sekundárním oslabením imunitních funkcí. Tito pacienti jsou vysoce vnímaví k různým oportunním infekcím. Pneumocystová pneumonie (PCP) reprezentuje jednu z nejčastějších potenciálně život ohrožujících oportunní infekcí, vyžadující co nejrychlejší diagnostiku i léčbu. Na základě závěrů observačních studií je zřejmé, že PCP postihuje stále větší počet pacientů s jakýmkoli základním onemocněním a s velmi odlišným rizikovým profilem. Počet takových pacientů a jejich spektrum se stále rozšiřuje. Diagnóza bývá stanovena v populacích, které nebyly původně považovány za ohrožené, včetně pacientů s chronickou léčbou glukokortikoidy. Onemocnění v mnoha případech zůstává nediodagnostikováno a je příčinou relativně vysokého počtu fatálních průběhů u pacientů s různým primárním onemocněním. V následujícím textu jsou shrnuty základní epidemiologické a rizikové faktory, předpokládaná patofyziologie, aktuální diagnostické možnosti, obvyklý klinický průběh u pacientů žijících s HIV a non-HIV pacientů, profylaxe a léčba PCP. Je zdůrazněno, že u většiny pacientů se závažnými imunodeficity se na infekční komplikaci podílí současně více agens. Velmi častou komplikací PCP je koinfekce cytomegalovirem. V kontextu současně probíhajících několika infekcí nerozpoznaná a neléčená koinfekce učiní léčbu PCP zdánlivě neefektivní. Proto je nezbytné již při primární diagnostice zaměřit pozornost také na potenciální koinfekce.

Klíčová slova: HIV, imunodeficit, imunokompromitovaný pacient, koinfekce, oportunní infekce, pneumocystová pneumonie

SUMMARY

Snopková S., Svačinka R., Vydrář D., Husa P. ml., Kopřivová T., Vlažný J., Husa P.: **Pneumocystis pneumonia**
In parallel with the introduction of modern therapeutic and pharmacological interventions that have successfully resolved many diseases and conditions, previously deemed incompatible with life, there has been a significant increase in the number of patients experiencing secondary immunodeficiency. As a result, these patients are highly susceptible to various opportunistic infections. Among these infections, pneumocystis pneumonia (PCP) stands out as one of the most frequent and potentially life-threatening ones, necessitating prompt diagnosis and treatment. Observational studies have clearly shown that PCP affects an increasing number of patients with diverse underlying diseases and varying risk profiles that lead to immune system dysfunction. The population of at-risk patients and the range of these conditions continue to expand. Surprisingly, the diagnosis is now established in populations that were not initially considered at risk, such as patients on chronic glucocorticoid therapy. This disease often remains undiagnosed and contributes to a relatively high number of fatal outcomes in patients with various primary diseases. The text summarizes the basic epidemiological factors, risk factors, presumed pathophysiology, current diagnostic options, and typical clinical course of PCP in patients living with HIV and non-HIV patients, as well as the prophylaxis and treatment of PCP. It is important to note that in most patients with severe immunodeficiency, multiple agents are involved simultaneously in causing infectious complications. Coinfection with cytomegalovirus is a very common complication of PCP. In the context of multiple infections occurring simultaneously, if a coinfection goes unrecognized and untreated, it can render the treatment of PCP seemingly ineffective. Therefore, it is crucial to pay attention to potential coinfections already during the primary diagnosis.

Keywords: HIV, immunodeficiency, immunocompromised patient, coinfection, opportunistic infections, pneumocystis pneumonia

Klin mikrobiol inf lék 2023;29(3):69–79

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

Došlo do redakce: 15. 10. 2023

Schváleno k tisku: 6. 12. 2023

Úvod

Od konce druhé poloviny minulého století je zaznamenán signifikantní nárůst počtu pacientů, jejichž imunitní systém není schopen adekvátně reagovat na různé infekční i neinfekční stimuly. Tento fenomén svědčí o globálním poklesu imunologické zdatnosti lidské populace.

Primární imunodeficity jsou vrozená, do jisté míry vzácná onemocnění, která dosud reprezentuje 450 geneticky přesně definovaných jednotek [1]. Ve významně vyšší prevalenci i incidenci než imunodeficity primární, jsou u heterogenních kategorií pacientů detekovány **sekundární imunodeficity**, které mohou být definovány jako získané tranzitní nebo perzistující dysfunkce imunitního systému [2].

Sekundární imunitní dysfunkce mají velmi rozmanitou etiologii. V posledních několika dekádách se stal nejintenzivněji studovaným **syndrom získaného imunodeficitu** (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), jehož původcem je lidský virus imunodeficitu (human immunodeficiency virus, HIV) [3]. Přechodná imunosuprese různé závažnosti je popisována u viru spalniček, mykobakterií [4], koronaviru SARS-CoV-2 a dalších agens [5]. Kvalitu imunitní odpovědi nepříznivě ovlivňuje **podvýživa** [6,7], diabetes mellitus [8], chronické onemocnění ledvin [9], cystická fibróza a jiná **metabolická onemocnění**. Ve stáří klesá výkonnost imunitních funkcí v důsledku **imunosenescence**, jelikož imunologická odpověď je na prahu exhaustce svých limitů a blíží se vyčerpání [2,10,11].

Závažná a často dlouhodobá efektorová deprese imunitní výkonnosti s **anergií a přechodnou imunoparalýzou** u původně imunokompetentních jedinců je důsledkem **septických stavů** s akcelerovanou apoptózou CD4+ a CD8+ T buněk, rozsáhlých **traumat a popálenin, velkých chirurgických výkonů**, rovněž tak i onemocnění vyžadujících **mimotělní oběh**. Obecně jde o stavy spojené s narušením epiteliální bariéry a rozsáhlou buněčnou destrukcí. Nepříznivý vliv na imunit-

ní funkce mají mimo jiné velké **krevní převody**. Z farmak jsou nejvýznamnější příčinou imunitní insuficience léčiva s **protizánětlivým a imunosupresivním působením**, stejně tak neustále se vyvíjející léčebná strategie **monoklonálními protilátkami**. Opomíjený je také negativní vliv **katecholaminů** [2,12–15].

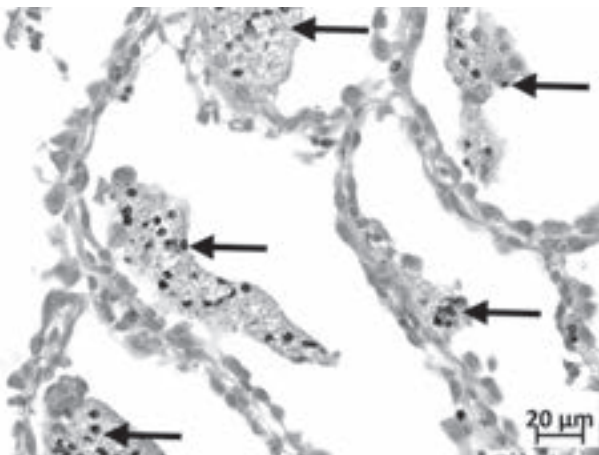
Paralelně se zaváděním různých moderních terapeutických a farmakologických intervencí, které dnes úspěšně řeší mnoho onemocnění a stavů, do nedávna jednoznačně neslučitelných se životem, je evidentní významný **nárůst sekundárních imunodeficientních stavů** u pacientů s **velmi odlišným rizikovým profilem** a jejich spektrum se stále rozšiřuje [13].

Tito pacienti jsou vystaveni nebezpečí závažných a život ohrožujících infekcí **oportunními patogeny**. Množství potenciálních patogenních agens a diagnostikovaných oportunních infekcí narůstá v reakci na závažnost imunosuprese, narůstající rezistenci patogenů a zavádění senzitivnějších diagnostických metod. Významným faktorem je rovněž narůstající počet imunokompromitovaných pacientů, kteří mají při dostupnosti moderních farmakoterapeutických modalit, oproti předchozím dekádám, signifikantně nižší mortalitu [2].

Závažnost infekcí kolísá od lehčích forem až po smrtelně probíhající, a to v závislosti na hloubce a délce trvání imunosuprese. Přesto, že oportunní patogeny mohou diseminovat do kteréhokoli orgánu a systému, nejčastější klinickou formou invazivní infekce u imunokompromitovaných pacientů je **postižení plic** [16]. Diferenciální diagnostika je značně komplexní, neboť paralelní infekce více agens současně není výjimkou [9].

Pneumocystová pneumonie (PCP) reprezentuje jednu z nejčastějších potenciálně život ohrožujících oportunních infekcí, vyžadující promptní diagnostiku i léčbu. Dle dat z observačních studií je zřejmé, že velmi častou komplikací PCP je koinfekce s cytomegalovirem. Onemocnění v mnoha případech zůstává nediagnostikováno, a tedy neléčeno, což je příčinou relativně vysokého počtu fatálních průběhů u různých kategorií pacientů s odlišným základním onemocněním [17–22].

Obrázek 1
Cysty *P. jirovecii*



Pneumocysty – histochemické barvení dle Grocotta barví stěny cyst černě (označeno šipkami). Cysty jsou velikosti 4–7 μm .

Etiologické agens

Etiologické agens PCP je *Pneumocystis carinii*, kterou poprvé identifikoval v roce 1909 u krysa Antonio Carini a na jeho počest byl mikroorganismus pojmenován. Na základě morfologické charakteristiky trofické a cystické formy zařadil agens k prvokům [23]. U člověka byla popsána *P. carinii* českým parazitologem profesorem RNDr. Otto Jírovcem, DrSc. roku 1952 v sekčních materiálech z plic nedonošených kojenců, zemřelých na intersticiální pneumonii. Pozdější molekulárně biologická analýza ribozomální RNA prokázala dominantní homologii genomu s houbami a ve světle nových informací bylo agens v roce 1988 reklasifikováno a zařazeno k mykózám [24]. *P. carinii* (obr. 1) je druhově specifický mykotický patogen s některými vlastnostmi prvoků, jako jsou například růstová stadia (trofozoity a cysty-ascus), nebo chování k antimikrobiálním léčivům [19]. *P. carinii*, jejímž hostitelem je člověk, byla na počest prof. Jírovce v roce 1999 přejmenována na *P. jirovecii* [23]. U jiných živočišných druhů je nadále označována jako *P. carinii*.

Tabulka 1
Orientační klasifikace pneumocystové pneumonie

	Stupeň závažnosti infekce		
	Mírný	Střední	Těžký
Symptomy	Námahová dušnost s/bez kašle a pocení	Námahová až klidová dušnost, horečka s/bez pocení	Klidová dušnost a tachykardie, horečka, kašel
Parciální tlak O ₂ v arteriální krvi (PaO ₂) v klidu na vzduchu	> 11,0 kPa (> 82,5 mmHg)	8,1–11,0 kPa (60,75–82,5 mmHg)	< 8,1 kPa (< 60 mmHg)
Saturace O ₂ /Saturace Hb kyslíkem v arteriální krvi (SpO ₂) v klidu na vzduchu	> 96 %	91–96 %	< 91 %
RTG hrudníku	Normální/minimální perihilózní změny	Difuzní intersticiální změny	Rozsáhlé intersticiální změny s difuzním zvýšením denzity, šetřící kostofrenické úhly a apex

Epidemiologie, rizikové faktory

P. jirovecii je ubikvitní mikroorganismus, u něhož bylo dosud detekováno více než 60 sérotypů s různým patogením potenciálem. Primárně jde o plicní patogen, který se mezi jedinci šíří horizontálně vzdušnou cestou inhalací cyst [17, 19,24]. Přírodním rezervoárem jsou nejpravděpodobněji imunokompetentní jedinci [25,26].

PCP byla identifikována již během 2. světové války u podvyživených dětí a až do 80. let minulého století byla vzácným onemocněním. Incidence se významně zvýšila v 80. letech 20. století v souvislosti s šířící se pandemií infekce HIV. Spolu s Kaposiho sarkomem byla prvním onemocněním, které vedlo v r. 1981 k rozpoznání nového syndromu AIDS [19,24]. Před zavedením efektivní léčby onemocnění HIV v roce 1997, více než 50 % pacientů ve **stadiu AIDS** umíralo na PCP. Po zavedení antiretrovirové terapie (antiretroviral therapy, ART) a profylaxe PCP incidence onemocnění u této kategorie pacientů signifikantně klesla a mortalita se v současnosti pohybuje mezi 17–30 % [22,23,26]. PCP je aktuálně rizikem zejména pro pacienty s dosud nerozpoznanou infekcí HIV nebo je u nich diagnostikována až v pokročilé fázi imunodeficitu. Rizikem je také pro pacienty, kteří nedodrží náležitý léčebný antiretrovirový režim [19,27,28].

V posledních desetiletích narůstá incidence PCP u imunokompromitovaných osob z jiných příčin [22,29]. PCP představuje ohrožení života zejména pro pacienty s hematologickými či jinými malignitami, stavy po transplantaci orgánů či autoimunitními chorobami a v neposlední řadě také s chronickými plicními chorobami [17,19–21,23,30–34].

Závěry observačních studií potvrzují, že PCP postihuje stále větší počet pacientů s **jakýmkoli základním onemocněním, které vede k alteraci imunitních funkcí** [9,26]. Počet rizikových pacientů se zvyšuje a diagnóza bývá stanovena u takových skupin, které nebyly původně považovány za ohrožené [33,35]. Ve Spojených státech amerických byla PCP v roce 2017 diagnostikována u více než 10 tisíc hospitalizo-

vaných [26]. Celkově je v ekonomicky vyspělých zemích každoročně zachyceno více než 500 000 případů aktivní PCP. Předpokládá se, že reálný počet je vyšší, neboť onemocnění nepodléhá povinnému hlášení a v žádné zemi dosud není zaveden systém národní surveillance [22,27].

Podle publikovaných dat je za extrémně závažný rizikový faktor považována **chronická léčba glukokortikoidy** [33,36]. Glukokortikoidy, stejně tak methotrexát a kalcineurinové inhibitory, řadíme mezi klasické imunosupresivní malé molekuly, působící nespecifickou imunosupresí různými molekulárními mechanismy [13]. Imunosupresivní aktivita inhibuje prozánětlivé cytokiny IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , interferon- γ , prostaglandiny a další. Glukokortikoidy indukují anergii a apoptózu lymfocytů, redukuje například sekreci histaminu, IgE, IL-4 a IL-5, urychlují uvolňování nezralých leukocytů z kostní dřeně [2,13]. Navozují depresi fagocytárních funkcí alveolárních makrofágů a neutrofilů, snižují mobilizaci zánětlivých buněk do místa zánětu, alterují mobilizaci lymfocytů a inhibují jejich aktivaci [37]. Metaanalýza 42 observačních studií prokázala 1,5–4 \times vyšší riziko závažných infekcí při dávce glukokortikoidů 5–20 mg/den [36,38]. Podle závěrů jedné studie vedla k vyššímu riziku PCP dávka prednisonu 15–20 mg/den po dobu delší než 2 týdny [33]. V jiné studii byla zjištěna pozitivní korelace rizika a dávky při dávce prednisonu 30 mg/den nebo dávce 15–30 mg/den po dobu delší než 4 týdny [24].

Naproti tomu **biologická léčba** zahrnuje monoklonální protilátky a analoga cytokinů. Na rozdíl od tradičních imunosupresiv nepůsobí globální imunosupresi, ale působí poměrně specificky. Přesto určitým způsobem potlačuje antiinfekční imunitu, a tím predisponuje k vyššímu riziku infekčních komplikací, včetně PCP. Také v tomto případě je prokázána závislost na celkové délce a dávce farmakologické intervence [13]. S rizikem je spojena terapie monoklonálními protilátkami proti B lymfocytům, na příklad anti-CD20 protilátky – rituximab, veltuzumab, ocrelizumab, ofatumumab,

obinutuzumab, ublituximab [12], inhibitory TNF, například certolizumab, adalimumab, infliximab, golimumab, etanercept [2,13,35].

Patofyziologie

Funkční alveolární makrofágy a CD4+ T lymfocyty jsou klíčové buněčné populace pro eradikaci infekce [19,24]. Pro

Obrázek 2

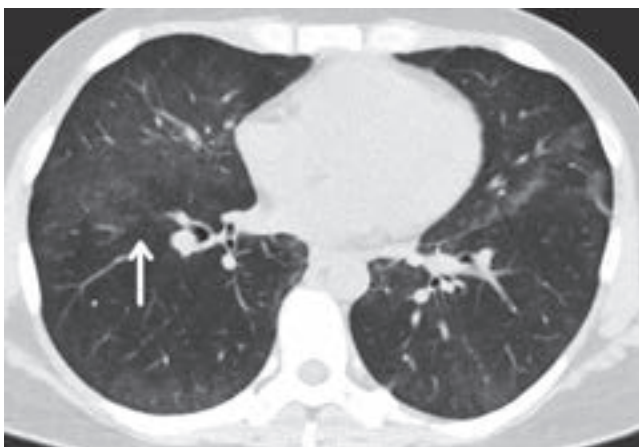
Pneumocystová pneumonie na skiagramu hrudníku



Zadopřední RTG snímek hrudníku s nálezem bilaterálních perihilárních opacit plicního parenchymu, které vytvářejí tzv. obraz motýlích křídel (naznačeno přerušovanou čarou).

Obrázek 3

Pneumocystová pneumonie – HRCT plic



Okrsky denzit mléčného skla (ground glass opacities, GGO), největší okrsek označen šipkou.

pacienty s infekcí HIV je považována za kritickou hranice počtu **CD4+ T lymfocytů < 200 bb/μl** [28,39], protože deplece CD4+ T buněk významně redukuje fyziologickou odpověď imunitního systému [40]. U pacientů non-HIV má absolutní počet CD4+ T lymfocytů nižší prediktivní hodnotu [19,20]. Nicméně dle recentních přehledů je zřejmé, že přes 73 % z nich má počet CD4+ T lymfocytů < 200 bb/μl. Monitoring počtu CD4+ T lymfocytů je proto doporučován i u této kategorie nemocných [41,42]. Přesto, že lymfocytopenie a nízký počet CD4+ T lymfocytů je jasným predisponujícím faktorem, výskyt PCP při jejich normálním počtu není absolutně vyloučen [23].

Životní cyklus *P. jirovecii* v plicní tkáni lidského hostitele je zatím velmi málo objasněn [17]. Patogen ve formě trofozoitů adhezuje k pneumocytům 1. typu a indukuje svoji aktivaci. Následnou nekontrolovanou replikaci mikroorganismu umožní prostředí imunodeficitu. Dominantní populace při aktivní infekci v infikované plíci jsou trofická stadia pneumocyst. Jejich poměr k cystickému stadiu je 10 : 1 nebo vyšší [19].

Deplece aktivovaných plicních makrofágů a efektorových CD4+ T lymfocytů stojí za nemožností eradikovat vysoký počet replikujících se pneumocyst. Vlivem progredující zánětlivé reakce se zvyšuje průnik a akumulace neutrofilů, je akcelerována produkce prozánětlivých cytokinů a mění se fyziologický charakter plicního surfaktantu [40]. Poškození plic během aktivní infekce je zřejmě důsledkem nepřiměřené zánětlivé reakce hostitele, kterou pravděpodobně reflektuje výrazná bronchoalveolární neutrofilie, pozorovaná zejména u non-HIV pacientů [20]. Za determinantu závažnosti infekce je do jisté míry považována excesivní zánětlivá reakce. Na jedné straně vede k urychlení clearance *P. jirovecii* z postižené tkáně, může být ale příčinou akutního septického stavu s fulminantním průběhem [19].

Formy infekce *P. jirovecii*

K primární infekci dochází zřejmě v časném dětství. Buď asymptomaticky, nebo jako mírné self-limited onemocnění, protože u 2/3 zdravých dětí ve věku 2–4 let byly detekovány protilátky IgG proti *P. jirovecii* [23,24,28]. Podle některých hypotéz není vyloučena možná souvislost primoinfekce a syndromu náhlého úmrtí kojenců [40].

Kolonizace neboli asymptomatické nosičství, odpovídá situaci, kdy je imunitní systém schopen po expozici zabránit rozvoji onemocnění. Kolonizace v plicích byla detekována u více než 50 % imunokompetentních dospělých. Vysokou míru kolonizace a vyšší titr protilátek anti-*P. jirovecii* byl zjištěn zejména u zdravotnického personálu. Na základě toho byla vyslovena hypotéza, že zdravotnický personál by mohl být do určité míry rezervoárem infekce [43]. Někteří odborníci však tuto hypotézu zpochybňují [24].

Asymptomatická kolonizace je také detekována u 9–69 % pacientů s dysfunkčním imunitním systémem. Převládá názor, že kolonizace představuje vyšší riziko progresu do klinicky manifestní PCP. Skutečný klinický význam tohoto fenoménu je však stále předmětem studií [19].

Na základě analýzy izolátů z plicní tkáně non-HIV pacientů byla prokázána pozitivní korelace mezi prevalencí kolonizace *P. jirovecii* a stupněm chronické plicní obstrukč-

ní nemoci. Uvažuje se proto o možné kauzální souvislosti mezi kolonizací a vyšším rizikem vzniku plicní obstrukce a plicního emfyzému [43].

Pneumocystóza je klinicky rozvinutá forma infekce, ke které dochází při imunologické dysfunkci následované reaktivací kolonizace [26], nebo akvizicí nové infekce, která se zdá být podle sérologických přehledů pravděpodobnější [40]. Jelikož *P. jirovecii* je téměř obligátní plicní patogen, onemocnění se v 97 % případů klinicky manifestuje jako **intersticiální pneumonie**. Diseminace infekce je výjimečná. **Extrapulmonální forma** s postižením různých orgánů bývala popisována asi ve 3 % případů, zejména u pacientů s infekcí HIV, kteří inhalovali pentamidin v aerosolu v rámci profylaxe PCP [19,23,28,35].

Klinická manifestace

Klinická symptomatologie PCP je nespecifická a do určité míry se liší s ohledem na HIV status hostitele. U pacientů s **infekcí HIV** je začátek onemocnění spíše subakutní, postupně progredující (dny až týdny), obvykle s výrazným váhovým úbytkem [20,28]. Intersticiální PCP začíná klasickou triádou – **námahová dušnost, suchý neproduktivní kašel a subfebrilie** (častěji než febrilie) [19,27,35,39]. Postupně se rozvíjí tachypnoe, tachykardie, auskultačně bývají přítomny suché (celofánové) vrzoty. Častým paralelním nálezem je soor v dutině ústní [28] nebo koinfekce jiným oportunním agens [24].

Non-HIV pacienti reprezentují velmi heterogenní populaci s odlišným rizikovým profilem. PCP má obvykle prudší nástup s horečkou, neproduktivním kašlem, výraznou inflamatorní reakcí a rychlou progresí těžké intersticiální pneumonie s hypoxickým respiračním selháním až fulminantním průběhem. Mortalita dosahuje 48–70 % [19,22,26,35,44]. V postižené plicní tkáni je relativně nízký počet *P. jirovecii*, ale signifikantně vyšší infiltrace neutrofilů [20,23,29]. Ve 29–75 % případů je detekována koinfekce jinými patogeny [21,23,27].

Jak uvádí *tabulka 1*, pro první velmi rychlou orientaci o aktuální závažnosti onemocnění lze akceptovat klasifikaci PCP na lehkou, mírnou a těžkou formu [27,35,45]. Nelze ji však považovat za precizní klinickou definici a stratifikaci.

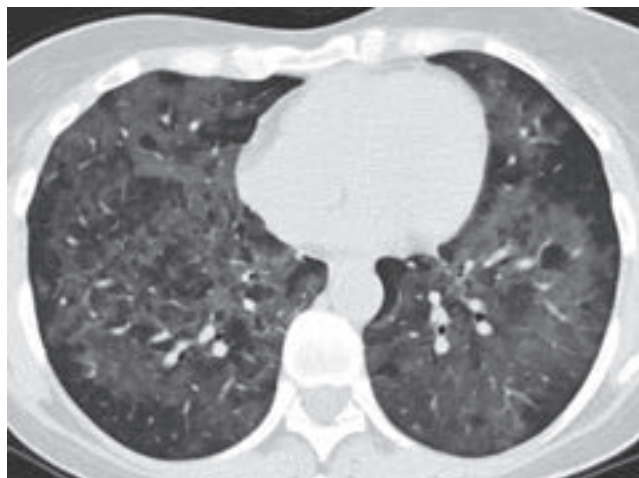
Na základě závěrů několika metaanalýz zvyšuje riziko **mortality věk**, pozdě stanovená diagnóza, recidiva PCP, nízký PaO₂, respirační insuficience s umělou plicní ventilací (mortalita v tomto případě dosahuje více než 84 %), výrazná elevace laktátdehydrogenázy, nízká hladina hemoglobinu nebo sérového albuminu [9,34], vysoký počet neutrofilů v bronchoalveolární tekutině [45], závažné neinfekční komorbidity a plicní forma Kaposiho sarkomu [17,20,21,23,44]. Mimořádně závažným nálezem jsou koinfekce více agens, zejména jde o bakteriální patogeny, cytomegalovirus, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* [9,34,35,45].

Diagnóza

Ideální prostředí pro replikaci agens představují **plicní alveoly** [46]. Při podezření na PCP by u rizikových pacientů měla být co nejrychleji provedena klasická bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL) [23] a odběrem **broncho-**

Obrázek 4

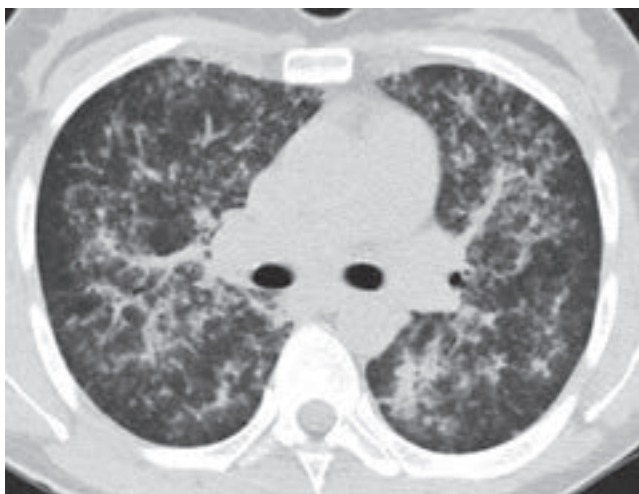
Pneumocystová pneumonie – HRCT plic



Postižení plicního parenchymu charakteru „crazy paving“. Jedná se o kombinaci denzit mléčného skla a zesílení inter- a intralobulárního intersticia, která připomíná nepravidelné dláždění.

Obrázek 5

Pneumocystová pneumonie – HRCT plic



Postižení plicního parenchymu charakteru „tree in bud“ (lze přeložit jako strom s pupeny). Jedná se o shluky centrilobulárních nodulů či drobných chomáčkovitých opacit sledující periferní bronchovaskulární větvení.

alveolární tekutiny (BAT), která je považována za preferovaný materiál k vyšetření [44]. Vyšetření **indukovaného sputa** je méně invazivní, ale má podstatně nižší senzitivitu, zejména v případě nízkého počtu patogenu, protože jeho množství signifikantně klesá směrem z dolních do horních cest dýchacích [19,27].

Diagnóza je založena na identifikaci *P. jirovecii*, kterou nelze in vitro izolovat rutinními kultivačními metodami a mikroskopická vizualizace (různé metody barvení a imunofluorescence) je pro nízkou senzitivitu suboptimální [27, 28,36].

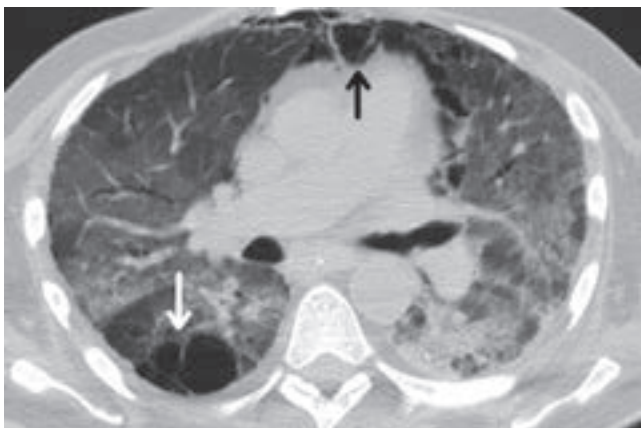
Definitivní stanovení diagnózy se opírá o vyšetření BAT molekulárně biologickou detekcí **kvantitativní real-time PCR (qRT-PCR)**, která prezentuje 90–99% senzitivitu [44].

Vyšetření umožňuje kvantifikovat fungální nálož stanovením počtu kopií DNA *P. jirovecii*/ml BAT. Stanovení **cut-off hodnoty** a přesná stratifikace a validace u různých typů imunosuprese a její predispozice ke klinické manifestaci PCP, není zatím konsenzuální [20,24]. Vyšší hodnoty spíše indikují aktivní infekci [28]. Při hodnotě 10^3 – 10^4 kopií DNA *P. jirovecii*/ml BAT je diagnóza PCP obvykle vysoce pravděpodobná. Vyšetření qRT-PCR má excelentní negativní prediktivní hodnotu 99–100 %, negativní výsledek prakticky vylučuje PCP [19,35]. Toto vyšetření umožní současně vyloučit či potvrdit alternativní diagnózy a koinfekce [44].

U různých kategorií pacientů s PCP jsou nálezy z hlediska kvantifikace fungální nálože značně heterogenní. Zejména u nemocných s hematologickými malignitami je detekován relativně nízký počet kopií DNA *P. jirovecii*/ml BAT a rozlišení mezi aktivní PCP a kolonizací může být velmi problematické [24]. Obdobně je interpretace nálezu složitá při nízkém počtu kopií DNA *P. jirovecii*/ml BAT a současně koinfekci jinými patogeny [28]. U pacientů s dysfunkčním imunitním systémem různá agens nebo sekundární účinek protinádorové léčby může generovat velmi podobný klinický obraz [20,44].

Diagnózu PCP podporuje detekce **1,3-beta- D-glukanu (BDG)** v séru [44]. BDG je jeden z hlavních polysacharidů buněčné stěny většiny mykotických patogenů. Jde o specifický antigen hub, který se nevyskytuje v savčích buňkách a uvolňuje se do tělesných tekutin jen ve fázi růstu mykotického agens. Jeho hladina pozitivně koreluje s aktivní PCP.

Obrázek 6
Pneumocystová pneumonie – HRCT plic



Subpleurální cysty (bílá šipka) a pneumomediastinum (černá šipka). Zároveň patrné i postižení parenchymu charakteru denzit mléčného skla a crazy paving.

Negativní hodnota může svědčit pro kolonizaci *P. jirovecii* [35].

BDG není marker specifický. Jeho elevace je detekována také u některých jiných mykóz, které mohou být současnou koinfekcí. Není však detekovatelný při infekci kryptokoky nebo zygomycetami [68]. Prognostická hodnota kinetiky BDG v průběhu infekce není zcela jasná. Sledování jeho hladiny proto není vhodné k monitoraci efektu léčby, jelikož pokles není bezpodmínečnou predikcí úspěchu léčby [25, 45]. Naopak jeho zvýšení mohou způsobit některá léčiva (antibiotika, albumin, globulin) nebo dialyzační membrány a filtry [19,28,35].

Rovněž intracelulární enzym **laktát dehydrogenáza (LDH)** je marker nespecifický, jehož elevace v krvi je zaznamenána u řady infekčních i neinfekčních onemocnění. U pacientů s infekcí HIV a PCP do jisté míry reflektuje intenzitu závažné reakce a míru poškození plicní tkáně. Byla nalezena korelace mezi oxygenací, počtem neutrofilů v BAL a hladinou LDH v krvi [19]. Vysoká hodnota LDH je považována za nepříznivý prognostický marker [47]. Elevace LDH u non-HIV pacientů je méně nápadná s horší senzitivitou i specificitou, a její výpovědní hodnota je proto omezená [23,35].

Hypoxemie je nespecifická laboratorní abnormalita a při rychlém nástupu klinické symptomatologie dosahuje zpravidla velmi nízkých hodnot [23,45]. Hodnota **C-reaktivního proteinu** není zvýšena, pokud není přítomna další koinfekce, zejména bakteriálním agens [27,35]. **Prokalcitonin** může být elevován obdobně jako u jiných atypických původců pneumonií. Zpravidla se však nesetkáváme s mírou elevace provázející bakteriální či tuberkulózní pneumonii [35].

Změny na skiagramu hrudníku bývají v počátcích onemocnění zejména u pacientů s infekcí HIV velmi diskrétní a neobvyklý není zcela negativní radiologický obraz [35]. Výjimečně jsou popisovány perihilózní infiltráty motýlího tvaru (obr. 2). U non-HIV pacientů bývá patrný postupně se rozvíjející obraz difúzní, intersticiální pneumonie [23]. Skiagram hrudníku je však vyšetřením s relativně malou výpovědní hodnotou.

Na rozdíl od toho **počítačová tomografie s vysokým rozlišením** (high-resolution computed tomography, HRCT) představuje vyšetření s vysokou výtěžností a je jednoznačně preferovanou radiologickou vyšetřovací modalitou s podstatně vyšší senzitivitou. Přesto ani HRCT obraz není pro PCP specifický ani patognomický [23,24,35]. Běžně na HRCT nalézáme bilaterální intersticiální infiltráty, nepravidelné denzity mléčného skla (ground-glass opacities, GGO), které jsou lokalizovány predominantně perihilózně, centrálně a v horních lalocích (obr. 3), obvykle šetřící báze plic [28,45]. V některých případech je popisován obraz mozaiky, crazy-paving (obr. 4), tree-in-bud fenomén (obr. 5), noduly, konsolidace a drobné, bilaterální a vícečetné cystické léze [19,23]. Větší cystické léze jsou spojeny s rizikem spontánního pneumotoraxu a pneumomediastina (obr. 6) [27]. Výskyt spontánního pneumotoraxu u pacienta s infekcí HIV vždy vyžaduje urgentní vyloučení PCP. Pleurální efuze jsou poměrně vzácné. HRCT obraz samotné PCP může být značně polymorfní [28,47]. Variabilní nebo neobvyklý radiologický nálezy by měl vždy budít podezření na souběžnou infekci jinými agens nebo na možné neinfekční postižení plicního parenchymu nádorovým nebo imunopatologickým procesem [28].

Tabulka 2
Profylaxe pneumocystové pneumonie

	Dávkování	Poznámka
Lék 1. volby Trimethoprim (TMP)/ sulfamethoxazol (SMX)	960 mg p. o. 1× denně nebo	Současná profylaxe toxoplazmózy a mnoha bakteriálních infekcí 480 mg p. o. 1× denně (listerióza, nokardióza a další)
Alternativní režim		
TMP/SMX	960 mg p. o. 3× týdně	
Dapson	100 mg p. o. 1× denně nebo 50 mg 2× denně	
Dapson + pyrimethamin + leucovorin	50 mg p. o. 1× denně + 50 mg p. o. 1× týdně + 25 mg p. o. 1× týdně	V případě intolerance TMP/SMX; současná profylaxe toxoplazmózy
Dapson + pyrimethamin + leucovorin	200 mg + 75 mg + 25 mg p. o. 1× týdně	V případě intolerance TMP/SMX; současná profylaxe toxoplazmózy
Atovaquone	1 500 mg p. o. denně s jídlem	V případě intolerance TMP/SMX; současná profylaxe toxoplazmózy
Atovaquone + pyrimethamine + leucovorin	1 500 mg + 25 mg + 10 mg p. o. denně s jídlem	V případě intolerance TMP/SMX; současná profylaxe toxoplazmózy
Pentamidin v aerosolu	300 mg nebulizátorem Respirgard II 1× měsíčně	V případě intolerance TMP/SMX

Pozitronová emisní tomografie ukazuje zvýšené vychytávání fluorodeoxyglukózy v plicní tkáni, není však vyšetřením k rutinní diagnóze PCP [23].

Primární profylaxe

Zavedení primární profylaxe PCP přineslo významný benefit a signifikantní pokles fatálních komplikací [22]. Je třeba však vzít v úvahu, že základní příčinou život ohrožující oportunní infekce je imunodeficit. Nejlepší a nejbezpečnější prevencí klinické manifestace oportunních infekcí je **co nejrychlejší regenerace a restituce imunologických funkcí**. U pacientů s infekcí HIV je třeba při stanovení diagnózy HIV co nejdříve zahájit ART, která navodí virovou supresi a ve většině případů vede k postupnému zvýšení absolutního počtu CD4+ T lymfocytů [48]. U non-HIV pacientů by měla být v závislosti na aktivitě základního onemocnění, pokud je to možné, zvážena **redukce imunosupresivní léčby**, její přerušování nebo ukončení [27].

Pro pacienty s infekcí HIV byla stanovena optimální profylaktická strategie na základě rozsáhlých prospektivních randomizovaných studií. Principem je zahájení primární profylaxe při poklesu absolutního počtu CD4+ T lymfocytů na hodnotu ≤ 200 bb/ μ l nebo < 14 % relativního počtu [19,28].

U pacientů non-HIV je primární profylaxe PCP indikována v případě hematologických malignit, při transplantaci kost-

ní dřeně a solidních orgánů, různých nádorových onemocnění, u pacientů podstupujících chemoterapii a imunosupresivní terapii, u pacientů s primárními imunodeficity, těžkou proteinovou malnutricí a také při užívání prednisonu v dávce 20 mg/den déle než 1 měsíc [17,23,49].

V současné době je obtížně realizovatelné včas identifikovat všechny klastry potenciálně ohrožených pacientů, protože se rychle objevují další velmi **různorodé rizikové populace**, u kterých nejsou zatím v kontextu primární profylaxe k dispozici závěry validních klinických studií, a tudíž ani odborná doporučení [19,22]. Situace je problematická jak z hlediska iniciace profylaxe, tak jejího ukončení. Absolutní počet CD4+ T lymfocytů nemá tak silnou prediktivní hodnotu jako u pacientů s infekcí HIV. Míru rizika PCP ovlivňuje charakter základního onemocnění a/nebo jeho léčby, která vedla k imunosupresi, rychlost a intenzita možné imunologické regenerace a mnoho dalších, obtížně predikovatelných a kvantifikovatelných faktorů. Velký počet kandidátních pacientů tak zůstává bez profylaktické intervence [49].

Lékem první volby profylaktického režimu PCP je u všech pacientů **trimethoprim (TMP)/sulfamethoxazol (SMX)** [17]. V případě vzniku **závažné alergické reakce**, jako je Stevens-Johnsonův syndrom, nebo toxická epidermální nekrolýza, je třeba podání TMP/SMX trvale ukončit a volit jiný alternativní režim. Pokud dojde k **lehké alergické reakci**, jako je

teplota nebo rash, je možné po odeznění příznaků podání léčiva znovu zahájit postupným navyšováním do požadované profylaktické dávky. Ostatní léčiva a režimy jsou ve srovnání s TMP/SMX méně účinné [28, 35,49].

Jako alternativní režim (tab. 2) je uváděn **dapson**, **atovaquone** nebo **pentamidin** v aerosolu. Většina pacientů, kteří mají alergii na TMP/SMX, rovněž netoleruje dapson, který by neměl být podán jako druhá volba při projevu závažné toxicity na TMP/SMX. Limitem atovaquonu je podmínka plně funkčního zažívacího traktu a současné podání jídla s vyšším obsahem tuků [49]. Některé alternativní režimy jsou s výhodou současně efektivní i jako profylaxe toxoplazmózy při pozitivitě protilátek proti *Toxoplasma gondii*. Obdobně u pacientů, kteří užívají pyrimethamin-sulfadiazin k léčbě nebo profylaxi toxoplazmózy, není profylaxe PCP dalším léčivem nutná [28].

Léčba

PCP je život ohrožující a rychle progredující onemocnění, které by mělo být co nejrychleji diagnostikováno a léčeno [19,20,44,45]. **Při podezření na PCP i bez okamžitého průkazu agens a negativním radiologickým vyšetřením plic je zahájení empirické léčby zcela legitimní**, aby se zabránilo progredujícímu poškození a destrukci alveolů a zhroucení plicní architektury [21]. Léčbu není nutné odkládat až do stanovení definitivní diagnózy s průkazem *P. jirovecii*, jelikož **agens perzistuje** v materiálu z respiračního traktu několik dní i při adekvátní léčbě [27,39,45]. Doporučené léčebné režimy vycházejí ze starších studií, které probíhaly u pacientů s infekcí HIV a následně byly extrapolovány na další kategorie pacientů [26].

Jelikož *P. jirovecii* je rezistentní na většinu antimykotik (polyeny, azoly), podle všech mezinárodních doporučení je jednoznačně lékem první volby **TMP/SMX** v dávce TMP 15–20 mg/kg/den a SMX 75–100 mg/kg/den ve formě intravenózní infuze po dobu 21 dnů (tab. 4). Nižší dávkou není dosaženo koncentrace potřebné k inhibici *P. jirovecii*. Celková dávka je rozdělena do 3–4 denních dávek [17,19,21,27, 28,33,35,45].

Zejména u závažnější klinické symptomatologie s hypoxemií u pacientů s infekcí HIV by měla být léčba co nejdříve doplněna o podávání **kortikosteroidů**. Od kortikosteroidů se očekává regrese edému, zánětlivé infiltrace a hypoxemie. Kortikosteroidy jsou také prevencí klinického zhoršení při lýze pneumocyst v alveolech obvykle ve 3.–5. dnu léčby a v neposlední řadě prevencí propuknutí imunorestitučního

syndromu. U pacientů s infekcí HIV bylo opakovaně prokázáno, že včasné podání kortikosteroidů snižuje celkovou mortalitu [26–28,39].

Pro non-HIV pacienty není situace tak jednoznačná a výsledky studií jsou poněkud kontroverzní. Rutinní podání kortikosteroidů se nedoporučuje a záleží na individuálním posouzení konkrétního případu. Signifikantní počet non-HIV pacientů užívá kortikosteroidy již před propuknutím PCP a nejsou dosud k dispozici dostatečně robustní data, která by dala jasnou odpověď na jejich přínos při současné léčbě PCP [26,45].

Při alergii na TMP/SMX je lékem volby **pentamidin**, u kterého je riziko více nežádoucích účinků. Alternativním režimem může být u středně těžkých případů **primaquine a klindamycin** [74], **dapson a TMP** nebo **atovaquone** v monoterapii [27,44]. Tyto režimy jsou však považovány za **méně efektivní** [28]. Před aplikací primaquinu nebo dapsonu je na místě provedení testu, vylučujícího deficit glukoso-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD). Při deficitu G6PD je riziko rozvoje hemolytické anemie a methemoglobinemie [28]. Jako léčba druhé linie či „záchranná“ terapie je uváděn **casprofungin** v kombinaci s vysokými dávkami TMP/SMX nebo v monoterapii. Použití casprofunginu v monoterapii však není příliš vhodné, jelikož působí pouze na cysty a nikoli růstová stadia (trofozoity) [35]. Všechny uvedené režimy u všech kategorií pacientů by měly být aplikovány nejméně **po dobu 21 dní** [27,28]. Zejména při prolongovaném průběhu závažné klinické symptomatologie je nutné léčbu adekvátně prodloužit [45].

V případě klinicky symptomatického vzplanutí PCP u pacientů, kteří užívají profylaxi PCP TMP/SMX, je indikována standardní léčba plnou terapeutickou dávkou TMP/SMX [28].

Efekt léčby je vhodné posuzovat nejdříve po více než 4–8 dnech léčby vysokými terapeutickými dávkami uvedených léčiv. Určitá reverzibilní deteriorace v prvních 3–5 dnech léčby je obvykle důsledkem lýzy mikroorganismu působením chemoterapeutik. **Klinické selhání** je definováno jako nedostatečné zlepšení, nebo naopak progresse ventilačních parametrů podle aktuální hodnoty krevních plynů hodnocené po 4–8 dnech léčby [28]. Při prokazatelném klinickém zhoršení je doporučeno zopakovat bronchoskopii s kompletním vyšetřením BAT s cílem vyloučit koinfekce. Přetrvávající pozitivita *P. jirovecii* v BAT není známkou selhání léčby, protože i přes efektivní léčebný režim může být detekována v řádech dnů nebo týdnů. Ohledně kinetiky alveolárního poolu pneumocyst během léčby detekovaného v BAT nejsou

k dispozici žádné relevantní informace. Je třeba provést kontrolní vyšetření HRCT, které ukáže dynamiku plicních infiltrátů a případné komplikace, jako je spontánní pneumotorax či pleurální výpotek [45].

Současně je třeba se vyvarovat zbytečné změny režimu 1. volby, protože alternativní režimy (či režimy druhé linie) jsou méně účinné a o jejich terapeutickém efektu je podstatně méně dat z klinických studií [45]. Recentně je kladen důraz na potřebu nových robustních

Tabulka 3
Nedoporučené profylaktické režimy

Léčivo	Nedoporučeno
Pentamidin v aerosolu	Aplikace jiným nebulizátorem než Respirgard II
Pentamidin	Intermitentní parenterální aplikace
Clindamycin + primaquine p. o.	Málo dat o příznivém efektu

Tabulka 4
Léčebné režimy pro akutní pneumocystovou pneumonii

Léčebný režim	Způsob podání	Dávka	Poznámka
Režim 1. volby			
TMP/SMX	i. v.; p. o.*	TMP 15–20 mg + SMX 75–100 mg/kg/den; Rozděleno do 3–4 denních dávek	Korekce dávky podle glomerulární filtrace; p. o. forma přípustná pouze v lehčích případech
Alternativní režim			
Pentamidin	i. v.	4 mg/kg/den 1× denně 3 mg/kg/den 1× denně v případě projevu toxicity	Infuze nejméně 60 min.; četné nežádoucí účinky
Méně efektivní alternativní režimy			
Primaquine + klindamycin	i. v.; i. v. (p. o.*)	30 mg p. o. 1× denně + 600 mg i. v. à 6 hod nebo 900 mg à 8 hod (nebo p. o. 450 mg à 6 hod nebo 600 mg à 8 hod)	Primaquine kontraindikován v případě deficitu glukoso-6-fosfát-dehydrogenázy; clindamycin p. o. v lehčích případech
Dapsone + TMP	p. o.*	100 mg p. o. denně + TMP 15 mg/kg/den p. o. (ve třech dávkách)	V lehčích případech; kontraindikován v případě deficitu glukoso-6-fosfát-dehydrogenázy
Atovaquone susp.	p. o.*	750 mg à 8–12 hod méně nežádoucích účinků	S jídlem; v lehčích případech
Caspofungin (v monoterapii nebo v kombinaci s TMP/SMX)	i. v.	1. den 70 mg i. v., od 2. dne 50 mg i. v.	Léčba 2. linie až jako záchranná terapie
Doplňková léčba u pacientů s infekcí HIV			
Prednison	p. o.*	1.–5. den: 40 mg 2× denně 6.–10. den: 40 mg denně 11.– 21. den: 20 mg denně	Středně těžké až těžké případy s poklesem PaO ₂ < 70 mmHg
Methylprednisolon	i. v.	75 % dávky prednisonu	

* za předpokladu plně funkčního zažívacího traktu, kdy není narušena enterální absorpce

komparativních studií, které budou brát v úvahu různé režimy dávkování a kombinace léčiv u pacientů s odlišnou příčinou nebo typem imunodeficitu [26].

Hygienicko-epidemiologická data, která by podporovala izolaci pacientů s PCP, nejsou jednoznačná. Nicméně byl zdokumentován přenos PCP mezi pacienty po transplantaci ledvin. Adekvátní je alespoň umístění pacientů s aktivní PCP na samostatném pokoji. Vyšší kolonizace *P. jirovecii* a vyšší titer protilátek anti-PCP u zdravotnického personálu svědčí o častější expozici tomuto agens. Respirátory by měly být u ošetřujícího personálu standardní ochranou v péči o imunodeficientní pacienty, aby bylo minimalizováno riziko možného přenosu infekce [18,28].

Sekundární profylaxe, ukončení profylaxe

Sekundární profylaxe PCP následuje u všech pacientů po

fázi efektivní léčby. Terapeutické režimy jsou identické, jako u primární profylaxe a principiálně by aplikace léčiv v rámci sekundární profylaxe měla trvat tak dlouho, dokud není dosaženo bezpečné imunologické regenerace, protože **riziko relapsu** zůstává extrémně vysoké [35].

Primární i sekundární profylaxe u pacientů s infekcí HIV je ukončena, pokud v důsledku efektivní ART dosáhne počet CD4+ T lymfocytů počtu > 200 bb/μl po dobu delší než 3 měsíce. Profylaxe může být ukončena i u pacientů s počtem CD4+ T lymfocytů 100–200 bb/μl léčených ART, u kterých je dosaženo virové suprese HIV v délce nejméně 3–6 měsíců [24,28]. Virová suprese HIV je v současné době definována počtem kopií RNA HIV-1 pod limitem detekce standardních PCR testů s cut-off hodnotou 20–50 kopií/ml [50]. Pokud dojde ke klinické manifestaci PCP u člověka s HIV a počtem CD4+ T lymfocytů > 200 bb/μl, sekundární profylaxe by měla být celoživotní [17,51].

Doba ukončení sekundární profylaxe u non-HIV pacientů není přesně definována, protože záleží zejména na primárním onemocnění a jeho léčbě, které vedlo k imunosupresi, rovněž tak na rychlosti a potenciálu možné imunologické regenerace [45,49,52].

Závěr

PCP je život ohrožující infekce, vyžadující co nejrychlejší diagnostiku a adekvátní léčbu. U imunokompromitovaného jedince je nutné počítat s **delší dobou pro patrný klinický efekt léčby** a s potřebou podstatně **delší doby aplikace relativně vysokých dávek** léčiv. Po terapeutické fázi je nezbytná sekundární profylaxe, jelikož pacient s dysfunkčním imunitním systémem je vysoce predisponován k relapsu oportunních infekcí. Kromě toho většina pacientů se závažnými imunodeficity má **více příčin současně**, které mohou vést ke vzniku respirační insuficience. Vždy je nutné vyloučit možnost paralelně probíhající jiné plicní afekce, neboť současně probíhající nerozpoznané jiné plicní onemocnění učiní léčbu PCP zdánlivě neefektivní. Dle dat observačních studií je zřejmé, že PCP může být fatální komplikací pro pacienty se známým nebo dosud neodhaleným imunodeficitem z různých příčin.

Projekt Národního institutu virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU. Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

Literatura

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS committee. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):666–679.
2. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127:617–626.
3. Kazer SW, Walker BD, Shalek AK. Evolution and diversity of immune responses during acute HIV infection. *Infect Immun*. 2020;53(5):908–924.
4. Ahmed A, Vyakarnam A. Emerging patterns of regulatory T-cell function in tuberculosis. *Clin Exp Immunol*. 2020;202(3):273. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32639588/>.
5. De Sanctis JB, García AH, Moreno D, Hajduch M. Coronavirus infection: an immunologists' perspective. *Scand J Immunol*. 2021;93(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8250184/>.
6. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019;287(1):241–252.
7. Ibrahim MK, Zambruni M, Melby CI, Melby PC. Impact of childhood malnutrition on host defense and infection. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(4):919–971.
8. Lau EY, Carroll EC, Callender LA, et al. Type 2 diabetes is associated with the accumulation of senescent T-cells. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(2):205–213.
9. Li L, Hsu SH, Wang C, et al. Characteristics of viral pneumonia in non-HIV immunocompromised and immunocompetent patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021;21:767. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06437-5>.
10. Yu JC, Khodadadi H, Malik A, et al. Innate immunity of neonates and infants. *Front Immunol*. 2018;30(9):1759. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105028/>.
11. Blanco E, Perez-Andres M, Arriba-Mendez S, et al. Age-associated distribution of normal B-cell and plasma cell subsets in peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2208–2219.
12. McAtee CL, Lubega J, Underbrink K, et al. Association of rituximab use with adverse events in children, adolescents and young adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2036321. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2775825>.
13. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127:617–626.
14. Li X, Huang Y, Xu Z. Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):289. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027797/>.
15. Khan MM, Ali MJ, Hanif H, et al. The dilemma of cytomegalovirus and hepatitis B virus interaction. *Gastroenterol Rep*. 2022;10:1–7.
16. Rossen JW, Friedrich AW, Moran-Gilad J. ESCMID Study group for genomic and molecular diagnostics (ESGMD). Practical issues in implementing whole-genome-sequencing in routine diagnostic microbiology. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:355. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117578/>.
17. Truong J, Ashurst JV. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing LLC; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482370/>.
18. Alanio A, Gits-Muselli M, Guigue N, et al. Diversity of *Pneumocystis jirovecii* across Europe: a multicentre observational study. *EBioMedicine*. 2017;22:155–163.
19. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a review of current methods and novel approaches. *Med Mycol*. 2020;58:1015–1028.
20. Grønseth S, Rogne T, Hannula R, et al. Semiquantitative real-time PCR to distinguish *Pneumocystis pneumonia* from colonization in a heterogeneous population of HIV-negative immunocompromised patients. *Microbiol Spectr*. 2021;9(1):e00026-21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8552647/>.
21. Ko RE, Na SJ, Huh K, Suh GY, Jeon K. Association of time-to-treatment with outcomes of *Pneumocystis pneumonia* with respiratory failure in HIV-negative patients. *Respir Res*. 2019;20(1):213. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554510/>.
22. Kolbrink B, Scheikholeslami-Sabzewari J, Borzikowsky C, et al. Evolving epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*: findings from a longitudinal population-based study and a retrospective multi-center study in Germany. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;18:100400. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(22\)00093-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(22)00093-X/fulltext).
23. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, et al. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med*. 2014;127(12):1242.e11-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058862/>.
24. Apostolopoulou A, Fishman JA. The pathogenesis and diagnosis of *pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Fungi*. 2022;8:1167. Available from: <https://doi.org/10.3390/jof8111167>.
25. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2386–2396.
26. McDonald EG, Butler-Laporte G, Del Corpo O, et al. On the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: current practice based on outdated evidence. *Open Forum Infect Dis*. 2021;29(8(12)):ofab545. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34988242/>.
27. Salzer HJ, Schafer G, Hoenigl M, et al. Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respiration*. 2018;96(1):52–65.
28. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association, and the Infectious Disease Society of America. 2023]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>.
29. Lyu J, Deng Q, Li R, et al. Pneumonia caused by coinfection with cytomegalovirus and *Pneumocystis jirovecii* in an HIV-negative infant diagnosed by metagenomic next-generation sequencing. *Infect Drug Resist*. 2022;15:3417–3425.

30. Bienniu AL, Traore K, Plekhanova I, et al. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis.* 2016;46:11–17.
31. Choi JS, Lee SH, Leem AY, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) PCR-negative conversion predicts prognosis of HIV-negative patients with PCP and acute respiratory failure. *PLoS ONE.* 2018;13(10):e0206231. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30359436/>.
32. Liu CJ, Lee TF, Ruan SY, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV infected patients. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1457–1467.
33. Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, et al. Clinical course, treatment and outcome of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care.* 2018;22:307. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles>.
34. Wang Y, Zhou X, Saimi M, et al. Risk factors of mortality from *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV patients: a meta-analysis. *Front Public Health.* 2021;9:680108. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8244732/>.
35. White PL, Price JS, Backx M. Therapy and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. *J Fungi.* 2018;4(4):127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30469526/>.
36. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R139. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3239382/>.
37. Jakharia N, Howard D, David J, Riedel DJ. CMV infection in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment strategies. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2021;13(3):123–140.
38. Fishman JA. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. In: UpToDate, 2022]; Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/infectious-diseases>.
39. Baburao A, Singh A, Narayanswamy H, Shivalingaiah B. A double whammy in a immunocompromised patient. *Indian J Sex Transm Dis.* 2020;41:201–204.
40. Sokulska M, Kicia M, Wesolowska M, et al. *Pneumocystis jirovecii* – from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Res.* 2015;114:3577–3585.
41. Messiaen PE, Cuyx S, Dejangere T, van der Hilst JC. The role of CD4 cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: a systematic review. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035717/>.
42. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the non-HIV-infected population. *Ann Pharmacother.* 2016;50(8):673–679.
43. George MP, Masur H, Norris KA, et al. Infections in the immunosuppressed host. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:S211–20.
44. Perret T, Kritikos A, Hauser PM, et al. Ability of quantitative PCR to discriminate *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from colonization. *J Med Microbiol.* 2020;69:705–711.
45. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2405–2413.
46. Guegan H, Robert-Gangneux F. Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32:314–321.
47. Cereser L, Dallordo A, Cardoni A, Volpetti S, Righi E, Zuiani C, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia at chest high-resolution computed tomography (HRCT) in non-HIV immunocompromised patients: spectrum of findings and mimickers. *Eur J Rad.* 2019;116:116–127.
48. Burns JE, Stöhr W, Kinloch De Loes S, et al. Tolerability of four drug antiretroviral combination therapy in primary HIV-1 infection. *HIV Medicine.* 2021;22:770–774.
49. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2397–2404.
50. Perkins MV, Joseph SB, Dittmer DP, et al. Cardiovascular disease and thrombosis in HIV infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43:175–191.
51. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD00559. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25269391/>.
52. De La Cruz O, Silveira FP. Respiratory fungal infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med.* 2017;38:727. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128021/>.

Plicní koinfekce cytomegalovirem

S. SNOPKOVÁ¹, R. SVAČINKA¹, D. VYDRÁŘ¹, P. HUSA ml.¹,
T. KOPŘIVOVÁ², J. VLAŽNÝ³, P. HUSA¹

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

²Klinika radiologie a nukleární medicíny, LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice;

³Ústav patologie, LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

SOUHRN

Snopková S., Svačinka R., Vydrář D., Husa P. ml., Kopřivová T., Vlažný J., Husa P.: **Koinfekce cytomegalovirem**

Rychlý rozvoj moderních terapeutických intervencí farmakologických i chirurgických je často doprovázen permanentní nebo přechodnou dysfunkcí imunitního systému, která umožní manifestaci život ohrožujících infekčních komplikací, které se dříve neobjevovaly vůbec, nebo byly extrémně raritní. Podle observačních studií je jednou z nejčastějších koinfekce pneumocystové a cytomegalovirové pneumonie. Tato onemocnění jsou provázána vysokým rizikem fatálního průběhu a jejich úspěšné řešení absolutně závisí na rychlé a cílené diagnostice i léčbě. Diagnostické i terapeutické postupy koinfekce pneumocystové a cytomegalovirové pneumonie jsou založeny na empirických poznatcích, které byly získány u určitých kategorií pacientů, a následně extrapolovány na kategorie další. V případech, kdy je imunitní systém dysfunkční, je nutný výrazně delší časový interval, než se projeví účinek léčby. Proto musí být léčba oproti imunokompetentním pacientům dostatečně dlouhá a musí být aplikovány relativně vysoké dávky léčiv.

V uvedeném textu jsou naznačeny základní souvislosti epidemiologické, klinické, diagnostické i terapeutické. Pokusili jsme se odpovědět na otázky, které jsme si sami kladli při řešení podobných situací, mnohokrát s nejednoznačnou odpovědí, bez exaktně doložených dat. Vzhledem k tomu, že počet imunokompromitovaných pacientů, zejména v zemích s vyspělou zdravotní péčí, přibývá, je zřejmé, že do budoucna je nezbytná široká dostupnost moderních diagnostických metod a vývoj léčiv s podstatně lepším bezpečnostním profilem, který by umožňoval extenzivní profylaxi rizikových pacientů.

Klíčová slova: HIV, imunodeficit, koinfekce, cytomegalovirus, pneumocystis, ganciklovir, letermovir

SUMMARY

Snopková S., Svačinka R., Vydrář D., Husa P. ml., Kopřivová T., Vlažný J., Husa P.: **Cytomegalovirus coinfection**

The rapid advancement of modern pharmacological and surgical therapeutic interventions is often accompanied by potential disruptions to the immune system, both permanent and transient. Consequently, life-threatening infectious complications may emerge, which were either absent or exceedingly rare in the past. Observational studies have identified pneumocystis and cytomegalovirus pneumonia as one of the most prevalent coinfections. These diseases carry a high risk of a fatal course, making rapid and precise diagnosis and treatment absolutely crucial. Diagnostic and therapeutic procedures for coinfection with pneumocystis and cytomegalovirus pneumonia are based on empirical knowledge obtained from certain categories of patients and subsequently extrapolated to other categories. In cases where the immune system is dysfunctional, a significantly longer time interval is required before the effect of treatment becomes evident. Therefore, the treatment must be sufficiently prolonged compared to immunocompetent patients and administered with relatively high drug doses.

The text highlights the fundamental epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. We have attempted to address the questions that arose when confronted with similar situations, often facing ambiguous answers due to the lack of precisely documented data. With the increasing number of immunocompromised patients, particularly in countries with advanced healthcare systems, it becomes evident that the future will require the widespread availability of modern diagnostic methods and the development of drugs with significantly improved safety profiles. These advancements would enable extensive prophylaxis for at-risk patients.

Keywords: HIV, immunodeficiency, coinfections, cytomegalovirus, pneumocystis, ganciclovir, letermovir

Klin mikrobiol inf lék 2023;29(3):80–87

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

Došlo do redakce: 15. 10. 2023

Schváleno k tisku: 15. 12. 2023

Úvod

Lidský cytomegalovirus (CMV) je pro pacienty s dysfunkcí imunitního systému extrémně závažný patogen a onemocnění s ním spojená provází vysoká mortalita [1]. Nezřídka bývá detekován současně s jinými infekčními patogeny, zejména s *Pneumocystis jirovecii* [2]. Dominantním predisponujícím faktorem pro klinickou manifestaci obou agens je imunoprese a lymfocytopenie [3]. V několika studiích byla prokázána pozitivní korelace mezi pneumocystovou pneumonií (PCP) a infekcí CMV [4]. Stejně jako u PCP, také u infekce CMV je včasné stanovení diagnózy a co nejrychlejší zahájení adekvátní léčby naprosto klíčové [5].

Etiologické agens, primoinfekce

CMV je celosvětově rozšířený dvouvláknový DNA beta herpesvirus. Séroprevalence se v různých světových regionech pohybuje mezi 40–100 % [3,6,7].

Primární infekce obvykle probíhá subklinicky, jelikož intaktní a suficientní imunitní systém velmi efektivně limituje aktivní virovou replikaci. Výjimečně se primoinfekce manifestuje teplotou, únavou, bolestmi svalů, hepatosplenomegalií nebo symptomatologií připomínající infekční mononukleózu. Příznaky obvykle po několika dnech spontánně odezní [8,9]. Díky komplexní protivirové imunitní reakci s určující rolí CMV-specifické T-buněčné odpovědi [10], není primární infekce u imunokompetentních jedinců obvykle závažná [3,11].

Imunologická odpověď

Protivirová imunitní odpověď nedokáže virus kompletně eliminovat. CMV je schopen několika způsoby uniknout imunologické kontrole. Po primoinfekci nedochází k jeho úplné eradikaci, virus perzistuje v latentním stavu v buňkách endotelu a hladkého svalstva, fibroblastech, kmenových buňkách kostní dřeně, monocytech periferní krve a zřejmě v dalších buněčných rezervoárech [3,8]. **Při imunosupresi**, zejména lymfocytopenii [3,9,12], může nastat **reaktivace** perzistujícího latentního viru (endogenní infekce) nebo infekce **jinou genotypovou variantou** viru (exogenní infekce). Důsledkem je replikace s vysokou hladinou viremie CMV a aktivní infekce různých orgánů a systémů [8,13,14].

CMV disponuje **imunomodulačním potenciálem** s vysoce prozánětlivým a imunopresivním efektem [15]. Potlačuje efektorovou výkonnost T-lymfocytů, antigen prezentujících buněk a makrofágů, čímž dochází ke změně imunitní odpovědi hostitele [4]. Infikované buňky CMV indukují mimo jiné produkci prozánětlivého IL-6, důsledkem toho je potencionálně orgánové poškození, vyšší riziko koinfekcí dalšími patogeny, nebo rozvoj reakce štetu proti hostiteli [1,16,17]. Studie na zvířecích modelech ukázaly, že infekce CMV inhibuje imunitní reakce proti *P. jirovecii* a přispívá k jeho prodloužené clearance z hostitelského organismu [2,10].

Epidemiologie, rizikové faktory

Před zavedením antiretrovirální terapie (antiretroviral therapy, ART) infekce lidským virem imunodeficiency (human immunodeficiency virus, HIV) se klinická manifestace in-

fekce CMV nejčastěji objevovala u pacientů s velmi hlubokým imunodeficientem ve stadiu syndromu získaného imunodeficitu (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS). Kritický je počet CD4+ T lymfocytů 50 bb/μl [6], ale riziko významně narůstá již při poklesu absolutního počtu CD4+ T lymfocytů na hodnotu < 100 bb/μl [8,13]. Histologický průkaz onemocnění byl uváděn ve 29–93 % případů [18]. Po zavedení efektivní léčby infekce HIV incidence nových případů s CMV postižením klesla o více než 95 %. U pacientů léčených ART, kteří dosáhli suprese replikace HIV, je aktivní infekce CMV raritní [13]. Aktivní infekce CMV v současné době představuje riziko pro pacienty, u nichž je diagnóza infekce HIV stanovena ve velmi pozdním stadiu s extrémním poklesem počtu CD4+ T lymfocytů.

Kromě pacientů žijících s HIV, infekce CMV ohrožuje pacienty s těžkou dysfunkcí imunitního systému v důsledku hematologické či jiné malignity, stavů po transplantaci orgánů a obecně onemocnění vyžadujících imunopresivní terapii [3,12,14,15,19–21].

S rozvojem citlivějších detekčních metod observační studie z posledních let ukazují, že dochází k reaktivaci CMV u těch kriticky nemocných, u kterých základní onemocnění nemá primární vztah k imunopresi [22,23]. Tito pacienti mají potenciální predispozici k reaktivaci latentního CMV, stimulovanou zánětlivými cytokiny včetně TNF-α a IL-1β.

Metaanalýza 18 studií uvádí u primárně imunokompetentních pacientů s pozitivitou protilátek anti-CMV IgG při přijetí na jednotku intenzivní péče reaktivaci ve 31 % případů, v této kategorii byla podstatně delší nutnost umělé plicní ventilace a vyšší mortalita než u pacientů séro negativních. Dále bylo zjištěno, že v mnoha případech byla reaktivace CMV poddiagnostikována. Do jaké míry je vztah reaktivace CMV bez orgánového poškození a vyšší mortality kauzální je předmětem dalších probíhajících studií [9,23].

Klinická manifestace CMV pneumonie

Rozsáhlý tkáňový tropismus umožňuje pestrou klinickou symptomatologií aktivní infekce CMV, která se manifestuje postižením téměř všech orgánů. Nejčastěji je popisována infekce **oka, plic, centrálního i periferního nervového systému, srdce, gastrointestinálního traktu, jater, ledvin a nadledvin** [3,7,8,14,18]. Významný rezervoár latentní formy, zejména u pacientů s těžkým imunodeficientem, jsou **plice**. Pokud je u imunokompromitovaného pacienta podezření na intersticiální pneumonii, vždy by měla být neprodleně zvažována infekce CMV [5].

Koinfekce PCP a CMV pneumonie se podle několika studií klinicky manifestuje přibližně ve stejné incidenci jak u pacientů s infekcí HIV, tak i u pacientů non-HIV [2]. Koinfekce je popisována u pacientů s infekcí HIV ve 28–69 % případů [6], u non-HIV pacientů asi v 65 % případů aktivní PCP [24,25]. *P. jirovecii* prohlubuje depresi celulární imunity, potencuje imunologickou paralýzu vyúsťující v nekontrolovanou replikaci CMV [4]. Koinfekce je nepříznivým prognostickým faktorem a významně zvyšuje mortalitu [5,25,26].

CMV intersticiální pneumonie je jednou z nejčastějších klinicky manifestních aktivních infekcí CMV. Je spojena s těžkým průběhem a extrémně vysokou mortalitou, uváděnou

v rozmezí 25–70 % [5,7,12]. Ve vysokém procentu případů bývá replikační aktivita CMV detekována současně s jinými oportunními patogeny, zejména s *P. jirovecii* [10,15,26]. CMV intersticiální pneumonie, stejně jako PCP, **nemá specifické klinické charakteristiky** [6]. Diferenciální diagnostika mezi CMV a PCP pneumonií je velmi problematická a klinické projevy jednotlivých agens nelze odlišit. Příčinou **námahové dušnosti, suchého kašle, horečky a bolestí na hrudníku** mohou být různé patogeny [3,18]. Koinfekce zvyšuje riziko respiračního selhání, zhoršuje prognózu quoad vitam a zvyšuje mortalitu [5,24,25,27].

CMV Drug Development Forum složené z expertů z USA, Kanady a Evropy vytvořilo aktualizovanou verzi definice CMV pneumonie a zavedlo kategorii „pravděpodobného“ onemocnění s implementací kvantitativního stanovení DNA CMV.

CMV pneumonie je definována jako onemocnění s klinickými příznaky a/nebo příznaky pneumonie, jako jsou nové infiltráty prokázané zobrazovacími metodami, hypoxie, tachypnoe a/nebo dušnost kombinovaná s prokázaným CMV v **plicní tkáni** pomocí izolace viru, rychlé kultivace, histopatologie, imunohistochemie nebo technikami hybridizace DNA.

Pravděpodobná CMV pneumonie je definována jako detekce CMV izolací viru, rychlou kultivací nebo kvantifikací DNA CMV v **bronchoalveolární tekutině (BAT)**, odebrané při bronchoalveolární laváži, v kombinaci s klinickými příznaky a/nebo příznaky pneumonie [14].

Diagnóza

Invazivní onemocnění prokáže analýza **bioptované tkáně s histologickým vyšetřením**. CMV způsobuje typický cyto-

patický efekt s charakteristickými výraznými morfologickými změnami infikovaných hostitelských buněk – **tzv. obraz soviho oka** (obr. 1, obr. 2), který je dán zvětšením infikovaných buněk a obsahem intracelulárních i intranukleárních virových inkluzí [28]. Možná je detekce CMV antigenů imunohistochemicky nebo DNA hybridizací [3,8,11].

Průkaz agens v bioptované infikované tkáni je dnes nahrazen méně invazivními vyšetřovacími modalitami. Stanovení diagnózy se opírá **o klinickou symptomatologii, průkaz CMV v BAT a radiologické známky** intersticiální pneumonie [13].

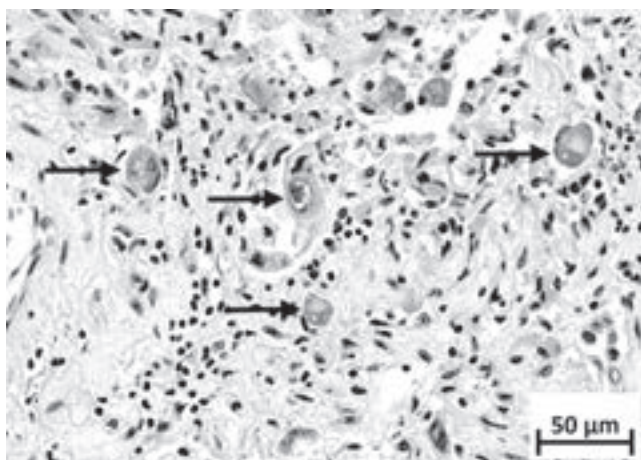
Pro precizní diagnostiku CMV infekce a detekci virové replikace je nezbytné **kvantitativní stanovení DNA CMV** metodou real-time qPCR, která je preferovaným diagnostickým postupem a standardním vyšetřením pro stanovení diagnózy i pro monitoring virové nálože CMV [23,25]. Materiálem k vyšetření může být plazma, plná krev, mozkomíšňá mok nebo v případě plicního postižení BAT [11,21]. Korelace mezi hodnotami DNA CMV v plné krvi a v plazmě je signifikantní, hodnoty v plné krvi však bývají vyšší [20].

Úskalím vyšetření je nízká korelace kvantitativního stanovení virové nálože mezi jednotlivými laboratořemi a jednotlivými diagnostickými testy, proto dosud neexistuje žádná všeobecně akceptovaná standardizace [1]. Rozdíl je dán použitým qPCR testem, různým postupem extrakce DNA a odlišnými metodikami analýzy. Výsledek závisí také na způsobu provedení BAL a zpracování získané BAT [7,11,14,15].

Testy od různých výrobců se liší rovněž svým **detekčním limitem**. Dolní hranice > 1 000 DNA CMV kopií/ml je v některých případech zavádějící a nedostatečná, jelikož u některých pacientů mohou být závažné infekce i navzdory nízkému počtu DNA CMV. Na druhou stranu test s vysokou senzitivitou a detekčním limitem < 10 DNA CMV kopií/ml

Obrázek 1

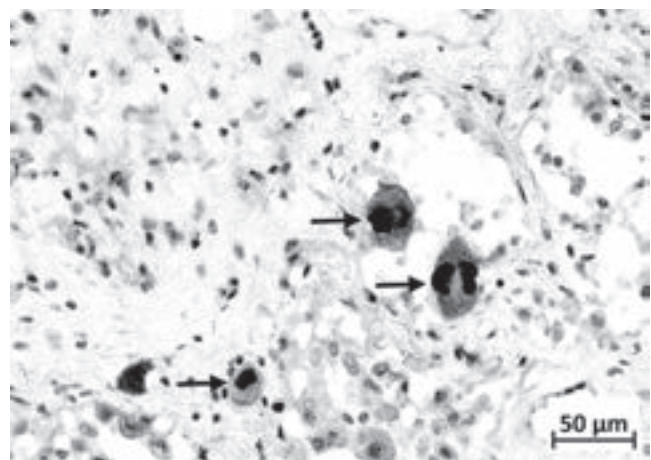
Plicní tkáň pacienta s CMV pneumonií



V detailním zvětšení jsou patrné charakteristické objemné bazofilní jaderné CMV inkluze – tzv. obraz soviho oka (barveno hematoxilín-eosinem). Virus v plicích napadá zejména epitelové buňky, endotelie a alveolární histiocyty.

Obrázek 2

Plicní tkáň pacienta s CMV pneumonií



Imunohistochemický průkaz CMV – hnědě zbarvené jaderné CMV inkluze, objemné buňky s interanukleárními inkluzemi (tzv. obraz soviho oka)

může detekovat latentní virus a omezovat reálné klinické použití. Podstatné je sledovat trend vývoje viremie v čase při pravidelném monitorování [11].

Obtíže diagnostiky dále tkví v **hraničních hodnotách**, které lze očekávat odlišné v závislosti na stupni imunodeficitu, klinické symptomatologii CMV pneumonie a dalších individuálních charakteristikách. V dolních cestách dýchacích dochází běžně k asymptomatickému **vylučování CMV** a určit jednoznačnou prahovou hodnotu v BAT, která odliší CMV pneumonii od prostého vylučování, je mimořádně obtížné. Předpokládá se, že nízký počet DNA CMV spíše znamená asymptomatickou infekci [14]. V každém případě se pravděpodobnost CMV pneumonie zvyšuje se zvyšujícím se počtem DNA CMV, který je signifikantním prediktorem vyšší mortality [6,29]. Jednoznačná **cut-off hodnota** DNA CMV v současné době stanovena není [7,11,14,15,20]. Podle některých prací je diagnóza CMV pneumonie pravděpodobná při počtu kopií DNA CMV $> 10^5$ /ml BAT. Podle jiných již při počtu DNA CMV 10^2 – 10^3 kopií/ml BAT (15). Na řadě pracovišť je hodnotou, která jednoznačně indikuje zahájení léčby, počet kopií DNA CMV $\geq 10^4$ /ml BAT.

Průkaz DNA CMV metodou qPCR je třeba vždy hodnotit v kontextu klinické a radiologické symptomatologie a je třeba brát v úvahu, že u imunokompromitovaných pacientů asymptomatické vylučování viru trvá podstatně delší dobu [5,13]. Na druhou stranu negativní výsledek DNA CMV má predikci blízko 100 % a prakticky vylučuje možnost CMV pneumonie [14,20].

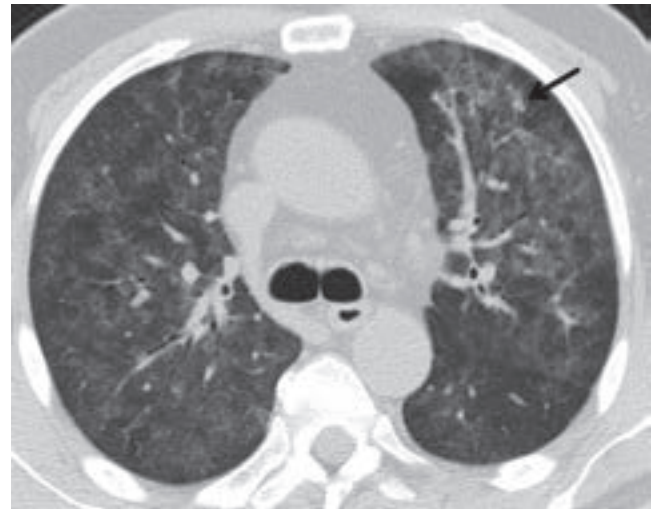
Orgánové postižení není vždy provázeno odpovídající měřitelnou **CMV viremii v séru nebo plné krvi**. Zejména v iniciálních fázích infekce může replikační aktivita CMV probíhat izolovaně pouze v postižené tkáni. Množství DNA CMV v periferní krvi není proto validní univerzální parametr pro stanovení diagnózy ani pro posouzení úspěšnosti léčby orgánového postižení [19,20].

Starší vyšetřovací metody mají podstatně nižší senzitivitu a obecně vedou k falešně negativní diagnóze závažného život ohrožujícího onemocnění [15,25]. Stanovení povrchového **antigenu pp65** CMV imunofluorescenčními metodami má nižší senzitivitu, ale poměrně dobře koreluje s klinickou symptomatologií [7]. Diskrepance mezi výsledkem antigenemie a qPCR testu se projevuje zejména při nízké CMV viremii. Stanovení antigenemie není vhodné pro detekci reaktivity CMV, lze jej spíše využít pro sledování efektu léčby. Antigenemie detekuje virový protein v leukocytech, nelze jej proto použít u neutropenických pacientů [1]. Nevýhodou vyšetření je také subjektivní hodnocení, závislé na zkušenosti vyšetřujícího [11].

Pro diagnostiku aktivní infekce není vhodný ani průkaz sérových **protilátek anti-CMV** [13,30]. Kvalita interpretace sérologického nálezu u pacienta s dysfunkčním imunitním systémem je limitovaná, protože humorální odpověď bývá ve stadiu hlubokého imunodeficitu oslabená a pacient nemusí reagovat tvorbou specifických anti-CMV protilátek [14]. Detekce specifických cirkulujících IgG protilátek může být důsledek transfuze nebo terapeutického podání imunoglobulinů [11].

Problematický aspekt představuje **radiologická diagnostika**. Intersticiální CMV pneumonie negeneruje žádné specifické klinické ani radiologické charakteristiky [6] a diferen-

Obrázek 3
HRCT plic pacienta s HIV a koinfekcí PCP/CMV pneumonií



Na HRCT plic jsou prakticky difúzně přítomny denzity mléčného skla (ground glass opacities, GGO) místy kombinované se zesílením inter- a intralobulárního intersticia do obrazu tzv. crazy paving. Současně jsou zobrazeny i drobné centrilobulární nodularity (označené černou šipkou).

ciální diagnostika mezi CMV pneumonií a PCP je prakticky nemožná [31]. CT obraz při koinfekci PCP a CMV pneumonie bývá více heterogenní oproti samotné PCP. Popisovány jsou například retikulonodulární infiltráty, oboustranné nepravidelné denzity/opacity mléčného skla (ground-glass opacities, GGO), crazy-paving, difúzní intersticiální infiltráty, častější konsolidace atd. [3,15,26,32]. Zejména malé centrilobulární noduly by měly vždy vést k podezření na koinfekci PCP a CMV pneumonie (obr. 3), jelikož bývají uváděny až ve 37 %, zatímco u samotné PCP pouze ve 3 % případů [31].

Prevence

Základní definice, diagnostika, postupy prevence a léčby byly vypracovány pro pacienty po transplantaci solidních orgánů a hematopoetických kmenových buněk. Doporučené algoritmy lze částečně aproximovat i pro pacienty, jejichž dysfunkce imunitního systému má jinou kauzální etiologii [14].

Prevence i léčba CMV pneumonie a CMV infekcí obecně z více důvodů je značně komplexní. Americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv bylo dosud schváleno pouze pět léčiv pro prevenci a léčbu CMV infekce – foscarnet v roce 1991, ganciklovir v roce 1994, pro léčivo gancikloviru valganciklovir v roce 2001, cidofovir v roce 1996 a letermovir v roce 2017 [16].

Aplikace antivirotik v rámci **profylaxe** CMV infekce již v době před exaktní detekcí CMV viremie, připadá v úvahu u pacientů ve vysokém riziku. Při dlouhodobém užívání jsou však nevýhodou nežádoucí účinky léčiv, zejména nukleosí-

dových analogů, pro jejich myelosupresivní a nefrotoxický efekt [20,33]. Všeobecná rutinní profylaxe antivirotiky u všech rizikových kategorií pacientů je podle dosavadních studií nejednoznačná a kontroverzní [23]. V indikaci univerzální profylaxe lze podávat **ganciklovir, valganciklovir, eventuálně valaciclovir nebo aciklovir**, který je však ještě podstatně méně účinný než valaciclovir. Profylaxe by byla obecně preferovanou strategií, pokud by léčiva měla podstatně lepší bezpečnostní profil a vyšší účinnost. Tyto vlastnosti splňuje nově vyvinuté léčivo **letermovir**, který byl schválen Evropskou agenturou pro kontrolu léčiv v lednu 2018 [16]. V některých hematologických centrech je v indikaci primární profylaxe infekce CMV jednoznačně lékem první volby [1,33].

U pacientů s infekcí HIV se primární profylaxe CMV infekce již neprovádí. Neoptimálnějším preventivním opatřením je účinná ART a udržování počtu CD4+ T lymfocytů > 100 bb/μl. V randomizované, placebem kontrolované studii bylo zjišťováno, zda u pacientů s počtem CD4+ T lymfocytů < 100 bb/μl a CMV viremii v plazmě detekovanou PCR testem, valganciklovir současně užívaný s ART snižuje riziko CMV infekce. Studie neprokázala žádný přínos valgancikloviru. Na základě tohoto závěru není primární profylaxe CMV infekce u této kategorie pacientů doporučena [13].

Cílem tzv. strategie **pre-emptivní léčby**, která má své pevné místo v hematologii, je časně identifikovat virovou replikaci před plným klinickým propuknutím nemoci.

Pre-emptivní léčba je definovaná jako aktivní sledování virové replikace a zahájení léčby pouze v případě detekce CMV viremie, aby byly minimalizovány nežádoucí účinky léčiv [16]. Viremie je monitorována v pravidelných, minimálně týdenních intervalech v plné krvi nebo plazmě, při narůstajícím riziku 2× týdně [7,11,34].

Jako cut-off hodnota je obvykle uváděno rozmezí počtu kopií DNA CMV 500–1 000 kopií/ml [11,34]. Většina prací referuje jako hodnotu indikující reaktivaci CMV ≥ 500 kopií/ml v plné krvi [12]. Na některých pracovištích je pre-emptivní terapie u vysoce rizikových pacientů zahajována již při hodnotě DNA CMV 100 kopií/ml plazmy, u méně rizikových při počtu DNA CMV 500 kopií/ml plazmy. Podání

antivirotik by mělo trvat nejméně dva týdny a nemělo by být ukončeno dříve, než je počet kopií DNA CMV negativní. Delší doba podání léčiva je třeba zejména v případě závažné lymfopenie [20]. Pokud dochází ke kontinuálnímu nárůstu DNA CMV i při pre-emptivní dávce léčiv, je třeba přejít na plnou terapeutickou dávku [7].

Zavedení pre-emptivní terapie snížilo incidenci CMV infekcí, nicméně stále je tato strategie suboptimální, jelikož je zahájena až v případě objektivní detekce CMV viremie, což je faktor, který při jakékoli úrovni zvyšuje celkové riziko mortality [16].

V indikaci pre-emptivní léčby se uplatňuje jako léčivo první volby **ganciklovir** nebo **valganciklovir** [11]. Alternativní léčbou je **foskarnet**, který má významné limity vzhledem ke své toxicitě. Možné jsou také režimy s **cidofovirem, aciklovirem, valaciclovirem a letermovirem** [20]. V několika případech je popisována profylaxe s **leflunomidem a artesunatem** [7]. Přesná kritéria pro zahájení intervence jsou obvykle stanovena podle místních doporučení každým konkrétním pracovištěm [1].

Léčba

Jakmile je prokázána signifikantní replikace CMV, je třeba léčbu zahájit co nejdříve [11].

Lékem 1. volby a zlatým standardem je anti-CMV virostatikum **ganciklovir**, analog purinové báze guanosinu [7,17,20,25]. Délka **indukční fáze** léčby jednoznačně stanovena není [18]. Obvykle je uváděna nejméně 14–21 dnů [35], v některých případech 21–42 dnů [13]. Podstatné je, zda bylo dosaženo zřetelného klinického efektu léčby [13] a poklesu CMV viremie při jejím pravidelném týdenním monitorování. Obecně je třeba brát v úvahu, že u pacienta s imunologickou dysfunkcí je potřebná **delší doba k dosažení zřetelného klinického a laboratorního efektu léčby**, nejen v případě léčby CMV infekce. Vysoká viremie je významný rizikový faktor, který predikuje nutnost delší doby aktivní terapeutické intervence [1]. Léčba by měla pokračovat po dosažení první negativní viremie ještě nejméně následujících 7 dnů [11].

Někteří autoři doporučují po odeznění akutní symptomatologie pokračovat v rámci **udržovací fáze** léčby nižší dáv-

Tabulka 1
Profylaxe CMV infekce

Léčivo	Dávka	Poznámka
Ganciclovir i. v.	5 mg/kg/den nebo 6 mg/kg/den 5 dní v týdnu	I. v. infuze po dobu 60 min.
Valganciclovir p. o.*	900 mg/den nebo v určitých případech 450 mg/den	Prodrug gancicloviru; nutno užívat s jídlem
Valaciclovir p. o.*	2 000 mg 4× denně	Riziko nežádoucích účinků vysoké dávky léčiva; nutno užívat s jídlem
Aciclovir p. o.*	Optimální dávka není stanovena	Podstatně méně efektivní než valaciclovir
Letermovir i. v., p. o.*	480 mg/den	Efektivní pouze na CMV

* pouze při plně funkčním GIT

Tabulka 2
Terapie CMV infekce

Léčivo	Dávka při C-krea > 60 ml/min	Poznámka
Režim 1. volby		
Ganciclovir i. v.	5 mg/kg 2× denně, poté 5 mg/kg i. v. denně nebo 6 mg/kg i. v. 5 dní v týdnu	14–21 dnů (optimální délka terapie není stanovena; některé zdroje u pacientů s infekcí HIV uvádí 21–42 dnů); délka léčby následně redukováné dávky není přesně stanovena (předpokládá 3–6 týdnů, do opakované negativity DNA CMV)
Ganciclovir i. v. • Poté valganciclovir	5 mg/kg 2× denně, 900 mg p. o.* denně	14–21 dnů, délka následné léčby není stanovena
Alternativní režim		
Foscarnet	60 mg/kg i. v. à 8 hod nebo 90 mg/kg i. v. 2× denně, poté 90–120 mg/kg 1× denně	14–21 dnů; Délka následné léčby není stanovena. Vysoké riziko toxicity – nefrotoxicita, elektrolytová dysbalance
Valganciclovir p. o.*	900 mg 2× denně, poté 900 mg denně	14–21 dnů s jídlem, délka následné léčby není stanovena

* pouze při plně funkčním GIT, kdy není narušena enterální absorpce

kou gancicloviru po dobu 3–6 týdnů až do opakované negativy PCR CMV [25,31].

Pokud dojde při terapii ganciclovirem k indukci myelosuprese a neutropenie, je indikován filgrastim [11,13]. Současná aplikace vysokých dávek imunoglobulinu je kontroverzní a kromě CMV pneumonie není doporučena [7,20].

V případě ganciclovir-rezistentního kmene CMV je alternativou **foscarnet**, jehož významným limitem je nefrotoxicita a elektrolytové abnormality [17]. Pokud není možné podat ganciclovir ani foscarnet, je teoretickou možností intravenózní **cidofovir**, který má dlouhý intercelulární poločas a je vysoce nefrotoxický. S jeho léčbou CMV pneumonie nejsou však dostatečné zkušenosti. Efekt perorálního valgancicloviru v této indikaci je rovněž nejasný. Aciklovir a valaciklovir nejsou léčiva vhodná pro léčbu aktivní CMV infekce [11].

Ještě před několika málo lety nebyl všeobecný konsensus, zda při koinfekci PCP a CMV pneumonie u pacientů s infekcí HIV léčit ihned současně PCP i CMV pneumonii. V posledních letech se naprostá většina autorů kloní k názoru, že terapie koinfekce PCP i CMV pneumonie by měla být zahájena co nejdříve [13,18,26].

Sekundární profylaxe

Sekundární profylaxe následuje po úspěšné léčbě akutní infekce. Imunologická regenerace efektivně suprimuje virovou replikaci a aktivitu CMV [8].

U non-HIV rizikových pacientů je obvykle realizována v závislosti na rychlosti a předpokládaném potenciálu imunologické regenerace při základním onemocnění, které ved-

lo k imunosupresi. V současné době je za optimální léčivo pro profylaxi reaktivace CMV považován **letermovir** [7,17].

U pacientů s infekcí HIV je podstatná imunologická restituce a regenerace s dosažením počtu CD4 lymfocytů > 100 bb/μl, která následuje jako příznivá reakce na zahájení ART. Sekundární profylaxe při ART proto rutinně doporučována není, pokud se současně nemanifestuje CMV retinitida [13].

Rezistence

Rezistence CMV vůči antivirotikům zatím není zcela běžný fenomén, nicméně jde o problém narůstajícího významu. **Klinická rezistence** je dána faktory hostitele (farmakokinetika léčiva, buněčná deplece), zatímco **virová rezistence** mutacemi virového genomu [20]. Za rizikové faktory pro rozvoj rezistence jsou považovány dlouhodobá expozice a subterapeutická hladina anti-CMV léčiva, jeho nedostatečná absorpce a nedostatečná biologická dostupnost, vysoká CMV virová nálož a selhání jejího poklesu i přes vhodnou léčbu, deplece T-buněk a další [19]. Rezistence na ganciclovir je vázána na mutace genu **UL97 (proteinová kináza)** a **UL54 (DNA polymeráza)**. Mutace UL54 je detekována také při rezistenci na foscarnet a cidofovir [7,11,20].

Optimální doba pro vyšetření rezistence není jasně stanovena. Rezistence by měla být vyšetřena v případě neefektivní léčby, trvající více než 2 týdny a více než desetinásobného nárůstu počtu kopií DNA CMV [7]. Monitorování virové nálože CMV by mělo probíhat minimálně v týdnech intervalech. Přetrvávající nízké titry CMV DNA a zejména detekovaná, ale nekvantifikovatelná DNA CMV, není považována za refrakterní CMV infekci [19].

Závěr

Lidský CMV je pro pacienty s dysfunkcí imunitního systému extrémně závažný patogen, pojičí se s vysokou mortalitou. Jako koinfekce často doprovází jiné patogeny. Kromě pacientů s hematologickými onemocněními, po transplantaci solidních orgánů a infekcí HIV je detekován i u jiných kategorií nemocných. Rychlý rozvoj moderních farmakoterapeutických i chirurgických intervencí je často doprovázen permanentní nebo přechodnou dysfunkcí imunitního systému, která umožní manifestaci život ohrožujících infekčních komplikací, které se dříve neobjevovaly vůbec nebo byly extrémně raritní. S rozvojem citlivějších detekčních metod observační studie ukazují, že narůstá počet infekcí CMV u závažně nemocných, u kterých základní onemocnění nemělo primární vztah k imunosupresi.

Problematika diagnostiky a léčby koinfekce PCP/CMV pneumonie se stává vysoce aktuální pro mnoho klinických oborů, protože riziko fatálního průběhu je vysoké a klinický průběh je přímo závislý na co nejrychlejší diagnostice a zahájení efektivní léčby.

Projekt Národní institut virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

Literatura

- Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV infection in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment strategies. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2021;13(3):123–140.
- Kilic A, Elliott S, Hester L, Palavecino E. Evaluation of the performance of DiaSorin molecular *Pneumocystis jirovecii*-CMV multiplex real-time PCR assay from bronchoalveolar lavage samples. *J Mycol Med*. 2020;30(2):100936. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100936>.
- Brito LF, Brune W, Stahl FR. Cytomegalovirus (CMV) pneumonitis: cell tropism, inflammation, and immunity. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3865. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/16/3865>.
- Apostolopoulou A, Fishman JA. The pathogenesis and diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Fungi*. 2022;8:1167. Available from: <https://doi.org/10.3390/jof8111167>.
- Li L, Hsu SH, Wang C, et al. Characteristics of viral pneumonia in non-HIV immunocompromised and immunocompetent patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021;21:767. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06437-5>.
- Shi J, Zhang Z, Wang M, et al. Pathogenic mikroorganism, detection in AIDS patients using bronchoalveolar lavage fluid. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(7):1727–1732.
- Teng CL, Wang PN, Chen YC, Ko BS. Cytomegalovirus management after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54:341–348.
- Poh KC, Zheng S. A rare case of CMV pneumonia in HIV-infection. *Respir Med Case Rep*. 2019;28:100945. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100945>.
- Khan MM, Ali MJ, Hanif H, et al. The dilemma of cytomegalovirus and hepatitis B virus interaction. *Gastroenterol Rep*. 2022;10:1–7.
- Kim T, Park SY, Lee HJ, et al. Assessment of cytomegalovirus and cell-mediated immunity for predicting outcomes in non-HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Medicine*. 2017;96(30):e7243. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28746178/>.
- Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics*. 2015;70(7):515–523.
- Xia J, Li X, Gui G, et al. Early immune surveillance to predict cytomegalovirus outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:954420. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9382130/>.
- Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association, and the Infectious Disease Society of America. 2023; Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>.
- Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Inf Dis*. 2017;64(1):87–91.
- Piñana JL, Giménez E, Gómez MD, et al. Pulmonary cytomegalovirus (CMV) DNA shedding in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: implications for the diagnosis of CMV pneumonia. *J Infect*. 2019;78:393–401.
- Acosta E, Bowlin T, Brooks J, et al. Advances in the development of therapeutics for cytomegalovirus infections. *J Infect Dis*. 2020;221(Suppl 1):S32–S44.
- Sokulska M, Kicia M, Wesolowska M, et al. *Pneumocystis jirovecii* – from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Res*. 2015;114:3577–3585.
- Baburao A, Singh A, Narayanswamy H, Shivalingaiah B. A double whammy in a immunocompromised patient. *Indian J Sex Transm Dis*. 2020;41:201–204.
- Chemaly RF, Chou S, Einsele H, et al. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clin Inf Dis*. 2019;68(8):1420–1426.
- Ljungman P, De la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with hematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):260–272.
- Beam E, Germer JJ, Lahr B, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantification in bronchoalveolar lavage fluid of immunocompromised patients with CMV pneumonia. *Clin Transplant*. 2018;32(1). doi:10.1111/ctr.13149. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112278/>.
- Aguilar G, Navarro D. The pathogenetic role of CMV in intensive care unit patients: the uncertainty remains. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):1780–1782.
- Li X, Huang Y, Xu Z. Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):289. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3195-5>.
- Ko RE, Na SJ, Huh K, Suh GY, Jeon K. Association of time-to-treatment with outcomes of pneumocystis pneumonia with respiratory failure in HIV-negative patients. *Respiratory Research*. 2019 [cited 2023 April 10];20(1):213. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554510/>.
- Ekren PK, Toreyin ZN, Nahid P, et al. The association between cytomegalovirus co-infection with pneumocystis pneumonia and mortality in immunocompromised non-HIV patients. *Clin Respir J*. 2018;12:2590–2597.
- Yu Q, Ding X, Wang W, Lou Y. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with cytomegalovirus infection diagnosed by metagenomic next-generation sequencing in a patient with nephrotic syndrome: A case report. *Medicine*. 2021;100(31):e26842. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34397856/>.
- Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2405–2413.
- Salzer HJF, Schafer G, Hoenigl M, et al. Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respiration*. 2018; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635251/>.
- Yu Q, Jia P, Su L, Zhao H, Que C. Outcomes and prognostic factors of non-HIV patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and pulmonary CMV co-infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017;17:392. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583135/>.

30. Zhao M, Zhuo C, Li Q, Liu L. Cytomegalovirus (CMV) infection in HIV/AIDS patients and diagnostic values of CMV-DNA detection across different sample types. *Ann Palliat Med*. 2020;9(5):2710–2715. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32819135/>.
31. Cereser L, Dallordo A, Cardoni A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia at chest high-resolution computed tomography (HRCT) in non-HIV immunocompromised patients: spectrum of findings and mimickers. *Eur J Radiol*. 2019;116:116–127.
32. Lyu J, Deng Q, Li R, et al. Pneumonia caused by coinfection with cytomegalovirus and *Pneumocystis jirovecii* in an HIV-negative infant diagnosed by metagenomic next-generation sequencing. *Infect Drug Resist*. 2022;15:3417–3425.
33. Shigle TL, Handy VW, Chemaly RF. Letemovir and its role in the prevention of cytomegalovirus infection in seropositive patients receiving an allogeneic hematopoietic cell transplant. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:1–14.
34. Ramanan P, Razonable RR. Evaluation of COBAS ampli-prep/COBAS taqMan CMV test for use in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(7):633–639.

Bakteriemická gonitida vyvolaná non-toxigenním kmenem *Corynebacterium diphtheriae*

K. ISTOMIN¹, M. BALEJOVÁ², E. DVOŘÁKOVÁ¹, D. MUSIL^{3,4}, J. KLOUDA³, A. CHRDLA^{1,4,5}

¹Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice;

²Laboratoř klinické mikrobiologie, pracoviště bakteriologie (PBAK), Nemocnice České Budějovice;

³Ortopedické oddělení, Nemocnice České Budějovice;

⁴Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích;

⁵Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

SOUHRN

Istomin K., Balejová M., Dvořáková E., Musil D., Klouda J., Chrdle A.: **Bakteriemická gonitida vyvolaná non-toxigenním kmenem *Corynebacterium diphtheriae***

Korynebakteria jsou součástí normální kožní, orofaryngeální a střevní flóry u lidí. Avšak vzácně mohou být spojeny s invazivními infekcemi, jako jsou infekce kostí a kloubů, bakteriemie, endokarditida, meningitida, abscesy jater a sleziny. V článku prezentujeme případ bakteriemické gonitidy nativního kloubu způsobené non-toxigenním *Corynebacterium diphtheriae* u pacienta s alkoholickou jaterní cirhózou. Tato kazuistika zdůrazňuje důležitost diferenciální diagnostiky a pečlivého vyšetření pacientů s oslabenou imunitou a shrnuje kritéria pro podání antitoxinu *C. diphtheriae* v případě invazivního onemocnění.

Klíčová slova: *Corynebacterium diphtheriae*, bakteriemie, bezdomovectví, septická artritida, jaterní cirhóza, oslabená imunita

SUMMARY

Istomin K., Balejová M., Dvořáková E., Musil D., Klouda J., Chrdle A.: **Bacteremic purulent knee arthritis caused by a non-toxicogenic strain of *Corynebacterium diphtheriae***

Corynebacteria, non-spore-forming, gram-positive, aerobic or facultative anaerobic, pleomorphic bacilli, are part of the normal skin, oropharyngeal, and intestinal flora in humans. However, this microorganism can rarely be associated with invasive infections such as bone and joint infections, bacteremia, endocarditis, meningitis, liver and spleen abscesses. We present a case of bacteremic arthritis of a native knee joint caused by non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* in a patient with alcoholic liver cirrhosis. This case report emphasizes the importance of differential diagnosis and careful examination of immunocompromised patients and reviews the criteria for administration of *C. diphtheriae* antitoxin in case of invasive disease.

Keywords: *Corynebacterium diphtheriae*, bacteremia, homelessness, septic arthritis, liver cirrhosis, immunosuppression

Klin mikrobiol inf lék 2023;29(3):88–91

Adresa: MUDr. Kostiantyn Istomin, Nemocnice České Budějovice, a. s., Infekční oddělení, B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice, e-mail: ko.istomin04@gmail.com

Došlo do redakce: 23. 10. 2023

Schváleno k tisku: 28. 12. 2023

Úvod

Korynebakteria jsou nesporulující grampozitivní aerobní nebo fakultativně anaerobní pleomorfní bacily, které jsou součástí normální kožní, orofaryngeální a střevní flóry u lidí. Občas však mohou způsobovat závažné infekce. Toxigenní kmeny *Corynebacterium diphtheriae* způsobují záškrt

a příležitostně lokalizované infekce dýchacích cest, mohou také působit kožní infekce [1]. Toxigenní formy mohou dále způsobovat myokarditidu, polyneuropatii a selhání ledvin. Korynebakteria však mohou být také spojena s invazivními infekcemi, jako je bakteriemie, endokarditida, také

infekce kostí a kloubů [2]. U těchto invazivních infekcí dle literatury převažují netoxigenní kmeny [3].

V článku prezentujeme případ bakteriemické gonitidy nativního kloubu způsobené non-toxigenním *Corynebacterium diphtheriae* u pacienta s alkoholickou jaterní cirhózou.

Kazuistika

48letý pacient žijící střídavě na ubytovně a v azylovém domě, s anamnézou nadužívání alkoholu, se dostavil do nemocnice pro bolesti pravého (P) kolena. Den před vyšetřením hrál venku fotbal s kamarády, ale úraz kolene negoval. Pacient udával přes noc progredující otok kolene a klidovou bolestivost s nemožností pohybu P kolena. RTG vyšetření ukázalo artrózu kolenního kloubu 2. stupně.

Objektivně byla patrná masivní nitrokloubní náplň, lokální hypertermie, bez hematomu nebo zevních známek traumatu. Z P kolena bylo vypunktováno 90 ml purulentního výpotku, který byl zaslán na mikrobiologické vyšetření ve zkumavce a paralelně i v hemokultivační lahvičce. Pacient byl předán do péče ortopedů, kteří provedli drenáž a laváž kolene a byl odebrán další výpotek. Současně byly odebrány hemokultury z periferní krve (HMK) a provedena obvyklá laboratorní vyšetření.

Ze vstupních vyšetření krve byly patrné výrazné známky systémového zánětu (*tabulka 1*). Lehce zvýšené jaterní testy (ALT 1,25 Ukat/l, AST 1,95 Ukat/l, GMT 5,79 Ukat/l) a trombocytopenie $36 \times 10^9/l$ společně s anamnézou pití alkoholu vedly k podezření na jaterní cirhózu, dle skórovacího systému ve stadiu Child-Pugh A. Koagulační parametry, celková bílkovina a albumin byly v normě.

Pro klinické podezření na rozvíjející se septický stav byl pacient perioperačně monitorován na infekčním JIP, kde po celou dobu pobytu zůstával hemodynamicky stabilní. Nedošlo k rozvoji hypotenze, oligurie ani delirantního stavu. Bezprostředně po operaci byla na základě mikroskopického nálezu záplavy leukocytů a grampozitivních tyčků v kolenním punktátu zahájena presumptivní antibiotická terapie v kombinaci klindamycin nitrožilně 600 mg à 6 hodin a ciprofloxacin per os 500 mg à 12 hodin. Dávkování bylo nasazeno s přihlédnutím k váze a renálním funkcím pacienta.

Den po přijetí pacienta byla hlášena pozitivní hemokultura v aerobní a anaerobní lahvičce z první odebrané hemokultury a mikrobiální růst patogenu ze všech vzorků punktátů kloubu. Patogen z hemokultury i kloubu byl identifikován (metodou MALDI-TOF) jako *Corynebacterium diphtheriae*. Bylo doporučeno přidání krystalického PNC ke stávající antibiotické terapii, nakonec však byly ponechány klindamycin s ciprofloxacinem a byl přidán vankomycin. S ohledem na neobvyklost patogenu bylo rozhodnuto o zajištění širokého spektra antibiotické terapie.

V den identifikace patogenu v hemokultuře jako *C. diphtheriae*, kdy došlo k vzestupu C-reaktivního proteinu na 323 mg/l, bylo zajištěno a podáno antidifterické sérum v dávce 50 000 IU. Aplikace proběhla bez nežádoucích reakcí. Současně byly provedeny čtyři

z klinicky klidného nosohltanu, který byl bez průkazu korynebakterií. Po komplexní očištění pacienta nebyly nalezeny žádné kožní ulcerace jako možné další místo vstupu infekce.

Následující den byla podle předběžného testu citlivosti hlášena možná snížená citlivost až rezistence kmene na penicilin (PNC). Stanovení bylo provedeno, vzhledem k nemožnosti provést mikrodiluční test, kvalitativním diskovým testem s breakpointy pro *Corynebacterium* spp. dle tehdy platného doporučení EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, verze 12. Platnost od 1. 1. 2022).

Kmen ze všech vzorků byl identický a byl citlivý ke klindamycinu, vankomycinu a k ciprofloxacinu při zvýšené expozici.

Vzhledem ke stabilnímu stavu pacienta byl vankomycin vysazen a bylo pokračováno v kombinaci klindamycin/ciprofloxacin.

Zachycený kmen *Corynebacterium diphtheriae* byl později dourčen v NRL jako netoxigenní kmen biotyp mitis.

Kontrolní hemokultury odebrané 48 hodin po zahájení antibiotické terapie již byly negativní. Ultrazvukové vyšetření srdce neprokázalo poruchy kinetiky ani jiné strukturální změny srdce. Po 4 dnech na JIP byl pacient přeložen na standardní oddělení, kde pokračovala zavedená parenterální antibiotická terapie. Po pěti dnech byly ortopedem extrahovány drény z kolene a zahájena rehabilitace chůze s odlehčením dolní končetiny. V následujících dnech hospitalizace se klinický stav pacienta zlepšil, byl bez teplot a došlo k poklesu zánětlivých parametrů.

Ultrasonografické vyšetření břicha ukázalo zvětšení jater, známky difúzní jaterní léze a hraniční velikost sleziny. Elastografie jater metodou střížné vlny (Aixplorer, SuperSonic) potvrdila jaterní cirhózu (naměřené střední hodnoty jaterní tuhosti 12–18 kPa).

Celkem parenterální antibiotická terapie trvala 11 dní s následným převedením na monoterapii perorálním ciprofloxacinem 500 mg à 12 hod. na další 4 týdny. Při dimisi byl ciprofloxacin zvolen pro možnost podání dvakrát denně bez ohledu na jídlo pro obavu z noncompliance pacienta, pokud by musel užívat antibiotikum častěji než 2krát denně. Po 12 dnech hospitalizace byl pacient schopen chodit o dvou francouzských holích a byl propuštěn do azylového domu v dobrém klinickém stavu. Při plánované ambulantní kontrole za 4 a 6 týdnů od zahájení antibiotické léčby pacienta bylo koleno ještě s mírným otokem, ale bez náplně, hybnost se zlepšila. Celková antibiotická terapie trvala 6 týdnů, pacient ji dokončil a poté byl předán do péče praktického lékaře.

Tabulka 1

Laboratorní známky systémové zánětlivé odpovědi v průběhu léčby

Laboratorní hodnoty		Vstupní	3. den	Před dimisí
C-reaktivní protein	(norma do 5 mg/l)	48,2	323	48
Prokalcitonin	(norma do 0,5 ng/l)	1,3	12	1,9
Leukocyty	(norma 4–10 × 10 ⁹ /l)	19	10,7	4,7

Diskuze

Infekce kostí a kloubů způsobené *C. diphtheriae* jsou vzácné, v popsáných kazuistikách bývá zpravidla postiženo koleno, rameno nebo loket [4].

V našem případě při fyzikálním vyšetření nebyl nalezen kožní defekt, stejně tak nebyla prokázána kolonizace orofaryngu jako možné místo vstupu infekce. Jednotlivé kazuistiky uvádějí jako predispoziční faktor oslabení imunitního systému (onkologické onemocnění, HIV, chronické onemocnění jater ve spojitosti s chronickou hepatitidou B nebo C nebo nadužíváním alkoholu) [4].

Corynebacterium diphtheriae je obvykle citlivé na beta-laktamová antibiotika, aminoglykosidy, rifampicin a vankomycin, proto lze předpokládat účinnost empirické ATB terapie obvykle podávané u hnisavých artritid před identifikací patogenu [5]. Po zjištění citlivosti bývá první volbou penicilin, případně cefalosporiny či vankomycin. V literatuře byla při použití breakpointů pro *Corynebacterium* spp. popsána rezistence 17,2 % kmenů *C. diphtheriae* k penicilinu [6]. Citlivost ke klindamycinu, ciprofloxacinu a tetracyklinu může být také variabilní [3,7].

Podle aktuální verze EUCAST (Verze 13, platnost od 1. 1. 2023), kde jsou již stanoveny breakpointy přímo pro *C. diphtheriae*, by byl námi izolovaný kmen k penicilinu citlivý.

C. diphtheriae může být producentem toxinu, který vyvolává klinické onemocnění záškrt. Očkování i terapeuticky podávané protilátky (antisérum) jsou zaměřené na neutralizaci toxinu, nikoliv samotné bakterie.

Rozhodování o podání antitoxinu *C. diphtheriae* v případě invazivního onemocnění není jednoznačné. Většina případů invazivních onemocnění způsobených *C. diphtheriae* popsáných v literatuře byla vyvolána netoxikogenními kmeny. Některé kazuistiky popisují úspěšnou léčbu invazivního onemocnění bez podání antidifterického séra [2]. Přehledové práce však ukazují, že invazivní onemocnění *C. diphtheriae* způsobují v malé, ale klinicky nezanedbatelné míře i toxigenní kmeny (18,9 % [8] a 11 % [9]), a tudíž tuto možnost nelze předem vyloučit.

Ve studii Hennartové a spol. [3] z celkem 247 izolátů, které byly odebrané z kožních (n = 136), respiračních (n = 23) a jiných infekcí, bylo 78 (32 %) kmenů *C. diphtheriae* pozitivní na přítomnost genu pro produkci toxinu (tabulka 2). Z těchto 78 kmenů toxin neprodukovalo 17 kmenů (21,8 %). Celkem 154 izolátů z 247 (62,3 %) byl biotyp mitis. Tox-gen byl prokázán u 56 izolátů biotypu mitis (36,3 %), z nichž toxin produkovalo 43 kmenů (27,9 %). Kmeny *Corynebacterium diphtheriae* biotypu mitis tvořily téměř 2/3 všech zachycených

klinických kmenů a byly producenty toxinu ve 27,9 % (43/154).

Informaci o schopnosti produkce difterického toxinu dostává ošetřující lékař opožděně, většinou s odstupem několika dnů až týdnů. Podání antidifterického séra je však urgentní opatření a indikace musí být provedena na základě zhodnocení klinického stavu a rizika možných komplikací. U pacientů v septickém stavu či s toxickými projevy (tachykardie, horečka) nelze čekat na výsledek stanovení toxigenity. Mortalita difterie způsobené toxickými kmeny narůstá každým dnem prodloužení mezi začátkem příznaků a podáním antiséra [10].

U pacienta nebylo možné zjistit, zda a kdy byl očkován proti záškrtu. Chybějící údaj o provedené vakcinaci nebo její absenci však v případě silného klinického podezření na záškrt nebo mikrobiologického průkazu *C. diphtheriae* u závažného klinického stavu nemá vliv na rozhodnutí ohledně podání či nepodání antidifterického séra. S ohledem na předpokládaný imunodeficit (jaterní cirhóza) a invazivní charakter onemocnění (bakteriémie) v našem případě pacient s nejasnou anamnézou očkování antidifterického sérum dostal ještě v den identifikace patogenu.

Invazivní onemocnění způsobené *C. diphtheriae* nemusí mít typické pseudomebranózní projevy v dýchacích cestách nebo v kožním defektu, avšak riziko pozdních komplikací, jako jsou myokarditida, polyneuropatie či selhání ledvin je v akutním stavu neodhadnutelné. Proto i s ohledem na malou klinickou zkušenost s *C. diphtheriae* mezi českými lékaři byl zvolen postup s podáním antidifterického séra i díky jeho dostupnosti v Toxikologickém informačním středisku, a především s ohledem „pro bono aegroti“.

V případě nedostupnosti antidifterického séra by bylo teoreticky možné zvažovat podání antibiotika blokujícího proteosyntézu toxinu nebo vysoké dávky normálního lidského imunoglobulinu (IVIG) získaného od populace s dobrou mírou proočkovanosti [10,11].

Závěr

Tato kazuistika zdůrazňuje důležitost diferenciální diagnostiky při vyšetřování pacienta s horečkou a kloubním výpotkem. Důležité je klinické a radiologické vyšetření postižených nativních kloubů s případným chirurgickým řešením prostřednictvím punkcí, drenáže nebo laváže [12]. Při vyšetření pacienta je také důležitá osobní anamnéza s identifikací vedlejších onemocnění jako možné příčiny imunodeficitu. U pacientů s oslabenou imunitou (diabetes mellitus, jaterní cirhóza, HIV, imunosupresivní nebo onkologická léčba) mohou být příčinou hnisavé artritidy i méně obvyklé bakterie, jako například *C. diphtheriae* [13].

Při hnisavých onemocněních kloubu je zapotřebí odběr hemokultur a současně vyšetření kloubního výpotku mikroskopicky a kulturačně společně s archivací vzorku pro možnost následného vyšetření panbakteriální 16S PCR. V rámci diferenciální diagnostiky je třeba mikroskopicky vyšetřit kloubní vý-

Tabulka 2

Vyskyt tox-gen kmenů v populaci *C. diphtheriae*, dle Hennartové [3]

Podtyp	n	Tox gen	Produkce toxinu
gravis	93 (100 %)	22 (23,6 %)	18 (19,3 %)
mitis	154 (100 %)	56 (36,3 %)	43 (27,9 %)
celkem	247 (100 %)	78 (31,6 %)	61 (24,7 %)

potek na přítomnost krystalů kyseliny močové a počet leukocytů ve výpotku průtokovou cytometrií [12].

V případě podezření nebo potvrzení etiologie *C. diphtheriae* je vhodné zahájit antibiotickou terapii penicilinem či jiným betalaktamem (v našem případě bylo zpočátku podezření na možnou sníženou citlivost nebo rezistenci kmene na PNC v době, kdy ještě nebyly pro *C. diphtheriae* stanoveny breakpointy v tehdy platné metodice EUCAST). Dalšími vhodnými antibiotiky mohou být klindamycin, fluorochinolony a glykopeptidy.

Většina invazivních onemocnění vyvolaných *Corynebacterium diphtheriae* je způsobena netoxigenními kmeny, ale v menší části existuje možnost toxického průběhu onemocnění spojená s horší prognózou, a proto je nutné zvažovat i podání antidifterického imunoglobulinu [13]. Antidifterické sérum je k dispozici v Toxikologickém informačním středisku ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze.

Literatura

1. Beneš J. Záškrt a jiné infekce vyvolané *Corynebacterium diphtheriae*. In: Beneš J. *Infekční lékařství*. 2009; Praha: Galén, str. 214–217.
2. Sutton-Fitzpatrick U, Grant C, Nashev D, Fleming C. *Corynebacterium diphtheriae* bloodstream infection: the role of antitoxin. *BMJ Case Rep*. 2019;12(11):e231914. doi:10.1136/bcr-2019-231914
3. Hennart M, Panunzi LG, Rodrigues C, et al. Population genomics and antimicrobial resistance in *Corynebacterium diphtheriae*. *Genome Med*. 2020;12(1):107. doi:10.1186/s13073-020-00805-7
4. Patey O, Bimet F, Riegel P, et al. Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. Coryne Study Group. *J Clin Microbiol*. 1997;35(2):441–445. doi:10.1128/jcm.35.2.441-445.1997
5. Horníková M. Antibiotika v léčbě a profylaxi infekcí pohybového aparátu. In: Musil D, Gallo J, Chrdle A, et al. *Infekce v ortopedii*. 2022; Praha: Maxdorf, str. 79–88.
6. Batista Araújo MR, Bernardes Sousa MÂ, Seabra LF, et al. Cutaneous infection by non-diphtheria-toxin producing and penicillin-resistant *Corynebacterium diphtheriae* strain in a patient with diabetes mellitus. *Access Microbiol*. 2021;3(11):000284. doi:10.1099/acmi.0.000284
7. Marosevic DV, Berger A, Kahlmeter G, Payer SK, Hörmansdorfer S, Sing A. Antimicrobial susceptibility of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in Germany 2011–2017. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(10):2885–2893. doi:10.1093/jac/dkaa280
8. Dewinter LM, Bernard KA, Romney MG. Human clinical isolates of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* collected in Canada from 1999 to 2003 but not fitting reporting criteria for cases of diphtheria. *J Clin Microbiol*. 2005;43(7):3447–3449. doi:10.1128/JCM.43.7.3447-3449.2005
9. Belmares J, Detterline S, Pak JB, Parada JP. *Corynebacterium endocarditis* species-specific risk factors and outcomes. *BMC Infect Dis*. 2007;7:4. doi:10.1186/1471-2334-7-4
10. Beneš J, Džupová O. Léčba záškrtu v 21. století. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2013;19(4):112–114.
11. Chrdle A. Normální lidský imunoglobulin by mohl nahradit nedostupné koňské sérum proti difterii. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2014;20(1): 27–28.
12. Musil D. Infekční artritidy. In: Musil D, Gallo J, Chrdle A, et al. *Infekce v ortopedii*. 2022; Praha: Maxdorf, str. 161–173.
13. Damade R, Pouchot J, Delacroix I, Boussougant Y, Vinceneux P. Septic arthritis due to *Corynebacterium diphtheriae*. *Clin Infect Dis*. 1993; 16(3):446–447. doi:10.1093/clind/16.3.446

Stručné pokyny pro autory

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabulka: Přehled jednotlivých typů sdělení

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

Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D

Datum vydání doporučení: 2023

GARANTUJE
SPOLEČNOST INFEKČNÍHO LÉKAŘSTVÍ ČLS JEP
ČESKÁ HEPATOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP

TENTO DOPORUČENÝ POSTUP BYL SCHVÁLEN VÝBORY SIL ČLS JEP A ČHS ČLS JEP
V ROCE 2023.

P. HUSA¹, J. ŠPERL², P. URBÁNEK³, S. FRAŇKOVÁ², P. DLOUHÝ⁴

¹Klinika infekčních chorob, LF a FN Brno; ²Klinika hepatogastroenterologie, IKEM Praha;

³Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN, Praha;

⁴Infekční oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem, o. z.

SOUHRN

Husa P., Šperl J., Urbánek P., Fraňková S., Dlouhý P.: **Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D**

Poprvé se jedná o samostatný český doporučený postup, který se věnuje pouze infekci HDV. Dosud byla infekce HDV zmiňována jen v doporučených postupech týkajících se infekce virem hepatitidy B (HBV), v kapitolách HBV/HDV koinfekce. Základem pro napsání tohoto doporučeného postupu byla doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) z července 2023.

HDV může infikovat vnímavého hostitele současně s HBV (koinfekce) nebo superinfikovat osobu chronicky infikovanou HBV. HBV/HDV koinfekce obvykle vede k akutní hepatitidě s širokým klinickým spektrem od asymptomatického průběhu, přes mírnou hepatitidu až po akutní jaterní selhání. Do chronicity však přechází jen malá část případů (kolem 2 %). Naopak superinfekce HDV na chronickou infekci HBV vede velmi často k těžké akutní hepatitidě, která přechází až 90 % případů do chronické hepatitidy D (CHD), která je spojena se závažnějšími chronickými výsledky než monoinfekce HBV. Prokázána je častější a rychlejší progresse CHD do jaterní cirhózy, než je tomu u monoinfekce HBV.

Odhaduje se, že celosvětově je 4,5–13 % osob s pozitivitou HBsAg infikováno HDV, což představuje v absolutních číslech 12–72 milionů osob infikovaných HDV. Infekce HDV je zatím v České republice ojedinělá. Jedná se maximálně o několik desítek pacientů, a to téměř výlučně cizinců, přicházejících z endemických oblastí, především z Mongolska a jiných asijských zemí. S rostoucí migrací osob z endemických oblastí může incidence a prevalence hepatitidy D v naší zemi rychle narůstat. Podle odhadu odborníků je prevalence HDV mezi HBsAg pozitivními pacienty v České republice okolo 1 %.

Až do roku 2020 byla léčba založená na interferonu (IFN) α jedinou možností léčby CHD. Postupně se ukázalo, že léčba pegylovaným interferonem (PEG-IFN) α je účinnější než léčba klasickým (konvenčním, standardním) IFN α – 25 vs. 17 % virologické odpovědi na konci 48týdenní léčby. Následně však u více než poloviny dosud úspěšně léčených pacientů došlo po léčbě k virologickému relapsu. Prodloužením doby léčby PEG-IFN α na 2 roky se podle výsledků většiny klinických studií úspěšnost léčby nezvýšila.

Bulevirtid (BLV) je syntetický lipopeptid, skládající se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na NTCP, a tím brání stupu HDV do hepatocytu. V klinických studiích byla testována úspěšnost a bezpečnost léčby BLV v dávkách 2, 5 a 10 mg jednou denně podkožně, a to samostatně nebo v kombinaci s PEG-IFN α . Protože dosud nebyla stanovena optimální doba léčby BLV, nebylo zatím možné posoudit setrvalou virologickou odpověď, protože léčba BLV se ve studiích neukončovala. Podle výsledků klinických studií nepřináší vyšší dávka BLV (10 mg) žádný benefit oproti dávce 2 mg jednou denně.

V červenci 2020 dostal BLV od Evropské lékové agentury (EMA) podmíněné oprávnění k použití pro léčbu CHD s kompenzovaným jaterním onemocněním, s doporučením pokračovat v léčbě BLV v dávce 2 mg denně, dokud je patrný klinický benefit. Podmíněná registrace byla změněna na standardní registraci v červenci 2023.

Klíčová slova: český doporučený postup, chronická hepatitida D, bulevirtid (BLV), pegylovaný interferon alfa

SUMMARY

Husa P., Šperl J., Urbánek P., Fraňková S., Dlouhý P.: **Diagnosis and therapy of chronic hepatitis D: Czech national guideline**

For the first time, a separate Czech guideline focuses exclusively on hepatitis D virus (HDV) infection. Until recently, HDV infection was only mentioned in guidelines concerning hepatitis B virus (HBV) infection, in chapters on HBV/HDV co-infection. The guideline is based on the July 2023 recommendations from the European Association for the Study of the Liver.

HDV can either infect a susceptible host together with HBV (co-infection) or superinfect a person chronically infected with HBV. HBV/HDV coinfection usually leads to acute hepatitis with a wide clinical spectrum ranging from an asymptomatic course, to mild hepatitis, to acute liver failure. However, only a small proportion of cases (approximately 2%) progress to chronicity. In contrast, superinfection with HDV in patients with chronic HBV infection very often leads to severe acute hepatitis, which progresses to chronic hepatitis D (CHD) in up to 90% of cases and is associated with more severe chronic outcomes than HBV mono-infection. CHD has been shown to progress to liver cirrhosis more frequently and more rapidly than HBV mono-infection.

Globally, an estimated 4.5–13% of HBsAg-positive individuals are infected with HDV, representing 12–72 million persons infected with HDV in absolute numbers. HDV infection is still rare in the Czech Republic, with at most a few dozen patients, almost exclusively foreigners coming from endemic areas, mainly from Mongolia and other Asian countries. With the increasing migration of people from endemic areas, the incidence and prevalence of hepatitis D in the country may increase rapidly. Experts estimate that the prevalence of HDV among HBsAg-positive patients in the Czech Republic is approximately 1%.

Until 2020, interferon (IFN) α -based therapy was the only treatment option for CHD. Gradually, treatment with pegylated interferon (PEG-IFN) α proved to be more effective than treatment with conventional (standard) IFN α – 25% vs. 17% virological response at the end of 48 week of treatment. Subsequently, however, more than half of the successfully treated patients experienced a virological relapse. Extending the duration of PEG-IFN α treatment to two years did not increase treatment success, as shown by the results of most clinical trials.

Bulevirtide (BLV) is a synthetic lipopeptide consisting of 47 amino acids from the preS1 domain of the large HBsAg protein, which binds to NTCP, thereby preventing HDV from entering hepatocytes. Clinical trials have evaluated the efficacy and safety of BLV treatment at doses of 2, 5 and 10 mg administered subcutaneously once daily, alone or in combination with PEG-IFN α . Since the optimal duration of BLV treatment has not yet been established, sustained virological response could not be assessed because BLV treatment was not discontinued in the studies. According to results of clinical trials, a higher dose of BLV (10 mg) provides no benefit compared to a dose of 2 mg once daily.

In July 2020, BLV received conditional marketing authorization from the European Medicines Agency for the treatment of CHD and compensated liver disease, with a recommendation to continue BLV treatment at a dose of 2 mg daily until clinical benefit is seen. The conditional marketing authorization was changed to a standard marketing authorization in July 2023.

Keywords: Czech national guideline, chronic hepatitis D, bulevirtide (BLV), pegylated interferon alpha

Preamble

Níže uvedená doporučení pro diagnostiku a terapii infekce virem hepatitidy D (HDV) byla vytvořena členy pracovních skupin pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti (ČHS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) a Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP. Poprvé se jedná o samostatný doporučený postup, který se věnuje pouze infekci HDV. Dosud byla infekce HDV zmiňována jen v doporučených postupech týkajících se infekce virem hepatitidy B (HBV), v kapitolách HBV/HDV koinfekce [1,2]. Základem pro napsání tohoto doporučeného postupu byla doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) z července 2023 [3]. Maximální možné dodržování odborných doporučení je podmínkou dosažení efektivní péče o nemocné s virovou hepatitidou D v celostátním měřítku. Předkládaný dokument je oporou při jednání obou odborných společností se státními orgány a s plátcí zdravotní péče.

1. Úvod

Virus hepatitidy D (HDV) se v angličtině často označuje jako delta virus, i když taxonomicky správné je označení HDV. Považuje se za defektní virus, jehož životní cyklus je závislý na viru hepatitidy B (HBV), od něhož „využívá“ všechny tři (malý, střední a velký) povrchové proteiny (HBsAg), které slouží jak ke vstupu do hepatocytů, tak k jejich opuštění [3]. Podle jiných odborníků je přesnější označení HDV

jako satelitního viru, který využívá pro svůj životní cyklus HBV jako hostitelský virus. Taxonomické zařazení HDV se stále vyvíjí. Podle poslední klasifikace patří HDV do rodu *Deltavirus* čeledi *Kolmioviridae*, která je částí říše Ribozviria [4]. Jedná se o RNA virus. Nukleová kyselina viru (HDV RNA) kóduje jediný strukturální protein – antigen viru hepatitidy D (HDV), exprimovaný ve dvou izoformách.

Zatímco malý protein (S-HDV) je nutný pro replikaci viru, větší (L-HDAg) se podílí na tvorbě obalu zralého virionu. Oba proteiny HDAg se váží na HDV RNA a vytvářejí ribonukleoprotein, který je následně obalen všemi třemi izoformami HBsAg. Díky své struktuře se HDV váže na stejný buněčný receptor jako HBV, a to sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) cestou interakce pre-S1 domény velkého proteinu HBsAg s NTCP, a tím je umožněn vstup HDV do hepatocytu. Touto unikátní charakteristikou HDV, kterou se vzájemně ovlivňuje s HBV, se vysvětluje, proč je tak obtížné vyléčit infekci HDV [3]. Patogenetický mechanismus, kterým působí HDV na jaterní buňky, není zatím znám. HDV infikuje pouze hepatocyty, extrahepatální projevy infekce HDV nebyly zatím popsány.

HDV může infikovat vnímavého hostitele současně s HBV (koinfekce) nebo superinfikovat osobu chronicky infikovanou HBV. HBV/HDV koinfekce obvykle vede k akutní hepatitidě s širokým klinickým spektrem, od asymptomatického průběhu, přes mírnou hepatitidu až po akutní jaterní selhání. Závažné průběhy akutní hepatitidy jsou u HBV/HDV koinfekce častější než při monoinfekci HBV. Do chronicity však přichází jen malá část případů (kolem 2 %). Naopak superinfekce HDV na chronickou infekci HBV vede velmi často k těžké akutní hepatitidě, která přechází až v 90 % případů do chronické hepatitidy D (CHD), která je spojena se závažnějšími chronickými následky než monoinfekce HBV. Prokázána je častější a rychlejší progresse CHD do jaterní cirhózy, než je tomu u monoinfekce HBV.

Geograficky se vyskytují výrazné rozdíly v prevalenci HDV, které závisí na cestách přenosu infekce, sociálních a ekonomických podmínkách v dané oblasti, vakcinaci proti HBV, migračních vlnách a genetické heterogenitě HDV. Severní Evropa, Severní Amerika a Japonsko jsou tradičně považovány za oblasti s nízkou endemicitou HDV. Na druhé straně je infekce HDV velmi častá v jiných geografických oblastech či populačních skupinách, označovaných jako endemická ohniska. Nejvyšší prevalence je reportována z Mongolska, Pákistánu, Moldavska, subsaharské Afriky, centrální Asie, ostrovů v Pacifiku, Amazonie a východní Evropy [5,6,7]. Odhaduje se, že v určitých kohortách osob v zemích se střední nebo nízkou ekonomickou úrovní je prevalence infekce HDV u HBsAg pozitivních osob mezi 10 a 70 %. Konkrétně se v této souvislosti mluví o subsaharské Africe, Indii, Mongolsku a západní Brazílii, kde je navíc vysoký výskyt infekce HBV. Migrace osob z těchto hyperendemických oblastí by mohla ovlivnit zatím příznivou epidemickou situaci v oblastech s nízkým výskytem HDV [5,8].

HDV infekce je zatím v České republice ojedinělá. Jedná se maximálně o několik desítek pacientů, a to téměř výlučně cizinců přicházejících z endemických oblastí, především z Mongolska a jiných asijských zemí. S rostoucí migrací osob z endemických oblastí může incidence a prevalence hepatitidy D v naší zemi rychle narůstat. Podle odhadu odborníků je prevalence HCV mezi HBsAg pozitivními pacienty v České republice okolo 1 %.

Komplikacemi virové hepatitidy D může být fulminantní hepatitida, rychlá progresse chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace jaterní cirhózy či vývoj HCC. Jaterní proces je akcelerován při současné infekci HIV/HBV/HDV.

2. Screening infekce HDV

- Screening na přítomnost anti-HDV protilátek by měl být proveden validovaným testem alespoň jednou u všech HBsAg pozitivních jedinců.
- Opětné testování na anti-HDV protilátky by mělo být provedeno u HBsAg-pozitivních osob, kdykoli je to klinicky indikováno (např. v případě vzplanutí aktivity aminotransferáz nebo akutní dekompenzace chronického onemocnění jater) a může být provedeno 1× ročně u těch, kteří zůstávají v riziku infekce.

Tři velké metaanalýzy publikované v poslední době prokázaly přítomnost protilátek anti-HDV ve všeobecné populaci mezi 0,11 % a 0,98 %, u všech HBsAg pozitivních mezi 4,5 % a 13,02 % a ve 14,6–18,6 % mezi osobami navštěvujícími hepatologická pracoviště. Tato čísla korespondují s odhadem, že celosvětově se někdy v průběhu života infikovalo HDV 12–72 milionů osob [6,7,8]. Zatímco Evropská asociace pro studium jater (EASL) a Asijsko-Pacifická asociace pro studium jater (APASL) doporučují testovat všechny HBsAg pozitivní osoby na přítomnost protilátek anti-HDV [9,10], Americká asociace pro studium jater (AASLD) doporučuje toto testování jen pro rizikové skupiny obyvatelstva [11]. Zkušenosti ukazují, že při aplikování amerického přístupu k testování uniká významná část (kolem 19 %) osob s pozitivitou anti-HDV stanovení diagnózy. Navíc je třeba si uvědomit, že i v zemích, kde je doporučeno testovat všechny HBsAg pozitivní osoby, se tak velmi často neděje. Tím zůstává významná část lidí infikovaných HDV neobjevena. Nejúčinnější se při screeningu infekce jeví metoda reflexního testování, která je založena na automatickém testování přítomnosti protilátek anti-HDV při průkazu positivity HBsAg. Aplikace reflexního testování vedla k pětinasobnému nárůstu průkazu infekce HDV. Většina diagnostikovaných osob byla mladá, 60 % z nich nemělo žádné rizikové faktory pro infekci HDV a 60 % nově diagnostikovaných již mělo pokročilou fibrózu [12]. Všechna tato čísla ukazují na mimořádný význam reflexního testování všech HBsAg pozitivních osob. V České republice se tento přístup aplikuje jen v několika centrech.

3. Diagnostika aktivní infekce HDV

- HDV RNA by měla být provedena u všech osob s průkazem protilátek anti-HDV, a to pomocí standardizované a senzitivní polymerázové řetězové reakce (PCR) s reverzní transkripcí, která je schopna prokázat aktivní infekci HDV.

Průkazem positivity protilátek anti-HDV (třídy IgG nebo celkových) lze identifikovat osoby, které se někdy ve svém životě infikovaly HDV. Anti-HDV protilátky perzistují i po eliminaci viru. Pro průkaz aktivní infekce HDV je proto nutná detekce přítomnosti HDV RNA v séru nebo v plazmě. Podle výsledků systematické review a metaanalýzy byla HDV RNA prokázána u 58,5 % osob s pozitivitou protilátek anti-HDV ze souboru více než 5 000 osob anti-HDV pozitivních [8].

V klinické praxi se používá široké spektrum komerčních i in-house esejí pro průkaz HDV RNA. Standardizované a validované PCR eseje v reálném čase nejsou v současnosti do-

stupné v naprosté většině zemí světa. V České republice provádí průkaz HDV RNA jen Národní referenční laboratoř pro virové hepatitidy Státního zdravotního ústavu a několik komerčních laboratoř. Jedná se o průkaz kvalitativní, maximálně semikvantitativní. Kvantitativní průkaz HDV RNA zatím není v naší republice dostupný.

Význam detekce HDV RNA standardizovanými a validovanými testy je o to větší, že neexistuje žádná alternativní metoda pro průkaz aktivní infekce HDV. HDAg lze detekovat u pacientů s akutní infekcí HDV jen asi 2 týdny, po kterých HDAg ze séra vymizí a objeví se protilátky. HDAg tedy nelze prokázat v pozdějších stádiích akutní infekce a u chronické infekce HDV, protože je vázán v imunitních komplexech, které tvoří s homologními protilátkami. Proto detekce HDAg nemá v klinické praxi význam. Protilátky anti-HDV IgM se objevují v průběhu akutní hepatitidy D jako první (v průběhu 2–3 týdnů po vzniku infekce), a pokud nedojde k přechodu infekce do chronicity, postupně ze séra mizí a jsou nahrazovány protilátkami anti-HDV IgG. U chronické hepatitidy D nacházíme pozitivní jak protilátky třídy IgM (výše jejich titru koreluje s aktivitou chronické hepatitidy), tak ve vysokém titru i protilátky třídy IgG. Hladina protilátek anti-HDV IgM dobře koreluje s aktivitou jaterního procesu u CHD. Nejde však o přímý průkaz replikace HDV, a není proto vhodný pro její monitoraci [13].

Podle předběžných zpráv hladina HBV DNA koreluje s aktivitou nemoci a její progresí. Jsou však potřeba další důkazy pro toto tvrzení s použitím standardizovaných esejí pro kvantitativní průkaz HDV RNA. Hladina HDV RNA během chronické infekce HDV fluktuuje, může být dočasně neprokazatelná. Proto pro přesnou definici stavu infekce HDV nestačí jedno testování, ale je potřebné testovat opakovaně, a to nejméně 2x v intervalu 3–6 měsíců. Recentní studie popisují signifikantní pokles hladiny HBV DNA u osob dlouhodobě infikovaných HDV, a to zejména cirhotiků. Tento pokles hladiny HBV DNA může být spojen i s poklesem aktivity minotransferáz [14,15,16].

4. Průkaz markerů infekce HBV u pacientů s akutní nebo chronickou infekcí HDV

- U pacientů s akutní hepatitidou je nutný průkaz anti-HBc IgM pro rozlišení HBV/HDV koinfekce od superinfekce HDV na chronickou infekci HBV.
- HBeAg, protilátky anti-HBe a hladina HBV DNA by měly být testovány, protože aktivní infekce HBV může zhoršit průběh infekce HDV.

Diagnóza akutní HBV/HDV koinfekce je založena na současném průkazu markerů akutní infekce HBV (HBsAg, anti-HBc IgM a IgG) a akutní infekce HDV (anti-HDV IgM a IgG, HDV RNA v séru). Nejspecifičtější markerem HBV/HDV koinfekce je pozitivita anti-HDV IgM současně s průkazem vysokého titru anti-HBc IgM. CHD je většinou diagnostikována průkazem vysokého titru anti-HDV IgG, často spojeného s pozitivitou anti-HDV IgM, a pozitivitou HDV RNA v séru. Kvantifikace HBsAg má význam především při léčbě pegylovaným interferonem (PEG-IFN)α, protože pokles hladiny HBsAg během této léčby je příznivým prediktivním faktorem pro dosažení eliminace HDV [17].

5. Kdy použít neinvazivní testy (NIT) detekce fibrózy a kdy jaterní biopsii u pacientů s hepatitidou D?

- Zatím jsou k dispozici pouze limitovaná data o korelaci histologického nálezu a výsledků NIT u pacientů s CHD.
- Zatím nebyly stanoveny cut-off hodnoty k posouzení pokročilosti jaterního procesu u CHD.
- Jaterní biopsie je doporučena v případech, kdy její výsledek může napomoci stanovení gradingu a stagingu jaterního procesu nebo stanovení přítomnosti jaterní cirhózy, pokud klinické projevy nebo výsledky zobrazovacích metod nedávají dostatečnou jistotu.

Tabulka 1

Příznivé a nepříznivé faktory, které ovlivňují závažnost onemocnění při chronické infekci HDV [3]

Mírnější onemocnění	Závažnější onemocnění
HDV genotyp 2 a 5	Genotypy 1 nebo 3 (?)
Virologická odpověď na léčbu PEG-IFN	Perzistující HDV RNA/vyšší virová nálož (?)
Nižší zánětlivě nekrotický proces (AST/ALT)	Replikace HBV/genotyp HBV (?)
	Koinfekce HIV, HCV
	Vyšší věk
	Mužské pohlaví
	Geografický původ infikované osoby
	Vyšší zánětlivě nekrotický proces (AST/ALT)
	Vyšší GGT/nížší pseudocholinesteráza
	Diabetes mellitus/obezita
	Abúzus alkoholu

6. Kteří pacienti s CHD jsou ve vyšším riziku progresu onemocnění?

- Mezi faktory, které je třeba vzít do úvahy při posuzování vyššího rizika progresu onemocnění u CHD, patří elevace aktivity aminotransferáz, vyšší hladina gama-glutamyltransferázy (GGT), pokročilé stadium jaterního onemocnění, perzistence HDV RNA, vysoká hladina HBV DNA v séru, koinfekce s jinými viry, abúzus alkoholu, obezita a diabetes mellitus.

Pozitivní a negativní faktory ovlivňující závažnost jaterního postižení při infekci HDV jsou v *tabulce 1* [3].

Podle výsledků švédské studie s 337 anti-HDV pozitivními pacienty, z nichž 233 bylo viremických, bylo riziko jaterní cirhózy 3,8 × a HCC 2,6 × vyšší u viremických pacientů než u pacientů s negativitou HDV RNA. Prevalence jaterní cirhózy byla v době stanovení diagnózy infekce HDV u viremických pacientů 29,6 %, zatímco u neviremických 8,8 %. Pravděpodobnost absence jaterní cirhózy byla u viremických osob po 5, 10 a 15 letech sledování 82 %, 64 % a 51 %. Rovněž původ infikovaných osob se ukázal jako nezávislý předpovědní faktor pro vznik závažných konečných stadií chronické infekce HDV. Naprostá většina (82 %) osob se závažným průběhem nepocházela z Evropy, 44,8 % jich bylo z Asie [18].

V současnosti je známo 8 genotypů HBV, 1–8. Genotyp 1 je celosvětově rozšířen a infekce tímto genotypem probíhá většinou závažněji než infekce genotypem 2, který je převážně asijský a průběh infekce je mírnější. Genotyp 3 se vyskytuje v Jižní Americe a klinický průběh infekce je nejzávažnější. Infekce genotypem 4 byla popsána na Tchaj-wanu a v Japonsku a infekce genotypy 5–8 v různých zemích střední a západní Afriky. Infekce genotypem 5 pravděpodobně vede k pomaleji progredující CHD s lepší odpovědí na PEG-IFN α . Jsou však potřeba další studie, které by lépe popsaly vliv genotypů HDV a HBV, původu infikovaných osob, vlivů hostitelských a zevních na závažnost progresu onemocnění.

Trojité infekce HDV/HBV/HCV většinou vede k závažnějšímu průběhu onemocnění než duální infekce HDV/HBV. HDV je většinou dominujícím virem při této kombinované infekci.

Vyšší aktivita ALT a AST je doprovodným markerem aktivity jaterního onemocnění. Jejich aktivita v průběhu CHD většinou klesá, což platí především pro pacienty s jaterní cirhózou. Vyšší aktivitu GGT nacházíme často u pacientů s jaterní steatózou, obezitou a diabetem, tedy komorbiditami, které jsou spojeny s agresivnějším průběhem chronických virových hepatitid obecně. Proto by pacienti s CHD měli být vedeni ke zdravému životnímu stylu, který omezí vliv těchto metabolických faktorů [18,19,20].

6. Surveillance HCC u CHD

- Surveillance HCC u pacientů s CHD a pokročilou fibrózou nebo cirhózou je založena na ultrasonografickém vyšetření jater opakovaně každých 6 měsíců, bez ohledu na anti-HDV terapii.

Doporučení pro surveillance HCC jsou u CHD stejná jako u jiných chronických hepatitid ve stadiu pokročilé jaterní

fibrózy nebo jaterní cirhózy. U CHD však zatím nejsou jasné stanoveny cut-off hodnoty k posouzení pokročilosti jaterního procesu při elastografickém vyšetření jater. Proto je třeba vzít do úvahy klinické projevy pokročilého jaterního onemocnění, výsledky zobrazovacích a laboratorních vyšetření. Podle výsledků několika klinických studií jsou pacienti s CHD ve větším nebezpečí vzniku HCC než osoby monoinfikované HBV. Toto zvýšené riziko HCC je udáváno různě, ale jedná se nejméně o dvojnásobek [21]. Na rozdíl od chronické hepatitidy B a C, kde je hlavním rizikovým faktorem pro vznik HCC jaterní cirhóza, u CHD to zatím nebylo přesvědčivě prokázáno. Situace je dále komplikována skutečností, že izolované výsledky testů APRI, FIB-4, Fibrotestu a Fibroscanu nejsou přesnými prediktory přítomnosti jaterní cirhózy u daného pacienta. Kombinací výsledků těchto metod lze dosáhnout přesvědčivějšího výsledku – APRI < 2 nebo FIB-4 < 3,27 a Fibroscan < 12,5 kPa pravděpodobně vylučují jaterní cirhózu u pacienta s CHD [22].

Než bude k dispozici více informací o výskytu HCC u pacientů s CHD bez jaterní cirhózy, zdá se racionální doporučit surveillance HCC u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou, zejména těch s dalšími rizikovými faktory pro vznik HCC: abúzus alkoholu, kouření, obezita, rodinná anamnéza HCC, potenciale možná expozice aflatoxinům (zejména u osob ze subsaharské Afriky) a HIV nebo HCV koinfekcí [3].

Mechanismus vedoucí ke vzniku HCC u osob s CHD nebyl zatím vysvětlen. Onkogenní potenciál HBV je sice dobře znám, ale molekulární charakteristiky HCC u osob s infekcí HDV se liší od HCC od osob s monoinfekcí HBV [23].

Zatím nebylo jasné prokázáno, zda pozitivita HDV RNA v séru a její výše ovlivňují vznik HCC. Proto by měla probíhat surveillance HCC u HDV RNA pozitivních i negativních s osob s pokročilou jaterní fibrózou nebo cirhózou [18, 24].

Infekce genotypem 1 HDV je dle výsledků klinických studií spojena se signifikantně vyšším rizikem vzniku cirhózy [25]. Při trojnásobné infekci HDV/HBV/HIV je 6–9× vyšší riziko HCC ve srovnání s duální infekcí HBV/HIV [26,27].

Cílem surveillance HCC je diagnostikovat nádor v časném stadiu, kdy je možná kurativní terapie. Monitorování hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) je nedostatečně přesné pro účinnou surveillance HCC. Kombinací sonografického vyšetření a monitorování hladin AFP lze u pacientů s jaterní cirhózou zvýšit pravděpodobnost detekce časného HCC, ale za cenu nárůstu falešně pozitivních výsledků. Proto EASL i AASLD doporučení uvádějí, že monitorování AFP je dobrovolné a nepovinné [28,29].

Pokud je sonografické vyšetření jater obtížné či neproveditelné (zejména u těžké obezity a steatózy jater), lze využít jiné zobrazovací metody – CT nebo MRI s kontrastem.

Protože má surveillance HCC zlepšit přežívání pacientů s HCC, je nákladově efektivní (cost-effective) pouze u pacientů vhodných pro léčbu HCC nebo transplantaci jater [3].

7. Monitorování pacientů s CHD a jejich selekce pro léčbu

- Pacienti s CHD by měli být sledováni v intervalu 6–12 měsíců – bilirubin, ALT, AST, GGT, krevní obraz, ultraso-

nografie jater při vstupním vyšetření a dále dle pokročilosti procesu, NIT.

- Součástí vyšetření by mělo být kvantitativní stanovení HDV RNA, HBV DNA a HBsAg v séru.

Při iniciálním vyšetření je nutné stanovit fázi HDV/HBV koinfekce a posoudit aktivitu, stadium a případné kofaktory jaterního onemocnění. Nejméně 25 % pacientů s infekcí HDV má jaterní cirhózu již při vstupním vyšetření, a to i v mladém věku [30]. Perzistence HDV RNA se považuje za nepříznivý prognostický ukazatel, ale může dojít ke spontánnímu vymizení až u 28 % sledovaných, což může být spojeno s redukcí aktivity aminotransferáz. Zda má spontánní vymizení HDV RNA pozitivní vliv na dlouhodobou prognózu, si vyžaduje další výzkum [24]. Kvantitativní stanovení HDV RNA v séru by mělo být prováděno u neléčených pacientů minimálně jednou ročně. V případě spontánního vymizení by se mělo kvantitativní vyšetření HDV RNA opakovat za 3–6 měsíců, aby se rozlišila definitivní eliminace od fluktuací virové replikace. U pacientů s pokročilou fibrózou nebo jaterní cirhózou by mělo klinické a biochemické sledování pokračovat bez ohledu na vymizení HDV RNA, protože k progresi onemocnění může dojít i poté. To platí i pro použití zobrazovacích metod.

HBV DNA a HBsAg by měly být kvantitativně monitorovány jednou ročně a pokaždé, když dojde k výraznějšímu vzestupu aktivity ALT nebo hladiny HDV RNA. K relapsům infekce HBV může dojít v případě eliminace infekce HDV. Na druhé straně byly popsány i případy významného poklesu hladiny HBsAg nebo úplné vymizení HBsAg po vymizení HDV RNA ze séra [3].

8. Které pacienty s CHD antivirově léčit?

- U všech pacientů s chronickou hepatitidou D by měla být zvážena antivirová léčba.
- U pacienta s dekompenzovanou cirhózou by měla být zvážena možnost transplantace jater.
- Pacienti s HCC by měli být posuzováni na individuální bázi, zda je u nich antivirová léčba indikována.

CHD je progresivní jaterní choroba, u které je spontánní remise poměrně vzácná. K akceleraci progresu do jaterní cirhózy může dojít náhle i u pacientů s dlouhodobě mírným jaterním onemocněním. Rychlost progresu do jaterní cirhózy může být velmi rychlá. Určujícím faktorem pro progresi onemocnění je persistence virové replikace a léčbou navozená suprese virové replikace má klinický benefit. Proto všichni pacienti s CHD jsou potenciálními kandidáty antivirové léčby [3].

9. Antivirová léčba pacientů s CHD?

- Léčba IFN α se používá v léčbě CHD již od 90. let 20. století. Její úspěšnost je však nízká a limitujícími faktory jsou kontraindikace a závažné nežádoucí účinky.
- U všech pacientů s CHD a kompenzovaným onemocněním jater by měla být zvážena léčba bulevirtidem (BLV).
- Optimální dávka BLV a délka léčby dosud nebyly stanoveny. Dokud nebudou k dispozici další informace, použít-

vá se pro dlouhodobou léčbu CHD BLV v denní dávce 2 mg podkožně.

- U pacientů bez kontraindikací a bez intolerance PEG-IFN α lze zvážit kombinovanou léčbu BLV a PEG-IFN α .

Až do roku 2020 byla léčba založená na IFN jedinou možností léčby CHD. Postupně se ukázalo, že léčba PEG-IFN α je účinnější než léčba klasickým (konvenčním, standardním) IFN α – 25 vs. 17 % virologické odpovědi na konci 48týdenní léčby. Následně však u více než poloviny dosud úspěšně léčených pacientů došlo po léčbě k virologickému relapsu. Prodloužením doby léčby PEG-IFN α na 2 roky se podle výsledků většiny klinických studií úspěšnost léčby nevyšla [3,31].

Bulevirtid (BLV) je syntetickým lipopeptidem skládajícím se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na NTCP, a tím brání stupu HDV do hepatocytu. V klinických studiích byla testována úspěšnost a bezpečnost léčby BLV v dávkách 2, 5 a 10 mg jednou denně, a to samostatně nebo v kombinaci s PEG-IFN α . Jako virologická odpověď na léčbu BLV byl stanoven pokles hladiny HDV RNA ≥ 2 dekadické logaritmy, biochemická odpověď je definována jako normalizace aktivity ALT. Termín kombinovaná odpověď potom zahrnuje dosažení virologické i biochemické odpovědi. Kromě toho se ve výsledcích klinických studií s BLV často hodnotí dosažení negativity HDV RNA.

Podle výsledků klinické studie fáze 2 (MYR202), které byly podpořeny interim analýzou dosud probíhající studie fáze 3 (MYR301), nepřináší vyšší dávka BLV (10 mg) žádný benefit oproti dávce 2 mg jednou denně. V souladu s tím byla léčba BLV 2 mg nebo 10 mg spojena s poklesy HDV RNA o ≥ 2 log ve 48. týdnu o 71 % a 76 % pacientů. Po 1 roce léčby dosáhlo v kohortě léčené 2 mg BLV negativní HDV RNA a kombinované odpovědi 12 %, resp. 45 % léčených, a ve skupině léčených 10 mg BLV to bylo 20 % a 48 %. Protože dosud nebyla stanovena optimální doba léčby BLV, nebylo zatím možné posoudit setrvalou virologickou odpověď, protože léčba BLV se ve studiích neukončovala [32].

V červenci 2020 dostal BLV od Evropské lékové agentury (EMA) podmíněné oprávnění k použití pro léčbu CHD s kompenzovaným jaterním onemocněním, s doporučením pokračovat v léčbě BLV, dokud je patrný klinický benefit. Podmíněná registrace byla změněna na standardní registraci v červenci 2023.

Imnomodulační aktivita a protivirová účinnost IFN α proti HBV i HDV, představují racionální podklad pro kombinovanou léčbu BLV a PEG-IFN α . Jakkoliv se zdá kombinovaná léčba atraktivní pro časově limitovanou léčbu CHD, jsou potřeba další klinické studie k potvrzení nebo vyvrácení tohoto předpokladu [33]. V současné klinické praxi by bylo možné nabídnout kombinovanou léčbu pacientům bez kontraindikací a s dobrou snášenlivostí léčby PEG-IFN α , a to v rámci klinických protokolů [3].

V klinických studiích byla léčba BLV dobře tolerována, byla bez závažných lékových interakcí a nutnosti léčbu ukončit. Menší část pacientů udávala mírné nežádoucí symptomy: únavu, nauzeu, bolest hlavy, závratě, pokles hladiny leukocytů a trombocytů a mírnou reakci v místě vpichu. Tyto nežádoucí účinky většinou nevyžadovaly specifickou léčbu. Protože BLV inhibuje transportní funkci NTCP pro žlučové

kyseliny, došlo ve všech klinických studiích k přechodnému vzestupu hladiny celkových žlučových kyselin. Tento vzestup byl vyšší při dávce BLV 10 mg než při dávce 2 mg, ale byl asymptomatický a nedošlo ani k pruritu [34,35,36].

Blokáda hepatocelulární absorpce žlučových kyselin při léčbě bulevirtidem má pozitivní metabolický efekt. Dochází k poklesu celkového cholesterolu a vzestupu protektivního HDL cholesterolu [37]. Pokud je to možné, doporučuje se nepodávat během léčby BLV substráty NTCP, což jsou některé statiny (fluvastatin, atorvastatin, pravastatin nebo rosuvastatin) a hormony štítnice. Současné podávání BLV a tenofoviru vedlo u zdravých dobrovolníků ke sníženému vylučování midazolamu, který je substrátem CYP3A. Obecně se doporučuje před léčbou BLV zkontrolovat potencionální lékové interakce, i když jsou poměrně vzácné.

V současnosti neexistuje schválená léčba pro pacienty s dekompenzovanou cirhózou na podkladě chronické infekce HDV. U takových pacientů je třeba posoudit možnost transplantace jater.

U nemocných s CHD a HCC je primární léčba HCC, a to včetně jaterní transplantace. Antivirová léčba by měla být posouzena na individuální bázi podle celkové prognózy a možných benefitů [3].

10. Kdy podávat nukleotidová nebo nukleosidová analoga (NA) proti HBV u pacientů s CHD?

- NA by měla být podávána u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou bez ohledu na to, zda je HBV DNA detekovatelná.
- NA by měla být podávána u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou, u kterých je HBV DNA detekovatelná.
- NA by měla být podávána u pacientů bez jaterní cirhózy, u kterých je HBV DNA vyšší než 2 000 IU/ml.

Několik studií prokázalo, že během doby dochází k významným fluktuacím replikace HDV i HBV. Progresivní pokles HDV RNA nebo její vymizení může vést u pokročilých jaterních procesů k rekurenci replikace HBV. Navíc BLV blokuje vstup HDV i HBV do hepatocytu, tedy interferuje se životním cyklem obou virů, což může vést k reaktivaci HBV v případě ukončení léčby BLV. Proto by se mělo uvažovat o podání NA v době ukončení léčby BLV, a pokud dojde k relapsu replikace HBV [16,24,38].

11. Profylaxe rekurence HDV po transplantaci jater

- Pacient transplantovaný pro CHD by měl po transplantaci dostávat hyperimunní imunoglobulin proti HBV (HBIG) v kombinaci s NA s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence.
- Postupně narůstá počet informací o možnosti vysadit HBIG po 1–2 letech a pokračovat jen v podávání NA. Je potřeba více studií pro potvrzení tohoto přístupu.

Během posledních 15 let počet transplantací pro CHD překonal počet transplantací pro konečná stadia infekce HBV. Od konce 80. let 20. století je transplantace jater schválena jako zásadní terapeutický postup u pacientů s konečnými stadii CHD, s dobrým přežíváním, a to i přes velmi častou re-

kurenci HDV ve štěpu (více než 70 %). Rekurující hepatitida D ve štěpu však bývá ve většině případů mírná a nevede k progresivní jaterní chorobě, pokud nedojde současně k rekurenci floridní infekce HBV. Proto je kladen velký důraz na zábranu rekurence HBV ve štěpu [39,40].

NA s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence jsou tenofovir disoproxil fumarát (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) a entekavir (ETV). Vzhledem k nefrotoxicitě, která může být potencována současným podáváním kalcineurinových inhibitorů, je lepší se v potransplantačním období vyhnout TDF, pokud je to možné [9].

12. Monitorování v průběhu léčby a po jejím skončení

- Virologická odpověď na léčbu HDV by měla být stanovena během terapie a po ní.
- HDV RNA by měla být kvantifikována každých 6 měsíců během léčby a kdykoli existuje klinická indikace.
- V případě léčby PEG-IFN α by měla být HDV RNA stanovena v době ukončení léčby a za 6 a 12 měsíců po léčbě.
- V případě ukončení léčby BLV by měla být testována HDV RNA v době ukončení léčby, po 1, 3, 6, 12 měsících a poté každý rok pro sledování relapsu replikace viru.
- Vyšetření HBsAg by se mělo dělat jednou ročně v průběhu léčby a po jejím skončení.
- Při léčbě PEG-IFN α má význam provádět kvantifikaci HBsAg každých 6 měsíců v průběhu léčby a každých 12 měsíců po skončení terapie.
- HBV DNA by měla být stanovena každých 6 měsíců u pacientů, kteří nejsou na léčbě NA, po ukončení léčby BLV může být nutné častější testování hladiny HBV DNA.
- Během antivirové léčby by mělo být prováděno testování biochemických markerů aktivity jaterního onemocnění (tj. aminotransferáz), krevního obrazu, a navíc jaterních funkčních testů, kdykoli je to klinicky indikováno.
- Frekvence testování biochemických ukazatelů by měla být alespoň každých 3–6 měsíců, s načasováním modifikovaným podle stadia jaterního onemocnění a typu léčby. V případě léčby PEG-IFN α se tato vyšetření provádějí v době ukončení léčby, 6 a 12 měsíců po léčbě a potom jednou ročně. V případě přerušení léčby BLV by mělo být provedeno testování v době přerušení léčby a nejméně po 1, 3, 6 a 12 měsících nebo častěji dle klinické potřeby.
- Stanovení tuhosti jater (NIT) může být prováděno ročně během a po antivirové léčbě CHD.
- Biopsie jater by měla být provedena u pacientů během a/nebo po antivirové léčbě tam, kde by histologická diagnóza pomohla klinickému rozhodování.
- Během a po skončení antivirové léčby by měli být pacienti monitorováni vzhledem k možnosti vzniku klinických projevů jaterní dekompenzace.

Cílem léčby CHD je snížit nebezpečí progresu chronické hepatitidy, snížit incidenci jaterní cirhózy, jaterní dekompenzace, HCC a mortality na jaterní onemocnění. Dalším cílem je zlepšení kvality života pacientů s CHD. Klinické cíle léčby CHD je zatím obtížné stanovit. U chronické infekce HBV nebo HCV je klinických cílů dosaženo supresí virové replikace. V klinických studiích hodnotících efekt antivirové léčby CHD je dosažení virologické, biochemické

nebo kombinované odpovědi jen „zástupným“ cílem, který má hodnotit efektivitu léčby. V současnosti jsou k dispozici jen důkazy o korelaci dosažení těchto cílů s klinickým benefitem jen u léčby PEG-IFN α , zatímco studie s BLV stále probíhají [3].

13. Budoucí možnosti léčby CHD

Lepším poznáním životního cyklu HDV a vzájemného působení viru a hostitelského hepatocytu se objevily nové terapeutické cíle pro antivirovou léčbu CHD. Blokáda NTCP vedoucí k zábraně vstupu viru do buňky je díky BLV již v klinické praxi. Další možný přístup představuje zábrana přenylace L-HDAg, který je nezbytný pro morfogenezi HDV. HBsAg má klíčovou roli při vstupu HDV do jaterní buňky a pro produkci zralých virionů, proto nově vyvíjené léky interferující s produkcí HBsAg mohou představovat nové terapeutické možnosti proti HDV.

Lonafarnib (LNF) je orálně podávaný lék, který byl původně vynalezen jako onkologický lék, protože interferuje s regulací buněčného cyklu, inhibuje aktivitu farnesyltransferázy v prostředí infekce HDV a blokuje farnesylyci L-HDAg, která je nezbytná pro tvorbu virionu HDV. Podle předběžných výsledků klinických studií je LNF, pravděpodobně v kombinaci s PEG-IFN α , kandidátním lékem pro časově omezenou léčbu CHD. Jeho účinnost a bezpečnostní spektrum je nutné prověřit v dalších klinických studiích [3].

Literatura

- Husa P, et al. Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection: Czech national guidelines. Date of release: September 2017. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2017;23:148–164.
- Husa P, et al. Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – Czech national guidelines. *Gastroenterol Hepatol* 2017;71:419–437.
- Brunetto MR, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023;79:433–460.
- Walker PJ, et al. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021). *Arch Virol* 2021; 166:2633–2648.
- Papatheodoridi M, Papatheodoridis GV. Is hepatitis delta underestimated? *Liver Int.* 2021;41:38–44.
- Miao Z, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020;221:1677–1687.
- Chen H-Y, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2019; 68:512–521.
- Stockdale AJ, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73:523–532.
- Lampertico P, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370–398.
- Sarin SK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10:1–98.
- Terrault NA, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560.
- Palom A, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D. *JHEP Rep.* 2022;4:100547.
- Buti M, Esteban R, Jardí R, Esteban J-L, Guardia J. Serological diagnosis of acute delta hepatitis. *J. Med. Virol.* 1986;18:81–85.
- Romeo R, et al. High Serum Levels of HDV RNA Are Predictors of Cirrhosis and Liver Cancer in Patients with Chronic Hepatitis Delta. *PLoS ONE* 2014;9:e92062.
- Ricco G, et al. Quantification of serum markers of hepatitis B (HBV) and Delta virus (HDV) infections in patients with chronic HDV infection. *J Viral Hepat.* 2018;25:911–919.
- Palom A, et al. One-quarter of chronic hepatitis D patients reach HDV-RNA decline or undetectability during the natural course of the disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54: 462–469.
- Caredda F, et al. Incidence of Hepatitis Delta Virus Infection in Acute HBsAg-Negative Hepatitis. *J Infect Dis.* 1989;159:977–979.
- Kamal H, et al. Long Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver Related Outcomes. *Hepatology* 2020;72:1177.
- Berzigotti A, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:555–561.
- El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The Association Between Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:369–380.
- Zachou K, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int.* 2010;30:430–437.
- Asselah T, et al. Improving the Accuracy of Non-Invasive Test for prediction of cirrhosis in CHD: insight from 230 patients from D-liver study. *J Hepatol.* 2021;75:S637–S638.
- Diaz G, et al. Molecular Signature and Mechanisms of Hepatitis D Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Mol Cancer Res* 2018;16: 1406–1419.
- Caviglia GP, et al. The hepatitis D virus in Italy. A vanishing infection, not yet a vanished disease. *J Adv Res.* 2021;33:183–187.
- Roulot D, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol.* 2020;73:1046–1062.
- Romeo R, et al. A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629–1638.
- Osiowy C, et al. Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis D virus infection in Canada. *JHEP Rep.* 2022;4:100461.
- Tzartzeva K, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706–1718.e1.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69:182–236.
- Ricco G, et al. Highly dynamic changes of regional HBV epidemiology over two decades. *Dig Liver Dis.* 2023;55:519–526.
- Abdrakhman A, Ashimkhanova A, Almawi WY. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Res.* 2021;185:104995.
- Wedemeyer H, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med.* 2023;389:22–32.
- Zhang Z, et al. Hepatitis D virus-induced interferon response and administered interferons control cell division-mediated virus spread. *J Hepatol.* 2022;77:957–966.
- Bogomolov P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol.* 2016;65:490–498.
- Wedemeyer H, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23:117–129.
- Wedemeyer H, et al. GS-13-Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in c/wth PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol.* 2019;70:e81.
- Stoll F, et al. Metabolic Effect of Blocking Sodium-Taurocholate Co-Transporting Polypeptide in Hypercholesterolemic Humans with

- a Twelve-Week Course of Bulevirtide – An Exploratory Phase I Clinical Trial. *Int J Mol Sci.* 2022;23:15924.
38. Schaper M, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol.* 2010;52:658–664.
39. Samuel D, et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1995;21:333–339.
40. Akarsu M, et al. Recommendations for Hepatitis B Immunoglobulin and Antiviral Prophylaxis Against Hepatitis B Recurrence After Liver Transplantation. *Turk J Gastroenterol.* 2021;2:712–719.