



# 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

Linezolid-rezistentní enterokoky	96
Vývoj vakcinace proti virové hepatitidě B ve světě	105
Súčasně postavenie isavukonazolu v liečbe invazívnych fungálnych infekcií	116
Doporučený postup k vedení antibiotické léčby komunitních a nozokomiálních bakteriálních pneumonií u pacientů s kritickým stupněm covid-19	120

# 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 Zampachová  
Centrální laboratoře, laboratoř virologie, Nemocnice  
České Budějovice, a. s.

## OBSAH

### ÚVODNÍK

*S. Plíšek*

95

### PŮVODNÍ PRÁCE

#### Linezolid-rezistentní enterokoky

*T. Kraus*

96

### PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

#### Vývoj vakcinace proti virové hepatitidě B ve světě

*L. Rožnovský*

105

#### Súčasná postavenie isavukonazolu v liečbe invazívnych fungálnych infekcií

*O. Zahornacký, P. Jarčuška*

116

### DOPORUČENÝ POSTUP

#### Doporučený postup k vedení antibiotické léčby komunitních a nozokomiálních bakteriálních pneumonií u pacientů s kritickým stupněm covid-19

*L. Doubravská, M. Htoutou Sedláková, K. Bogdanová,*

*R. Turek, O. Klementová, M. Kolář*

120



## 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. 3<sup>rd</sup> 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. 3<sup>rd</sup> 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., 1<sup>st</sup> 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. 2<sup>nd</sup> Med. Fac. Prague

Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.  
Dept. of Infect. Dis. 1<sup>st</sup> 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. 1<sup>st</sup> 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

*S. Plíšek*

95

### ORIGINAL ARTICLE

#### Linezolid-resistant enterococci

*T. Kraus*

96

### REVIEW

#### Evolution of vaccination against viral hepatitis B in the world

*L. Rožnovský*

105

#### The current role of isavuconazole in the treatment of invasive fungal infections

*O. Zahornacký, P. Jarčuška*

116

### GUIDELINES

#### Doporučený postup k vedení antibiotické léčby komunitních a nozokomiálních bakteriálních pneumonií u pacientů s kritickým stupněm covid-19

*L. Doubravská, M. Htoutou Sedláková, K. Bogdanová,  
R. Turek, O. Klementová, M. Kolář*

120



## 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., Tábořská 31, Praha 4

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.  
Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

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

A peer – reviewed journal

4 issues per volume.

ISSN 1211-264X

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

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

## Úvodník

Vážené kolegyně, vážení kolegové, milí přátelé,

právě se vám dostává ke čtení čtvrté číslo našeho společného časopisu. Vychází s určitým zpožděním, jelikož se v redakci poslední dobou potýkáme s nedostatečným množstvím prací k publikování. Prosíme vás tedy tímto o zvýšení aktivity z vaší strany v tomto směru. Doufáme, že i nadále nám zachováte přízeň a my vám budeme v KMILu představovat články, ve kterých najdete inspiraci. Na každém pracovišti je jistě celá řada zajímavých pacientů, z jejichž kauzistik se můžeme všichni poučit. Jsme velice rádi, že v tomto časopise vycházejí i práce našich slovenských kolegů.

V první, původní práci pražský autor z IKEMu hodnotí výskyt linezolid-rezistentních enterokoků (*E. faecalis* a *E. faecium*) u pacientů hospitalizovaných v centrech a na klinikách IKEM, Praha. Uvádí, že podíl těchto enterokoků je velice nízký – 0,14 %. Linezolid tedy zůstává bezpečnou terapeutickou alternativou enterokokových infekcí, pokud nelze využít léků první volby.

V druhém, přehledovém článku ostravského autora, který má dlouholeté zkušenosti s touto problematikou, je popsán vývoj vakcinace proti virové hepatitidě B. Vakcinace proti VHB je nejvýznamnějším preventivním opatřením, které snižuje četnost infekce HBV v populaci. Očkování dětí proti VHB, které postupně zavedla většina zemí před více než 20 lety, prakticky vymýtilo akutní a chronickou VHB z vak-

cinované populace. Ojedinelé infekce jsou prokazovány hlavně z endemické oblasti jihovýchodní Asie. K poklesu četnosti akutní a chronické VHB v nevakcinované populaci přispěl i pokles zdrojů s pozitivitou HBsAg.

Ve třetím, opět přehledovém článku od košických autorů je popsáno postavení isavukonazolu v léčbě invazivních fungálních infekcí. Článek sumarizuje základní poznatky a přináší stručný přehled o farmakodynamice, farmakokinetice, mechanismu účinku, metabolismu, indikacích a dávkování isavukonazolu v klinické praxi.

Poslední, v tomto čísle uveřejněnou práci je „Doporučený postup k vedení antibiotické léčby komunitních a nozokomiálních bakteriálních pneumonií u pacientů s kritickým stupněm covid-19“ autorů z Olomouce. Předložený doporučený postup poskytuje ucelený rámec strategií pro diagnostiku a léčbu bakteriálních pneumonií u pacientů s kritickým stupněm covid-19.

Budeme rádi, pokud vás články v tomto čísle zaujmou.

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



# Linezolid-rezistentní enterokoky

T. KRAUS

Pracoviště laboratorních metod – Oddělení klinické mikrobiologie, IKEM

## SOUHRN

Kraus T.: **Linezolid–rezistentní enterokoky****Cíl práce:** Zhodnotit výskyt linezolid–rezistentních enterokoků (*E. faecalis* a *E. faecium*) u pacientů hospitalizovaných v centrech a klinikách Institutu Klinické a Experimentální Medicíny (IKEM).**Materiál a metody:** Za období 1. 1. 2017 až 31. 12. 2022 byly retrospektivně hodnoceny izoláty *E. faecalis* a *E. faecium*, u kterých byla vyšetřena citlivost k antibiotikům. Mikrobiologická data byla získána z laboratorního informačního systému ENVIS LIMS, klinická data z nemocničního informačního systému IKEM. Identifikace enterokoků probíhala za pomoci hmotnostního spektrometru MALDI–TOF. Vyšetření citlivosti proběhlo diskovou difúzní metodou podle kritérií EUCAST. Minimální inhibiční koncentrace byly stanoveny automatickým systémem Vitek pomocí karty P592. Verifikace rezistence k linezolidu a stanovení mechanismu rezistence proběhlo v Národní referenční laboratoři pro antibiotika Státního zdravotního ústavu v Praze.**Výsledky:** Ve sledovaném období byla vyšetřena citlivost u 6 900 kmenů *E. faecalis* (67,0 %) a 3 356 kmenů *E. faecium* (33,0 %). Celkem bylo identifikováno 14 linezolid–rezistentních enterokoků (LRE) – 5× *E. faecalis* (35,7 %) a 9× *E. faecium* (64,3 %). Nejčastějším mechanismem rezistence k linezolidu byla u *E. faecalis* přítomnost genu *optrA*, u *E. faecium* mutace 23S rRNA. Materiál s největším záchtem LRE byla moč (35,7 %) a dále sekrety či punktáty (28,6 %). Pouze u druhu *E. faecium* se vyskytla současně i rezistence k vancomycinu a teicoplaninu (LVRE). U třech pacientů (21,4 %) došlo v souvislosti s LRE k rozvoji infekce vyžadující antibiotickou léčbu, u zbývajících jedenácti pacientů (78,6 %) se jednalo o pouhou kolonizaci.**Závěr:** Podíl linezolid–rezistentních enterokoků byl v uvedeném období nízký – 0,14 %. Linezolid tedy zůstává bezpečnou terapeutickou alternativou enterokokových infekcí, pokud nelze využít léků první volby.*Klíčová slova: enterokoky, linezolid, rezistence*

## SUMMARY

Kraus T.: **Linezolid-resistant enterococci****Objectives:** To assess the occurrence of linezolid-resistant enterococci (*E. faecalis* and *E. faecium*) in patients staying in the Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM) in Prague.**Material and methods:** Isolates of *E. faecalis* and *E. faecium* collected between 1 January 2017 and 31 December 2022 and tested for susceptibility to antibiotics were retrospectively evaluated. Microbiological and clinical data were obtained from the ENVIS LIMS laboratory information system and the IKEM hospital information system, respectively. Enterococci were identified by MALDI-TOF mass spectrometry. Susceptibility testing was performed using the disc diffusion method according to EUCAST criteria. Minimum inhibitory concentrations were determined using the Vitek automated system and the P592 card. Resistance to linezolid was confirmed and the resistance mechanism was determined by the National Reference Laboratory for Antibiotics of the National Institute of Public Health in Prague.**Results:** Over that period, 6 900 strains of *E. faecalis* (67.0 %) and 3 356 strains of *E. faecium* (33.0 %) were tested for susceptibility. A total of 14 linezolid-resistant enterococci (LRE) were identified, five *E. faecalis* (35.7 %) and nine *E. faecium* (64.3 %). The most common mechanism of resistance to linezolid was the presence of the *optrA* gene in *E. faecalis* and the 23S rRNA mutation in *E. faecium*. Most frequently, LRE were detected in urine (35.7 %), followed by secretions or needle biopsy specimens (28.6 %). Only *E. faecium* isolates were also resistant to vancomycin and teicoplanin. Three patients (21.4 %) developed LRE infection requiring antibiotic therapy; the remaining 11 patients (78.6 %) were colonized.**Conclusions:** The proportion of LRE during that period was low at 0.14 %. Therefore, linezolid remains a safe alternative for treating enterococcal infections when first-line drugs cannot be used.*Keywords: enterococci, linezolid, resistance**Klin mikrobiol inf lék 2023;29(3):96–104***Adresa:** MUDr. Tomáš Kraus, Pracoviště laboratorních metod – Oddělení klinické mikrobiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e–mail: krut@ikem.cz

Došlo do redakce: 18. 12. 2023

Schváleno k tisku: 29. 2. 2024

## Úvod

### Enterokoky

Rod *Enterococcus* zahrnuje Gram-pozitivní koky, které tvoří součást běžné střevní flóry zvířat i člověka. Jsou charakterizovány značnou odolností vůči zevnímu prostředí a celé řadě antimikrobiálních přípravků.

Z téměř 70 dosud popsanych druhů jsou pro humánní medicínu nejvýznamnější především *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*. S ostatními druhy se v klinické praxi setkáváme vzácněji [1].

Enterokoky jsou považovány za komenzální bakterie gastrointestinálního traktu člověka, které se mohou chovat jako oportunní patogeny. Mohou vyvolat celé spektrum onemocnění zahrnujících infekce močových cest, infekce kůže a měkkých tkání, nitrobráně infekce, meningitidu, bakteriemii, katetrové infekce, nozokomiální pneumonie (převážně pozdní formy) či infekční endokarditidu. Tyto infekce mohou být vyvolány u osob v komunitě, ovšem významnější je jejich podíl na infekcích spojených se zdravotní péčí.

Enterokoky jsou přirozeně rezistentní k mnoha antimikrobiálním přípravkům (fluorochinolony, cefalosporiny, makrolidy, či sulfonamidy). Klinický a epidemiologický význam má především rezistence získaná. Jedná se o rezistenci k aminoglykosidům (gentamicin, streptomycin), glykopeptidům (vankomycin – VRE, teikoplanin) či linezolidu – LRE.

### Linezolid

Linezolid se řadí mezi oxazolidinonová antibiotika a je doposud jejich jediným zástupcem používaným na území České republiky. Byl syntetizován v roce 1996 a na trh byl uveden o čtyři roky později [2].

Linezolid je většinou bakteriostatické antibiotikum s výbornou perorální biologickou dostupností. Inhibuje bakteriální proteosyntézu cestou vazby na 30S a 50S podjednotku bakteriálního ribozomu, a brání tím vzniku ribozomálního iniciačního komplexu a další elongaci vznikajícího peptidového řetězce [3]. Vzhledem k jedinečnosti tohoto mechanismu nebyly doposud popsány zkřížené rezistence s dalšími proteosyntézu inhibujícími antibiotiky [4].

Linezolid vykazuje efekt vůči enterokokům (vč. VRE), stafylokokům (vč. meticilin a vankomycin-rezistentních variant), streptokokům (vč. multirezistentních pneumokoků) a mnoha dalším mikrobům, vč. anaerobních bakterií [5].

V České republice je schválen k léčbě komunitní i nozokomiální pneumonie a komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání. Vzhledem k jeho účinku na multirezistentní bakterie je v klinické praxi využíván i v jiných indikacích.

Rezistence k linezolidu je u enterokoků podmíněna hlavně bodovými mutacemi v genech pro 23S rRNA (majoritně se jedná o nukleotidovou substituci G2576U). Úroveň rezistence poté přímo koreluje s množstvím 23S rRNA nesoucích tuto mutaci [6]. Dalším mechanismem je mutace ribozomálního proteinu L3 (podmíněná genem *rpI*C) a proteinu L4 (podmíněná genem *rpI*D). Méně často se u enterokoků uplatňuje mutace ribozomálního proteinu L22 (podmíněná genem *rpI*V) [7]. Epidemiologicky významná je přítomnost genu *cf*r kódujícího 23S rRNA-metyltransferázu. Tento gen byl poprvé popsán v roce 2000 u *Staphylococcus sciuri* zvířecího původu. Metylace nukleotidu A2503 23S rRNA poté vede

ke kombinované rezistenci k amfenikolům, linkosamidům, oxazolidinonům, pneumomutilinům a streptograminu A. Gen *cf*r je horizontálně přenosný pomocí různých plazmidů, vzácněji může být přítomen i na bakteriálním chromozomu. Nová izoforma tohoto genu, která je identická s *cf*r-like geny *Clostridioides difficile*, nese označení *cf*r(B) [8]. Recentně byly u enterokoků objeveny geny *op*trA a *po*xtA. Jejich produkty patří mezi ABCF (ATP – binding cassette, F subtype) proteiny, které zajišťují přímou ochranu cílových míst na bakteriálních ribozomech. Zajišťují tak enterokokům rezistenci k oxazolidinonům a amfenikolům. I tyto geny mohou být horizontálně přenositelné či vázané na bakteriální chromozom [9,10].

Mezi rizikové faktory pro rozvoj infekce vyvolané LRE patří předchozí expozice linezolidu či klindamycinu, přítomnost transplantovaného orgánu, imunosupresivní terapie, neutropenie a různé invazivní výkony [11,12].

Terapie infekcí vyvolaných linezolid-rezistentními enterokoky se odvíjí od konkrétního vyvolávajícího agens. *E. faecalis* si ve většině případů zachovává dobrou citlivost k aminopenicilinovým antibiotikům, které se řadí mezi léky volby. V České republice se rezistence v letech 2017–2021 pohybovala od 0,7 do 1,3 % [13]. Rezistence ke glykopeptidům byla v identickém časovém horizontu rovněž nízká (0,2–0,7 %), což řadí glykopeptidy do role léků druhé volby [13]. Mezi ně můžeme dále zařadit tigeicyklin či daptomycin. Situace u linezolid-rezistentního *E. faecium* je odlišná. Prakticky všechny kmeny jsou rezistentní k aminopenicilinovým antibiotikům. V letech 2017–2021 se rezistence pohybovala od 92,6 % do 97,0 % [13]. Významná je rovněž rezistence ke glykopeptidům, která se v uvedeném období pohybovala od 12,6 % do 27,0 % [13]. Tato fakta pak v některých případech činí z linezolidu společně s tigeicyklinem a daptomycinem léky první, a současně jediné možné, volby. Oba dva druhy enterokoků spojuje významná rezistence ke gentamicinu (tvz. high-level rezistence, HLR), která se vyskytovala zhruba u třetiny kmenů *E. faecalis* a zhruba poloviny kmenů *E. faecium* (tabulka 1) [13].

Cílem této práce bylo zhodnotit výskyt a charakterizovat linezolid-rezistentní enterokoky (*E. faecalis*, *E. faecium*) v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze.

### Materiál a metody

Jedná se o retrospektivní analýzu souboru enterokoků izolovaných od pacientů, kteří byli hospitalizováni v centrech a klinikách Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze v období od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2022. IKEM je specializované pracoviště a disponuje celkem 315 lůžky, která jsou rozdělena mezi 3 odborná centra – transplantacentrum (transplantační chirurgie, nefrologie, hepatogastroenterologie, anesteziologicko – resuscitační oddělení), kardiocentrum (kardiologie a kardiochirurgie) a centrum diabetologie.

Soubor enterokoků, včetně jejich antibiogramů, byl extrahován z laboratorního informačního systému ENVIS LIMS (DS Soft, Olomouc, Česká republika) Oddělení klinické mikrobiologie IKEM. Do souboru byly zařazeny enterokoky izolované z klinicky validních vzorků, u kterých byla vyšetřena citlivost k antibiotikům. Od každého pacienta byl za-

řazen vždy jen první izolát z konkrétního biologického materiálu s 90denním časovým intervalem. Vzhledem k faktu, že se rezistence k linezolidu vyskytla pouze u zástupců druhu *E. faecalis* a *E. faecium*, byly ostatní enterokoky z této studie vyřazeny.

Kultivace probíhala na konkrétní sestavě kultivačních půd podle typu vzorku. Jednalo se o krevní agar, selektivní agar s kolistinem a aztreonamem (CAP) (Thermo Fisher Diagnostics, s. r. o.) a dvě chromogenní půdy – Uriselect a screeningový agar pro VRE (BIO-RAD).

Identifikace proběhla za pomoci hmotnostního spektrometru MALDI-TOF (Biotyper Microflex, Bruker Daltonics) z kolonií narostlých na výše uvedených kultivačních půdách.

Citlivost enterokoků k antibiotikům byla stanovena diskovou difuzní metodou podle metodiky European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [14] na Mueller Hinton (MH) agaru (Thermo Fisher Diagnostics, s. r. o.). Byl využit disk linezolidu 10 µg, ampicilinu 2 µg, vankomycinu 5 µg, teikoplaninu 3 µg a gentamicinu 30 µg (Thermo Fisher Diagnostics, s. r. o.). Druhým krokem bylo kontrolní stanovení minimálních inhibičních koncentrací (MIC) výše uvedených antibiotik automatickým systémem Vitek pomocí karty P592 (bioMérieux, s. r. o.). V indikovaných případech byla vyšetřena citlivost k daptomycinu pomocí E-testu (bioMérieux, s. r. o.).

Výsledky citlivosti vyšetřených antibiotik byly interpretovány podle kritérií EUCAST. Pro diskovou difuzní metodu je rezistence k linezolidu definována jako inhibiční zóna menší než 20 mm, pro MIC poté koncentrace linezolidu větší než 4 mg/l. Pro daptomycin existují k tomuto datu pouze epidemiologické předěly (epidemiological cut-off values, ECOFFs), které rozdělují populaci enterokoků na wild-type (WT) a non-wild type (NWT). Pro *E. faecalis* je tato hodnota 4 mg/l a pro *E. faecium* 8 mg/l [14].

Verifikace rezistence k linezolidu, včetně objasnění jejího mechanismu, probíhala na úrovni Národní referenční laboratoře pro antibiotika Státního zdravotního ústavu v Praze. Referenční kmen *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) byl použit k protokolární kontrole kvality.

Enterokoky byly charakterizovány podle druhového zařazení, typu materiálu, ze kterého byly izolovány, podle kliniky, na které byl daný pacient hospitalizován, podle věku pacienta a v neposlední řadě podle citlivosti či rezistence ke konkrétním antimikrobiálním přípravkům.

Údaje o terapeutickém použití linezolidu byly extrahovány z nemocničního informačního systému IKEM. Relevantní užívání linezolidu bylo definováno jako minimálně 72 hodin trvající léčba v období 3 měsíců před prvním průkazem linezolid-rezistentního enterokoka.

## Výsledky

Do celkového souboru bylo zařazeno celkem 10 256 zástupců druhu *E. faecalis* a *E. faecium*, u kterých byla vyšetřena citlivost k antibiotikům. Z toho 6 900 připadlo ve prospěch *E. faecalis* (67,0 %) a 3 356 pro *E. faecium* (33,0 %). Vývoj počtu jednotlivých izolátů během sledovaných let ukazuje *graf 1*. Z uvedených dat je zřejmý mírný nárůst obou dvou druhů v absolutních číslech.

*Graf 2* představuje jednotlivé druhy klinických materiálů, ze kterých byly enterokoky izolovány. Nejčastěji se jednalo o moč (44,6 % *E. faecalis*; 29,1 % *E. faecium*) a stěry z ran (39,1 % *E. faecalis*; 21,1 % *E. faecium*). U *E. faecium* byl významný též podíl vyšetřených izolátů ve stěrech z rekta (22,1 %). Naopak nejméně se enterokoky vyskytovaly na cévních katetrech (0,6 % *E. faecalis*; 0,7 % *E. faecium*) a v ascitu (0,2 % *E. faecalis*; 0,8 % *E. faecium*).

Rozdělení enterokoků mezi jednotlivými centry a klinikami zobrazuje *graf 3*. Z uvedených dat vyplývá, že se enterokoky nejvíce izolovaly z materiálů pocházejících z centra diabetologie (36,8 % *E. faecalis*; 13,0 % *E. faecium*), transplantační chirurgie (18,0 % *E. faecalis*; 23,8 % *E. faecium*) a nefrologie (19,2 % *E. faecalis*; 21,0 % *E. faecium*). Naopak nejmenší záchyt byl v materiálech z oddělení kardiochirurgie. *E. faecalis* byl nejčastěji izolován z materiálů pocházejících z centra diabetologie, *E. faecium* poté s menší převahou ve vzorcích z transplantační chirurgie.

Citlivost k vankomycinu a linezolidu v průběhu sledovaných let uvádí *tabulka 2*. Rezistence k vankomycinu byla u *E. faecalis* nízká (pod 1 %). Odlišná situace je u *E. faecium*, kde se vyskytovala v rozmezí 24,0–42,0 % vyšetřených izolátů. První linezolid rezistentní izolát byl zachycen v roce 2019 a jednalo se o *E. faecalis*. O rok později byla tato rezistence zachycena poprvé u *E. faecium*.

V letech 2017–2022 bylo identifikováno celkem 14 linezolid-rezistentních

Tabulka 1  
Rezistence *E. faecalis* a *E. faecium* k vybraným antibiotikům v České republice (v procentech)

	<i>Enterococcus faecalis</i>				
	2017	2018	2019	2020	2021
Ampicilin	1,3	0,7	0,8	1,2	0,9
Vankomycin	0,4	0,5	0,2	0,3	0,7
Gentamicin (HLR)	34	33,7	31,5	30,2	38,3
	<i>Enterococcus faecium</i>				
	2017	2018	2019	2020	2021
Ampicilin	97	95,3	92,6	96,3	96,5
Vankomycin	13,3	20,7	19,8	16,6	12,6
Gentamicin (HLR)	58,7	62,6	56,3	54,1	53,5

Legenda: HLR – high level rezistence

enterokoků – 5× *E. faecalis* (35,7 %) a 9× *E. faecium* (64,3 %). Polovina celého souboru byla zachycena v roce 2021. Jejich souhrnná charakteristika je uvedena v tabulce 3. Celkový podíl linezolid-rezistentních izolátů byl ve sledovaném období 0,14 %. U *E. faecalis* činil tento podíl 0,07 % a u *E. faecium* 0,27 %.

Biologický materiál s největším záchytem LRE byla moč (35,7 %) a sekrety či punktáty (28,6 %). Významný byl též podíl ze screeningových výtěrů z rektu (21,4 %). Rozdělení z pohledu center a klinik prokázalo nejčastější původ LRE v klinických materiálech z centra diabetologie (42,9 %).

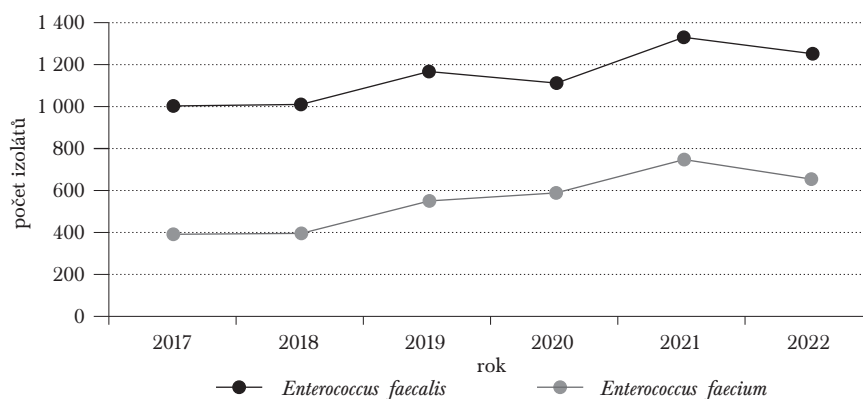
Nejvíce frekventním mechanismem rezistence k linezolidu byla mutace 23S rRNA (nukleotidová substituce G2576U), která se prokázala u 10 izolátů (71,4 %). Enzymaticky podmíněná rezistence byla vzácnějším nálezem – gen *optrA* byl potvrzen u 3 izolátů (21,4 %) a pouze jeden kmen nesl gen *cfir(B)* (7,2 %). S ohledem na druhové rozdělení byla majoritním mechanismem rezistence u *E. faecalis* přítomnost genu *optrA* (60,0 %), u *E. faecium* se jednalo o mutaci 23S rRNA (89,0 %). MIC linezolidu se pohybovala v širokém rozpětí rezistence – od 8 do 256 mg/l. Nejvyšší hodnoty se pojily s přítomností genu *optrA*.

Všechny linezolid-rezistentní kmeny *E. faecalis* byly citlivé k ampicilinu a současně všechny kmeny *E. faecium* byly k ampicilinu rezistentní. Pět linezolid-rezistentních enterokoků (pouze *E. faecium*) vykazovalo rezistenci k vankomycinu a teikoplaninu (35,7 %) – VanA fenotyp. Osm izolátů (57,1 %) bylo vysoce rezistentních ke gentamicinu, pět vykazovalo rezistenci k tigecklinu (35,7 %).

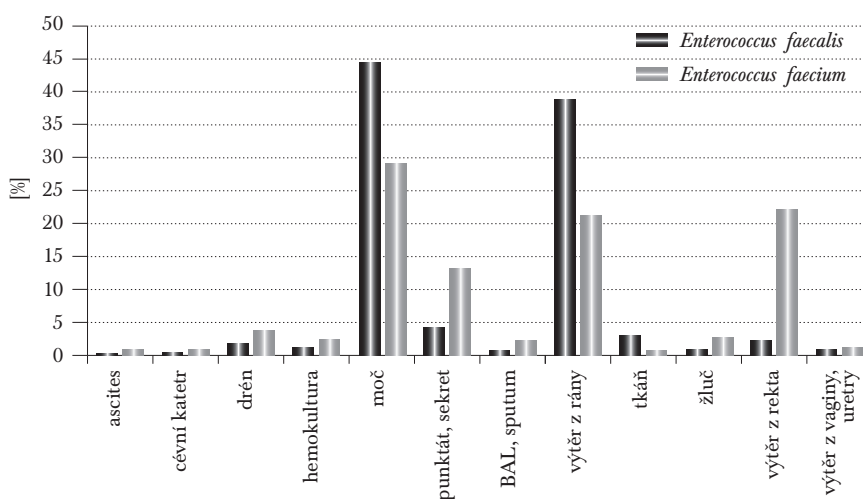
Z pohledu pohlaví pacientů infikovaných či kolonizovaných LRE se majorita vyskytovala u mužů (64,3 %) ve věku od 50 do 70 let. Menší část byla zachycena u žen (35,8 %) ve věku od 32 do 83 let.

Všichni pacienti měli v osobní anamnéze významné rizikové faktory vedoucí k alteraci imunitního systému. Pět pacientů užívalo v období 3 měsíců před prvním záchytem LRE perorální či parenterální linezolid (35,7 %) a tato léčba se nejčastěji pojila s přítomností mutace 23S rRNA. Tři pa-

Graf 1  
Vyvoj počtu izolátů *E. faecalis* a *E. faecium*

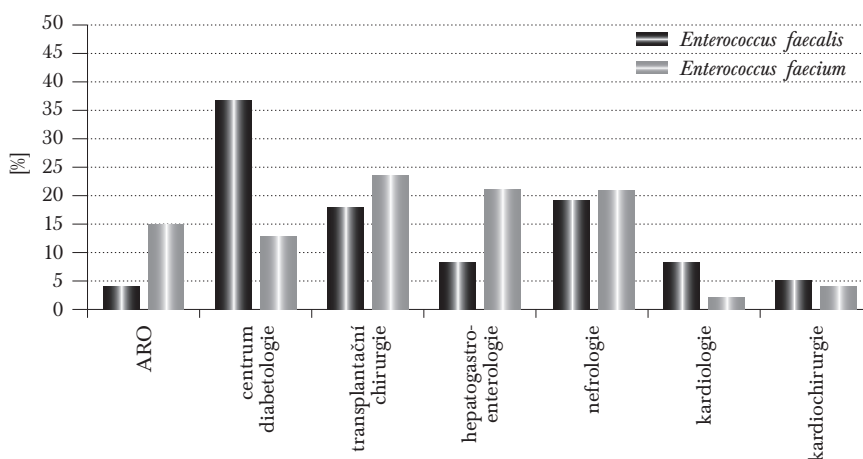


Graf 2  
Rozdělení enterokoků podle klinického materiálu (v procentech)



Legenda: BAL – bronchoalveolární laváž

Graf 3  
Rozdělení enterokoků podle center a klinik IKEM (v procentech)



Legenda: ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení



Tabulka 2  
Citlivost *E. faecalis* a *E. faecium* k vankomycinu a linezolidu

<i>Enterococcus faecalis</i>						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
VAN citlivé	1 007	1 009	1 169	1 114	1 326	1 255
VAN rezistentní (procento)	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,3)	3 (0,3)	7 (0,5)	4 (0,3)
LNZ citlivé	1 008	1 011	1 171	1 116	1 331	1 258
LNZ rezistentní (procento)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,01)	2 (0,2)	1 (0,1)
<i>Enterococcus faecium</i>						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
VAN citlivé	299	277	321	409	492	438
VAN rezistentní (procento)	94 (24,0)	123 (30,8)	234 (42,2)	182 (30,8)	262 (34,8)	225 (34,0)
LNZ citlivé	393	400	555	590	749	660
LNZ rezistentní (procento)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	5 (0,7)	3 (0,5)

Legenda: VAN – vankomycin, LNZ – linezolid

cienti (21,4 %) užívali antibiotika z jiných skupin (amoxicilin/klavulanát, azitromycin, trimetoprim/sulfamethoxazol, ciprofloxacín a metronidazol). Zbývajících šest pacientů (42,9 %) neužívalo žádnou antimikrobiální léčbu.

Pouze u třech pacientů (21,4 %) se jednalo o infekci vyžadující antibiotickou léčbu. Ve dvou případech šlo o infekci močových cest. Původcem byl linezolid-rezistentní *E. faecalis*. V jednom případě se jednalo o polymikrobiální infekci rány, též se spoluúčastí linezolid-rezistentního *E. faecalis*. U zbytku pacientů (78,6 %) se jednalo pouze o kolonizaci.

## Diskuze

Enterokoky jsou významnými původci jak komunitních, tak nemocničních infekcí. Podle Brikwirtha et al. patřily enterokoky v letech 2010 až 2020 v Evropě mezi pět nejčastějších patogenů vyvolávajících infekce spojené se zdravotní péčí a tvořily 6,1–17,5% podíl [15].

Vzhledem k významné úloze vankomycin-rezistentních forem na poli nozokomiálních infekcí stoupá spotřeba linezolidu jako jedné z možných terapeutických alternativ. Tento fakt jde ruku v ruce se vznikem linezolid-rezistentních variant.

V letech 2017 až 2022 byla v IKEM vyšetřena citlivost u 6 900 kmenů *E. faecalis* a 3 356 kmenů *E. faecium*. V tomto období bylo zachyceno celkem 14 linezolid-rezistentních enterokoků (0,14 %). U *E. faecalis* činil tento podíl 0,07 % (5 izolátů) a u *E. faecium* 0,27 % (9 izolátů). Prevalence rezistence k linezolidu u dvou nejvíce se vyskytujících

enterokoků byla ve sledovaném období nízká. Epidemiologická situace je ovšem zkrácena faktem, že u části enterokoků není standardně citlivost vyšetřena a rezistence tak může zůstat skryta.

Nejčastěji se LRE vyskytovaly ve vzorcích moči (35,7 %) a sekretech či punktátech (28,6 %). Yadav et al. ve své práci uvádí moč jako významný klinický materiál, ze kterého byly enterokoky, včetně linezolid-rezistentních variant, izolovány. Ruiz-Ripa et al. dodává, že 62,0 % všech linezolid-rezistentních enterokoků pochází z moči [16,17].

Nejvíce frekventním mechanismem rezistence k linezolidu byla mutace 23S rRNA (nukleotidová substituce G2576U), která se vyskytla u 10 izolátů, a tvořila tak 71,4% podíl všech LRE. Jednalo se o dva kmeny *E. faecalis* a osm kmenů *E. faecium*. Vysokou prevalenci toho typu rezistence u *E. faecium* (a naopak nízkou u *E. faecalis*) potvrzuje ve své práci i Bender et al. [18]. Tento typ rezistence je spojován především s předchozím užíváním linezolidu. Vzhledem k faktu, že bakteriální buňka obsahuje více kopií genu pro 23S rRNA, musí dojít k mutaci několika z nich, aby se rezistence projevila. Uplatňuje se zde závislost na době působení linezolidu (tzv. gene dosage efekt). MIC linezolidu se u těchto izolátů pohybovala v rozmezí 8–16 mg/l [19]. Ve sledovaném vzorku pacientů užívali linezolid pouze 4 pacienti (40,0 %). Dva pacienti (20,0 %) užívali antibiotika z jiných lékových skupin a zbývajících 4 pacienti (40,0 %) neužívali žádnou antimikrobiální léčbu.

Toto zajímavé zjištění uvádí ve své práci i Bi et al. Mišaková et al. doplňuje, že údaj o užívání linezolidu byl zjiš-

Tabulka 3  
Souhrnná charakteristika lineozolid-rezistentních enterokoků

Agens, mechanismus rezistence	Rok	Pacient (pohlaví), věk (roky)	Významná data z osobní anamnézy	ATB léčba*	Material	Centrum, klinika	MIC LNZ (mg/l)	MIC ostatních antibiotik (mg/l)	Význam	Terapie
<i>E. faecalis</i> optxA	2019	muž, 50	Tx ledviny	AMC + AZI	sekret	ARO	256	AMP 1 C, VAN 1 C, TEI < 0,25 C, GEN > 256 R, TGC 0,125 C	K	-
<i>E. faecalis</i> optxA	2020	muž, 65	DM 2. typu na inzulínu	-	stěr z rány	Centrum diabetologie	256	AMP 1 C, VAN 1 C, TEI < 0,25 C, GEN < 64 C, TGC 0,125 C	I	TGC
<i>E. faecium</i> Mutace 23S rRNA	2020	žena, 29	Tx jater	LNZ	sekret	Chirurgie	16	AMP > 32 R, VAN < 0,5 C, TEI < 0,5 C, GEN < 64 C, TGC < 0,125 C	K	-
<i>E. faecalis</i> optxA	2021	muž, 63	nespecifická porucha imunity	-	moč	Kardiologie	256	AMP 1 C, VAN 2 C, TEI < 0,5 C, GEN < 64 C, TGC 0,125 C	K	-
<i>E. faecalis</i> Mutace 23S rRNA	2021	muž, 70	Tx ledviny	TRS	moč	Nefrologie	16	AMP 1 C, VAN 2 C, TEI < 0,5 C, GEN < 64 C, TGC 0,125 C	I	AMP
<i>E. faecium</i> Mutace 23S rRNA	2021	muž, 69	DM 2. typu na inzulínu	CIP + MTND	stěr z rány	Centrum diabetologie	16	AMP > 64 R, VAN > 32 R, TEI > 32 R, GEN > 256 R, TGC 0,5 R, DAP 3 C	K	-
<i>E. faecium</i> Mutace 23S rRNA	2021	muž, 60	Tx ledviny + pankreatu	LNZ	výtěr z rektu	Transplantáčn. chirurgie	16	AMP > 64 R, VAN > 32 R, TEI > 32 R, GEN > 256 R, TGC 0,5 R	K	-
<i>E. faecium</i> cfr(B)	2021	žena, 32	Tx ledviny + pankreatu	LNZ	moč	Centrum diabetologie	8	AMP > 64 R, VAN 0,5 C, TEI 0,5 C, GEN > 256 R, TGC 0,25 C	K	-
<i>E. faecium</i> Mutace 23S rRNA	2021	žena, 62	Tx jater	LNZ	punktát	Hepatogastroenterologie	16	AMP > 64 R, VAN > 32 R, TEI > 32 R, GEN > 256 R, TGC 1 R, DAP 2 C	K	-
<i>E. faecium</i> Mutace 23S rRNA	2021	žena, 57	MVTx	LNZ	výtěr z rektu	ARO	16	AMP > 64 R, VAN 0,5 C, TEI 0,5 C, GEN > 256 R, TGC 0,06 C	K	-
<i>E. faecalis</i> Mutace 23S rRNA	2022	muž, 62	nitrobršňní operace	-	moč	Centrum diabetologie	16	AMP 1 C, VAN 1 C, TEI 0,125 C, GEN < 64 C, TGC 0,125 C	I	AMP
<i>E. faecium</i> Mutace 23S rRNA	2022	muž, 61	jaterní cirhóza	-	moč	Hepatogastroenterologie	16	AMP > 64 R, VAN 1 C, TEI 0,5 C, GEN < 64 C, TGC 0,06 C	K	-
<i>E. faecium</i> Mutace 23S rRNA	2022	muž, 45	nitrobršňní operace	-	sekret	Kardiologie	16	AMP > 64 R, VAN > 32 R, TEI > 32 R, GEN > 256 R, TGC 0,5 R, DAP 3 C	K	-
<i>E. faecium</i> Mutace 23S rRNA	2022	žena, 83	Tx ledviny + pankreatu	-	výtěr z rektu	Centrum diabetologie	8	AMP > 64 R, VAN > 32 R, TEI > 32 R, GEN > 256 R, TGC 1 R	K	-

\* v předchozích 3 měsících

Legenda: AMC – amoxicilin/klavulanát, AMP – ampicilin, ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení, AZI – azitromycin, C – citlivý, CIP – ciprofloxacín, DAP – daptomycin, DM – diabetes mellitus, GEN – gentamicin, I – infekce, K – kolonizace, LNZ – lineozolid, MIC – minimální inhibiční koncentrace, MTND – metronidazol, MVTx – multiviscerální transplantace, R – rezistentní, TEI – teikoplanin, TGC – tigecyklin, TRS – trimetoprim/sulfamethoxazol, Tx – transplantace, VAN – vankomycin

těm pouze u 48,0 % pacientů, u kterých se vyskytl tento typ rezistence [20,21].

Druhým nejčastějším mechanismem rezistence k linezolidu byla přítomnost genu *optrA*. Tento gen kóduje ABCF (ATP – binding cassette, F subtype) proteiny, které zajišťují přímou ochranu cílových míst na bakteriálních ribozomech. Ve sledovaném vzorku se tento typ rezistence vyskytl u 3 izolátů (21,4 %) a jednalo se výhradně o *E. faecalis*. Bender et al. ve své práci dokládá průkaz genu *optrA* u téměř 91,0 % linezolid-rezistentních *E. faecalis* [18]. McHugh et al. prokázal přítomnost genu *optrA* u 57,0 % linezolid-rezistentních *E. faecalis* [22]. Cai et al. dokládá vysoký podíl linezolid-rezistentních *E. faecalis* nesoucích gen *optrA* u chirurgických pacientů v nemocnicích v Číně [23]. Převaha tohoto typu rezistence u *E. faecalis* může být vysvětlena zhoršením fitness, ke kterému dochází pouze u *E. faecium*, pokud ve své cytoplazmě obsahuje plazmid s *optrA* genem [24]. Přítomnost tohoto genu se pojila s vysokou MIC linezolidu – u všech třech izolátů shodně 256 mg/l. Situace je ovšem komplikovaná faktem, že pouhá přítomnost genu *optrA* nemusí nutně vést k in-vitro vyjádřené rezistenci [18]. Pouze jeden pacient užíval v předchozích 3 měsících před záchytem *optrA* pozitivního *E. faecalis* antimikrobiální léčbu (azithromycin + amoxicilin/klavulanát). Zbývající dva pacienti neužívali žádná antibiotika. Ve sledovaném vzorku tedy nebyla shledána korelace mezi užíváním linezolidu a přítomností tohoto typu rezistence. Podobné zjištění ve své práci uvádí i Tsilipounidaki et al. [25].

Pouze u jednoho linezolid-rezistentního enterokoku (konkrétně *E. faecium*) byla potvrzena přítomnost genu *cftr(B)* – tedy izoformy genu *cftr* kódujícího tvorbu metyltransferázy. Podobně jako u genu *optrA* neznamená přítomnost tohoto genu nutně vyjádřenou rezistenci k linezolidu. Cui et al. prokázali gen *cftr(B)* u kmene *E. faecium*, jehož MIC linezolidu byla 2 mg/l, tedy v pásmu citlivosti [26]. Izolát prezentovaný v této práci měl MIC linezolidu 8 mg/l. Nízké MIC linezolidu, často oscilující kolem breakpointu, uvádí ve své práci též Deshapande et al. Současně zjišťuje, že oba dva pacienti, u nichž se tento typ rezistence k linezolidu vyskytl, užívali před jeho izolací linezolid [27]. Tento fakt neodpovídá zjištěným výsledkům, protože pacient, u kterého se tento izolát vyskytl, neužíval žádnou antimikrobiální léčbu.

V odborné literatuře existují důkazy o izolátech nesoucích hned dva geny rezistence k linezolidu. Pang et al. popsal u *E. faecium* současnou přítomnost genu *optrA* a *cftr*, Chen et al. popsal stejnou kombinaci genů u *E. faecalis* [28,29]. V předloženém souboru dat nebyl tento duální mechanismus rezistence zachycen.

Antibiogramy jednotlivých izolátů odpovídaly obecným trendům linezolid-citlivých enterokoků. Všechny izoláty *E. faecalis* byly citlivé k aminopenicilinům a všechny izoláty *E. faecium* k nim byly rezistentní. Ma et al. ve své publikaci dokládá zachovalou citlivost všech linezolid-rezistentních *E. faecalis* k ampicilinu, vankomycinu a tigecyklinu [30].

Zajímavým nálezem je koincidence rezistence k linezolidu a vankomycinu (LVRE). Ta se ve sledovaném souboru vyskytla u pěti izolátů (35,7 %) a jednalo se výhradně o *E. faecium*. Tyto kmeny vykazovaly rezistenci k vankomycinu i teikoplaninu (VanA fenotyp). V práci Olearo et al.

se LVRE vyskytovaly nejčastěji ve výtěrech z rekta (66,3 %) [31]. Ve sledovaném souboru je záchyt LVRE z rekta nižší – jednalo se pouze o dva izoláty (40,0 %). Zbývající byly zachyceny v sekretu, punktátu a stěru z rány (60,0 %). Všechny LVRE izoláty vykazovaly vysokou rezistenci ke gentamicinu (MIC > 256 mg/l) a současně rezistenci k tigecyklinu (MIC 0,5–1 mg/l). U třech posledně zmíněných druhů, které nepocházely z rekta, byla vyšetřena citlivost k daptomycinu s MIC v rozmezí 2–3 mg/l, tedy wild-type fenotyp.

Z klinického pohledu měli všichni pacienti ve své anamnéze rizikové faktory alterující jejich imunitní systém. Osm pacientů (57,1 %) podstoupilo transplantaci minimálně jednoho solidního orgánu. Dva pacienti (14,3 %) prodělali akutní nitrobřišní operaci v období třech měsíců před prvním záchytem LRE. Dva měli v osobní anamnéze diabetes mellitus 2. typu vyžadující inzulinovou léčbu, jeden pacient jaterní cirhózu a jeden nespecifickou poruchu imunitního systému.

U jedenácti pacientů (78,6 %) se jednalo o pouhou kolonizaci, která nevyžadovala antibiotickou léčbu. U třech pacientů (21,4 %) šlo o manifestní infekci. Ve dvou případech se jednalo o infekci močových cest. Původcem byl v obou případech linezolid-rezistentní *E. faecalis*. Terapeuticky byl použit ampicilin s dobrým efektem. V jednom případě se jednalo o polymikrobiální infekci rány, která byla terapeuticky zvládnuta tigecyklinem. Kainer et al. ve své práci popisuje vyšší mortalitu u pacientů infikovaných LRE oproti infekcím vyvolaných linezolid-citlivými enterokoky. V předloženém souboru žádný z výše uvedených tří pacientů nezemřel v souvislosti s LRE infekcí [32].

Vzhledem ke značné odolnosti enterokoků vůči zevnímu prostředí se dá očekávat, že zdrojem možných infekcí budou pouze infikovaní či kolonizovaní pacienti, ale také nemocniční prostředí a zdravotnický personál. Jak uvádějí některé evropské či asijské publikace, zdrojem LRE jsou i zvířata a životní prostředí. V roce 2009 Liu et al. zjistil přítomnost genu *cftr* u *E. faecalis* ve výkalech krav chovaných na farmě v provincii Sichuan v Číně [33]. Podobná zjištění přinesl v roce 2017 i Tamang et al., který potvrdil přítomnost *optrA* pozitivních enterokoků v kuřecích a prasečích výkalech na farmách v Jižní Koreji [34]. Fioriti et al. poté potvrdila přítomnost genů *optrA* a *poxtA* u enterokoků izolovaných ze zooplanktonu u italského pobřeží [35]. Na těchto faktech lze demonstrovat význam pojmu “Jedno zdraví” (One Health), který zavedla Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation, WHO). Poukazuje tím na fakt, že zdraví lidí, zvířat a životního prostředí je úzce provázané.

Aktivní surveillance program monitorující rezistenci k linezolidu na národní i nadnárodní úrovni není v současnosti zaveden. Evropská iniciativa European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) monitoruje rezistenci invazivních izolátů. Z enterokoků se jedná o *E. faecalis* a *E. faecium* a jejich rezistenci k aminopenicilinům, vankomycinu a gentamicinu (HLR), nikoliv však k linezolidu [13]. Poslední mezinárodní surveillance program ZAAPS (Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Programme), do kterého byla zapojena také Česká republika, disponuje daty k roku 2016. Z nich vyplývá, že 99,8 % vyšetřených Gram-pozitivních mikrobů (včetně enterokoků) bylo citlivých k linezolidu. Nejčastějším mechanismem rezistence

u *E. faecium* byla bodová mutace 23S rRNA a u *E. faecalis* přítomnost genu *optrA* [36]. Tato zjištění odpovídají výsledkům této studie. Obdobný surveillance program pod názvem LEADER (Linezolid Experience and Accurate Determination of Resistance) monitoroval rezistenci k linezolidu u Gram pozitivních mikrobu na území Spojených států amerických od roku 2004 do roku 2014. Celkem byla vyšetřena citlivost 9 387 izolátů rodu *Enterococcus*. Rezistence k linezolidu se poté pohybovala v rozmezí 0,12 do 1,83 % vyšetřených kmenů [37].

## Závěr

Antibiotická rezistence je významným limitujícím faktorem cílené a účinné antimikrobiální prevence i léčby enterokokových infekcí. Linezolid patří mezi terapeutické alternativy v případě rezistence k základním antibiotikům volby. Současně se jedná o jediné záložní antibiotikum, které lze podávat i per orálně, navíc s výbornou biologickou dostupností. Z předložených dat vyplývá, že rezistence k linezolidu u dvou nejvýznamnějších druhů enterokoků (*E. faecalis* a *E. faecium*) byla ve sledovaném období velmi nízká (0,14 %), a linezolid tak i nadále zůstává bezpečnou léčebnou alternativou. Toto zjištění odpovídá i výsledkům většiny zahraničních studií. Skutečná epidemiologická situace může být mírně odlišná vzhledem k faktu, že horizontálně přenositelné geny rezistence se nevyskytují pouze u enterokoků a skutečnosti, že část izolátů tvoří součást běžného mikrobiálního osídlení a citlivost k antibiotikům se u nich běžně nevyšetřuje. Infekce vyvolané linezolid-rezistentním *E. faecalis* budou terapeuticky lépe zvládnutelné vzhledem k jinak dobré citlivosti tohoto druhu. Linezolid-rezistentní *E. faecium* se může stát značným terapeutickým problémem vzhledem k možné rezistenci i k dalším záložním antibiotikům (vancomycin, tigecyklin, daptomycin). Zdravotnická zařízení by tak měla pravidelně sledovat spotřebu linezolidu na dílčích odděleních a monitorovat výskyt rezistence s cílem odhalit případné outbreaky vyvolané linezolid-rezistentními enterokoky. Současně by bylo vhodné provést genetickou analýzu těchto izolátů z důvodu potvrzení či vyloučení klonálního šíření.

## Poděkování

Rád bych tímto poděkoval všem pracovníkům Národní referenční laboratoře pro antibiotika Státního zdravotního ústavu v Praze za spolupráci při potvrzování rezistence k linezolidu a objasňování jejího mechanismu.

## Literatura

- Schoch CL, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database (Oxford). 2020.
- Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1759–1767.
- Batts DH. Linezolid – a new option for treating gram-positive infections. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14(8 Suppl 6):23–29.
- Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):663–670.
- Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs*. 2000;59(4):815–827; discussion 828.
- Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, Salata RA, Rice LB. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(10):3334–3336.
- Locke JB, Hilgers M, Shaw KJ. Novel ribosomal mutations in *Staphylococcus aureus* strains identified through selection with the oxazolidinones linezolid and torezolid (TR-700). *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5265–5274.
- Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(2):603–612.
- Wang Y, Lv Y, Cai J, Schwarz S, Cui L, Hu Z, Zhang R, Li J, Zhao Q, He T, Wang D, Wang Z, Shen Y, Li Y, Feßler AT, Wu C, Yu H, Deng X, Xia X, Shen J. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(8):2182–2190.
- Crowe-McAuliffe C, Murina V, Turnbull KJ, Huch S, Kasari M, Takada H, Nersisyan L, Sundsfjord A, Hegstad K, Atkinson GC, Pelechano V, Wilson DN, Haurlyuk V. Structural basis for PoxTA-mediated resistance to phenicol and oxazolidinone antibiotics. *Nat Commun*. 2022;13(1):1860.
- Rodríguez-Noriega E, Hernández-Morfin N, Garza-Gonzalez E, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Esparza-Ahumada S, González-Díaz E, Pérez-Gómez HR, Mendoza-Mujica C, León-Garnica G, Morfin-Otero R. Risk factors and outcome associated with the acquisition of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:405–409.
- Kerschner H, Cabal A, Hartl, R, et al. Hospital outbreak caused by linezolid resistant *Enterococcus faecium* in Upper Austria. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8:150.
- European Centre for Disease Prevention and Control, Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Online. Dostupné z: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Online. Dostupné z: <https://eucast.org>
- Brinkwirth S, Ayobami O, Eckmanns T, Markwart R. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Euro Surveill*. 2021;26(45).
- Yadav G, Thakuria B, Madan M, Agwan V, Pandey A. Linezolid and Vancomycin Resistant Enterococci: A Therapeutic Problem. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):GC07–GC11.
- Ruiz-Ripa L, Feßler AT, Hanke D, Eichhorn I, Azcona-Gutiérrez JM, Pérez-Moreno MO, Seral C, Aspiroz C, Alonso CA, Torres L, Alós JI, Schwarz S, Torres C. Mechanisms of Linezolid Resistance Among Enterococci of Clinical Origin in Spain-Detection of *optrA*- and *cfi(D)*-Carrying *E. faecalis*. *Microorganisms*. 2020;8(8):1155.
- Bender JK, Fleige C, Lange D, Klare I, Werner G. Rapid emergence of highly variable and transferable oxazolidinone and phenicol resistance gene *optrA* in German *Enterococcus* spp. clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(6):819–827.
- Patel SN, Memari N, Shahinas D, Teye B, Jamieson FB, Farrell DJ. Linezolid resistance in *Enterococcus faecium* isolated in Ontario, Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77(4):350–353.
- Bi R, Qin T, Fan W, Ma P, Gu B. The emerging problem of linezolid-resistant enterococci. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;13:11–19.
- Misiakou MA, Hertz FB, Schønning K, Häussler S, Nielsen KL. Emergence of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in a tertiary hospital in Copenhagen. *Microb Genom*. 2023;9(7).
- McHugh MP, Parcell BJ, Pettigrew KA, Toner G, Khatamzas E, El Sakka N, Karcher AM, Walker J, Weir R, Meunier D, Hopkins KL, Woodford N, Templeton KE, Gillespie SH, Holden MTG. Presence of *optrA*-mediated linezolid resistance in multiple lineages and plasmids of *Enterococcus faecalis* revealed by long read sequencing. *Microbiology (Reading)*. 2022 Feb;168(2).
- Cai J, Wang Y, Schwarz S, Zhang G, Chen S, Gu D, Shen Y, Li D, Fan R, Zhang R. High detection rate of the oxazolidinone resistance gene *optrA* in *Enterococcus faecalis* isolated from a Chinese anorectal surgery ward. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(6):757–759.



24. Gawryszewska I, Żabicka D, Hryniewicz W, Sadowy E. Linezolid-resistant enterococci in Polish hospitals: species, clonality and determinants of linezolid resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36(7):1279–1286.
25. Tsilipounidaki K, Gerontopoulos A, Papagiannitsis C, Petinaki E. First detection of an *optrA*-positive, linezolid-resistant ST16 *Enterococcus faecalis* from human in Greece. *New Microbes New Infect*. 2019;29.
26. Cui L, Lv Y, Li Y, Liu J, Xue F, Zhang J. Detection of *cfr(B)*-carrying clinical *Enterococcus faecium* in China. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;26:262–263.
27. Deshpande LM, Ashcraft DS, Kahn HP, Pankey G, Jones RN, Farrell DJ, Mendes RE. Detection of a New *cfr*-Like Gene, *cfr(B)*, in *Enterococcus faecium* Isolates Recovered from Human Specimens in the United States as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6256–6261.
28. Pang S, Boan P, Lee T, Gangatharan S, Tan SJ, Daley D, Lee YT, Coombs GW. Linezolid-resistant ST872 *Enterococcus faecium* harbouring *optrA* and *cfr(D)* oxazolidinone resistance genes. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(1).
29. Chen Q, Yin D, Li P, Guo Y, Ming D, Lin Y, Yan X, Zhang Z, Hu F. First Report *Cfr* and *OptrA* Co-harboring Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* in China. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3919–3922.
30. Ma X, Zhang F, Bai B, Lin Z, Xu G, Chen Z, Sun X, Zheng J, Deng Q, Yu Z. Linezolid Resistance in *Enterococcus faecalis* Associated With Urinary Tract Infections of Patients in a Tertiary Hospitals in China: Resistance Mechanisms, Virulence, and Risk Factors. *Front Public Health*. 2021;9.
31. Olearo F, Both A, Belmar Campos C, Hilgarth H, Klupp EM, Hansen JL, Maurer FP, Christner M, Aepfelbacher M, Rohde H. Emergence of linezolid-resistance in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ST117 associated with increased linezolid-consumption. *Int J Med Microbiol*. 2021;311(2).
32. Kainer MA, Devasia RA, Jones TF, Simmons BP, Melton K, Chow S, Broyles J, Moore KL, Craig AS, Schaffner W. Response to emerging infection leading to outbreak of linezolid-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(7):1024–1030.
33. Liu Y, Wang Y, Wu C, Shen Z, Schwarz S, Du XD, Dai L, Zhang W, Zhang Q, Shen J. First report of the multidrug resistance gene *cfr* in *Enterococcus faecalis* of animal origin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(3):1650–1654.
34. Tamang MD, Moon DC, Kim SR, Kang HY, Lee K, Nam HM, Jang GC, Lee HS, Jung SC, Lim SK. Detection of novel oxazolidinone and phenicol resistance gene *optrA* in enterococcal isolates from food animals and animal carcasses. *Vet Microbiol*. 2017;201:252–256.
35. Fioriti S, Coccitto SN, Cedraro N, Simoni S, Morroni G, Brenciani A, Mangiaterra G, Vignaroli C, Vezzulli L, Biavasco F, Giovanetti E. Linezolid Resistance Genes in Enterococci Isolated from Sediment and Zooplankton in Two Italian Coastal Areas. *Appl Environ Microbiol*. 2021;87(9).
36. Mendes RE, Deshpande L, Streit JM, Sader HS, Castanheira M, Hogan PA, Flamm RK. ZAAPS programme results for 2016: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from medical centres in 42 countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 73(7):1880–1887.
37. Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Ross JE, Jones RN. Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(4): 2273–2280.

# Vývoj vakcinace proti virové hepatitidě B ve světě

L. ROŽNOVSKÝ

*Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava a LF Ostravské univerzity*

## SOUHRN

Rožnovský L.: **Vývoj vakcinace proti virové hepatitidě B ve světě**

Vakcinace proti virové hepatitidě B (VHB) je nejvýznamnějším preventivním opatřením, které snižuje četnost infekce virem hepatitidy B (HBV) v populaci. Vakcíny proti VHB, zpočátku plazmové, později rekombinantní, byly dostupné od 80. let minulého století, podání imunoglobulinu proti VHB bylo vždy jen doplňkovou metodou. Vakcinace novorozenců HBsAg (s antigen HBV) pozitivních matek spolu s očkováním všech kojenců v endemické oblasti jihovýchodní Asie již v 90. letech minulého století dramaticky snížilo výskyt VHB ve vakcinované populaci. Na podkladě těchto výsledků Světová zdravotnická organizace doporučila, aby všechny země do roku 1997 zahájily pravidelné očkování dětí, optimálně do 24 hodin po narození. Postupně začaly vakcinaci novorozenců, kojenců nebo větších dětí zavádět i vyspělé země, které zpočátku preferovaly očkování rizikových skupin, zejména zdravotníků, novorozenců HBsAg pozitivních matek a pacientů se selháním ledvin.

*Klíčová slova: hepatitida B, vakcinace, imunoglobulin, HBsAg, vakcína*

## SUMMARY

Rožnovský L.: **Evolution of vaccination against viral hepatitis B in the world**

Vaccination against viral hepatitis B is the most important preventive measure to reduce the rates of hepatitis B virus infection in the population. Hepatitis B vaccines, initially plasma-derived and later recombinant, have been available since the 1980s. The administration of immunoglobulin against viral hepatitis B has always been a complementary method. Vaccination of neonates born to hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive mothers, along with vaccination of all infants in the endemic region of Southeast Asia, dramatically reduced the incidence of viral hepatitis B in the vaccinated population as early as in the 1990s. Based on these results, the World Health Organization recommended that all countries begin regular vaccination of infants by 1997, ideally within 24 hours of birth. Gradually, vaccination of neonates, infants, or older children has also been introduced in developed countries which initially preferred vaccination of high-risk groups, especially health professionals, neonates born to HBsAg-positive mothers, and patients with renal failure.

*Keywords: hepatitis B, vaccination, immunoglobulin, HBsAg, vaccine*

*Klin mikrobiol inf lék 2023;29(3):105–115*

**Adresa:** doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc., Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava a LF Ostravské univerzity, Třída 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, e-mail: ludek.roznovsky@fno.cz

Došlo do redakce: 28. 2. 2024

Schváleno k tisku: 2. 3. 2024

## Úvod

Infekce virem hepatitidy B (HBV) představuje celosvětový zdravotní problém. V první dekádě 21. století se předpokládalo, že HBV infikoval přibližně 2 miliardy lidí, chronickou infekci s pozitivitou HBsAg (s antigen HBV) mělo 350–400 milionů osob, z nichž většina žila v oblasti jihovýchodní Asie, zemřelo 0,5–1,2 milionů lidí na následky infekce HBV, což řadilo virovou hepatitidu B (VHB) podle počtu úmrtí na desáté místo ve světě [1,2,3,4].

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace (WHO) v roce 2019 mělo 296 milionů lidí chronickou VHB, zemřelo 820 000 pacientů a infikovalo se 1,5 milionů osob [5,6]. Většina pacientů s VHB žije v jihovýchodní Asii a v Africe (116 a 81 milionů osob), v Evropě je infekce méně častá, postihuje 14 milionů osob [5]. Ve všech regionech pacienty ohrožuje progresse chronické VHB do jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu, vzácně i život ohrožující fulminantní VHB [4].

Tři hlavní strategie, které mohou celosvětově snížit význam HBV, zahrnují očkování proti VHB, snížení rizika přenosu infekce a léčbu chronicky infikovaných osob [2,7]. Ambiciózní program WHO pro VHB předpokládá, že v roce 2030 klesne počet úmrtí na 310 000, počet nově infikovaných na 170 000 osob a prevalence HBsAg u dětí do 4 let věku klesne ze současných 0,94 % na 0,1 % [6]. Podle optimistických předpovědí se dokonce zvažuje, že při kombinaci uvedených opatření výhledově, snad do konce století, dojde k eliminaci, a poté snad i eradikace HBV z lidské populace [2].

### Historický vývoj

Objev HBsAg v 60. let minulého století představoval významný mezník v oblasti celé hepatologie. V sérech 2 australských domorodců byl v roce 1963 objeven nový antigen, jehož studiu se následně podrobně věnoval Blumberg. V úvodní práci z roku 1965 přítomnost antigenu (Australia antigen) dával do souvislosti s rizikem následného rozvoje leukemie, přesto současně zaznamenal vyšší výskyt antigenu v séru Řeků, australských domorodců a obyvatel Tchajwanu [8]. V roce 1967 prokázal výraznou asociaci Australského antigenu s virovými hepatitidami a předpokládal, že se jedná o část viru [9]. V roce 1968 Prince zachytil v inkubační době sérové hepatitidy u pacientů s opakovanými transfuzemi nový antigen, který označil SH [10]. Rovněž zjistil, že se SH antigen vyskytuje u malého počtu osob v rekonvalescenci, což označil za nosičství SH antigenu [11]. V roce 1968 Prince prokázal, že Australský antigen a SH antigen jsou shodné [11]. V roce 1976 Blumberg za svůj objev obdržel Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii.

Následně došlo k rychlému rozvoji znalostí o viru hepatitidy B, jeho přenosu a rizikových skupinách. Rozvoj preventivních opatření na sebe nedal dlouho čekat. Nejdříve, již od počátku 70. let minulého století, bylo zavedeno vyšetření HBsAg u dárců krve, což snížilo četnost potransfuzní VHB [12]. Už v 70. letech minulého století se začal používat imunoglobulin proti VHB (HBIG) k individuální ochraně osob, ale k významnému pokroku v prevenci došlo až v 80. letech, kdy byly vyvinuty první vakcíny proti VHB [13].

Vakcína proti VHB představovala významný předěl ve vakcinologii, protože se jednalo o první subjednotkovou virovou vakcínu [13]. Plazmové i rekombinantní vakcíny proti VHB prokázaly enormní účinnost u dětí a dospělých osob, ale u pacientů s imunodeficitem nebyly výsledky očkování uspokojivé. Bylo zjištěno, že antigenní stimul, a tím i účinnost očkování, rychle klesá od atenuovaných živých vakcín, přes neživé vakcíny až po subjednotkové vakcíny. Uvedené poznatky podnítily další rozvoj vakcinologie, např. vývoj nových adjuvantních prostředků, z nichž některé byly zakomponovány do novějších vakcín proti VHB.

### Imunoglobulin proti hepatitidě B

Už v 70. letech minulého století bylo prokázáno, že jednorázové či opakované podání HBIG může krátkodobě chránit před infekcí HBV, účinnost samotného HBIG v prevenci dosahovala přibližně 75 % [14]. HBIG se aplikoval i novorozencům HBsAg pozitivních matek s cílem snížit čet-

nost vertikálního přenosu, před dostupností aktivní imunizace se užíval např. na Tchaj-wanu, ale i v naší republice a na Slovensku [15,16]. Např. v souboru 20 novorozenců HBsAg pozitivních matek, u kterých byl HBIG aplikován jednou měsíčně po dobu 6 měsíců, nebyla u dětí zjištěna HBsAg pozitivita, ale v kontrolní skupině s aplikací HBIG jednorázově byla HBsAg pozitivita prokázána u 5 dětí [16]. Samotná aplikace HBIG nebyla samozřejmě schopna vyřešit problematiku ochrany proti VHB v širším měřítku [14]. V současné době se používá HBIG zejména jako doplněk aktivní imunizace [14,17]. Podle doporučení WHO z roku 2004 byl HBIG indikován:

- u novorozenců HBsAg pozitivních matek,
- po expozici sliznic nebo poraněné kůže krví HBsAg pozitivní osoby,
- po pohlavním styku s HBsAg pozitivní osobou,
- po transplantaci jater v rámci prevence rekurence VHB [17].

Jednotlivé země mohly mít rozdílná doporučení pro podání HBIG. Např. v kantonu Curych ve Švýcarsku se koncem minulého století u gravidních žen stanovoval HBsAg a protilátky anti-HBc, vakcínu s HBIG obdrželi i novorozenci, jejichž matky měly pouze pozitivitu anti-HBc, důvodem pro tuto neobvyklou aplikaci HBIG byly obavy z okultní infekce u matky [18]. V rámci klinických studií byl v Číně gravidním ženám na konci těhotenství opakovaně podán HBIG s cílem snížit vertikální přenos viru, uvedená léčba ve vyspělých zemích nepronikla do běžné praxe [19].

### Vývoj plazmové a rekombinantní vakcíny

Vakcíny se dříve připravovaly pouze z atenuovaných nebo inaktivovaných virů, které byly pomnožovány, např. v embryích nebo na tkáňových kulturách. Ale v 70. letech se ne-dařilo HBV kultivovat, a proto se optimálním „kultivačním médiem“ stal pacient s chronickou infekcí [13]. V roce 1976 publikovali Buynak a Hilleman první preklinické výsledky s vakcínou proti VHB, která byla připravena z plazmy nosičů HBsAg [13,20]. Vakcína byla zkoušena u 6 šimpanzů, kterým byly subkutánně podány 3 dávky vakcíny s obsahem 20 µg HBsAg. Všichni šimpanzi byli po vakcinaci chráněni před infekcí i po intravenózní aplikaci velké dávky HBV. Vzhledem k neobvyklé přípravě z lidské plazmy bylo zvoleno několik metod inaktivace virů, aby byla zajištěna bezpečnost vakcíny, jednalo se např. o ošetření formalínem, pepsinem, teplem nebo koncentrovanou močovinou [4,13].

První klinické studie byly provedeny u homosexuálů, kterým byla aplikována plazmová vakcína intramuskulárně, už v té době byla vakcína doplněna o adjuvans se sloučeninami hliníku. Na Tchaj-wanu byla vakcína zpočátku zkoušena u dospělých osob, v letech 1979–1981 následovaly úvodní studie u novorozenců, které prokázaly výrazné snížení četnosti vertikálního přenosu HBV [13]. V roce 1981 FDA (Food and Drug Administration) schválila použití plazmové vakcíny proti VHB v USA, od roku 1982 se plazmová vakcína začala používat ve Francii [13]. Vzhledem k přípravě vakcíny z lidské plazmy byla zpochybňována bezpečnost vakcíny, i když studie prokázaly její bezpečnost. Obavy byly dále umocněny rozvojem HIV epidemie v roce 1981, což značně

omezilo použití plazmové vakcíny zejména ve vyspělých zemích.

Stejná skupina vědců vedená Hillemanem vyvinula v krátké době rekombinantní vakcínu proti VHB, která rovněž obsahuje HBsAg. První rekombinantní vakcína byla produkována kvasinkami *Saccharomyces cerevisiae*, do nichž byl metodou genového inženýrství přenesen gen pro syntézu HBsAg. Rekombinantní vakcína byla schválena v USA v roce 1986, což umožnilo rychlé rozšíření očkování proti VHB ve vyspělých zemích [13]. Rovněž ve studiích s rekombinantními vakcínami byla prokázána vysoká účinnost očkování, včetně snížení rizika vertikálního přenosu HBV [21]. Zpočátku byly určité obavy, zda podání HBIG s vakcínou nesníží účinnost očkování, ale naopak bylo zjištěno, že uvedený postup je o něco účinnější v prevenci vertikálního přenosu HBV při srovnání s podáním samotné vakcíny, při intramuskulární aplikaci se léky podávají na jiná místa.

### Klinický průběh infekce HBV

Klinický průběh infekce HBV, např. i po relativně vzácném selhání vakcinace proti VHB, je významně ovlivněn věkem, stavem imunitního systému a genotypem viru.

U novorozenců jsou infekce většinou bezpříznakové, akutní hepatitidy se vyskytují přibližně u 1–5 % dětí, ale k rozvoji dlouhodobého nosičství HBsAg dochází u 80–90 % infikovaných dětí [22]. K rozvoji akutní VHB dochází u 10 % dětí infikovaných ve věku 1–5 let a 20–40 % dospělých, přičemž fulminantní hepatitida postihuje až 1 % infikovaných osob [22]. V delším odstupu od narození riziko chronicity naopak klesá, nosičství HBsAg se rozvíjí u 20–30 % dětí infikovaných mezi 1–5 rokem života, u 6 % dětí ve věku 5–15 let, ale jen u 1–5 % infikovaných v časně dospělosti [22]. U osob s poruchou imunity je riziko chronicity vyšší, např. chronické nosičství HBsAg se rozvíjí u 60 % pacientů infikovaných v průběhu dialyzační léčby [23].

Pro děti infikované krátce po narození je typická dlouhá fáze imunotolerance s pozitivitou HBsAg a HBeAg (e antigen HBV), s vysokou viremíí a s normálními hodnotami aminotransferáz, nyní se tato fáze infekce označuje jako HBeAg pozitivní chronická infekce. Fáze imunotolerance, která je svázána s vysokým rizikem přenosu viru, může u těchto dětí trvat i několik desetiletí, což následně významně ovlivňuje vertikální přenos HBV.

Po sérokonverzi HBeAg v anti-HBe, která je svázána s poklesem viremie, se snižuje riziko vertikálního přenosu a riziko infikování dalších osob. Při infekci v raném dětství až 90 % sérokonverzí nastane do 40 let věku, při infekci genotypy A, B a D, které převažují v Evropě a USA, k většině sérokonverzí dochází už do 20 let věku, při infekci genotypem C, který je nejčastější v endemické oblasti jihovýchodní Asie, většina sérokonverzí nastává až ve věku 30–35 let [22]. Dlouhá fáze imunotolerance u gravidních žen v jihovýchodní Asii dříve zvyšovala četnost vertikálního přenosu HBV a objasňovala endemický výskyt infekce v uvedené oblasti. V současné době se prokazují ojedinělá selhání vakcinace proti VHB u dětí, jejichž matky jsou většinou ve fázi imunotolerance.

Fáze imunotolerance je značně zkrácena, až úplně chybí při infikování v adolescenci nebo dospělosti, což může být

svázáno s rozvojem akutní VHB. Spontánní sérokonverze HBeAg v anti-HBe nastává ročně u 2–15 % pacientů a je většinou svázána s mírnějším průběhem onemocnění a s nižším rizikem infikování dalších osob. U pacientů s chronickou VHB se uvádí roční pravděpodobnost progresu do jaterní cirhózy v rozmezí 2–5 % [24]. Hepatocelulární karcinom (HCC) se ročně rozvine u 3–6 % pacientů s jaterní cirhózou [22,24]. Na jaterní cirhózu nebo HCC zemře přibližně čtvrtina osob, které se infikují při narození, ale rovněž 25–30 % nosičů HBsAg, u kterých by byl předpoklad dožití delší než 30 let [7]. Podle počtu úmrtí na karcinomy zaujímá HCC páté místo na světě [2]. HCC je častější u osob infikovaných v dětství, a proto je jeho výskyt nejvyšší v jihovýchodní Asii [25].

Ke spontánnímu vymizení HBsAg dochází u 1–2 % nosičů ročně, vyloučení je častější u osob starších padesáti let, naopak při infekci kojenců nastává pouze u 0,6 % pacientů ročně [22]. Vyloučení HBsAg, často s tvorbou protilátek anti-HBs, znamená pro většinu pacientů sérologické a mnohdy i klinické uzdravení, samozřejmě pokud se mezitím nerozvinula jaterní cirhóza.

### Epidemiologie infekce HBV a význam vakcinace

V 70. a 80. letech minulého století byly země světa rozděleny do oblastí s vysokou, střední a nízkou prevalencí nosičů HBsAg (viz *obrázek 1*, <https://cdafound.org/polaris-countries-distribution/>). Ve všech oblastech ke snížení četnosti akutních i chronických VHB nejvíce přispěla vakcinace.

Endemické oblasti, ve kterých prevalence nosičů HBsAg přesahovala 8 % populace, zahrnovaly jihovýchodní Asii, centrální část Asie, subsaharskou Afriku a rovníkovou část Jižní Ameriky. Většina populace byla promořena, před 20–30 lety se většinou vyšetřovaly jen protilátky anti-HBs a osoby s pozitivitou anti-HBs se považovaly za infikované, v současné době se promořenost stanovuje zastoupením osob s pozitivitou anti-HBc [26]. V endemických zemích převažovaly infekce v raném dětství, vertikální přenos dominoval v jihovýchodní Asii, horizontální přenos byl častější u kojenců a batolat zejména v Africe. Endemické země od 80. let minulého století zaváděly pravidelné očkování novorozenců nebo kojenců s cílem snížit počet infikovaných dětí, které se často stávaly asymptomatickými HBsAg pozitivními zdroji v populaci a které měly individuálně vysoké riziko rozvoje jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu v dospělosti. Už první studie v jihovýchodní Asii prokázaly, že očkování proti VHB prakticky přerušilo dříve častý vertikální přenos infekce.

Do oblastí se střední prevalencí nosičů HBsAg v rozmezí 2–8 % populace patřilo Japonsko, Střední východ, Středomoří a některé země východní Evropy [3]. V uvedených oblastech byl častý vertikální a horizontální přenos infekce v raném dětství. Postupně zaváděná vakcinace kojenců a novorozenců HBsAg pozitivních matek téměř vymýtila infekci HBV z očkované populace, což přispívalo ke snížení četnosti akutní VHB v celé populaci.

V oblastech s vysokou a střední prevalencí HBsAg vakcinace podstatně snížila prevalenci HBsAg u dětí, např. na Tchaj-wanu byl u dětí v letech 1994–2004 zaznamenán pokles počtu nosičů HBsAg z 10 % na 1 %, a proto historické



údaje o prevalenci nosičů HBsAg platí v současné době zejména pro dospělou populaci [4,22].

Oblasti s nízkou prevalencí nosičů HBsAg do 2 % populace zahrnovaly většinu zemí střední a západní Evropy, USA a Austrálii. V západní Evropě a USA počet nosičů HBsAg nepřesahoval 0,5 % a promořenost populace nepřekračovala 10 %, ve skandinávských zemích prevalence nosičů HBsAg dosahovala jen 0,1–0,2 % [4,22]. V zemích s nízkou prevalencí nebylo zastoupení nosičů HBsAg v populaci rovnoměrné, vyšší prevalence byla zejména u zdravotníků, dětí matek s pozitivitou HBsAg, hemofiliků, pacientů s dialyzační léčbou, sociálně slabých skupin, intravenózních narkomanů a homosexuálů. V uvedených zemích převažoval horizontální přenos infekce, přesto ani vertikální přenos nebyl zanedbatelný. Většina zemí s nízkou prevalencí nosičů HBsAg zpočátku zaváděla vakcinaci rizikových skupin, např. novorozenců HBsAg pozitivních matek, zdravotníků a pacientů s chronickým selháním ledvin. Hlavním cílem očkování bylo snížit počet akutních VHB v populaci [7]. Rovněž v České republice se v 80. a 90. letech upřednostňovala vakcinace rizikových skupin.

V mnoha zemích s nízkou prevalencí nosičů HBsAg vedla vakcinace rizikových skupin jen ke snížení počtu onemocnění v rizikové skupině bez podstatného ovlivnění celé populace, ve které začal převažovat sexuální přenos a horizontální přenos při běžných životních činnostech. Většina vyspělých zemí, vzhledem k relativnímu neúspěchu vakcinace rizikových skupin, v 90. letech minulého století postupně zahajovala vakcinaci novorozenců nebo kojenců, často i starších dětí nebo adolescentů, až toto očkování spolu s pokračující vakcinací rizikových skupin snížilo četnost akutních a chronických VHB v populaci [4,7].

Očkování proti VHB nadále řeší dva hlavní problémy, zda bude někdy nutná revakcinace u zdravých osob a jak zlepšit účinnost vakcín u pacientů s imunodeficitem.

V současné době se předpokládá, že u zdravých osob bude po očkování přetrvávat ochrana dlouhodobě, možná i celoživotně,

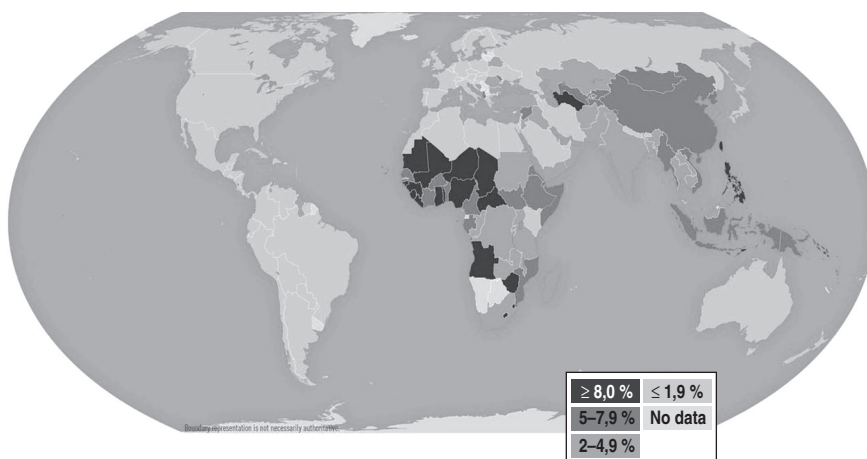
a proto se většinou neprovádí přeočkování osob bez imunodeficitu. Při dobré funkci imunitního systému většina očkováných osob vytvoří ochranné hladiny protilátek anti-HBsAg ( $\geq 10$  IU/l) s adekvátním rozvojem humorální i buněčné imunity, což zajišťuje ochranu i po relativně častém vymizení ochranné hladiny anti-HBs. Při novém kontaktu s HBV dochází k rozvoji anamnestické odpovědi s rychlým vzestupem protilátek anti-HBs, což zajišťuje ochranu před rozvojem infekce s pozitivitou HBsAg. Ojedinele může po závažnějším kontaktu s HBV dojít k asymptomatickému vzniku protilátek anti-HBc, raritní je pozitivita HBsAg s možným rozvojem akutní a chronické VHB. Malá část zdravých osob, která po vakcinaci protilátky anti-HBs nevytvořila, není chráněna před infekcí HBV.

Rovněž u relativně velké části pacientů s imunodeficitem, kteří po vakcinaci protilátky anti-HBs nevytvořili, může dojít k rozvoji akutní a chronické VHB. Rekombinantní vakcíny, které se používají při očkování zdravých osob, nejsou dostatečně účinné u pacientů s imunodeficitem, např. s chronickým selháním ledvin nebo s jaterní cirhózou. Intenzivně se hledaly a hledají cesty ke zlepšení účinnosti očkování, do běžné praxe dosud pronikly vakcíny s více adjuvancii, které se používají u pacientů se selháním ledvin. Navíc u pacientů s imunodeficitem, kteří vytvořili protektivní hladiny anti-HBs, přetrvává ochrana prakticky jen po dobu, kdy jsou protilátky anti-HBs přítomny, a proto je u nich nutné opakované vyšetřování hladiny protilátek, většinou v intervalu 6–12 měsíců, a revakcinace po vymizení ochranné hladiny anti-HBs.

## Očkování proti virové hepatitidě B u novorozenců a kojenců

V zemích s vysokou a střední prevalencí nosičů HBsAg bylo úzce spjata očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek s univerzální vakcinací dětí. Tchaj-wan byl první zemí s pravidelným očkováním proti VHB, v roce 1984 bylo zahájeno očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek, od roku 1986 jsou očkování všichni novorozenci [27,28]. Zpočátku se užívala plazmová vakcína, děti obdržely 4 dávky vakcíny s obsahem 10  $\mu$ g HBsAg v intervalu 0, 1, 2 a 12 měsíců. Pasivní imunizace s podáním HBIG v dávce 100 IU byla navíc aplikována dětem, jejichž matky byly HBeAg pozitivní nebo měly vysokou hladinu HBsAg. Od roku 1992 se začala užívat rekombinantní vakcína s podáním 3 dávek v intervalu 0, 1 a 6 měsíců. Navíc se začaly očkovat všechny děti ve školním věku, které nebyly z různých důvodů očkovány po narození. Uvedený postup zajistil vysokou proočkovanost, 3 dávky vakcíny byly aplikovány u více než 94 % dětí v předškolním věku a 98 % dětí ve školním věku. Účinnost vakcinace proti VHB byla excelentní ve všech parametrech. Při srovnání roku 1994 s rokem 2004

Obrázek 1  
Prevalence nosičů HBsAg v populaci



byl zaznamenán u dětí pokles počtu nosičů HBsAg z 10 % na 1 %, pozitivita protilátek anti-HBc klesla z 26 % na 2 %, počet fulminantních hepatitid u dětí mladších než 1 rok se snížil o 68 % a ve věkové skupině 6–14 let klesla četnost HCC o 75 % [22,27,28, 29].

Postupně zaváděly očkování proti VHB i další země, např. Bulharsko v roce 1989, Malajsie a Gambie v roce 1990, Itálie, Španělsko, USA v roce 1991 a Izrael v roce 1992 [4]. Přesto v roce 1990 bylo vakcinováno ve světě proti VHB jen 1 % dětí [4]. Zpočátku se očkování novorozenců s podáním vakcíny do 24 hodin od narození doporučovalo jen v jihovýchodní Asii. V Africe, kde převažoval horizontální přenos infekce u batolat a menších dětí, se vakcinace proti VHB zahajovala většinou až u kojenců. Očkování kojenců proti VHB se snadno implementovalo do očkovacího kalendáře, ale nepřineslo tak dobré výsledky jako vakcinace novorozenců, protože relativně pozdní očkování kojenců už nebylo schopno zabránit vertikálnímu přenosu HBV u některých dětí.

### Doporučení WHO pro očkování proti VHB

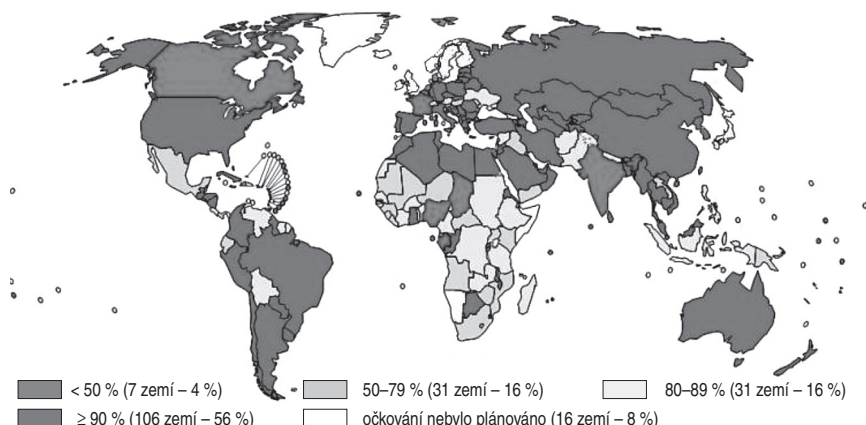
Poradní orgán pro vakcinaci při WHO zařadil v roce 1991 očkování proti VHB do rozšířeného programu imunizace (EPI: Expanded Programme on Immunization). Přispěly k tomu pozoruhodné výsledky vakcinace zejména na Tchaj-wanu, pomalé zahajování očkování proti VHB v dalších zemích a relativně neúspěch vakcinace rizikových skupin v mnoha vyspělých zemích [4].

Program EPI vyhlásila WHO v roce 1974, v té době zahrnoval 6 vakcín: trivakcínu DTP (difterie, tetanus, pertuse), BCG vakcínu, poliovakcínu a vakcínu proti spalničkám [30]. V roce 1974 byla hlavním důvodem pro vyhlášení programu EPI nízká proočkovanost dětí, zejména v chudých rozvojových zemích, vakcinace byla v té době ve světě poskytována necelým 5 % dětí.

WHO v roce 1991 doporučilo, aby všechny země světa zahájily pravidelné očkování novorozenců, kojenců nebo starších dětí proti VHB nejpozději do roku 1997, v zemích s vysokou prevalencí HBsAg (nad 8 %) již do roku 1995 [4]. V zemích s vysokou a střední prevalencí nosičů HBsAg (nad 2 %) bylo nově doporučeno podání vakcíny do 24 hodin po narození. Ostatní země se mohly rozhodnout pro očkování novorozenců, kojenců nebo starších dětí. Výhodou vakcinace starších dětí byl rychlejší pokles počtu akutních VHB v populaci, ale uvedené očkování opomíjelo část dětí, které se infikovaly dříve a staly se často bezpříznakovými nosiči HBsAg v populaci. Např. bylo zjištěno, že očkování dětí v 11 letech života zabrání vzniku 92 % akutních, ale pouze 70 % chronických infekcí [31]. Vakcinace novorozenců nebo kojenců byla svázána s mnohem pomalejším poklesem počtu akutních VHB v populaci, což přinášelo riziko diskreditace očkování. Pro vyspělé země se jevila optimální strategií vak-

Obrázek 2

Proočkovanost kojenců 3. dávkou vakcíny proti VHB v roce 2009



cinace novorozenců nebo kojenců a současné očkování starších dětí. Uvedená varianta je finančně náročnější, její výhoda spočívá v tom, že zabraňuje chronickým infekcím u malých dětí a současně rychle zajišťuje ochranu rizikové skupiny adolescentů, což vede k rychlému poklesu akutních VHB v populaci [32].

Itálie byla první zemí, která v roce 1991 zavedla současnou vakcinaci novorozenců a starších dětí, poté následovala Francie [32]. Výsledky z Itálie byly excelentní, v roce 1998 bylo proti VHB očkováno 94 % dětí do 2 let věku a incidence akutní VHB klesla z 11 na 1,6 na 100 000 obyvatel při srovnání roku 1987 a 2006 [4,18].

Ve střední a východní Evropě byli v roce 1996 očkováni proti VHB novorozenci HBsAg pozitivních matek nebo kojenců v naší republice, na Slovensku, v Polsku, Bulharsku a Rumunsku. Ve většině zemí se používala jen vakcinace novorozenců HBsAg pozitivních matek, ale v následujících letech se očkování novorozenců nebo kojenců rychle rozšiřovalo [33]. V některých zemích bylo dosaženo poměrně vysoké proočkovanosti, např. v Německu bylo v roce 2004 očkováno 80–90 % dětí [34]. Neplatilo to ale pro všechny země, např. ve Švýcarsku byla v roce 1997 doporučena vakcinace novorozenců HBsAg pozitivních matek, dětí ve věku 11–15 let a osob exponovaných HBV, přesto v letech 1999–2003 obdrželo vakcínu proti VHB pouze 52 % starších dětí [18].

Podle nového doporučení WHO z roku 2004 bylo očkování novorozenců proti VHB, tj. aplikace vakcíny do 24 hodin po narození, optimální variantou pro všechny země, očkování kojenců se považovalo za méně spolehlivé [17]. Dětem se aplikovaly tři nebo čtyři dávky vakcíny, při narození monovakcína proti VHB, následovat mohlo podání monovakcíny nebo kombinovaných vakcín. Pokud byl prováděn screening HBsAg v graviditě, umožňovalo to aplikovat HBIG novorozencům HBsAg pozitivních matek (všem nebo jen s pozitivitou HBeAg). Chudé země nemusely zavádět screening HBsAg v graviditě, protože snížení četnosti infikovaných dětí bylo poměrně malé, přitom screening a podání HBIG byly finančně i organizačně náročné. Navíc v rozvojových ze-

mích se často rodilo doma, což snižovalo proočkovanosť novorozenců proti VHB. Země s nízkou prevalencí nosičů HBsAg mohly pokračovat v očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek, nezbytná ale byla vakcinace proti VHB u všech zbývajících kojenců. Očkování starších dětí a rizikových skupin se považovalo za významnou, ale pouze doplňkovou metodu, která byla určena zejména pro bohatší země. Rizikové skupiny mohly zahrnovat zdravotníky, pacienty v dialyzačním programu, intravenózní narkomany, vězně, osoby ve společné domácnosti, sexuální kontakty, promiskuitní osoby, případně další skupiny s vyšším rizikem přenosu HBV [17].

V letech 2005–2007 nebylo pravidelné očkování novorozenců nebo kojenců zavedeno např. ve Velké Británii, Irsku, Islandu, Dánsku, Finsku, Norsku, Švédsku, Nizozemí a Japonsku [4,34]. Uvedené vyspělé země s nízkou prevalencí nosičů HBsAg nerespektovaly doporučení WHO a pokračovaly v očkování rizikových skupin, např. novorozenců HBsAg pozitivních matek, imigrantů z endemických zemí, případně adolescentů. V těchto zemích mělo pravidelné očkování novorozenců nebo kojenců jednoznačné zastánce, ale i odpůrce, přesto většina uvedených států postupně zahájila pravidelnou vakcinaci proti VHB [34]. Hlavní argumenty pro zavedení vakcinace spočívaly v rychlém přílivu imigrantů z endemických zemí, nárůstu cestování do endemických oblastí, přenosu HBV u mladistvých injekčních uživatelů drog, při tetování a piercingu [34].

S dostupností protivirové léčby VHB se od přelomu tisíciletí gravidním ženám s vysokou viremíí, většinou z endemické oblasti jihovýchodní Asie, začal podávat zpočátku lamivudin, poté tenofovir s cílem snížit viremii v období porodu, a tím snížit riziko infikování novorozence [35]. V současné době podle evropských a českých doporučení je u gravidních žen s vysokou viremíí (200 000 IU/ml a vyšší) doporučen tenofovir disoproxil fumarát v dávce 245 mg jed-

nou denně, léčba se zahajuje od 24.–28. týdne gravidity a pokračuje alespoň 12 týdnů po porodu [35].

WHO ve své strategii z roku 2022 nově doporučuje screening HBsAg u všech gravidních, s cílem poskytnout ženám s vysokou viremíí profylaktické podání tenofoviru, a tím snížit četnost vertikálního přenosu [6]. Podle autora článku je zavedení screeningu HBsAg v chudších rozvojových zemích nereálné pro finanční a organizační zátěž, navíc s předpokladem minimálního snížení počtu infikovaných dětí.

### Proočkovanosť dětí proti VHB ve světě

Implementaci očkování v rozvojových zemích zpočátku bránila nejen vysoká cena vakcíny, ale často i politická nestabilita. Zpočátku se při očkování proti VHB používaly levnější plazmové vakcíny, v posledních letech rozvojové země častěji používají levné rekombinantní vakcíny, které si samy vyráběly, např. v Indii [36]. I přes problémy je možno považovat očkování proti VHB ve světě za relativně úspěšné. V roce 1995 byla vakcinace novorozenců a kojenců používána ve 47 zemích světa, ve kterých bylo 56 % nosičů HBsAg z celosvětové populace [3]. Výsledky byly prakticky ve všech zemích příznivé, např. v Senegal došlo za několik let po zahájení očkování ke snížení počtu nosičů HBsAg u dětí až o 90 %, v Singapuru se za 8 let od zahájení vakcinace snížila četnost vertikálního přenosu VHB o 80 % [1,37].

V roce 2001 byla vakcinace proti VHB používána ve 130 zemích, v roce 2006 ve 162 z 193 členských zemí WHO, v evropském regionu WHO se jednalo o 44 z 52 zemí [4,7]. Vakcinace novorozenců byla doporučena v 81 zemích, pouze 4 země očkovaly pouze starší děti bez současné vakcinace novorozenců nebo kojenců [4]. Do 24 hodin po narození byla podána vakcína proti VHB pouze u 27 % novorozenců v celém světě, v endemických zemích jen u 36 % dětí, což bylo neuspokojivé [38]. V roce 2008 bylo prováděno pravidelné očkování novorozenců nebo kojenců ve 177 státech světa [39]. Zastoupení zemí s aplikací 3 dávek vakcíny proti VHB u kojenců v roce 2009 je uvedeno na obrázku 2 (webový odkaz na stránkách WHO již nedostupný).

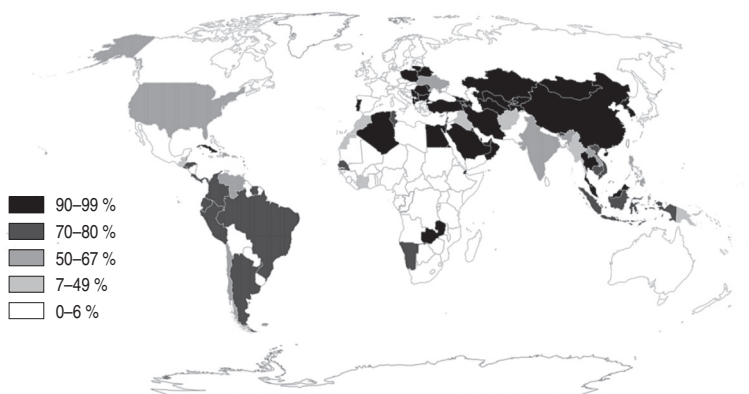
Odhadovaný počet očkovaných dětí stoupl z 30 % v roce 2000 na 60 % v roce 2006 [4]. V roce 2007 byl následující odhad aplikace 3 dávek vakcíny proti VHB během prvního roku života: celosvětově 65 %, obě Ameriky 88 %, Afrika 69 %, ale endemické oblasti jihovýchodní Asie jen 30 % [2].

Proočkovanosť dětí ve světě byla nadále poměrně nízká, a proto WHO a UNICEF v roce 2005 vyhlásily program GIVS (Global Immunization Vision and Strategy), jehož cíle se zdály relativně skromné, např. do roku 2010 se měla zajistit v prvním roce života aplikace 3 dávek DTP vakcíny u 90 % dětí. V roce 2009 nebyly v prvním roce života aplikovány tři dávky

Proočkovanosť dětí ve světě byla nadále poměrně nízká, a proto WHO a UNICEF v roce 2005 vyhlásily program GIVS (Global Immunization Vision and Strategy), jehož cíle se zdály relativně skromné, např. do roku 2010 se měla zajistit v prvním roce života aplikace 3 dávek DTP vakcíny u 90 % dětí. V roce 2009 nebyly v prvním roce života aplikovány tři dávky

Obrázek 3

Zastoupení dětí s vakcínou proti hepatitidě B podanou při narození v roce 2019



Cíle WHO pro zahájení vakcinace proti hepatitidě B při narození v roce 2020 u 50 %, v roce 2030 u 90 % dětí



DTP vakcíny u 23 miliónů ze 130 miliónů narozených dětí (18 %), polovina z nich žila v Indii a Nigérii [30]. Vakcinační programy se potýkaly s mnoha problémy, hlavním byl nedostatek financí. Očkování podporovala nejen WHO, ale i další nevládní organizace. Např. nadace GAVI (Global Alliance on Vaccines and Immunization) sponzorovala vakcinaci proti VHB už od roku 2000, počátkem roku 2009 podporovala 67 rozvojových zemí [2].

V roce 2020 byla vakcína při narození podána u 50 % dětí, snahou WHO je zvýšit jejich zastoupení na 90 % v roce 2030 [6]. Na obrázku 3 je uvedena vakcinace při narození v roce 2019 (<https://med.stanford.edu/liver/research/global-vaccination-coverage-2.html>). Dovolím si konstatovat, že v naší republice není nutné v současné době zvažovat vakcinaci všech novorozenců, neboť výskyt akutní VHB je minimální a navíc mezi infikovanými převažují dospělí ve středním věku se sexuálním a horizontálním přenosem HBV.

### Vertikální přenos infekce

Riziko vertikálního přenosu ovlivňuje zejména očkování proti VHB, sérologický stav matky, výše viremie a genotyp HBV, což souvisí s etnickým původem gravidních žen [40,41]. Před zavedením vakcinace docházelo k infikování 65–95 % dětí, jejichž matky byly současně HBsAg a HBeAg pozitivní, většina z nich měla i vysokou viremii [41]. Vyšší riziko vertikálního přenosu bylo prokázáno u žen s viremii přesahující  $2 \times 10^7$  IU/ml [40].

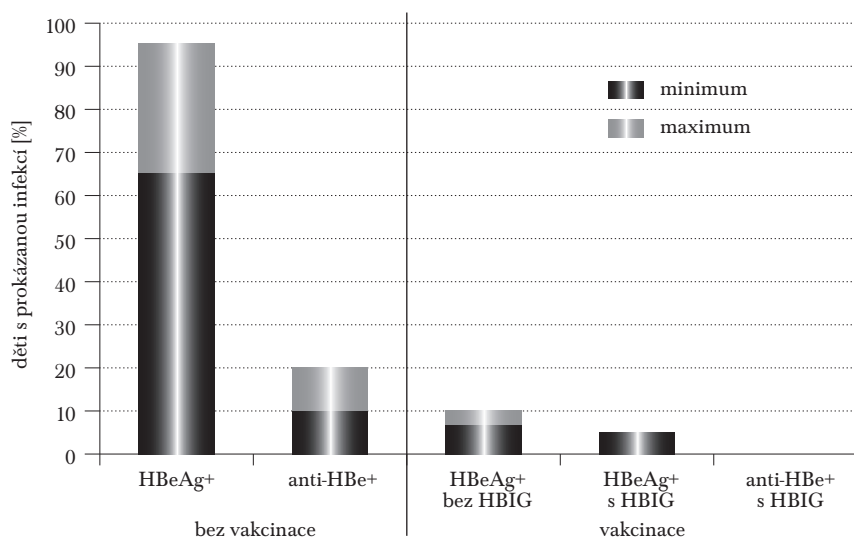
Pokud byla matka HBsAg pozitivní a současně měla protilátky anti-HBe, byl přenos nákazy prokazován u 10–20 % dětí bez vakcinace. Některé ženy mohly být infikovány směsí virů hepatitidy B, které zahrnovaly „divoký“ virus i precore mutanty. Není proto překvapivé, že u 5–10 % infikovaných dětí, jejichž matky byly anti-HBe pozitivní, byla prokázána současná pozitivita HBsAg a HBeAg [42].

Při vertikálním přenosu jednoznačně dominoval perinatální přenos během porodu, který zodpovídal za 95 % infekcí. Raritní intrauterinní přenos se zvažoval zejména při zvýšené děložní činnosti, poškození placenty nebo předčasném porodu, dítě se však mohlo infikovat i postnatálně při kojení, protože HBV se vylučuje do mléka [43]. V delším odstupu od porodu narůstal význam horizontálního přenosu, zejména při kontaktu s HBsAg pozitivní matkou, dalšími rodinnými příslušníky nebo jinými HBsAg pozitivními osobami.

Vakcinace novorozenců HBsAg pozitivních matek enormně snížila četnost perinatálních infekcí, vzhledem k dlouhé inkubační době snad snížila i četnost vzácných intrauterinních infekcí [44]. Očkování rovněž přerušilo postnatální přenos infekce, a proto mohou HBsAg pozitivní matky kojit své děti bez omezení.

Graf 1

Četnost vertikálního přenosu v závislosti na sérologii HBsAg pozitivní matky a vakcinaci proti virové hepatitidě B



Pokud se zohlední sérologický stav matky, k vertikálnímu přenosu prakticky nedochází u očkováných dětí, jejichž matky jsou HBsAg pozitivní a současně anti-HBe pozitivní (graf 1). Ojedinelé infekce jsou zaznamenávány pouze u dětí, jejichž matky jsou HBsAg pozitivní a mají vysokou viremii, vzácně mohou být matky infikovány mutanti viru se změnou HBsAg [45]. Při podání vakcíny s HBIG je vertikální přenos zaznamenáván jen u 5 % dětí, jejichž matky jsou HBsAg pozitivní, při očkování bez aplikace HBIG u 7–10 % dětí [17,41].

Neúspěšnost očkování a raritní vertikální přenos HBV jsou vysvětlovány tím, že protilátky anti-HBs, které jsou obsaženy v HBIG a které jsou indukovány vakcinací, nevyváží všechny volný virus při vysoké viremii, anebo nejsou schopny navázat se na mutovaný virus s výraznou změnou konfigurace HBsAg. Celosvětově je výskyt mutant se změnou "a" determinanty HBsAg poměrně nízký, nejčastější je mutanta se změnou na pozici 145, vzácnější bodové mutanty mají změny např. na pozici 126, 141 a 144, existují i inzerční mutanty HBsAg [45]. Mutovaný virus kompletně replikuje, neboť změna konfigurace HBsAg neovlivňuje vazbu na jaterní buňku, za kterou zodpovídá antigen pre-S1 [45,46].

V jihovýchodní Asii byl vertikální přenos HBV i po zahájení vakcinace relativně častý, mnohdy souvisel s pozdním zahájením očkování, nepodáním HBIG při narození nebo s neúplnou vakcinací dětí [2]. Na základě analogie s HIV infekcí, u které léčba gravidních žen výrazně snížila četnost vertikálního přenosu, se postupně zaváděla léčba gravidních žen s vysokou viremii, s cílem snížit riziko vertikálního přenosu HBV. Zpočátku se používal lamivudin, nyní se podává tenofovir, v Číně se zkoušela opakovaná aplikace HBIG [19,40]. Již dříve, v kapitole s doporučením WHO, bylo uvedeno více údajů o podání tenofoviru gravidním ženám s vysokou viremii a o problematickém screeningu HBsAg u všech



gravidních žen s cílem adekvátně indikovat tenofovir a zabránit vertikálnímu přenosu HBV [35].

### Horizontální přenos infekce u očkováných dětí

V delším odstupu od vakcinace dochází k vymizení protilátek anti-HBs až u desítek procent dětí [27]. Současně jsou u starších dětí častěji prokazovány asymptomatické infekce s pozitivitou anti-HBc, ale vznik HBsAg positivity v delším odstupu od narození není prokazován vůbec, či je zcela raritní. Proto ani u očkováných dětí HBsAg pozitivních matek není v současné době doporučena pravidelná revakcinace [47]. Ale v posledních letech bylo zjištěno, že po vymizení protilátek anti-HBs může následně dojít i ke ztrátě buněčné imunity, což může zvýšit riziko infekce.

Důležité poznatky o přetrvávání imunologické paměti přinesla rozsáhlá studie, která byla provedena v letech 2004 až 2005 na Tchaj-wanu u 6 156 studentů ve věku 15–21 let, kteří obdrželi v prvním roce života 4 dávky plazmové vakcíny (*tabulka 1*) [27]. Většina studentů byla očkována v rámci pravidelné vakcinace, pouze 175 studentů očkováných v letech 1984–1986 mělo HBsAg pozitivní matku.

Z tabulky je zřejmé, že studenti HBsAg pozitivních matek byli v častějším kontaktu se zdrojem, zejména svou matkou. Vypovídá o tom nejen častější přítomnost positivity HBsAg a positivity anti-HBc, ale rovněž vyšší zastoupení ochranné hladiny anti-HBs, což souvisí s rozvojem spontánní anamnestické odpovědi po novém kontaktu s HBV.

Ve stejném souboru byla provedena revakcinace u 872 studentů bez ochranné hladiny protilátek anti-HBs. Studenti obdrželi 1 dávku rekombinantní vakcíny s obsahem 20 µg HBsAg. Po přeočkování nebyla prokázána ochranná hladina anti-HBs (10 IU/l a vyšší) u 255 studentů (29 %), což vypovídá o možném vymizení humorální i buněčné imunity po očkování plazmovou vakcínou v raném dětství [27]. Autoři dále ve skupině 92 studentů vyšetřovali buněčnou imunitu pomocí metody ELISPOT (enzyme-linked immunospot), která se užívá od konce minulého století pro podrobnější hodnocení paměťových B a T lymfocytů [27]. U 25 z 92 vyšetřených studentů (27 %) nedošlo za 4 týdny po přeočkování k tvorbě specifických cytokinů, což vypovídá o vymizení paměťových T i B lymfocytů [27]. Autoři upozorňují, že je nutno zvažovat revakcinaci proti VHB zejména u rizikových skupin pacientů.

Přesto pro očkování osob bez imunodeficitu, v souladu se současným stanoviskem WHO, je možno konstatovat [5,6]:

- zahájení vakcinace proti VHB při narození chrání téměř 100 % osob před infekcí HBV,
- v současné době není nutná revakcinace, i když není zaručena celoživotní ochrana,
- k ochraně před vznikem HBsAg přispívá i kolektivní imunita,
- pokud dojde ke vzniku HBsAg u adolescentů, většinou nastane spontánní uzdravení, což podstatně nezvyšuje počet nosičů HBsAg v populaci,
- vakcinace proti VHB současně chrání před infekcí virem hepatitidy D.

Případná revakcinace se postupně odsouvala, v současné době se nedoporučuje, k jejímu zavedení by pravděpodobně přispěl až větší výskyt infekcí s pozitivitou HBsAg. Přesto je pravděpodobné, že u osob s vysokými hladinami anti-HBs po základním očkování bude ochrana přetrvávat delší dobu než u osob s nízkými úvodními hladinami anti-HBs, u kterých protilátky anti-HBs v delším odstupu od vakcinace vymizely [48].

### Očkování rizikových skupin proti virové hepatitidě B

Vyspělé země s nízkou prevalencí nosičů HBsAg v 80. letech minulého století zaváděly očkování rizikových skupin, např. novorozenců HBsAg pozitivních matek (bez současné vakcinace kojenců), zdravotníků, pacientů s dialyzační léčbou, homosexuálů, drogově závislých osob, promiskuitních osob, domácích kontaktů s akutní nebo chronickou VHB. Výborné výsledky byly dosaženy při vakcinaci novorozenců HBsAg pozitivních matek, relativně úspěšné bylo očkování pacientů s chronickým selháním ledvin, v mnoha zemích i očkování zdravotníků. Přesto se vakcinace potýkala zejména s nízkou proočkovaností některých rizikových skupin, mnohdy i zdravotníků [49]. Jen v některých zemích, včetně naší republiky, byl zaznamenán výraznější pokles incidence akutní VHB nejen v rizikových skupinách, ale i v celé populaci. V těchto zemích, včetně Česka, se očkování rizikových skupin a pravidelné očkování dětí stavěly do určitého protikladu.

Zejména v západních zemích nebyly výsledky vakcinace rizikových skupin přesvědčivé, neboť nedošlo ke snížení incidence akutní VHB v celé populaci. Relativní neúspěch cíleného očkování vedl k revizi názorů, a proto už v roce 1991 WHO doporučilo, aby i země s nízkou prevalencí nosičů HBsAg zahájily nejpozději do roku 1997 pravidelné očkování novorozenců, kojenců nebo starších dětí [4].

Tabulka 1  
Sérologická vyšetření u 6 456 studentů na Tchaj-wanu ve věku 15–21 let, upraveno podle [27]

	Věk v letech	Počet	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HB ≥ 10 IU/l
matka HBsAg pozit.	18–21	175	11 (6,3 %)	20 (11,4 %)	109 (62,3 %)
všechny děti	15–18	5 981	96 (1,6 %)	247 (4,1 %)	2 215 (37,0 %)
celkem	15–21	6 156	107 (1,7 %)	267 (4,3 %)	2 324 (37,8 %)

Vývoj v USA významně ovlivnil vakcinaci proti VHB ve vyspělých zemích. První rozsáhlá doporučení pro očkování proti VHB byla publikována již v roce 1982, kromě všech výše uvedených rizikových skupin byla vakcinace doporučena např. pro pacienty s vrozenou poruchou koagulace, zaměstnanci a obyvatele mentálních ústavů, Eskymáky, imigranty z endemických oblastí, ale i vězně. Hlavním problémem byla nízká proočkovanost, ke které přispěly obavy z podání plazmové vakcíny, např. v roce 1985 byla očkována jen čtvrtina zdravotníků [49]. V letech 1979–1989 byl zaznamenán vzestup incidence VHB o 37 % a navíc bylo zjištěno, že až 30 % osob s akutní VHB nepatřilo do žádné rizikové skupiny [31]. V roce 1991 byl zaveden screening HBsAg u gravidních žen a současně byla zahájena vakcinace novorozenců a kojenců proti VHB. V roce 1995 bylo zahájeno očkování adolescentů. V USA není povinná vakcinace, ale už v roce 1991 byly přijaty požadavky škol na očkování dětí před vstupem do kolektivu [50]. Uvedená opatření přispěla k vysoké proočkovanosti dětí, v roce 2003 bylo ve věku 19–35 měsíců očkováno 92 % dětí, což vedlo k výraznému poklesu akutní VHB v populaci [50]. V celé populaci klesla v letech 1990 až 2006 incidence akutní VHB z 8,5 na 1,6 na 100 000 obyvatel, v dosud nevakcinované věkové skupině 15–29 let bylo prokazováno 63 % onemocnění [7,22]. Prevalence nosičů HBsAg dosahovala 0,2 %, počet nosičů HBsAg byl vyšší pouze u injekčních uživatelů drog, promiskuitních osob a imigrantů zejména z jihovýchodní Asie [22]. V roce 2002 byla vydána v USA první samostatná doporučení pro očkování dospělých osob, která jsou opakovaně aktualizována, v předchozích letech doplněna o očkování diabetiků proti VHP, k podpoře vakcinace přispívá i to, že nežádoucí reakce po očkování jsou hrazeny centrálně z kompenzačních programů [50,51].

### Vakcinace pacientů s renální insuficiencí

Vakcinace proti VHB u pacientů s chronickým selháním ledvin, která byla zahájena ve vyspělých zemích v 80. letech 20. století, významně snížila počet infikovaných pacientů [52]. Např. při srovnání 70. a 90. let byl u pacientů s dialyzační léčbou v USA zaznamenán pokles akutních VHB z 6,2 % na 0,1 % a snížení četnosti chronické VHB z 8 % na 0,9 %. V letech 1997–2001 byla hodnocena prevalence HBsAg u 8 615 pacientů ve 308 dialyzačních střediscích ve Francii, Německu, Itálii, Španělsku, Velké Británii, USA a Japonsku [53]. Průměrné zastoupení nosičů HBsAg bylo 3 %, vyšší zastoupení nosičů bylo v Itálii a v Německu, nejnižší ve Velké Británii, což souviselo s rozdílným výskytem nosičů HBsAg v populaci, nové infekce se vyskytly pouze ve 22 % dialyzačních center [53]. Většina pracovišť měla speciální protokoly pro ošetření HBsAg pozitivních pacientů, včetně vyčleněných dialyzačních přístrojů pro uvedené pacienty, např. Velká Británie preferovala u HBsAg pozitivních pacientů peritoneální dialýzu [53].

Většina pacientů se infikovala HBV v prvním roce po zahájení dialyzační léčby, k čemuž zpočátku přispívalo zejména pozdní zahájení očkování až v průběhu dialyzační léčby. K postupnému snížení infekcí s pozitivitou HBsAg přispělo zahajování vakcinace u pacientů s méně pokročilým selháním ledvin, výrazná intenzifikace očkovacích schémat s do-

stupnými rekombinantními vakcínami (více dávek, větší množství antigenu HBsAg) a od roku 2005 v Evropě dostupnost účinnější vakcíny Fendrix (GlaxoSmithKline, Belgie), která obsahuje kromě solí hliníku druhé adjuvans monofosforyl-lipid A [52].

V současné době se na dialyzačních pracovištích pacienti prakticky neinfikují, některá dialyzační centra ve vyspělých zemích nemají pacienty s pozitivitou HBsAg, na jiných pracovištích prevalence chronické VHB u dialyzovaných pacientů postupně klesá.

### Pacienti s vrozenou poruchou krvácivosti

Zavedení diagnostiky HBsAg u dárců krve už v 70. letech výrazně snížilo riziko přenosu HBV u pacientů s vrozenou poruchou koagulace. Aplikace krevních derivátů byla u těchto pacientů v 80. a 90. letech minulého století spojena zejména s rizikem přenosu viru hepatitidy C, ojediněle i viru hepatitidy A, v západních zemích byly v 80. letech časté infekce virem HIV [54]. Od 80. let se rozvíjelo protivirové ošetření koncentrátů koagulačních faktorů, v současné době jsou navíc dostupné bezpečné rekombinantní koncentráty faktorů VIII a IX [54].

Ještě počátkem 80. let byla prevalence HBsAg, anti-HBs nebo anti-HBc u pacientů s vrozenou poruchou koagulace vysoká, např. v Itálii byla zjištěna u 75–87 % pacientů [55]. Počátky vakcinace proti VHB pacientů s vrozenou poruchou koagulace spadají do 80. let minulého století [54]. Preventivní opatření byla enormně účinná, např. v USA v letech 1998–2002 nedošlo k infekci HBV po aplikaci krevních derivátů u žádného z 5 000 pacientů s vrozenou poruchou koagulace [56]. V USA a ve Velké Británii bylo doporučeno očkování proti VHB u všech hemofiliků a pacientů s von Willebrandovou chorobou, ve Velké Británii byla dokonce doporučena vakcinace rodinných příslušníků, kteří pacientům aplikují krevní deriváty [57].

### Pacienti s jaterní cirhózou

Do rizikových skupin byli v 80. letech minulého století zařazeni pacienti s chronickým jaterním onemocněním, protože infekce HBV pro ně představuje vzácnou, ale závažnou komplikaci, zejména po transplantaci jater [58]. V naší republice je očkování proti VHB u pacientů s jaterní cirhózou doporučeno odbornými společnostmi. Vzhledem k malé účinnosti vakcinace u pacientů s jaterní cirhózou je vhodné zahájit očkování při méně pokročilém onemocnění, případně výhledově zvažovat podání novějších účinnějších vakcín proti VHB [59,60].

### Závěr

Pravidelné očkování dětí proti VHB, které postupně zavedla většina zemí před více než 20 lety, prakticky vymýtilo akutní a chronickou VHB z vakcinované populace, která nyní zahrnuje občany mladší 25–35 let, ojedinělé infekce s pozitivitou HBsAg jsou prokazovány u osob z endemické oblasti jihovýchodní Asie. K poklesu četnosti akutní a chronické VHB v nevakcinované populaci přispěl pokles zdrojů

s pozitivitou HBsAg, k čemuž významně přispěla vakcinace rizikových skupin a rovněž pravidelné očkování dětí.

Tento článek poskytuje jen některé údaje o očkování proti VHB. Vývoj vakcinace proti VHB v České republice, vývoj vakcín a vakcinační schémata u zdravých osob a pacientů s imunodeficitem budou uvedena v dalším přehledovém článku.

## Literatura

- André FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Vir*. 1994;44(2):144–151.
- Chen DS. Toward elimination and eradication of hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(1):19–25.
- Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine*. 1995;13(Suppl 1):S47–9.
- Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine*. 2008;26(49):6266–6273.
- World Health Organization. Hepatitis B. 18<sup>th</sup> July 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/full-final-who-ghss-hiv-vh-sti\\_1-june2022.pdf?sfvrsn=7c074b36\\_13](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/full-final-who-ghss-hiv-vh-sti_1-june2022.pdf?sfvrsn=7c074b36_13)
- Kao JH, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination: killing 2 birds with 1 stone. *Am J Med*. 2008;121(12):1029–1031.
- Blumberg BS, Alter HJ, Wisnich S. A “new” antigen in leukemia sera. *JAMA*. 1965;191:541–546.
- Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, et al. A serum antigen (Australia antigen) in Down’s syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med*. 1967;66(5):924–931.
- Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1968;60(3):814–821.
- Prince AM. Relation of Australia and SH antigens. *Lancet*. 1968;2(7565):462–463.
- Vyas GN, Shulman NR. Hemagglutination assay for antigen and antibody associated with viral hepatitis. *Science*. 1970;170(955):332–333.
- Beasley RP. Development of hepatitis B vaccine. *JAMA*. 2009;302(3):322–324.
- Chlíbek R, Smetana J. Očkování proti virovým hepatitidám. *Vakcino-logie*. 2007;3:140–154.
- Olšák L. Vertikální přenos hepatitidy B. *Čs Pediatr*. 1984;39(1):40–43.
- Péci J, Danyš J, Bauer F. Výsledky prospektivní studie k ochrane novorodencov matiek HBsAg pozitivních proti vírusovej hepatitide. *Čs Pediatr*. 1989;44(3):172–173.
- Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2004;79(28):255–263.
- Rhiner J, Pfister R, Tschopp N, et al. Selective immunisation strategy to protect newborn at risk for transmission of hepatitis B: retrospective audit of vaccine uptake. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(37–38):531–535.
- Shi Z, Li X, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission—a meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2010;14(7):e622–634.
- Buynak EB, Roehm RR, Tytell AA, et al. Vaccine against human hepatitis B. *JAMA*. 1976;235(26):2832–2834.
- Niu MT, Targonski PV, Stoll BJ, et al. Prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus. Outcome of infants in a community prevention program. *Am J Dis Child*. 1992;146(7):793–796.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009;373(9663):582–592.
- Tong NK, Beran J, Kee SA, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2005;68(5):2298–2303.
- Dény P, Zoulim F. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(4):245–253.
- Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(19):1348–1355.
- Helcl J, Němeček V, Švandová E, et al. Sérologický přehled markerů virové hepatitidy B v České republice – 1996. *Prakt Lék*. 1999;79(8):468–471.
- Lu CY, Ni YH, Chan BL, et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15–18 years after neonatal immunization. *J Infect Dis*. 2008;197(10):1419–1426.
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1855–1859.
- Kao JH, Hsu HM, Shau WY, et al. Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. *J Pediatr*. 2001;139(3):349–352.
- Centers for diseases control and prevention (CDC). Global routine vaccination coverage, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(42):1367–1371.
- Meheus A. Risk of hepatitis B in adolescence and young adulthood. *Vaccine*. 1995;13(Suppl 1):S31–34.
- Faldella G, Alessandroni R, Fantini M P, et al. Clinical development of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, and hepatitis B vaccine in Italy. *J Infect Dis*. 1996;174(Suppl 3):S298–301.
- FitzSimons D, Van Damme P, Emiroglu N, et al. Strengthening immunization systems and introduction of hepatitis B vaccine in central and eastern Europe and the newly independent states. *Vaccine*. 2002;20(11–12):1475–1479.
- Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, et al. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):410–419.
- Husa P, Šperl J, Urbánek P, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. Datum vydání doporučení: září 2017. *Klin Mikrobiol Inf Lék*. 2017;23(4):148–164.
- Velu V, Nandakumar S, Shanmugam S, et al. Comparison of three different recombinant hepatitis B vaccines: GeneVac-B, Engerix B and Shanvac B in high risk infants born to HBsAg positive mothers in India. *World J Gastroenterol*. 2007;13(22):3084–3089.
- Goh KT. Hepatitis B immunisation in Singapore. *Lancet*. 1996;348(9038):1385–1386.
- Centers for diseases control and prevention (CDC). Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(46):1249–1252.
- Mackie CO, Buxton JA, Tadwalkar S, et al. Hepatitis B immunization strategies: timing is everything. *CMAJ* 2009;180(2):196–202.
- Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):147–159.
- Grosheide PM, del Canho R, Heijtkink RA, et al. Passive-active immunization in infants of hepatitis B antigen-positive mothers. Comparison of the efficacy of early and delayed active immunization. *Am J Dis Child*. 1993;147(12):1316–1320.
- Hsu HY, Chang MH, Lee CY, et al. Precore mutant of hepatitis B virus in childhood fulminant hepatitis B: an infrequent association. *J Infect Dis*. 1995;171(4):776–781.
- Lee AK, Ip HM, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dis*. 1978;138(5):668–671.
- Lin HH, Lee TY, Chen DS, et al. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J Pediatr*. 1987;111(6 Pt 1):877–881.
- Harrison TJ. Genetic variation in hepatitis B virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(4):306–311.
- Ngui SL, O’Connell S, Eglin RP, et al. Low detection rate and maternal provenance of hepatitis B virus S gene mutants in cases of failed postnatal immunoprophylaxis in England and Wales. *J Infect Dis*. 1997;176(5):1360–1365.
- Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European consensus group on hepatitis B immunity. *Lancet*. 2000;355(9203):561–565.
- Wenzel JJ, Jilg W. Loss of antibodies, but not of protection. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(11):738–739.
- Margolis HS, Presson AC. Host factors related to poor immunogenicity of hepatitis B vaccine in adults. Another reason to immunize early. *JAMA*. 1993;270(24):2971–2972.

50. Peterson DC, Palesky SL. Office-based approach to the implementation of a hepatitis immunization program. *Am J Med.* 2005;188(Suppl 10A): 90S–95S.
51. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States 2024. *JAAPA.* 2024;37(1):1–13. doi: 10.1097/01.JAA.0000998308.30242.92.
52. Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Expert Opin Biol Ther.* 2008; 8(2):235–247.
53. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2003;63(6):2222–2229.
54. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2009;15(2):437–447.
55. Zanetti AR, Mannucci PM, Tanzi E, et al. Hepatitis B vaccination of 113 hemophiliacs: lower antibody response in anti-LAV/HTLV-III-positive patients. *Am J Hematol.* 1986;23(4):339–345.
56. Centers for diseases control and prevention (CDC). Blood safety monitoring among persons with bleeding disorders – United States, May 1998 – June 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;51(51–52): 1152–1154.
57. Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorders. *Haemophilia.* 2003;9(5):541–546.
58. Carey W, Pimentel R, Westveer MK, et al. Failure of hepatitis B immunization in liver transplant recipients: results of a prospective trial. *Am J Gastroenterol.* 1990;85(12):1590–1592.
59. Rožnovský L. Očkování proti virovým hepatitidám. In: Urbánek P, Brůha R (eds.) *Hepatologie*, 4. vydání, Grada Publishing, 2022; s. 387–404.
60. Castells L, Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(4):359–361.



# Súčasn $\acute{e}$ postavenie isavukonazolu v liečbe invazívnych fungálnych infekcií

O. ZAHORNACKÝ, P. JARČUŠKA

*Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a UNLP, Košice*

## SÚHRN

Zahornacký O., Jarčuška P.: **Súčasn $\acute{e}$  postavenie isavukonazolu v liečbe invazívnych fungálnych infekcií**

Významné medicínske pokroky v liečbe a manažmente imunokompromitovaných pacientov v súčasnosti vedú k neustále rastúcej incidencii invazívnych fungálnych infekcií (IFI). Vzhľadom na obmedzené možnosti antifungálnej liečby zostáva manažment IFI stále veľkou výzvou. Nové triazolové antimykotikum isavukonazol (ISV) vykazuje širšie spektrum účinnosti voči izolátom *Mucorales* a predstavuje ďalšiu z terapeutických možností ťažko liečiteľných IFI. ISV je širokospektrálne antimykotikum II. generácie, ktoré je primárne určené na liečbu invazívnej aspergilózy a mukormykózy, avšak v budúcnosti predstavuje sľubnú terapeutickú možnosť liečby aj iných, vzácnych IFI (kryptokokóza, infekcie vyvolané dimorfnými hubami). Uvedený článok sumarizuje základné poznatky a prináša stručný prehľad o farmakodynamike, farmakokinetike, mechanizme účinku, metabolizme, indikáciách a dávkovaní isavukonazolu v klinickej praxi. Jeho súčasťou je aj stručná analýza vybraných klinických štúdií (SECURE, ACTIVE, VITAL) a odporúčania jednotlivých medzinárodných spoločností.

*Kľúčová slova: isavukonazol, liečba, mykotická infekcia*

## SUMMARY

Zahornacký O., Jarčuška P.: **The current role of isavuconazole in the treatment of invasive fungal infections**

Significant medical advances in the treatment and management of immunocompromised patients are currently leading to an ever-increasing incidence of invasive fungal infections (IFIs). Due to the limited antifungal treatment options, the management of IFIs remains a major challenge. The novel triazole antifungal drug isavuconazole shows a broader spectrum of activity against *Mucorales* isolates and represents another option for tackling difficult-to-treat IFIs. Isavuconazole is a second-generation broad-spectrum triazole antifungal primarily used to treat invasive aspergillosis and mucormycosis. In the future, however, it may be a promising option for the treatment of other, rare IFIs (cryptococcosis, infections caused by dimorphic fungi). The article summarizes the basic knowledge and provides a brief overview of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, mechanism of action, metabolism, indications and dosage of isavuconazole in clinical practice. It also includes a brief analysis of selected clinical trials (SECURE, ACTIVE, VITAL) and recommendations of individual international societies.

*Keywords: isavuconazole, treatment, fungal infection*

*Klin mikrobiol inf lék 2023;29(3):116–119*

**Adresa:** MUDr. Ondrej Zahornacký, PhD., Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a UNLP, Košice, Slovenská republika, e-mail: [ondrejzahornacky@gmail.com](mailto:ondrejzahornacky@gmail.com)

Došlo do redakcie: 1. 3. 2024  
Schváleno k tisku: 19. 3. 2024

## Úvod

Každý živý jedinec je dennodenne vystavený vplyvu mikroskopických húb. Počas dňa sa človek nadýchne viac ako 20 tisíckrát a vdýchne viac ako 11 tisíc litrov vzduchu. V 1 m<sup>3</sup> vzduchu sa v závislosti od ročného obdobia môže nachádzať až 50 tisíc mikroskopických spór húb. Invazívne fungálne infekcie predstavujú skupinu závažných, život ohrožujúcich infekčných ochorení, ktoré sú vyvolané mikroskopickými hubami, s dominantným postihnutím imunokompromitovaných pacientov, najčastejšie ide o pacientov po transplantácii solídneho orgánu a hematopoetických kmeňových buniek.

Tieto infekcie sú charakterizované najmä vysokou mierou úmrtnosti a komplikovanou liečbou. Neustále sa zvyšujúci počet imunokompromitovaných pacientov je všeobecne spojený so zvyšujúcou sa incidenciou IFI, čo logicky vedie k rastúcej spotrebe antifungálnych liečiv [1].

Miera úmrtnosti na IFI závisí najmä na klinickom stave pacienta, pridružených ochoreniach a v neposlednom rade najmä na včasnej diagnostike týchto infekcií so skorou iniciáciou antimykotickej liečby. V prípade invazívnej pľúcnej aspergilózy (IPA) sa úmrtnosť pohybuje na úrovni 85–87 %, v prípade mukormykózy je úmrtnosť ochorenia až 90–96 %.

Včasne rozpoznanie IFI a promptné zahájenie antifungálnej liečby zvyšuje šance na prežitie pacienta [2].

Liečba IFI sa stále považuje za zložitú, najmä z dôvodu problematickej farmakokinetiky antimykotík, ich nežiadúcich účinkov a rôznych liekových interakcií. Azolové antimykotiká majú svoje významné miesto v liečbe IFI. Medzi nové, na trhu dostupné antimykotikum s rozšíreným antifungálnym spektrom účinku patrí aj isavukonazol (ISV) [3].

### Isavukonazol – profil liečiva, farmakodynamika, farmakokinetika a mechanizmus účinku

ISV predstavuje nové širokospektrálne triazolové antimykotikum II. generácie s dlhým polčasom rozpadu. Táto molekula je aktívna (fungistatická) voči kvasinkám z rodu *Candida* spp. (vrátane *C. glabrata* a *C. krusei*), plesniam rodu *Aspergillus* a *Mucorales* a dimorfným hubám (fungicídna). Podľa odporúčania SPC je indikovaný na liečbu IPA a mukormykózy (v prípadoch, kedy nie je možné použiť amfotericín B) [4,5].

Liečivo sa podáva vo forme prodrug, ktorou je molekula isavukonazolium-sulfát, ktorý je vo vode vysoko rozpustný. Vysoká miera rozpustnosti prekurzora vo vode je výhodná a nevyžaduje si (na zvýšenie rozpustnosti) pridávanie molekuly cyklodextrínu, ktorý vykazuje vysokú mieru nefrotoxicity, a tým limituje použitie liečiva u pacientov s renálnou insuficienciou. Prodrug sa pomerne rýchlo po podaní štiepi plazmatickými esterázami na aktívnu molekulu ISV. Postranný reťazec molekuly ISV má vysokú afinitu k fungálnemu proteínu CYP51, čo vedie k rozšíreniu spektra jeho účinku – in vitro je ISV účinný aj voči hubám, ktoré sú rezistentné k ostatným triazolom. Liečivo je charakteristické vysokou biologickou dostupnosťou (po perorálnom podaní až 98 %, nezávisle od príjmu potravy a pH žalúdka) a rozsiahlou penetráciou do väčšiny tkanív a orgánov. Výhodou je, že za normálnych okolností nie je potrebné monitorovať jeho hladinu [6,7].

Mechanizmus účinku ISV spočíva v blokovaní syntézy ergosterolu (jedna zo zložiek bunkovej steny húb), prostredníctvom inhibície enzýmu *lanosterol-14-alfa-demetylázy* závislého od cytochrómu P-450. Spomínaný enzým katalyzuje premenu lanosterolu na ergosterol. Hromadenie toxických metylovaných sterolových prekurzorov a nedostatok ergosterolu v bunkovej membráne húb vedie k porušeniu jej integrity a priepustnosti [8,9].

### Metabolizmus, indikácie, kontraindikácie a dávkovanie ISV

ISV sa metabolizuje primárne v pečeni, prostredníctvom izoenzýmu cytochrómu P450 – CYP3A4, čiastočne aj prostredníctvom CYP3A5. Metabolizmus liečiva nie je ovplyvnený inými cytochrómami ako napr. CYP2C19, alebo CYP2C9 (na rozdiel od vorikonazolu – VRK), z čoho vyplýva, že má oproti VRK menší interakčný potenciál. Polovica metabolitov ISV sa vylučuje obličkami do moču, druhá polovica prostredníctvom čreva do stolice.

Pri súčasnom podávaní ISV s liečivami, ktoré patria do skupiny induktorov cytochrómu CYP3A4/5, napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, ľubov-

ník bodkovaný, efavirenz, nafcilín a etravirín a ritonavir, by jeho použitie malo byť citlivo zvážené, z dôvodu vzniku potenciálne závažných klinických liekových interakcií.

V súčasnosti je možné podávanie v dvoch liekových formách – tvrdé kapsuly (100 mg) na perorálne podanie a prášok na prípravu intravenózneho infúzneho koncentrátu (200 mg). Preparát sa odporúča podávať iniciálne v nasycovacej dávke 200 mg – 2 kapsuly alebo jeden infúzny koncentrát každých 8 hodín celkovo 48 hodín. Následne je odporúčané pokračovať v dávke 200 mg – dve kapsuly, alebo jeden infúzny koncentrát každých 24 hodín. Vzhľadom na vysokú perorálnu biologickú dostupnosť (až 98 %) je prechod medzi intravenóznym a perorálnym podávaním výhodný, ak je to klinicky indikované. Trvanie liečby sa má stanoviť na základe klinickej odpovede.

V súčasnosti sa hradená liečba na Slovensku (a v Čechách) môže indikovať na základe kultivácie alebo mikroskopického vyšetrenia pri:

- A) invazívnej aspergilóze ako pokračovanie liečby v ambulantnej starostlivosti,
- B) mukormykóze ako pokračovanie liečby v ambulantnej starostlivosti.

Úhrade liečby podlieha predchádzajúci súhlas zdravotnej poisťovne [10,11,12,13].

Podľa najnovšieho odporúčania FDA je podanie ISV schválené na liečbu IA a mukormykózy aj u pediatrických pacientov. Schválenie označuje venózne podávaný ISV za jediné azolové antimykotikum určené pre pediatrických jedincov starších ako 1 rok. Perorálne podávanie ISV je však aj naďalej indikované iba u dospelých pacientov a detí starších ako 6 rokov, s váhou viac ako 16 kg [14].

### Údaje medicíny dôkazov

#### ISV a VRK v primárnej liečbe IPA (štúdia SECURE)

Azolové antimykotiká majú svoje stabilné miesto v liečbe IPA a s obľubou a často sa v tejto indikácii v klinickej praxi používajú.

Klinický účinok azolových antimykotík bol sledovaný v priebehu rôznych štúdií, príkladom je napr. štúdia SECURE, v rámci ktorej bol porovnávaný účinok ISV a VRK v liečbe pacientov s IPA. Štúdia SECURE je prospektívna, randomizovaná, dvojito-zaslepená štúdia fázy III s 527 účastníkmi s prevažne hematologickými malignitami, ktorí boli randomizovaní 1 : 1. Väčšina pacientov v štúdií mala invazívnu aspergilózu (85 %) s postihnutím pľúc (92 %).

V ramene s ISV pacienti užívali liečivo v nasycovacej dávke 200 mg intravenózne každých 12 hod., následne 200 mg denne intravenózne alebo perorálne, v ramene s VRK bolo liečivo podávané v nasycovacej dávke 6 mg/kg každých 12 hodín intravenózne, následne v udržiavacej dávke 4 mg/kg každých 12 hodín intravenózne, alebo 200 mg každých 12 hodín perorálne. Primárnym sledovaným, cieľovým ukazovateľom bola bezpečnosť podávaného liečiva a úmrtie z akejkoľvek príčiny na 42. deň sledovania. Z výsledkov štúdie SECURE vyplýva, že rozdiel v úmrtnosti na 42. deň sledovania v oboch ramenách nebol štatisticky významný. Úmrtosť v ramene s ISV bola 19%, v ramene s VRK 20% ( $p = 0,744$ ).

Dokázaný bol signifikantne nižší výskyt nežiadúcich účinkov v súvislosti s liečbou, najmä hepatobiliárne nežiadúce účinky ( $p = 0,016$ ), kožné a mäkkotkanivové nežiadúce účinky ( $p = 0,037$ ), očné nežiadúce účinky ( $p = 0,002$ ) v ramene s ISV v porovnaní s VRK (42% vs. 60% [ $p < 0,001$ ]). Rovnako aj ukončenie liečby kvôli nežiadúcim účinkom sa v menšej miere vyskytovalo v ramene s ISV (14% vs 23%). Zo záverov štúdie SECURE vyplýva, že ISV je v porovnaní s VRK v liečbe IPA lepšie tolerovaný, s výrazne menším počtom nežiadúcich účinkov [15].

### ISV v liečbe mukormykózy (štúdia VITAL)

Hlavným cieľom štúdie VITAL bolo hodnotiť bezpečnosť a účinnosť ISV v liečbe invazívnej aspergilózy u pacientov s poruchou funkcie obličiek a účinnosť v liečbe iných IFI, spôsobeným vzácnymi hubami, vrátane mukormykózy. Štúdia prebiehala v 34 centrách klinického skúšania ako jednoramenná, otvorená multicentrická štúdia fázy III, do ktorej bolo zaradených 149 pacientov. U 37 pacientov bola potvrdená mukormykóza. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola celková klinická odpoveď na 42. deň liečby. Pacienti s mukormykózou boli rozdelení do 3 skupín. Prvú skupinu tvorili pacienti, ktorí boli primárne liečení ISV ( $n = 21$ ), v druhej skupine boli pacienti, ktorí už boli liečení na mukormykózu iným preparátom ( $n = 11$ ) a v poslednej skupine boli pacienti, ktorí netolerovali predchádzajúcu antimykotickú liečbu ( $n = 5$ ). Vyššia mortalita bola pozorovaná v skupine s refraktérnych ochorením a neznášanlivosťou predchádzajúcej liečby (36/40 % vs 33,3 %).

V rámci ďalšieho skúmania bola vykonaná aj matched case-control analýza prežívania v skupine pacientov, ktorým bol podávaný ISV ako primárna liečba (VITAL,  $n = 21$ ) v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov liečených amfotericínom B. Kontrolnou skupinou boli vybrané kazuistiky pacientov liečených amfotericínom B, ktoré pochádzali z národného registra vzácných mykotických infekcií FungiScope. Z výsledkov analýzy vyplýva, že nie je štatisticky signifikantný rozdiel v úmrtnosti medzi oboma sledovanými skupinami (ISV – 33%; amfotericín B – 41%,  $p =$  nesignif.)

Účinnosť ISV je v liečbe IPA porovnateľná s primárnou liečbou amfotericínom B. ISV je však lepšie tolerovaný a jeho podávanie je možné predĺžiť na 6 a viac mesiacov. V prípade použitia ISV v liečbe kryptokokózy a infekcií vyvolaných dimorfnými hubami bolo taktiež dokázané (VITAL), že ISV bol dobre tolerovaný a preukázal klinickú aktivitu s dobrým bezpečnostným profilom a môže byť cennou alternatívou k v súčasnosti dostupným antimykotikám [16].

### ISV v liečbe kandidémie a invazívnej kandidózy (štúdia ACTIVE)

Hlavným cieľom randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdie fázy III. – ACTIVE bolo porovnať účinnosť venózne podávaného ISV ( $n=199$ ) s venózne podávaných kaspofungínom ( $n = 201$ ) v liečbe invazívnej kandidózy (IC) a kandidémie (CD). Po úvodnej parenterálnej antimykotickej liečbe sa pokračovalo v podávaní perorálnej liečby – v ramene s ISV bol podávaný ISV per os, v ramene s kaspofungínom bol podávaný VRK per os. Primárnym cieľom štúdie bolo dosiahnu-

tie mykologickej eradikácie a klinické vyličenie. Z výsledkov štúdie vyplýva, že je ISV inferiórny voči kaspofungínu v liečbe IC a CD, klírens kandidémie je však podobný. Úspešnosť step – down pokračujúcej per os liečby bola porovnateľná v oboch ramenách (ISV 82,6 %; VRK 77,5 %). Použitie perorálneho ISV ako pokračujúcej liečby kandidovej infekcie (po jej eradikácii z krvného obehu) je bezpečné a účinné, pokiaľ je patogén citlivý na triazol. ISV však nie je indikovaný na primárnu liečbu CD a IC [17].

### ISV v odporúčaniach

Podľa odporúčania Európskej konferencie o leukémiách (ECIL-6) z roku 2017 je ISV určený na liečbu IPA ako liečivo prvej línie (úroveň dôkazov A I). ISV je v liečbe IPA rovnako účinný ako VRK, avšak lepšie tolerovaný. Rovnaké závery na použitie ISV v liečbe IPA vyplývajú aj z odporúčaní ESCMID-ECMM-ERS (The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the European Confederation of Medical Mycology and the European Respiratory Society Joint) a AGIHO/DGHO (Infectious Diseases Working Party; allo-, allogeneic; DGHO – German Society of Hematology and Medical Oncology).

Podľa AGIHO/DGHO guidelines je ISV odporúčaný ako prvá línia liečby mukormykózy, s úrovňou dôkazov B II a druhá línia/záchraná liečba mukormykózy s úrovňou dôkazou A II. Dôležitou súčasťou liečby je okrem antimykotík aj chirurgický debridement [18,19]

Spoločnosť amerických infektológov (IDSA) odporúča ako primárnu liečbu IPA vorikonazol, alternatívna terapia zahŕňa lipozomálny amfotericín, ISV alebo iné lipidové formulácie amfotericínu [20].

### Zhrnutie a záver

Významné pokroky v liečbe a manažmente imunokompromitovaných pacientov, najmä s hematologickými malignitami, u pacientov po transplantácii kostnej drene a solídnych orgánov v súčasnosti vedie k neustále rastúcej incidencii IFI. Vzhľadom na obmedzené možnosti antifungálnej liečby zostáva manažment IFI stále veľkou výzvou.

Nové triazolové antimykotikum isavukonazol vykazuje širšie spektrum účinnosti, najmä proti izolátom *Mucorales* a predstavuje ďalšiu z terapeutických možností ťažko liečiteľných IFI.

ISV je širokospektrálne triazolové antimykotikum II. generácie, ktoré je primárne určené na liečbu IA a mukormykózy, ale je sľubnou terapeutickou možnosťou liečby aj iných IFI.

ISV má lineárnu farmakokinetiku a jeho dispozícia nie je ovplyvnená genetickými polymorfizmami. Tieto faktory vedú k nízkej variabilite v koncentrácií ISV medzi pacientmi, čo znižuje potrebu terapeutického monitorovania liečiva, ktoré je v súčasnosti odporúčané pre väčšinu azolových antimykotík. Okrem toho je ISV formulovaný ako vo vode vysoko rozpustný prekurzor a nevyžaduje spoločnú formuláciu s cyklohexetrínom, čím sa eliminujú obavy z potenciálnej nefrotoxicity spojenej s intravenóznymi formami liečiva. Ďalšie výhodné farmakologické faktory zahŕňajú rozsiahlu biologickú dostupnosť, veľký distribučný objem, dlhý polčas



rozpadu a nízký klírens. Rovnako ako aj pri iných azolových antimykotikách ostávajú problémom liekové interakcie v dôsledku inhibície cytochrómu P450.

ISV je liečivom 1. línie IPA, v rámci ktorej preukázal rovnakú účinnosť ako VRK, s lepšou toleranciou a menším počtom nežiadúcich účinkov. Použitie ISV na liečbu mukormykózy je indikované najmä v prípadoch, kedy nie je možné z akýchkoľvek dôvodov použiť amfotericín B. ISV preukázal rovnakú účinnosť ako amfotericín B a bol lepšie tolerovaný. Vzhľadom na nízku incidenciu mukormykózy vo svete sú na jeho použitie v tejto indikácii potrebné ešte ďalšie štúdie. Použitie perorálneho ISV ako step down pokračujúcej liečby invazívnej kandidovej infekcie je bezpečné a účinné po eradikácii kandidy z krvného obehu (ak je patogén citlivý na triazol), ISV nie je indikovaný na primárnu liečbu IC a CD. Nemá indikáciu na liečbu kryptokokózy a infekcií vyvolaných dimorfnými hubami (klinická účinnosť však dokázaná bola – cenná alternatíva k dostupným antimykotikám).

### Literatúra

- Chotirmall SH, Martin-Gomez MT. *Aspergillus* Species in Bronchiectasis: Challenges in the Cystic Fibrosis and Non-cystic Fibrosis Airways. *Mycopathologia*. 2018;183(1):45–59. doi: 10.1007/s11046-017-0143-7. PMID: 28516246.
- Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72 (suppl\_1): i39–i47. PMID: 28355466.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):358–66. PMID: 11170942.
- Donnelley MA, Zhu ES, Thompson GR. 3<sup>rd</sup> Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections. *Infect Drug Resist*. 2016;9:79–86. PMID: 27330318; PMCID: PMC4898026.
- Denis J, Ledoux MP, Nivoix Y, Herbrecht R. Isavuconazole: a new broad-spectrum azole. Part 1: In vitro activity. *J Mycol Med* 2018; 28:8–14.
- Ellsworth M, Ostrosky-Zeichner L. Isavuconazole: Mechanism of Action, Clinical Efficacy, and Resistance. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):324. doi: 10.3390/jof6040324. PMID: 33260353; PMCID: PMC7712939.
- Astellas Pharma Inc. Anti-Infective Drugs Advisory Committee Briefing Document for NDAs 207500 and 207501. 2015.
- Perez L, Corne P, Pasquier G, et al. Population Pharmacokinetics of Isavuconazole in Critical Care Patients with COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis and Monte Carlo Simulations of High Off-Label Doses. *J. Fungi* 2023;9:211. <https://doi.org/10.3390/jof9020211>
- Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: a new broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2015;61:1558–1565.
- Kato H, Hagihara M, Asai N, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of isavuconazole for the treatment and prophylaxis of invasive fungal infections. *Mycoses*. 2023;66:815–824. doi:10.1111/myc.13622
- Seyedmousavi S, Bruggemann RJ, Meis J F, et al. Pharmacodynamics of isavuconazole in an *Aspergillus fumigatus* mouse infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:2855–2866.
- Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infect Drug Resist*. 2013;6:163–174.
- Kieu V, Jhangiani K, Dadwal S, et al. Effect of isavuconazole on tacrolimus and sirolimus serum concentrations in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: a drug-drug interaction study. *Transpl Infect Dis* 2019; 21:e13007.
- FDA Approves Expanded Use of CRESEMBA® (isavuconazonium sulfate) in Children with Invasive Aspergillosis and Invasive Mucormycosis. Astellas. News release. December 8, 2023. <https://newsroom.astellas.us/2023-12-08-FDA-Approves-Expanded-Use-of-CRESEMBA-R-isavuconazonium-sulfate-in-Children-with-Invasive-Aspergillosis-and-Invasive-Mucormycosis>
- Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020): 760–9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9. PMID: 26684607.
- Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):828–837. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26969258
- Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12): 1981–1989. doi: 10.1093/cid/ciy827. PMID: 30289478.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24 (Suppl. 1):e1–e38.
- Ruhnke M, Cornely OA, SchmidtHieber M, et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients – Revised 2019. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses*. 2020;63: 653–682. <https://doi.org/10.1111/myc.13082>
- Patterson TF, Thompson GR 3<sup>rd</sup>, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4):e1–e60. doi: 10.1093/cid/ciw326. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27365388; PMCID: PMC4967602.



# Doporučený postup k vedení antibiotické léčby komunitních a nozokomiálních bakteriálních pneumonií u pacientů s kritickým stupněm covid-19

L. DOUBRAVSKÁ<sup>1,3</sup>, M. HTOUTOU SEDLÁKOVÁ<sup>2,4</sup>, K. BOGDANOVÁ<sup>2,4</sup>,  
R. TUREK<sup>3</sup>, O. KLEMENTOVÁ<sup>1,3</sup>, M. KOLÁŘ<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Olomouc;

<sup>2</sup>Ústav mikrobiologie, FN Olomouc; <sup>3</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, LF UP v Olomouci;

<sup>4</sup>Ústav mikrobiologie, LF UP v Olomouci

## SOUHRN

Doubravská L., Htoutou Sedláková M., Bogdanová K., Turek R., Klementová O., Kolář M.: **Doporučený postup k vedení antibiotické léčby komunitních a nozokomiálních bakteriálních pneumonií u pacientů s kritickým stupněm covid-19**

Bakteriální pneumonie u kriticky nemocných pacientů s covid-19 představují vážný zdravotnický problém. Kritický stupeň covid-19 zahrnuje pacienty s akutním respiračním selháním (ARDS), septickým šokem a/nebo multiorgánovým selháváním. Na základě údajů z Fakultní nemocnice Olomouc činí výskyt bakteriální komunitní (CAP) a nozokomiální pneumonie (HAP) v kohortě kriticky nemocných pacientů s covid-19 až 27 %, resp. 46 %. Tito nemocní s bakteriální CAP a HAP vykazují vyšší míru mortality (38 %, resp. 56 %) ve srovnání s pacienty s kritickým stupněm covid-19 bez bakteriální infekce (11 %). Vzhledem ke kritickému stavu pacientů jsou na místě obavy z pozdního zahájení antibiotické terapie, což by mohlo mít vážné následky, jakými jsou rozvoj/progrese sepsy a související vyšší mortalita. Na druhou stranu, zbytečná antibiotická léčba vede k nežádoucím účinkům, dysbióze, zvýšenému riziku sekundárních bakteriálních infekcí, rozvoji antimikrobní rezistence, a nakonec zvýšené mortalitě. Předložený doporučený postup poskytuje ucelený rámec strategií pro diagnostiku a léčbu bakteriálních pneumonií u pacientů s kritickým stupněm covid-19.

*Klíčová slova: covid-19, CAP, HAP, antibioterapie*

## SUMMARY

Doubravská L., Htoutou Sedláková M., Bogdanová K., Turek R., Klementová O., Kolář M.: **Guidelines for managing antibiotic therapy for bacterial community- and hospital-acquired pneumonia in patients with critical COVID-19**

Bacterial pneumonia in critically ill patients with COVID-19 poses a significant healthcare concern. The critical stage of COVID-19 encompasses patients experiencing acute respiratory failure, septic shock, and/or multiorgan failure. Data from the University Hospital Olomouc indicate that the incidence of bacterial community-acquired pneumonia (CAP) and hospital-acquired pneumonia (HAP) in critically ill patients with COVID-19 can reach 27% and 46%, respectively. These patients with bacterial CAP and HAP have higher mortality rates (38% and 56%, respectively) compared to critical COVID-19 patients without bacterial infection (11%). Given the severity of their condition, concerns regarding delayed initiation of antibiotic therapy are justified, as it could result in the development or progression of sepsis and increased mortality. On the other hand, unnecessary antibiotic treatment leads to adverse effects, dysbiosis, increased risk of secondary bacterial infections, development of antimicrobial resistance, and ultimately increased mortality. The present guidelines provide a comprehensive framework of strategies for the diagnosis and treatment of bacterial pneumonia in patients with critical COVID-19.

*Keywords: COVID-19, CAP, HAP, antibiotic therapy*

*Klin mikrobiol inf lék 2023;29(3):120–124*

**Adresa:** MUDr. Miroslava Htoutou Sedláková, Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci, Hněvotínská 3, 77900, Olomouc, e-mail: Miroslava.HtoutouSedlakova@fnol.cz

Došlo do redakce: 15. 3. 2024

Schváleno k tisku: 20. 3. 2024

## Úvod

Bakteriální pneumonie u hospitalizovaných pacientů s covid-19 může mít charakter komunitní (CAP – Community

Acquired Pneumonia) nebo nozokomiální (HAP – Hospital Acquired Pneumonia) podle časového hlediska vzniku [1–3]. Bakteriální CAP u pacientů s covid-19 je definována jako

pneumonie s bakteriální etiologií, diagnostikovaná současně s infekcí virem SARS-CoV-2 nebo do 48 hodin od příjetí do nemocnice. Bakteriální HAP u pacientů s covid-19 je definována jako pneumonie diagnostikovaná u pacientů hospitalizovaných s infekcí virem SARS-CoV-2 po 48 hodinách od příjetí do nemocnice [4].

Bakteriální CAP a HAP u pacientů s kritickým stupněm onemocnění covid-19 jsou závažným zdravotnickým problémem. Kritický stupeň covid-19 zahrnuje pacienty se syndromem akutní dechové tísně (ARDS; Acute Respiratory Distress Syndrome), tj. akutním respiračním selháním (hypoxemický index PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pod 300 mm Hg, dechová frekvence nad 30/min., bilaterální plicní infiltráty a/nebo opacities mléčného skla na rentgenovém nebo CT snímku plic), nebo septickým šokem a/nebo multiorgánovým selháváním, a/nebo akutní trombembolickou nemocí [5,6]. Závažnost ARDS je klasifikována tradičně dle berlínských kritérií [7].

Na základě údajů z Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL) činí výskyt bakteriální CAP a HAP v kohortě kriticky nemocných pacientů s covid-19 až 27 %, resp. 46 % [8]. Pacienti s kritickým stupněm covid-19, kteří vyvinou bakteriální CAP a HAP, vykazují vyšší míru mortality (38 %, resp. 56 %) ve srovnání s pacienty s covid-19 bez bakteriální infekce (11 %) [8].

Vzhledem ke kritickému stavu pacientů existují, v případě souběžně probíhající bakteriální CAP/HAP, obavy z pozdního zahájení antibiotické terapie, což by mohlo mít vážné následky, jakými jsou rozvoj či progresse sepse a související vyšší mortalita. Na druhou stranu zbytečná antibiotická léčba vede k nežádoucím účinkům, dysbióze, zvýšenému riziku infekcí s etiologickou rolí *Clostridioides difficile*, rozvoji antimikrobní rezistence, vyšším rizikům sekundárních infekcí, a nakonec zvýšené mortalitě. Antibiotická terapie musí být vedena dle zásad antibiotického stewardshipu (správná indikace iniciační antibiotické terapie, adekvátní cílená terapie s časnou deeskalací na základě určení bakteriálního původce CAP/HAP a vhodnou délkou podávání antibiotik) [9]. Nejčastější bakteriální původci CAP/HAP jsou uvedeni v tabulce 1.

Velmi důležitá je u pacientů s kritickým stupněm covid-19 včasná a správná diagnostika původců bakteriálních pneumonií. V průběhu hospitalizace by měly být klinické vzorky z horních a/nebo dolních dýchacích cest (nazofaryngeální výtěr nebo sputum u neintubovaných pacientů, endotracheální aspirát (ETA) nebo bronchaleolární laváž (BAL) u intubovaných pacientů), moč a stolice pravidelně (při příjmu a poté dvakrát týdně) vyšetřovány u všech pacientů jako „screening“ přirozené či tranzitně kolonizující mikrobiální mikroflóry [4,9]. Navíc při klinickém podezření na bakteriální CAP nebo HAP je nutné bez prodlení odebrat níže uvedené příslušné materiály k mikrobiologickému vyšetření:

a) materiál z dolních cest dýchacích (sputum, ETA, BAL, event. miniBAL, bronchoskopický aspirát či krytý „brush“) ke kultivaci a mikrosko-

- pickému vyšetření; v případě nemožnosti získat materiál z dolních cest dýchacích aspoň výtěr z nosohltanu;
- b) moč na průkaz antigenu *Legionella pneumophila* a *Streptococcus pneumoniae*;
- c) sérum ke stanovení protilátek (určení atypických patogenů – *Chlamydomphila pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae*);
- d) sťěr z dýchacích cest k PCR průkazu bakteriálních etiologických agens;
- e) krev k hemokultivaci (alespoň 2–3 páry hemokultur odebraných ve 20 min. intervalech) u pacientů s podezřením na sepsi, oběhovou nestabilitou a/nebo vysokými zánětlivými parametry, alternativou při odběru krve je tzv. single sampling strategy (SSS), kterou lze charakterizovat jako jednorázový odběr požadovaného množství krve (tj. 4–6 lahvíček) z jedné venepunkce najednou; uvedení této strategie do praxe bylo podpořeno poznatkem, že při sepsi je bakteriemie kontinuální (i když s kolísajícím množstvím bakteriálních buněk v krvi) a není významný rozdíl ve vztahu k teplotě během 24 hodin [10–12].

Diagnostika CAP je založena na komplexním posouzení výsledků klinického vyšetření, mikrobiologického vyšetření (viz výše), RTG/CT vyšetření plic a zhodnocení zánětlivých biomarkerů (PCT, CRP, IL-6). Ačkoli tradiční kritéria pneumonie nestačí k rozlišení mezi doprovodnou bakteriální pneumonií a primární covidovou pneumonií, charakteristické pro bakteriální pneumonii jsou především produkce hnisavého sputa, výraznější poslechový nález a pleurální bolest. Radiologický nález v terénu plicních změn způsobených virem SARS-CoV-2 (konsolidace a opacities mléčného skla) je obtížně hodnotitelný. Pro přítomnost bakteriální pneumonie svědčí nově vzniklý infiltrát, absces a/nebo pleurální výpotek. Některé literární zdroje naznačují, že bakteriální pneumonie u pacientů s kritickým průběhem covid-19 je doprovázena vyššími hladinami PCT, CRP a IL-6 [13–15]. Je však nutné poznamenat, že cut-off hodnoty zánětlivých markerů, stejně jako ROC křivky, se v různých studiích výrazně liší, a to i podle závažnosti klinického stavu pacientů ve studované kohortě [13–15]. Na základě údajů z FNOL svědčí pro přítomnost bakteriální CAP v kohortě pacientů

Tabulka 1  
Nejčastější bakteriální etiologická agens způsobující CAP a HAP

CAP	HAP
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i> a jiné <i>Enterobacterales</i>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Burkholderia cepacia</i> komplex
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Bordetella pertussis</i> a <i>parapertussis</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Tabulka 2  
Doporučený postup u pacientů s covid-19 v souvislosti s bakteriální CAP/HAP

**covid-19+ pacienti s kritickým průběhem infekce – postup při přijetí**

nízké riziko bakteriální CAP	antibiotickou léčbu nenasazovat	indikovat následující mikrobiologická vyšetření: - kultivační vyšetření BAL, ETA, nebo sputa, v případě nemožnosti získat materiál z dolních cest dýchacích aspoň kultivační vyšetření výtěru z nosohltanu - stanovení pneumokokového a legionelového antigenu v moči - kultivační vyšetření krve u pacientů s podezřením na sepsi, oběhovou nestabilitou a/nebo vysokými zánětlivými parametry - sérologické a PCR vyšetření na atypické patogeny
vysoké riziko bakteriální CAP	amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3–4 × 1,5 g i. v.  makrolid (klaritromycin nebo azitromycin) nasadit při pozitivním sérologickém či PCR vyšetření na atypické respirační patogeny	

**covid-19+ pacienti s kritickým průběhem infekce – postup v průběhu 2–3. dne hospitalizace**

v případě nasazené antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální CAP ukončit antibiotickou léčbu  při zhoršení klinického stavu a vzestupu zánětlivých markerů (zejména PCT a IL-6) a vysokém riziku bakteriální CAP (platí i pro 2. den hospitalizace) posoudit mikrobiologické výsledky a upravit cíleně antibiotickou léčbu	délka antibiotické léčby (obecně 5–7 dní) závisí na vývoji klinického stavu, zánětlivých markerů a mikrobiologických výsledcích  není důvod pro prodloužení aplikace antibiotik s výjimkou potvrzené etiologické role atypických bakterií ( <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ) a aplikace klaritromycinu (7–10 dní)  prodloužení antibiotické léčby zvyšuje pravděpodobnost selekce MDR bakterií a rozvoje HAP s etiologickou rolí těchto bakterií
v případě pacienta bez antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální CAP (nízké nebo klesající zánětlivé markery) nadále antibiotickou léčbu neaplikovat  při negativním mikrobiologickém vyšetření, zhoršení klinického stavu, vzestupu zánětlivých markerů a pravděpodobné bakteriální CAP nasadit amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3–4 × 1,5 g i. v.  při pozitivním mikrobiologickém vyšetření a zhoršení klinického stavu a/nebo vzestupné dynamice zánětlivých markerů aplikovat cílenou antibiotickou léčbu	

**covid-19+ pacienti s kritickým průběhem infekce – postup při rozvoji HAP**

Postupovat podle výsledků mikrobiologických vyšetření a zahájit cílenou 5–7denní antibiotickou léčbu; pro posouzení délky antibiotické léčby lze použít vývoj PCT.

s kritickým stupněm covid-19 hodnoty CRP  $\geq 100$  mg/L a/nebo PCT  $\geq 0,8$   $\mu\text{g/L}$  a/nebo IL-6  $\geq 40$  ng/L [8].

Při stanovení vysokého rizika současné bakteriální CAP je doporučeno nasadit iniciační antibiotickou terapii. Obvykle se léčba zahajuje kombinovaným aminopenicilinem nebo cefalosporinem 2. generace, případně v kombinaci s makrolidem při pozitivním sérologickém či PCR průkazu atypických patogenů. Konkrétní postup a antibiotický režim iniciační terapie je uveden v *tabulce 2*.

Druhý až třetí den od rozvoje CAP je nezbytné znovu důkladně zhodnotit celkový stav pacienta. V případě nasazení antibiotické léčby pro suspektní bakteriální CAP je třeba dodržet následující kroky:

- při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce ukončit antibiotickou léčbu;
- při zhoršení klinického stavu a vysokém riziku bakteriální infekce posoudit mikrobiologické výsledky a upravit cíleně probíhající antibioterapii.

V případě pacienta bez antibiotické léčby je doporučeno:

- při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce nadále antibiotickou léčbu neaplikovat;
- při negativním mikrobiologickém vyšetření, zhoršení klinického stavu a pravděpodobné bakteriální CAP nasadit iniciační antibiotickou terapii (kombinovaný aminopenicilin nebo cefalosporin 2. generace);
- při pozitivním mikrobiologickém vyšetření a zhoršení klinického stavu aplikovat cílenou antibioterapii.

Délka antibiotické léčby závisí na vývoji klinického stavu, zánětlivých markerů a mikrobiologických výsledcích a obvykle je doporučeno trvání po dobu 7 dní (v případě klinického zlepšení a poklesu zánětlivých markerů je možné ukončit antibioterapii již po 5 dnech) [16]. Pouze v případě potvrzené etiologické role atypických bakterií (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) je terapie delší (klaritromycin po dobu 7–10 dní, resp. azitromycin 5 dní). Je důležité si uvědomit, že prodloužování antibiotické léčby zvyšuje riziko selekce multirezistentních (MDR) bakterií a vzniku HAP vyvolané těmito patogeny. Konkrétní postup je uveden v *tabulce 2*.

Při podezření na rozvoj HAP je nutné pravidelné a důkladné klinické i mikrobiologické sledování pacienta a současně je vhodné sledovat dynamiku zánětlivých markerů.

Pro rozvoj HAP svědčí především:

- zhoršení klinického stavu;
- výraznější poslechový nálezy;
- pleurální bolest;
- nově vzniklá produkce sputa nebo změna jeho množství či barvy;
- progresivní respirační nedostatečnosti (potřeba intubace, nárůst  $\text{FiO}_2$ , navyšování PEEPu a/nebo tlakové podpory);
- horečka nově vzniklá;
- nestabilita krevního oběhu s poklesem středního arteriálního tlaku  $\leq 65$  mm Hg a/nebo vznik či zvýšení potřeby vazopresorické podpory;

- zjištění nových infiltrátů na rentgenovém nebo CT snímku plic;
- pozitivní výsledek mikrobiologického vyšetření;
- pozitivní dynamika zánětlivých biomarkerů, kdy po počátečním poklesu sérových hladin dojde k novému nárůstu.

Jak ukázala studie van Berkela et al. přítomnost bakteriální pneumonie u covid-19 je obvykle spojena s vyššími hladinami PCT [17]. Podle této studie lze přítomnost sekundární bakteriální infekce potvrdit hladinami PCT nad 1,0  $\mu\text{g/L}$ , zatímco hladiny pod 0,25  $\mu\text{g/L}$  takovou infekci účinně vylučují [17]. Pink et al. prokázali 94% negativní prediktivní hodnotu pro identifikaci sekundární bakteriální infekce u covid-19 pozitivních pacientů s hodnotami PCT pod 0,55  $\mu\text{g/L}$  [18]. Ve studii provedené ve FNOL se ukázal jako nejpřesnější biomarker pro diagnostiku HAP IL-6 s cut-off hodnotou  $\geq 65$  ng/L (nebo vzestupem o 33 ng/L). Hodnoty PCT i CRP ukázaly rovněž vzestupný trend v přítomnosti HAP [8]. Je však nutné zdůraznit, že hladinu zánětlivých parametrů u pacientů s kritickým stupněm covid-19 a současnou bakteriální pneumonií může ovlivnit několik faktorů, včetně hyperinflatorní cytokinové bouře, virulence mikrobiálních agens, imunosuprese vyvolané covid-19, podávání kortikosteroidů nebo blokátorů IL-6, jako je například tocilizumab [19]. V neposlední řadě některé zdroje poukazují na možnou souvislost mezi zvýšenými hodnotami PCT a závažným průběhem nemoci a/nebo fatálním výsledkem [20].

Iniciační antibiotická terapie bakteriální HAP by měla být volena podle „Klinického doporučeného postupu Nozokomiální pneumonie – antibiotická léčba“ a individualizována dle charakteristik pacienta (komorbidity, předchozí hospitalizace a antibiotická terapie za poslední 3 měsíce, alergická anamnéza apod.) [4]. Účinek antibioterapie je nutné zhodnotit po 48 hodinách (maximálně 72 hodinách). V případě pozitivního efektu a v souladu s mikrobiologickým vyšetřením je vhodné realizovat deeskalační terapii, tedy cílenou léčbu na základě stanovení etiologického agens a jeho citlivosti k antibakteriálním přípravkům (*tabulka 2*). Pokud po nasazení léčby není pozorován efekt, je nutné komplexně znovu zhodnotit infekční diagnózu, možná etiologická agens a terapeutický přístup. Po 5 dnech antibioterapie je možné, v případě klinicky stabilního nálezu, zvážit ukončení aplikace antibiotik, pro posouzení délky antibiotické léčby je doporučeno použít vývoj PCT [4].

Podpořeno projekty AZV NU22-B-112, MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) a Projekt Národní institut virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

## Literatura

1. Htoutou Sedláková M, Pudová V, Kolář M, a pracovní skupina. Bakteriální původci nozokomiálních pneumonií – multicentrická studie v České republice. *Klin Mikrobiol Inf Lek*. 2015;21:10–14.
2. Kolář M, Doubravská L. Problematika nozokomiálních pneumonií. *Rozhled Chir*. 2020, 99:293–298.
3. Axmann K, Doubravská L, Kolář M. Terapie covid-19 pneumonie s akutním respiračním selháním v intenzivní péči. *Klin Mikrobiol Inf Lek*. 2021, 27:135–141.



4. Kolář M, Beneš J, Kolek V, et al. Klinický doporučený postup Nozokomiální pneumonie – antibiotická léčba. Národní portál klinických doporučených postupů, 2021.
5. Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/clinical/2023.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Dostupné z <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>.
6. Covid treatment guideline. Dostupné z <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–2533.
8. Doubravská L, Htoutou Sedláková M, Fišerová K, et al. Bacterial community- and hospital-acquired pneumonia in patients with critical COVID-19 – a prospective monocentric cohort study. *Antibiotics*. 2024;13:192.
9. Kolář M. Klinická mikrobiologie a její role v současné medicíně. *Vnitř Lek*. 2023, 69:E11–E14.
10. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, et al. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A State-of-the-Art. *Front Microbiol*. 2016;12:697.
11. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: How many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007;45:3546–3548.
12. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2829–2831.
13. Tong-Minh K, van der Does Y, Engelen S, et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. *BMC Infect Dis*. 2022;22:165.
14. Liu F, Li L, Xu MD, et al. Prognostic Value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370.
15. Fabre V, Karaba S, Amoah J, et al. The role of procalcitonin results in antibiotic decision-making in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43:570–575.
16. NICE guideline (NG139). Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing 2019. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng139/chapter/Recommendations>.
17. Van Berkel M, Kox M, Frenzel T, et al. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit Care*. 2020;24:600.
18. Pink I, Raupach D, Fuge J, et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection*. 2021;49:935–943.
19. Michailides C, Paraskevas T, Karalis I, et al. Impact of bacterial infections on COVID-19 patients: Is timing important? *Antibiotics*. 2023;12:379.
20. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and Secondary Bacterial Infections in COVID-19: Association with Disease Severity and Outcomes. *Acta Clin Belg*. 2022;77:268–272.