

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

Redakční rada

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

VYDAVATEL

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

Adresa redakce:

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

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.
Mgr. Hedvíka Nevečeřalová

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

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

OBSAH

ÚVODNÍK

M. Kolář

3

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv selekčního tlaku karbapenemů na bakteriální rezistenci

M. Kolář, M. Htoutou Sedláková, H. Suchánková, V. Hanulík

4

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Farmakologické vlastnosti ertapenemu

K. Urbánek, H. Suchánková

8

RILPIVIRIN – nový nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy HIV-1

S. Snopková, K. Havlíčková, P. Polák, P. Šlesinger, P. Husa

19

KAZUISTIKA/PŮVODNÍ PRÁCE

Závažná eosinofilie u pacienta s klostridiovou kolitidou a karcinomem žaludku

M. Holub, S. Arientová, M. Kořínková, M. Reisingerová, V. Marešová

11

Imunitní trombocytopenie jako komplikace akutních infekčních onemocnění – kazuistika

D. Smíšková, Z. Blechová, L. Polanecká, J. Zítová, M. Podojilová, P. Smíšek

15

ZPRÁVA

Postgraduální vzdělávací kurz Infections in returning travellers

23

INFORMACE

Významné jubileum doc. Vilmy Marešové, CSc.

24

Obsah 18. ročníku

25

Rejstřík 18. ročníku

27

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 520,- 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).



9 771211 264000

CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

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

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

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

Editors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ing. Mgr. Tomáš Látal
Trios, spol. s r. o., Prague

Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, Ph.D.
National Institute of Public Health, Prague

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PUBLISHER

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

Editorial Office:

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

Tel.: +420 267 912 030

Fax: +420 267 915 563

E-mail: redakce@trios.cz

Web: <http://kml.trios.cz/>

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Mgr. Hedvika Nevečeřalová

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

CONTENTS

EDITORIAL

M. Kolář

3

ORIGINAL ARTICLE

Influence of carbapenem selection pressure on bacterial resistance

M. Kolář, M. Htoutou Sedláková, H. Suchánková, V. Hanulík

4

REVIEWS

Pharmacological characteristics of ertapenem

K. Urbánek, H. Suchánková

8

RILPIVIRIN – a novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

S. Snopková, K. Havlíčková, P. Polák, P. Šlesinger, P. Husa

19

CASE REPORT/ORIGINAL ARTICLE

Severe eosinophilia in a patient with clostridium colitis and gastric cancer

M. Holub, S. Arientová, M. Kořínková, M. Reisingerová, V. Marešová

11

Immune thrombocytopenia as a complication of acute infectious diseases – case reports

*D. Smíšková, Z. Blechová, L. Polanecká, J. Zítová,
M. Podojilová, P. Smíšek*

15

NEWS

23

INFORMATION

Personal announcement

24

Contents of Vol. 18

25

Index of Vol. 18

27

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

Vážení přátelé, milé kolegyně a milí kolegové,

rok 2012 s 18. ročníkem časopisu „Klinická mikrobiologie a infekční lékařství“ se stal nenávratně minulostí a nyní otevíráte stránky prvního čísla 19. ročníku. Jak je již zvykem, dovoluji mi prosím malou rekapitulaci. V roce 2012 bylo na stránkách „KMILu“ publikováno celkem 29 sdělení a je důležité, že náš časopis je nadále uznáván jako standardní recenzovaný časopis. Podle metodiky Rady pro výzkum, vývoj a inovace (odborný a poradní orgán vlády ČR) byl za rok 2012 hodnocen 13 tzv. RIV body. Za neméně významný však považuji i praktický přínos článků, které „KMIL“ přináší. V řadě případů se jedná o sdělení velmi cenných zkušeností z infekcologické a mikrobiologické praxe, mající význam pro naši diferenciálně-diagnostickou a léčebně-preventivní činnost. Tuto skutečnost je podle mého názoru vhodné zdůraznit, protože právě péče o pacienty, včetně preventivní činnosti, je naším základním posláním.

První měsíce roku 2013 byly současně obdobím, kdy bylo nutné realizovat významné změny ve vydávání našeho časopisu. Rád bych všem co nejsrdečněji poděkoval za velkou podporu, která umožnila, že „KMIL“ bude vycházet nadále, a to čtyřikrát ročně. Jsem přesvědčen, že tato změna, spolu s navýšením předplatného, které reálně kryje náklady spojené s vydáváním (420 Kč pro členy SIL, SLM nebo SEM/520 Kč pro nečleny), zabezpečí další budoucnost časopisu.

Je však nutné zdůraznit, že udržení „KMILu“ je především zásluha nás všech a ještě jednou děkuji za neocenitelnou pomoc a podporu, kterých si velmi vážím.

Milí přátelé, první číslo nového ročníku s pěti sděleními je dobrým příkladem smyslu existence časopisu „Klinická mikrobiologie a infekční lékařství“. Publikované články nejenom rozšiřují naše teoretické znalosti, ale současně přinášejí praktické zkušenosti z denní praxe. Jsem přesvědčen, že právě tato kombinace představuje duši našeho „KMILu“. Věřím, že tomu tak bude i nadále. V této souvislosti prosím o další příspěvky, které by pomohly nadále udržet dobrou pozici a úroveň časopisu.

Vážení čtenáři, milé kolegyně a milí kolegové, přeji Vám příjemné chvíle strávené nad stránkami prvního čísla 19. ročníku a věřím, že publikované informace budou přínosem pro Vaši odpovědnou práci. Zachovejte našemu časopisu svou laskavou přízeň!

Se srdečným pozdravem

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

Vliv selekčního tlaku karbapenemů na bakteriální rezistenci

M. KOLÁŘ¹, M. HTOUTOU SEDLÁKOVÁ¹, H. SUCHÁNKOVÁ², V. HANULÍK¹

¹Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a FN Olomouc

²Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

SOUHRN

Kolář M., Htoutou Sedláková M., Suchánková H., Hanulík V.: **Vliv selekčního tlaku karbapenemů na bakteriální rezistenci**

V současné době se v důsledku vysoké rezistence bakteriálních patogenů k širokospektrým penicilinům a cefalosporinům zvyšuje aplikace karbapenemů. Cílem předložené práce byla analýza vztahu spotřeby karbapenemů a rezistence vybraných gramnegativních patogenů k meropenemu. Na základě lineární regresní analýzy byla prokázána statisticky významná závislost vztahu mezi spotřebou karbapenemů a rezistencí *Pseudomonas aeruginosa*.

Klíčová slova: karbapenemy, selekční tlak, rezistence, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Kolář M., Htoutou Sedláková M., Suchánková H., Hanulík V.: **Influence of carbapenem selection pressure on bacterial resistance**

As a result of high resistance of bacterial pathogens to broad-spectrum penicillins and cephalosporins, carbapenems have been increasingly used recently. The presented study aimed at analyzing the association between carbapenem consumption and resistance of selected Gram-negative pathogens to meropenem. Using linear regression analysis, a statistically significant association was found between carbapenem consumption and resistance of *Pseudomonas aeruginosa*.

Keywords: carbapenems, selection pressure, resistance, *Pseudomonas aeruginosa*

Klin mikrobiol inf lék 2013;19(1):4–7

Adresa: prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a FN Olomouc, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, e-mail: milan.kolar@fnol.cz

Došlo do redakce: 5. 12. 2012

Přijato k tisku: 11. 1. 2013

Úvod

Současná antibiotická léčba je významně konfrontována s narůstající odolností bakteriálních patogenů. Tato skutečnost představuje významný limitující faktor v úspěšnosti nejen vlastní antibioterapie, ale celkového terapeutického přístupu, což lze doložit celou řadou studií dokladujících vyšší morbiditu a mortalitu v případech infekcí způsobených multi-rezistentními bakteriemi [1–4].

Významnou skupinu antimikrobních léčiv představují beta-laktamová antibiotika. Jsou to účinné přípravky, které jsou pro své výhodné vlastnosti, např. baktericidní účinek a minimální toxicitu, velmi často podávány. Mají široké spektrum účinku, zahrnující grampozitivní i gramnegativní bakterie. Strukturálním základem všech zástupců je čtyřčlenný beta-laktamový kruh, který podmiňuje antibakteriální účinek. Na podkladě odlišností molekulárních struktur, které jsou navázány na aktivní místo, jsou definovány čtyři základní skupiny, a to peniciliny, cefalosporiny, monobaktammy a karbapenemy. V souvislosti s jejich masivním používáním, především penicilinů a cefalosporinů, však došlo

k výraznému rozšíření bakteriálních mechanismů, podmiňujících odolnost k účinku beta-laktamových antibiotik. Nejdůležitějším mechanismem rezistence jsou širokospektré beta-laktamázy typu ESBL a AmpC. Dnes je již identifikováno přes 890 typů beta-laktamáz a přes 300 typů širokospektrých beta-laktamáz typu ESBL [5,6]. Vzhledem k masivnímu rozšíření produkce těchto enzymů u enterobakterií způsobujících infekce, především u pacientů v intenzivní péči, zvyšuje se spotřeba karbapenemů, které jsou na bakterie produkující uvedené enzymy stále dobře účinné. Bohužel v případech karbapenemů rovněž dochází ke zvyšování odolnosti bakteriálních patogenů, např. u *Pseudomonas aeruginosa*. Je však nutné zdůraznit, že tento typ rezistence se objevuje se stoupající frekvencí i u enterobakterií. Strmý růst rezistence je popisován především v Řecku, kde podíl imipenem-rezistentních kmenů *Klebsiella pneumoniae* vzrostl v období 2001–2006 z méně než 1 % na 20 % [7]. Italská pracovní skupina analyzovala data shromážděná během 40měsíčního období (1. 1. 2009–30. 4. 2012) a zjistila statisticky významný nárůst podílu izolátů *Klebsiella pneu-*

moniae rezistentních ke karbapenemům z 2 % v roce 2009 na 19 % v roce 2012 [8]. V roce 2011 dosáhla úroveň rezistence *Klebsiella pneumoniae* ke karbapenemům v Řecku již 68 % a v Itálii 27 %. Dalšími evropskými oblastmi s vyšší rezistencí tohoto species jsou Kypr (16 %), Malta (4 %) a Maďarsko (2 %). Ostatní evropské státy, včetně České republiky, si zatím udržují hodnotu rezistence pod 1 %. Stejně tak rezistence *Escherichia coli* ke karbapenemům je v celé Evropě pod 1 % [9].

Cílem předložené práce byla analýza vztahu spotřeby karbapenemů a rezistence vybraných gramnegativních patogenů k meropenemu.

Materiál a metody

V období 1. 1. 2005–31. 12. 2011 byla u nejčetnějších gramnegativních patogenů, izolovaných z klinického materiálu pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL), stanovena rezistence k meropenemu standardní diluční mikrometodou podle kritérií EUCAST [10]. Referenční kmeny *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218 a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 sloužily k protokolované kontrole kvality. Rezistence byla hodnocena na úrovni celé FNOL a dále na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM).

Spotřeba karbapenemů, získaná z databáze Ústavu farmakologie FNOL, byla vyhodnocena ve stejném období pomocí ATC/DDD systému [11]. Absolutní spotřeba karbapenemů byla vyjádřena v definovaných denních dávkách (DDD).

Relativní spotřeba antibiotik byla vyjádřena počtem definovaných denních dávek na 100 ošetrovacích dnů/lůžkodnů (DBD), vypočtených podle následujícího vzorce:

$$DBD = (DDD \times 100) / \text{počet lůžkodnů} [12].$$

Vztah mezi četností kmenů rezistentních k meropenemu a celkovou spotřebou karbapenemů byl analyzován lineární regresní analýzou pomocí Spearmanovy korelace. Statistická významnost byla stanovena pro $p < 0,05$.

Výsledky

Tabulka 1 uvádí rezistenci nejčastějších gramnegativních bakterií k meropenemu ve sledovaných epidemiologických jednotkách, včetně počtu testovaných kmenů jednotlivých species.

Z údajů je zřejmé, že rezistence sledovaných enterobakterií ke karbapenemům je na úrovni celé FNOL stále velmi nízká. Rovněž v případě klinicky významných enterobakterií, izolovaných od pacientů hospitalizovaných na KARIM, byla celkově prokázána stabilní a dobrá situace spočívající v nízké frekvenci meropenem-rezistentních izolátů (některé vyšší hodnoty rezistence ve sledovaných letech byly způsobeny chybou malých čísel). Naopak významný epidemiologický i klinický problém představuje stoupající odolnost druhu *Pseudomonas aeruginosa*, především u pacientů v intenzivní péči, kde v roce 2011 byla již u 60 % kmenů prokázána rezistence k meropenemu.

Data o spotřebě karbapenemů, imipenemu a meropenemu (další karbapenemy nebyly ve FNOL ve sledovaném období použity) jsou uvedena v tabulce 2.

Tabulka 1
Rezistence vybraných bakteriálních druhů k meropenemu ve FNOL a na KARIM v procentuálním vyjádření

FNOL	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2 983)	0 (3 032)	0 (3 411)	0 (3 573)	0 (3 872)	0 (3 825)	1 (2 791)
<i>Escherichia coli</i>	0 (5 548)	1 (5 807)	1 (4 306)	0 (4 597)	0 (5 160)	0 (5 352)	0 (4 535)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (264)	1 (287)	1 (417)	1 (453)	1 (396)	0 (505)	0 (377)
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (592)	2 (481)	2 (269)	0 (288)	0 (306)	1 (278)	0 (213)
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (1 296)	1 (1 158)	0 (1 027)	0 (1 026)	0 (1 218)	0 (1 243)	0 (973)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (1 895)	25 (1 681)	27 (2 211)	30 (2 189)	30 (2 143)	30 (1 989)	40 (1 949)
KARIM	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (350)	1 (296)	1 (413)	1 (363)	0 (348)	0 (259)	3 (298)
<i>Escherichia coli</i>	0 (116)	2 (171)	0 (182)	1 (147)	0 (217)	0 (157)	0 (186)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (12)	0 (18)	0 (33)	0 (48)	17 (12)	0 (40)	0 (45)
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (7)	0 (6)	0 (10)	0 (9)	0 (22)	20 (5)	0 (9)
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (45)	0 (50)	0 (63)	0 (58)	0 (64)	0 (53)	0 (57)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38 (249)	44 (184)	52 (296)	52 (258)	47 (233)	51 (186)	60 (238)

Vysvětlivky: FNOL – Fakultní nemocnice Olomouc; KARIM – Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FNOL. V závorce je uveden počet testovaných kmenů.

Tabulka 2
Absolutní a relativní spotřeba karbapenemů v celé FNOL a na KARIM v letech 2005–2011

FNOL		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
meropenem	DDD	2 073	1 099	1 790	2 377	4 147	4 490	3 876
	DBD	0,571	0,317	0,505	0,665	1,194	1,307	1,228
imipenem	DDD	0	147	694	1 046	690	1 150	1 341
	DBD	0	0,042	0,196	0,293	0,199	0,335	0,425
karbapenemy celkově	DDD	2 073	1 246	2 483	3 423	4 837	5 640	5 216
	DBD	0,571	0,359	0,700	0,958	1,392	1,641	1,653
KARIM		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
meropenem	DDD	430	300	280	228	500	500	560
	DBD	16,606	13,618	9,284	8,228	18,443	19,592	22,490
imipenem	DDD	0	0	113	221	65	118	179
	DBD	0	0	3,747	7,993	2,398	4,604	7,169
karbapenemy celkově	DDD	430	300	393	449	565	618	739
	DBD	16,606	13,618	13,031	16,221	20,841	24,197	29,659

Vysvětlivky: DDD – počet definovaných denních dávek (absolutní roční spotřeba); DBD – počet definovaných denních dávek na 100 ošetřovacích dnů (relativní roční spotřeba).

Z uvedených údajů o spotřebě karbapenemů vyplývá nárůst jejich aplikace ve FNOL i na KARIM. Vzhledem k této skutečnosti byla provedena lineární regresní analýza vztahu mezi spotřebou karbapenemů a rezistencí *Pseudomonas aeruginosa* pomocí Spearmanovy korelace, jejíž výsledky jsou uvedeny v tabulce 3. Na úrovni celé nemocnice byla prokázána statisticky významná závislost, která však nebyla potvrzena na KARIM. Jedním z vysvětlení může být skutečnost, že nárůst používání karbapenemů byl mnohem výraznější v celé FNOL, kde došlo k téměř trojnásobnému zvýšení jejich relativní spotřeby.

Diskuze

Karbapenemy představují v současné klinické praxi důležitá antimikrobní léčiva z důvodu jejich velmi dobré účinnosti, především u enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz typu ESBL a AmpC. Vzhledem k rostoucí četnosti produkce uvedených enzymů se neustále zvyšuje

spotřeba karbapenemů. Negativním projevem této skutečnosti je zvyšující se frekvence meropenem-rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa*. Rahal et al. dokumentují na příkladu nemocnice s vysokým výskytem ESBL-pozitivních kmenů *Klebsiella pneumoniae*, že zvýšené užívání karbapenemů způsobilo během jednoho roku 69% nárůst četnosti imipenem-rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* [13]. Na základě našich výsledků lze doložit, že na úrovni celé FNOL byla prokázána statisticky významná závislost mezi spotřebou karbapenemů a stoupajícím počtem meropenem-rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa*.

Zdánlivě jednoduché řešení současné vysoké frekvence bakteriálních patogenů rezistentních k širokospektrým penicilinům a cefalosporinům – aplikovat karbapenemy jako léky první volby u závažných bakteriálních infekcí – představuje problematický přístup. Toto tvrzení lze doložit uvedenými údaji o rezistenci častého bakteriálního původce nozokomiálních infekcí u pacientů v intenzivní péči, tedy *Pseudomonas aeruginosa*, k meropenemu. Práce nizozemského kolektivu prokázala během 13leté studie nárůst rezistence kmenů *Pseudomonas aeruginosa* k imipenemu z 6 % na 19 % a k meropenemu z 8 % na 17 % na jednotkách intenzivní péče 14 nizozemských nemocnic [14]. Lipový et al. rovněž poukazují na vzrůstající trend nejen prevalence *Pseudomonas aeruginosa*, ale i rezistence tohoto species u vážně popálených pacientů. Během desetileté studie vzrostl počet ze 146 kmenů v roce 2000 na 521 kmenů v 2009. Meropenem vykázal největší nárůst rezistence ze všech sledovaných antibiotik, v roce 2000 to bylo 18 % kmenů, v roce 2009 až 58 % [15].

V současné antibiotické politice je tedy zásadní dilema. Zvyšující se frekvence enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, kterou již nelze kontrolovat pou-

Tabulka 3
Spearmanova korelace mezi rezistencí *Pseudomonas aeruginosa* a spotřebou karbapenemů

	R	p
FNOL	0,9636	0,0183
KARIM	0,2162	0,5964

Vysvětlivky: R – koeficient spolehlivosti; p – hodnota statistické významnosti

hým selekčním tlakem cefalosporinů 3. a 4. generace a dalších antibiotik, si vynucuje aplikaci karbapenemů [16]. Na druhé straně však tento přístup vede k nárůstu četnosti meropenem-rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* a současně zvyšuje nebezpečí vzniku a šíření enterobakterií s rezistencí ke karbapenemům. Tyto kmeny již byly v České republice zaznamenány [17–19].

Je zřejmé, že je nutné udělat vše pro zachování karbapenemů jako účinných antimikrobních přípravků. Vedle důsledné kontroly aplikace karbapenemů a realizace racionální antibiotické politiky je další možností aplikace ertapenemu v případě etiologické role enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz. Lze předpokládat jeho nižší selekční tlak na vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* ke karbapenemům druhé generace (tedy imipenemu, meropenemu a eventuálně doripenemu).

Práce byla podpořena vnitřním grantem LF_2012_006.

Literatura

1. Neoral Č, Horáková M, Aujeský R, et al. Infectious complications following esophagectomy. *Sur Infect.* 2012;13:159–162.
2. Hanulík V, Uvízl R, Husičková V, Htoutou Sedláková M, Kolář M. Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči. *Klin Mikrobiol Inf Léč.* 2011;17:134–139.
3. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997;111:676–685.
4. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1987–1994.
5. Bush K, Jacoby GA. An updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:969–976.
6. Jacoby GA, Bush K. Amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant β -lactamases. 2009; available from: <http://www.lahey.org/Studies/> [cited 2013 Jan 9].
7. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, et al. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 2010;15(46):pii=19711. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19711> [cited 2013 Jan 9].
8. Sisto A, D'Ancona F, Meledandri M, et al. Carbapenem nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* from Micronet network hospitals, Italy, 2009 to 2012. *Euro Surveill.* 2012;17(33):pii=20247. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20247> [cited 2013 Jan 9].
9. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Internet]. Available from <http://www.rivm.nl/earss>. [cited 2013 Jan 9].
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
11. Anatomical therapeutic chemical (ATC) index (including defined daily doses (DDDs) for plain substances) Oslo: WHO collaboration centre for drug statistics methodology, 1996.
12. Bergman U, Christerson I, Jansson B, Wiholm BE. Auditing drug utilization by means of defined daily dose per bed-day. A methodological study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1980;17:183–187.
13. Rahal JJ, Urban C, Horn D. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA.* 1998;280:1233–1237.
14. Croughs PD, Li B, Hoogkamp-Korstanje JAA, Stobberingh E. Thirteen years of antibiotic susceptibility surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care units and urology services in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 [Epub ahead of print]. DOI 10.1007/s10096-012-1741-4.
15. Lipový B, Rihová H, Hanslianová M, et al. Prevalence and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in severely burned patients: a 10-year retrospective study. *Acta Chir Plast.* 2010;52:39–43.
16. Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, Suchánková H, Kolář M. Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klin Farmakol Farm.* 2012;26:61–66.
17. Htoutou Sedláková M, Hanulík V, Chromá M, et al. Rezistence enterobakterií ke karbapenemům. *Klin Mikrobiol Inf Léč.* 2011;17:12–18.
18. Hrabák J, Běbrová E, Nyč O, et al. Záchyt kmene *Serratia marcescens* současně produkujícího metalo- β -laktamázu (MBL), širokospektrou β -laktamázu (ESBL) a dvě β -laktamázy typu AmpC ve FN Motol. *Zprávy CEM.* 2009;18:139–141.
19. Hrabák J, Niemczykova J, Chudackova E, et al. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from a Czech patient previously hospitalized in Greece and in vivo selection of colistin resistance. *Folia Microbiol.* 2011;56:361–365.

Farmakologické vlastnosti ertapenemu

K. URBÁNEK, H. SUCHÁNKOVÁ

Ústav farmakologie, LF UP a FN Olomouc

SOUHRN

Urbánek K., Suchánková H.: **Farmakologické vlastnosti ertapenemu**

Ertapenem je širokospektré baktericidní antibiotikum ze skupiny karbapenemů. Od ostatních látek této skupiny se odlišuje především absencí účinku vůči gramnegativním nefermentujícím tyčkám a dlouhým biologickým poločasem, který umožňuje jeho podávání jednou denně. Podává se v dávce 1 gram intravenózně jednou denně. Obvykle je dobře tolerován, jeho nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem a flebitida v místě podání. Indikován je k léčbě komunitních pneumonií, intraabdominálních a gynekologických infekcí, infekcí kůže a měkkých tkání, včetně diabetické nohy.

Klíčová slova: ertapenem, karbapenemy, farmakokinetika, dávkování, nežádoucí účinky

SUMMARY

Urbánek K., Suchánková H.: **Pharmacological characteristics of ertapenem**

Ertapenem is a broad-spectrum bactericidal carbapenem antibiotic. It differs from the other substances of this group by the absence of action against Gram-negative non-fermenting bacilli and by a long elimination half-life, which allows once-daily administration. It is administered once daily in a dose of 1 gram intravenously. Ertapenem is generally well-tolerated, with the most common side effects being diarrhea and phlebitis at the injection site. It is used for the treatment of community-acquired pneumonia, intra-abdominal and gynecological infections, and skin and soft tissue infections, including diabetic foot.

Keywords: ertapenem, carbapenems, pharmacokinetics, dosage, adverse effects

Klin mikrobiol inf lék 2013;19(1):8–10

Adresa: Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a FN Olomouc, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, e-mail: urbanek@fnol.cz

Došlo do redakce: 17. 12. 2012

Přijato k tisku: 14. 1. 2013

Úvod

Karbapenemy představují jednu z významných skupin beta-laktamových antibiotik. Existují sice strukturální rozdíly mezi karbapenemy a ostatními betalaktamy (peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy), mechanismus účinku, tedy zásah do syntézy buněčné stěny, a mechanismy rezistence jsou však principiálně shodné. Pro karbapenemy je charakteristická vysoká účinnost na velmi široké spektrum bakterií, při současně velmi dobré bezpečnosti. Indikacemi většiny těchto antibiotik jsou tedy především závažné, život ohrožující nemocniční infekce [1].

V současné době je v České republice dostupný imipenem (ve fixní kombinaci s cilastatinem), meropenem a ertapenem, registrovaný je ještě doripenem. Ertapenem (přípravek Invanz®) má mezi ostatními karbapenemy zvláštní pozici. Odlišuje se jak farmakokinetickými vlastnostmi, tak antibakteriálním spektrem. Z toho pak vyplývají i jeho odlišné indikace.

Chemické vlastnosti, vztah struktury a účinku

Základní skelet molekuly ertapenemu tvoří stejně jako u dalších β -laktamových antibiotik čtyřčlenný azetidín-2-on,

na který je naanelovaný pětičlenný kruh. Důležitý je hydroxyethylový substituent na C₆, které molekulu chrání před rozkladem renálním enzymem dihydropeptidázou 1 (DHP-1). Dále je významná substituce na uhlíku C₄ methylovou skupinou, která chrání betalaktamový kruh před rozkladem bakteriálními betalaktamázi. Pro jeho farmakokinetické vlastnosti je nejdůležitější objemný substituent na postranní řetězci, který prodlužuje biologický poločas ve srovnání s ostatními karbapenemovými antibiotiky a zvyšuje vazbu na plazmatické proteiny. Postranní řetězec je v prostředí gastrointestinálního traktu ionizován, po perorálním podání se ertapenem tedy prakticky nemůže vstřebat. Dvojná vazba mezi C₂ a C₃ zvyšuje reaktivitu kruhu a tím citlivost k hydrofilním činidlům. Poslední strukturální odlišností od penicilinů a cefalosporinů je *trans* uspořádání vodíků na uhlících C₅ a C₆, které pravděpodobně také souvisí s odolností vůči betalaktamázi (obr. 1).

Mechanismus účinku

Ertapenem interaguje s enzymy (penicillin-binding proteins, PBP), které se podílejí na zesíťování jednotek peptidoglykanu v buněčné stěně bakterie. Silně se váže na podtypy

PBP-2 a PBP-3, méně na PBP-1 [2]. V důsledku inhibice těchto enzymů je narušena ochranná bariéra bakterie. Ta následně ztrácí schopnost množit se a zahyne. Účinek ertapenemu je v obvyklých koncentracích baktericidní.

Antimikrobiální spektrum

Spektrum ertapenemu je široké, odlišuje se od ostatních karbapenemů zejména absencí účinku vůči gramnegativním nefermentujícím tyčkám [1–4].

Mezi gramnegativními bakteriemi je ertapenem velmi účinný na enterobakterie, včetně kmenů produkujících širokospektré betalaktamázy. Podobně silný baktericidní účinek má ertapenem i vůči hemofilům, neisseriím a moraxelám. Naopak minimální efekt má na nefermentující tyčinky rodu *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* a *Burkholderia*. Nedostatečný účinek vůči nim ve srovnání s jinými karbapenemy je způsoben negativním nábojem ertapenemu a jeho větší molekulou, která neumožňuje jeho dostatečný průnik do periplazmatického prostoru těchto bakterií [5].

Pokud jde o grampozitivní bakterie, ertapenem působí velmi dobře na většinu stafylokoků, streptokoků a pneumokoků. Vůči pneumokokům rezistentních na penicilin je však jeho účinek omezený. Nepůsobí na stafylokoky rezistentní k oxacilinu (MRSA) a enterokoky.

Z anaerobních bakterií působí ertapenem spolehlivě baktericidně vůči většině klostridií, fusobakterií a bakteroidů. Není však účinný na laktobacily – to znamená, že při léčbě ertapenemem mohou být podávány laktobacily jako probiotika, aniž by byl snížen jejich příznivý vliv na střevní mikrobiotu [3].

Farmakokinetika

Jak bylo uvedeno výše, ertapenem se od ostatních karbapenemů odlišuje zejména svou farmakokinetikou. Vzhledem k ionizaci postranního řetězce je možné ho aplikovat pouze parenterálně, totéž platí i pro ostatní karbapenemy. Ertapenem se ale na rozdíl od ostatních silně váže na plazmatické proteiny (95 %), distribuční objem u dospělého člověka činí asi 8 litrů [6]. Dobře proniká do intersticiální tekutiny, do plic, do tkání nitrobřišních orgánů a urogenitálního traktu. Průnik přes hematoencefalickou bariéru je nízký. Prostup placentou lze očekávat, ale humánní data nejsou k dispozici. Ertapenem je secernován do mateřského mléka, případný vliv na organismus kojence je však nepravděpodobný. Potenciální rizika pro kojence spočívají pouze v možné modifikaci střevní mikrobioty [1,7].

Všechny karbapenemy včetně ertapenemu jsou metabolizovány renální dehydropeptidázou I (DHP I), přítomnou v kartáčovém lemu buněk proximálního tubulu. DHP I hydrolyzuje

otevřít betalaktamový kruh, čímž antibiotikum ztrácí svou antibakteriální aktivitu [8]. Metabolizace ertapenemu je však díky substituentu na C₆ jeho molekuly natolik pomalá, že není nutné jej kombinovat s inhibitorem DHP I.

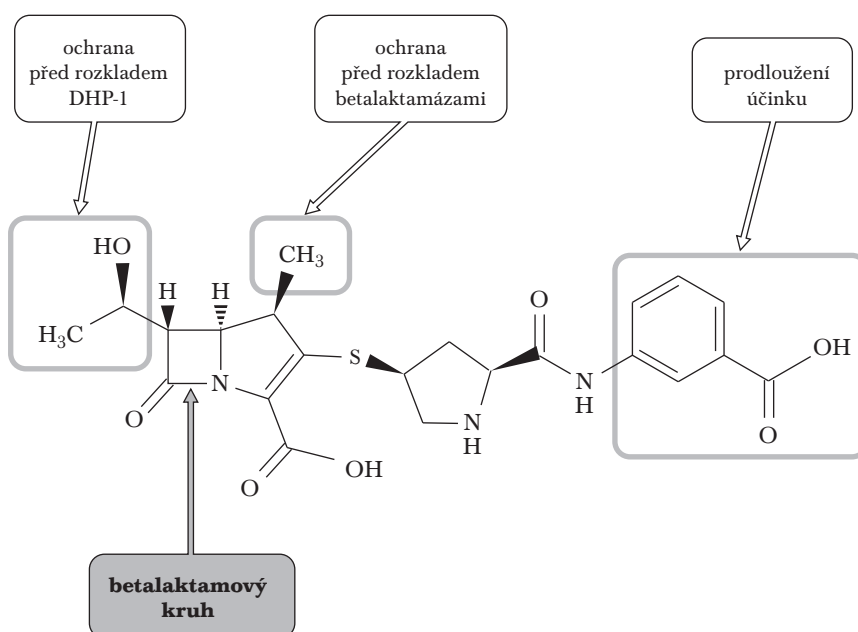
Biologický poločas eliminace ertapenemu se pohybuje kolem 3,8 hodin, umožňuje podání v jedné až dvou denních dávkách. Ostatní karbapenemová antibiotika mají biologický poločas kolem jedné hodiny, takže musí být podávána třikrát i čtyřikrát denně. Ertapenem se od ostatních karbapenemů poněkud odlišuje i způsobem eliminace. Asi 10 % podané dávky se vyloučí stolicí, přibližně 80 % močí jako původní látka a neúčinný metabolit v poměru přibližně 1 : 1, močí se tedy v nezměněné formě vyloučí asi 40 % podané dávky ertapenemu [6].

Z hlediska farmakokineticko/farmakodynamických charakteristik patří ertapenem mezi antibiotika s účinkem závislým na čase. Nejdůležitějším prediktorem mikrobiální a klinické účinnosti je pro něj čas, po který je hladina antibiotika v plazmě nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC) patogenů, které způsobily infekci ($T > MIC$). V obvyklých indikacích je třeba dosáhnout baktericidního účinku, který je dosažen při hodnotách $T > MIC$ alespoň 40 %. Vzhledem k relativně pomalé eliminaci ertapenemu není obvykle problém této hodnoty dosáhnout, u závažnějších infekcí by však teoreticky mohlo být výhodnější podávat jej dvakrát denně.

Dávkování

Ertapenem je vyráběn ve formě prášku pro přípravu koncentráту k naředění do infuze. Prášek se rozpustí v 10 ml vody na injekci nebo fyziologického roztoku. Koncentrovaný roztok se doplní do 50 ml fyziologickým roztokem. Výsledný roztok by měl být čirý, bez částic, bezbarvý až

Obr. 1
Chemický strukturální vzorec ertapenemu



světle žlutý. Připravený roztok je při teplotě 15–25 °C stabilní po dobu 6 hodin. Roztok ertapenemu je prokazatelně kompatibilní s heparinem sodným a chloridem draselným. Pro přípravu roztoku by neměly být používány glukózové nosné roztoky [4].

Standardní dávka pro dospělé a mladistvé od 13 let je 1 gram v jedné denní dávce intravenózní infuzí. U dětí ve věku 3 měsíce až 12 let v dávce 15 mg/kg každých 12 hodin, přičemž nesmí být překročena celková denní dávka 1 gram [4].

Z hlediska výše uvedených farmakokinetických vlastností je však nutné vzít v úvahu vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny, malý distribuční objem, tedy omezený průnik antibiotika do tkání, a závislost účinku na čase. U závažných infekcí bude pravděpodobně někdy vhodnější jej podávat ve dvou denních dávkách [3].

Nežádoucí účinky a lékové interakce

Nežádoucí účinky ertapenemu jsou většinou mírné, vyskytují se asi v 20 % případů. Nejčastěji je to průjem, který může vzácně přejít až v pseudomembranózní kolitidu. Karbapenemy jsou však charakteristické tím, že přes své velmi široké spektrum nezpůsobují závažné formy střevní dysmikrobie tak často jako jiná širokospektrá antibiotika. Ertapenem navíc není účinný vůči laktobacilům, které mohou během léčby být použity jako probiotika [3].

V místě podání infuze se někdy může objevit flebitida. Vzácně se mohou objevit křeče a stavy zmatenosti, ale to obvykle u starších osob nebo u pacientů s neurologickým onemocněním. Vzácně se mohou vyskytnout anafylaktické reakce. Z laboratorních hodnot je třeba si všimnout jaterních testů. Jejich zvýšení je však obvykle nezávažné a ustupuje po ukončení léčby [1,4].

Karbapenemy mohou snižovat hladinu antiepileptika valproátu pod terapeutické rozmezí a potencovat tak vznik křečí. Interakce s antiuratikem probenecidem má spíše teoretický význam, na našem trhu není v současné době dostupný žádný přípravek s touto účinnou látkou.

Indikace

Ertapenem je registrován pro terapii následujících chorob a stavů [4]:

- intraabdominálních infekcí,
- komunitních pneumonií,
- akutních gynekologických infekcí,
- infekcí kůže a měkkých tkání,
- k terapii diabetické nohy.

Ertapenem je současně registrován pro antibiotickou profylaxi při plánované kolorektální operaci. Použití ertapenemu je podmíněno tím, že o původcích infekce je známo nebo lze předpokládat, že jsou vůči němu citliví. V těhotenství lze ertapenem použít, pokud přínosy léčby převažují rizika. Úřad pro potraviny a léky (FDA) v USA zařazuje ertapenem z pohledu bezpečnosti použití u těhotných žen do kategorie B (studie na zvířatech neprokázaly rizika a u těhotných žen nebyly provedeny).

Závěr

Ertapenem je karbapenemové antibiotikum charakteristické svým dlouhým biologickým poločasem, který umožňuje dávkování pouze v jedné až dvou denních dávkách. Jeho bakteriální spektrum ho předurčuje k léčbě poněkud jiných infekcí, než je tomu u ostatních látek této skupiny. Vzhledem ke svému širokému spektru účinku, avšak s výjimkou gramnegativních nefermentujících tyčků (typických nozokomiálních patogenů), je vhodný zejména pro iniciální nebo empirickou léčbu závažných komunitních infekcí, především při předpokládané nebo zjištěné gramnegativní nebo smíšené etiologii. V ČR se nyní i v komunitě začínají častěji vyskytovat infekce vyvolané enterobakteriemi (*Klebsiella* spp., *Escherichia coli* a další) produkující širokospektré beta-laktamázy. Proti těmto bakteriím nelze použít žádné peniciliny ani cefalosporiny a při iniciální či empirické léčbě nelze zcela spoléhat ani na účinnost fluorochinolonů. Zde je tedy hlavní prostor pro jeho využití. Také možnost jeho použití u diabetické nohy, která je závažnou a obtížně léčitelnou chorobou, lze považovat za podstatný přínos. Ertapenem může být navíc s výhodou používán i při nutnosti parenterální antibiotické terapie v ambulantní péči.

Literatura

1. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67:1027–1052.
2. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:331–344.
3. Beneš J. Ertapenem a jeho postavení mezi ostatními karbapenemy. *Klin Farmakol Farm*. 2011;25(3):144–149.
4. Invanz. Product information. Dostupné na <http://www.ema.europa.eu>
5. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:538–542.
6. Majumdar AK, Musson DG, Birk KL, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3506–3511.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
8. Kropp H, Sundelof JG, Hajdu R, Kahan FM. Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22(1):62–70.

Závažná eosinofilie u pacienta s klostridiovou kolitidou a karcinomem žaludku

M. HOLUB¹, S. ARIENTOVÁ¹, M. KOŘÍNKOVÁ², M. REISINGEROVÁ², V. MAREŠOVÁ³

¹Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce,

²Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce,

³Katedra infekčních nemocí, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví a Nemocnice Na Bulovce

SOUHRN

Holub M., Arientová S., Kořínková M., Reisingerová M., Marešová V.: **Závažná eosinofilie u pacienta s klostridiovou kolitidou a karcinomem žaludku**

Kazuistika 77letého muže opakovaně hospitalizovaného s diagnózou klostridiové enterokolitidy, u kterého se v průběhu hospitalizace objevila významná eosinofilie. Procento i počet eosinofilů dosáhly maximálních hodnot (54 %, $5,4 \times 10^9/l$) v průběhu opakované léčby metronidazolem; současně bylo zjištěno významné zvýšení sérového IgE a přítomnost Charcot-Leydenových krystalů ve stolici. Jako příčina byly vyloučeny helmintózy a hemoblastózy, pracovně byla stanovena diagnóza eosinofilní gastroenterokolitidy, nejspíše indukované antibiotiky. Tomu odpovídal i pokles eosinofilů, ke kterému došlo po výměně metronidazolu za vankomycin. Při další hospitalizaci po měsíci byla zjištěna gastrektázie, pro kterou byla provedena biopsie žaludku s nálezem infiltrujícího karcinomu. V článku je diskutován diferenciálně diagnostický přístup u eosinofilie, přičemž je zdůrazněna nutnost vyloučit i málo časté příčiny tohoto stavu, jako jsou například nádorová onemocnění.

Klíčová slova: eosinofilie, hypereosinofilní syndrom, *Clostridium difficile*, gastroenteritida, karcinom žaludku

SUMMARY

Holub M., Arientová S., Kořínková M., Reisingerová M., Marešová V.: **Severe eosinophilia in a patient with clostridium colitis and gastric cancer**

A case of a 77-year-old male repeatedly hospitalized with the diagnosis of *Clostridium difficile* colitis associated with eosinophilia is presented. The percentage and number of eosinophils achieved maximal values (54 %, $5.4 \times 10^9/l$) during repeated treatment with metronidazole. Eosinophilia was accompanied by significant elevation of serum IgE and presence of Charcot-Leyden crystals in stool. Helminth infections and hemoblastosis were ruled out as the cause and a working diagnosis of eosinophilic gastroenterocolitis induced by antibiotics was established. The working diagnosis was supported by a decrease in eosinophils observed after a switch from metronidazole to vancomycin. After one month, the patient was hospitalized with gastrectasia, for which gastric biopsy was performed with a finding of infiltrating carcinoma. A differential diagnostic approach to patients with eosinophilia is discussed and the need for ruling out relatively rare causes such as tumors is stressed.

Keywords: eosinophilia, hypereosinophilic syndrome, *Clostridium difficile*, gastroenteritis, gastric cancer

Klin mikrobiol inf lék 2013;19(1):11–14

Adresa: Prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D., Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8, e-mail: michal.holub@lf1.cuni.cz

Došlo do redakce: 1. 11. 2012

Přijato k tisku: 16. 1. 2013

Úvod

Zvýšený počet eosinofilů nebo vyšší procento eosinofilů v periferní krvi je častým laboratorním nálezem v klinické praxi. Využití procentuální eosinofilie v diferenciální diagnostice je dobře známo, méně se však ví, že pro posouzení intenzity eosinofilní zánětové reakce by se měl využívat absolutní počet cirkulujících eosinofilů. V této souvislosti je dobré zmínit, že normální počet eosinofilů v periferní krvi se pohybuje od 0,5 do $0,65 \times 10^9/l$ a jako patologický se udává jejich počet vyšší než $0,7 \times 10^9/l$. Za významnou eosinofilii je považován počet eosinofilů přesahující $1,5 \times 10^9/l$

a závažnou eosinofilii pak představuje počet přesahující $5 \times 10^9/l$ [1].

Při pátrání po příčině eosinofilie se většinou vedle klinických příznaků a anamnézy pacienta vychází z pravděpodobného výskytu vyvolávajícího faktoru. Obecně je známo, že nejčastější příčinou eosinofilie globálně jsou helmintózy [2]. V našem geografickém pásmu mezi příčinami zvýšeného počtu eosinofilů převažují alergie. Eosinofilie může být také způsobena lékovou reakcí, může provázet některá plicní onemocnění a maligní choroby. Vzácně se můžeme setkat s tzv. idiopatickým hypereosinofilním syndromem, kte-

rý je charakterizován: a) zvýšeným počtem eosinofilů nad $1,5 \times 10^9/l$ přetrvávajícím po dobu 6 měsíců, b) nerozpoznanou příčinou a c) přítomností orgánového poškození [3].

Je zřejmé, že eosinofilie může provázet velmi závažná onemocnění. Z tohoto důvodu nález zvýšeného počtu eosinofilů v periferní krvi vždy vyžaduje zvýšenou pozornost, což dokumentuje naše kazuistika.

Kazuistika

Pacient ve věku 77 let byl přivezen rychlou záchrannou službou (RZS) na začátku března 2012 na Kliniku infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce pro akutní gastroenterokolitidu a následně byl přijat k hospitalizaci k rehydratační terapii.

Rodinná anamnéza pacienta byla vzhledem k onemocnění nevýznamná. Pacient byl polymorbidní, trpěl ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí, dyslipidemií, chronickou žilní insuficiencí a benigní hyperplazií prostaty. Od roku 1995 byl sledován pro diabetes mellitus 2. typu a od roku 2010 byl na terapii inzulinem. V září 2010 byla neurologem diagnostikována kinezigenní paroxysmální dystonie, v.s. sekundární při vaskulárním ischemickém postižení mozku. Při vyšetření počítačovou tomografií (CT) v roce 2010 byl zjištěn meningeom. Alergická anamnéza nemocného byla negativní.

Ve vstupním laboratorním vyšetření byla přítomna hypokalemie, leukocytóza s lehkou neutrofilii, lymfopenií a eosinofilií (14 %, absolutní počet $2,7 \times 10^9/l$). Moč včetně sedimentu byla bez patologie. Ve stolici byla kultivačně normální flóra. Stolica na detekci rotavirů, adenovirů, norovirů a astrovirů byla negativní. Pacient byl po celou dobu afebrilní, klinický stav se na symptomatické a rehydratační terapii postupně upravoval. Čtvrtý den hospitalizace došlo k progresi průjmu, pacient byl subfebrilní. Byl odebrán vzor

rek stolice na detekci toxinu a antigenu *Clostridium difficile* (CD). Ve vzorku byl nalezen jen antigen CD, toxin byl negativní. Pro zhoršování klinického stavu a zvýšený počet stolic byla nasazena terapie metronidazolem na dobu sedmi dnů. Pacient byl po osmi dnech propuštěn domů v celkově uspokojivém stavu.

Za tři dny po propuštění byl opět přivezen RZS pro recidivu průjmu, zvracení a bolesti břicha, pacient byl přijat k rehydratační terapii. Ve vstupním laboratorním vyšetření byla patrná leukocytóza, lymfopenie a eosinofilie (28 %; $4,3 \times 10^9/l$). Ve stolici opět pozitivní jen antigen CD. Byla zahájena terapie metronidazolem. Během hospitalizace došlo k výraznému zvýšení eosinofilie až na hodnoty 54 %, absolutní počet eosinofilů dosáhl $5,4 \times 10^9/l$. Vzhledem k této skutečnosti byla poslána stolice k vyšetření na parazity a odeslána krev na sérologické vyšetření tkáňových helmintóz. K vyloučení hematologického onemocnění byla provedena sternální punkce s nálezem iritace kostní dřve s výraznou eosinofilií všech vývojových stádií a jen diskretními kvalitativními odchylkami nejednoznačné etiologie. Ve stolici nebyli nalezeni parazité, sérologické vyšetření tkáňových parazitóz prokázalo pouze anamnestické titry protilátek proti larvální toxokaróze. Bylo vysloveno podezření na alergickou eosinofilní gastroenteritidu v důsledku opakované terapie metronidazolem. Podezření podporovalo zjištění vysoké sérové hladiny celkového IgE (2 440 kU/l) a nález velkého počtu Charcot-Leydenových krystalů ve stolici (viz obr. 1). Z tohoto důvodu byla provedena změna terapie na vankomycin, při které došlo ke zlepšení klinického stavu i k poklesu eosinofilie (28 %; $2,5 \times 10^9/l$). Po 18 dnech hospitalizace byl nemocný propuštěn do domácí péče a dalšího sledování v chronické ambulanci naší kliniky. Při ambulantním vyšetření v dubnu měl pacient mírné gastrointestinální obtíže, v laboratoři přetrvávalo zvýšení relativního i absolutního počtu eosinofilů (32 %; $3,1 \times 10^9/l$). Na doporučení gastroenterologů byl pacient zajištěn budesonidem

pro podezření na eosinofilní gastroenterokolitidu. Byla zvažována gastrokopie, která však byla odložena vzhledem k věku a celkovému stavu nemocného.

Po jednom měsíci od předchozí hospitalizace (květen 2012) byl pacient opět přivezen RZS na naši kliniku pro opakovanou průjmovitou stolicí. V laboratorním vyšetření při přijetí byla zjištěna hypokalemie, zvýšené hodnoty sérových amyláz a lipázy, myoglobinu a C reaktivního proteinu. V krevním obraze byl normální počet leukocytů, v diferenciálním rozpočtu byla lymfopenie, neutrofilie a již normální hodnota eosinofilů (viz tabulka 1). Na sonografickém vyšetření břicha byla popsána korová cysta na pravé ledvině, splenomegalie a možná gastritida. Bylo provedeno CT vyšetření břicha se závěrem: drobná hiátová hernie žaludku, pokročilá arterioskleróza koronárních cév, korové cysty na pravé led-

Tabulka 1
Vývoj počtu eosinofilů v periferní krvi

	Datum	Relativní počet eosinofilů (%)	Absolutní počet eosinofilů ($10^9/l$)
1. hospitalizace	6. 3. 2012	14	2,7
2. hospitalizace	17. 3. 2012	28	4,3
	20. 3. 2012	42	5,3
	22. 3. 2012	54	5,4
	27. 3. 2012	19	1,2
	2. 4. 2012	28	2,5
ambulantní kontrola	10. 4. 2012	32	3,1
3. hospitalizace	5. 5. 2012	2	0,1
	18. 5. 2012	0	0
	19. 5. 2012	0	0
	20. 5. 2012	1	0,1

vině, ascites, výrazná gastrektázie v oblasti fornixu a těla žaludku, infiltrace stěny prepylorické oblasti a pyloru s částečnou stenózou lumen s podezřením na tumorózní etiologii. Byla nalezena divertikulóza, chronická divertikulitida a hypertrofie prostaty. Vzhledem k nálezu na CT byla provedena ezofagogastroduodenoskopie s odběrem biopsie. V antru žaludku byl následně popsán na přední stěně hluboký vřed velikosti 15 mm, Forrest III., ezofagitida II. stupně a stenóza pylorobulbárního přechodu. V bioptickém vzorku byla prokázána difuzní infiltrace sliznice karcinomem. Stav byl 16. den hospitalizace komplikován hematemézou, byla zavedena nazogastrická sonda a podána antiulcerózní, anti-hemoragická, antifibrinolytická, hemostatická a hemostyptická terapie.

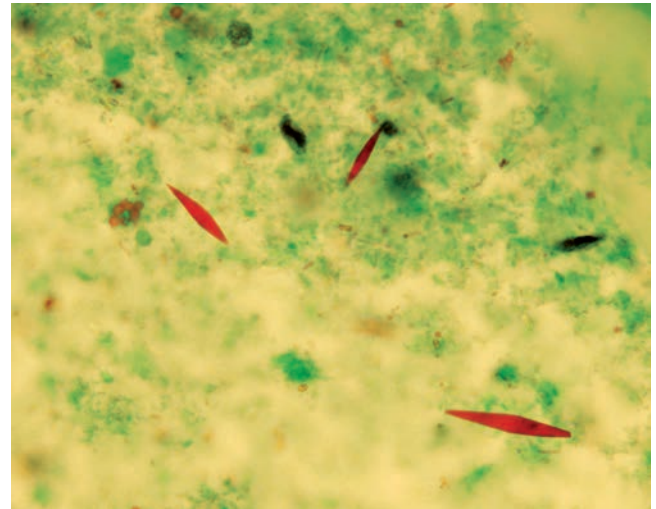
Vzhledem k diagnóze stenozující karcinomu žaludku byl domluven překlad na III. chirurgickou kliniku FN Motol. Na chirurgické klinice byl indikován další konzervativní postup a bylo zvažováno provedení gastroenteroanastomózy. Před plánovaným výkonem měl pacient opakovaně melenu, byla provedena urgentní gastrofibroskopie, kde byla popsána vředová léze v oblasti žaludku a stenóza pyloru průchodná pouze pro nasální gastroskop. Vzhledem k pokročilosti onemocnění a celkovému stavu nebyl indikován operační výkon. Pacient byl poté přeložen na interní kliniku FN Motol k endoskopickému zavedení pyloroduodenálního stentu. Výkon absolvoval bez komplikací, ale perorální příjmem se výrazněji nezlepšil. Pro prohlubující se kachexii a nedostatečný perorální příjem byla přechodně podávána parenterální výživa. Ke konci hospitalizace se postupně obnovoval perorální příjem.

Pacient byl na začátku června 2012 přeložen na lůžka následné péče FN Motol k pokračování symptomatické terapie, k pokusu o realimentaci a rehydrataci. V průběhu hospitalizace byl apatický, somnolentní a nespoupracoval. Pro nízký perorální příjem musela být opět zahájena intravenózní rehydratace se suplementací kalia. Po třinácti dnech hospitalizace byl nemocný propuštěn do domácí péče s diagnózou terminálního stadia difuzního karcinomu žaludku na paliativní terapii a na konci června 2012 zemřel.

Diskuze

Závažná eosinofilie může být nálezem, který provází lékové reakce, a to včetně alergie na antibiotika. Alergická reakce jako vysvětlení vysokého počtu eosinofilů byla u pacienta považována za pravděpodobnou, i když alergie na metronidazol je poměrně vzácná, a to i po opakované léčbě tímto antibiotikem [4]. Tento názor podporoval fakt, že po výměně antibiotik (tj. metronidazolu za vankomycin) došlo u nemocného k významnému snížení počtu i procent eosinofilů. Pro přítomnost alergické reakce na sliznicích gastrointestinálního traktu také svědčil nálezy Charcot-Leydenových krystalů ve stolici. V této souvislosti je vhodné připomenout, že Charcot-Leydenovy krystaly vznikají rozpadem eosinofilů v místě eosinofilního zánětu. Pracovní diagnózu podporovala i současně zjištěná vysoká sérová koncentrace IgE. Výsledky vyšetření, vývoj počtu i procenta eosinofilů po změně antibiotik, zlepšení celkového stavu nemocného i názor gastroenterologa byly v souladu s pracovní diagnó-

Obr. 1
Charcot-Leydenovy krystaly ve stolici v barvení
Gömöriho trichromem



zou eosinofilní gastroenteritidy indukované antibiotickou terapií. Nicméně diagnóza eosinofilní gastroenteritidy, která vychází z charakteristického histologického nálezu, má být ověřena bioptickým vyšetřením [5]. Vzhledem k tomu, že při tomto onemocnění je téměř vždy postižena sliznice žaludku, bylo zvažováno gastrokopické vyšetření s biopsií. Vyšetření mělo proběhnout po posouzení efektu měsíční léčby budenosidem, který byl nasazen ke tlumení vysoké intenzity eosinofilního zánětu ve střevě. Léčebný postup vycházel z nutnosti potlačit agresivní eosinofilní zánět, který může vést k závažnému orgánovému poškození [1].

Při vyšetřování nemocného byly vedle alergické reakce na antibiotika zvažovány infekce helminty a akutní hemoblastóza. Vyšetřovací postup u pacientů s eosinofilií by však měl být širší a měl by zahrnovat i autoimunitní choroby a maligní nádory. V souvislosti s vyšetřovacím postupem u eosinofilie se používá v anglicky psané literatuře mnemotechnická pomůcka pro zapamatování hlavních příčin zvýšeného počtu eosinofilů – CHINA: C = Connective tissue (pojivová tkáň), H = Helminthic infection (helmintóza), I = Idiopathic hypereosinophilic syndrome (idiopatický hypereosinofilní syndrom), N = Neoplasia (nádor), A = Allergy (alergie) [6]. Tato pomůcka jasně ukazuje, že je nutné zvažovat jako příčinu eosinofilie i maligní onemocnění. Jako důležité příklady je vhodné zmínit akutní lymfatickou leukémii, akutní myeloidní leukémii s eosinofilií, chronickou eosinofilní leukémii, myelodysplastický syndrom, mastocytózu, Hodgkinův lymfom a periferní T lymfom. Eosinofilie může provázet i solidní tumory. Jde především o nediferencované velkobuněčné nádory plic, skvamózní karcinomy plic, vagíny, penisu, kůže a nazofaryngu, adenokarcinomy žaludku, tlustého střeva a uteru i karcinomy močového měchýře [1,2].

Tvorba eosinofilů je regulována především pomocí faktorů stimulujících kolonie granulocytů a monocytů (GM-CSF), interleukinu 3 (IL-3) a IL-5. Cytokiny IL-3 a IL-5 jsou pro-

dukovány pomocnými CD4+ T lymfocyty (Th lymfocyty), které jsou označovány jako Th2 lymfocyty. Eosinofilie tedy může být reakcí na abnormální T buněčnou odpověď, ke které dochází především při alergické reakci a autoimunitních chorobách [7]. Nicméně klonální proliferace Th2 lymfocytů může také být stimulována při maligních chorobách. Významný posun k Th2 odpovědi byl například zjištěn v bi-optických vzorcích od pacientů s karcinomem žaludku [8]. Tomuto patofyziologickému mechanismu pak zřejmě vedle závažné eosinofilie odpovídala i značná elevace sérového IgE zjištěná u našeho pacienta. Velmi podobné nálezy byly rovněž pozorovány u případu závažné eosinofilie, která byla důležitým příznakem periferního T lymfomu, i v případě kazuistiky karcinomu žaludku se současně probíhající eosinofilní gastritidou [6,9]. Nakonec i vymizení eosinofilie při terapii lokálně působícími kortikoidy v našem případě uvedený patofyziologický mechanismus také podporuje.

Závěr

Dokumentovaný případ dokládá, že při pátrání po příčině eosinofilie je vhodné rozšířit běžně používaný diferenciálně diagnostický přístup. Tento by neměl zahrnovat pouze helmintózy, alergie a případně lékové reakce, ale také autoimunitní choroby a maligní onemocnění.

Poděkování

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze PRVOUK/P24/LF1/3. Autoři děkují RNDr. Evě Nohýnkové, Ph.D., (Oddělení tropické medicíny) za poskytnutí snímku Charcot-Leydenových krystalů a MUDr. Tomáši Haruštiakovi (III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol) za doplňující informace o hospitalizaci mimo naše zařízení.

Literatura

1. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):39–44.
2. Nutman TB. Evaluation and Differential Diagnosis of Marked, Persistent Eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):529–549.
3. Sheikh J, Weller PF. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):333–355.
4. García-Rubio I, Martínez-Cóccera C, Santos Magadán S, Rodríguez-Jiménez B, Vázquez-Cortés S. Hypersensitivity reactions to metronidazole. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34(2):70–72.
5. Lucendo AJ, Arias A. Eosinophilic gastroenteritis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(5):591–601.
6. Tomanová D, Vašků V, Fejt J. Hypereosinofilie a její kožní manifestace – příznak vedoucí k diagnóze periferního T-lymfomu. *Čes Dermatovenerol.* 2012;2(2):110–114.
7. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):357–375.
8. Ren Z, Pang G, Clancy R, et al. Shift of the gastric T-cell response in gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(2):142–148.
9. Otowa Y, Mitsutsuji M, Urade T, et al. Eosinophilic gastroenteritis associated with multiple gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(6):727–730.

Imunitní trombocytopenie jako komplikace akutních infekčních onemocnění – kazuistiky

D. SMÍŠKOVÁ¹, Z. BLECHOVÁ¹, L. POLANECKÁ², J. ZÍTOVÁ³, M. PODOJILOVÁ⁴, P. SMÍŠEK⁵

¹Infekční klinika, 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha,

²Pediatrická klinika, IPVZ, 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha,

³Infekční oddělení, FN Motol, ⁴Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha,

⁵Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol

SOUHRN

Smišková D., Blechová Z., Polanecká L., Zítová J., Podojilová M., Smíšek P.: **Imunitní trombocytopenie jako komplikace akutních infekčních onemocnění – kazuistiky**

Imunitní trombocytopenie (dříve imunitní trombocytopenická purpura, ITP) je získané, autoimunitně podmíněné onemocnění. Podstatou je tvorba protilátek proti povrchovým glykoproteinům trombocytů. ITP se může rozvinout v kontextu s jiným onemocněním (sekundární ITP), včetně chronických a akutních infekcí (HIV, *H. pylori*, HCV, HBV, CMV, EBV, VZV, Parvovirus B19, virus zarděnek a další). Kazuistiky prezentují případy dvou dětí a jednoho dospělého pacienta, u kterých ITP komplikovala infekci virem varicella-zoster, EBV a virovou hepatitidu A. Iničiálním lékem jsou obvykle kortikosteroidy, je však diskutabilní, zda jsou nejlepší volbou v případech ITP při akutním virovém infektu. Zejména u dětí jsou preferovány spíše intravenózní imunoglobuliny, u kterých se předpokládá méně výrazná suprese zánětlivé imunitní odpovědi, nutné pro eliminaci infekčního agens. Prezentovaní pacienti byli ve dvou případech léčeni intravenózními imunoglobuliny s velmi dobrou odpovědí a jednou kortikosteroidy s dobrým, ale o něco pomalejším efektem.

Klíčová slova: imunitní trombocytopenie, varicella, intravenózní imunoglobuliny, kortikosteroidy

SUMMARY

Smišková D., Blechová Z., Polanecká L., Zítová J., Podojilová M., Smíšek P.: **Immune thrombocytopenia as a complication of acute infectious diseases – case reports**

Immune thrombocytopenia (immune thrombocytopenic purpura, ITP) is an acquired autoimmune disease, mediated by antibodies against platelet glycoproteins. ITP can develop in the context of other disorders (secondary ITP), including acute and chronic infections (HIV, *H. pylori*, HCV, HBV, CMV, EBV, VZV, parvovirus B19, rubella, etc.). The case reports present two children and one adult with ITP complicating VZV, EBV and HAV infections. Corticosteroids are usually initial drugs, but they are controversial in case of ITP during acute infections. Intravenous immunoglobulins are preferred, especially in children, because of their smaller suppression of inflammatory response. Two of the patients were successfully treated with intravenous immunoglobulins. In the remaining patient, corticosteroid therapy had good but delayed effects as compared to immunoglobulins.

Keywords: immune thrombocytopenia, varicella, intravenous immunoglobulins, corticosteroids

Klin mikrobiol inf lék 2013;19(1):15–18

Adresa: MUDr. Dita Smíšková, 1. infekční klinika, 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8, e-mail: dita.smiskova@seznam.cz

Došlo do redakce: 4. 9. 2012

Přijato k tisku: 19. 12. 2012

Úvod

Imunitní trombocytopenická purpura, dle nové terminologie imunitní trombocytopenie (ITP), je časté získané krvácivé onemocnění dětských i dospělých pacientů. Roční incidence je kolem 10 případů/100 000 obyvatel, vrchol výskytu pak mezi 2.–5. rokem a 15.–40. rokem života [1]. Dle etiopatogeneze se dělí na dvě formy. U primární ITP u pacienta nebývá přítomno jiné onemocnění, které by mohlo být induktorem imunopatologického procesu, sekundární ITP se

objevuje v souvislosti s autoimunitními a lymfoproliferativními chorobami, ale také s chronicky nebo akutně probíhajícími infekcemi.

Podstatou onemocnění je tvorba protilátek proti destičkovým povrchovým glykoproteinům. Tyto autoprotilátky opsonizují trombocyty, které jsou poté destruovány tkáňovými makrofágy a cytotoxickými T lymfocyty v retikuloendotelovém systému, především ve slezině a v játrech [2]. Dle posledních poznatků trombocytopenii prohlubuje i snížená

produkce destiček v kostní dřeni, způsobená relativním nedostatkem endogenního trombopoetinu a destrukcí trombocytárních prekursorů autoprotilátkami přímo v kostní dřeni [2,3]. Autoimunitní příčina onemocnění je známá již od roku 1951, nicméně dosud není zcela jasné, co je iniciálním stimulem vedoucím k tvorbě protilátek [1]. V případě infekčních onemocnění se předpokládá zkřížená imunitní reakce proteinových antigenů infekčních agens s povrchovými antigeny destiček.

Pro klinický obraz onemocnění jsou typické kožní a slizniční krvácivé projevy, jejich intenzita závisí na tíži trombocytopenie. Při hodnotách trombocytů vyšších než $20 \times 10^9/l$ je průběh většinou asymptomatický, u nižších hodnot dochází ke krvácení do kůže a sliznic, epistaxi, krvácení do gastrointestinálního nebo urogenitálního traktu [1]. Fatální komplikací může být krvácení do CNS. Typickým laboratorním nálezem je izolovaná trombocytopenie, zpočátku s normálními hodnotami ostatních krevních elementů, při výraznějších krvácivých projevech s pokle-

sem počtu erytrocytů. Léčba je obvykle zahajována u pacientů s krvácivými projevy nebo s hodnotami trombocytů pod $30 \times 10^9/l$.

Formou krátkých kazuistik jsou prezentovány 3 případy ITP, dvou dětí a jednoho dospělého pacienta. Onemocnění se u nich rozvinulo v souvislosti s infekcí VZV, EBV a HAV.

Kazuistika 1

U 3,5leté doposud zdravé holčičky probíhalo onemocnění varicelou první tři dny zcela bez komplikací. Čtvrtý den se začaly tvořit hematomy na dolních končetinách a hlavě, měla 1x epistaxi. V laboratorních výsledcích dominovala výrazná trombocytopenie ($4 \times 10^9/l$), bez významných změn ve zbývajících krevních řadách. Stav byl hodnocen jako ITP a byla zahájena terapie intravenózními imunoglobuliny v dávce 1 g/kg. Pro nedostatečnou laboratorní i klinickou odezvu byla stejná dávka opakována o dva dny později, již s dobrým efektem (viz graf 1). Průběh byl komplikován vý-

raznou epistaxí s poklesem hodnot hemoglobinu (nejnižší hodnota 73,0 g/l 4. den hospitalizace), po odeznění epistaxe se červený krevní obraz zlepšoval bez nutnosti podání krevních derivátů. Dívka je v současné době dispenzarizována v ambulanci dětské hematologie, hodnoty trombocytů jsou v normě.

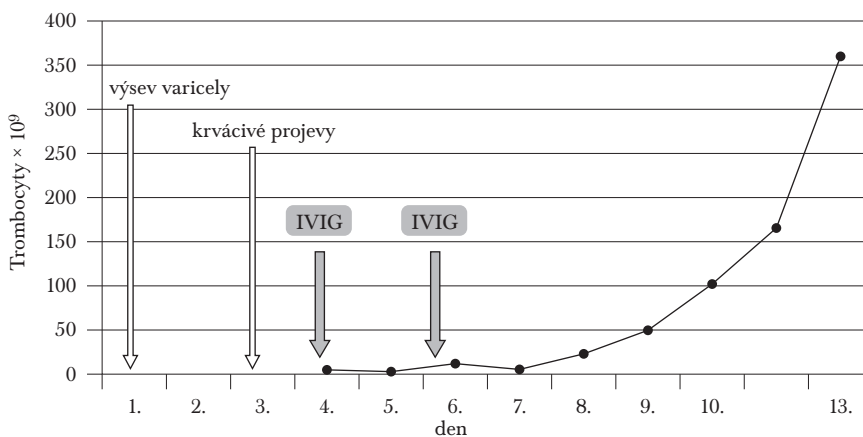
Kazuistika 2

Doposud zdravá pětiletá dívka byla vyšetřena pro zvýšenou tvorbu hematomů na končetinách, trvajících dle matky pět dní. Na základě klinického a laboratorního vyšetření byla diagnostikována ITP (trombocytů $7 \times 10^9/l$), týž den se objevil výsev varicely. Pacientka byla jednorázově léčena intravenózními imunoglobuliny s dobrou klinickou i laboratorní odezvou, varicela probíhala nekomplikovaně (viz graf 2). U pacientky byla zároveň sérologicky prokázána akutně probíhající primoinfekce EBV, klinicky asymptomatická. Vzhledem k tomu, že krvácivé projevy o několik dní předcházely výsevu varicely, je diskutabilní, zda byl primárním podnětem pro rozvoj hematologické komplikace virus varicely, EBV nebo koincidence obou. Dívka je ambulantně sledována, hodnoty trombocytů jsou v normě.

Kazuistika 3

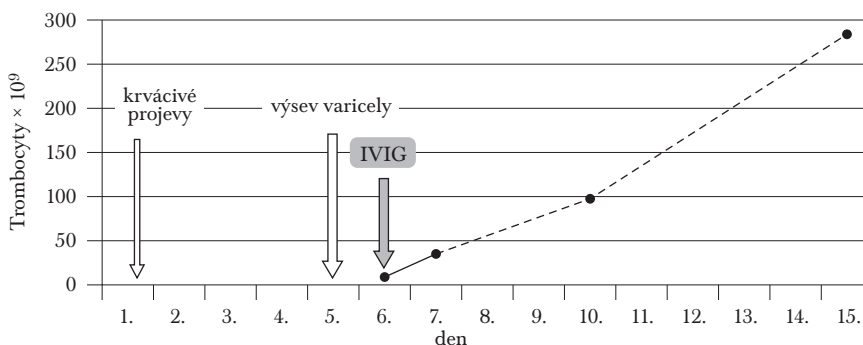
43letý muž, hypertonik, bez jiných onemocnění v osobní anamnéze, byl přijat na infekční oddělení pro dyspepsie, febrilie, ikterus, krvácení z dásní a tmavou moč. V laboratorních výsledcích byla patrná výrazná hepato-

Graf 1
Počet trombocytů v korelaci s klinickými projevy a podanými preparáty – kazuistika 1



Vysvětlivky: IVIG – intravenózní imunoglobuliny

Graf 2
Počet trombocytů v korelaci s klinickými projevy a podanými preparáty – kazuistika 2



Vysvětlivky: IVIG – intravenózní imunoglobuliny

celulární léze, sérologicky následně potvrzena akutní virová hepatitida A. V krevním obraze dominovala výrazná trombocytopenie ($4 \times 10^9/l$). Cytologické vyšetření punktátu kostní dřeně bylo bez atypických buněk, bez známek útlumu krvetvorby, v souladu s diagnózou ITP. Pacient měl epistaxi, krvácení do sliznic ústní dutiny, četné petechie na končetinách, trombocytopenie progredovala (viz graf 3). Opakovaně byly podány substitute trombocytů, s nulovým laboratorním a klinickým efektem a zahájena kortikoterapie (bolusy methylprednisolonu 500 mg/den, po 3 dnech prednison 2 mg/kg p.o.). Při této léčbě počet trombocytů pozvolna narůstal, po dvou týdnech byl pacient propuštěn domů s doporučením postupně snižovat dávky kortikoidů. Na plánované kontroly se nedostavil.

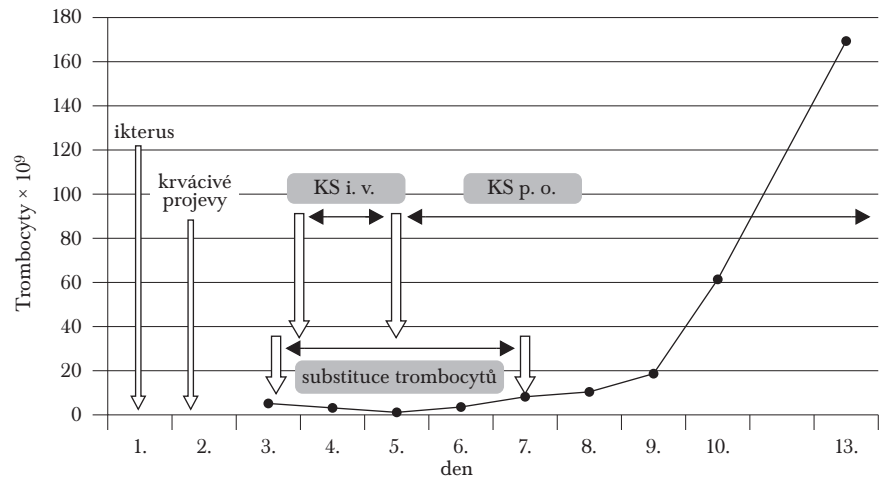
Diskuze a literární data

Imunitní trombocytopenie je vzácnou komplikací akutních a chronických infekčních onemocnění. Nejčastěji bývá spojována s infekcí HIV, *H. pylori*, HCV, HBV, CMV, EBV, parvovirem B19, varicelou, zarděnkami [2,4–6]. U dětí častěji předchází rozvoji ITP akutní infekce, v našem případě se jednalo o varicelu a EBV infekci. U dospělých pacientů je ITP častěji spojována s chronickými infekcemi, např. HIV, HCV, *H. pylori*. Námí prezentovaný případ ITP při akutní VHA je v literárních zdrojích poměrně raritní [7,8]. Objevují se však i případy ITP indukované dalšími infekčními agens, například *M. pneumoniae* nebo virem influenzy A [4,9]. V podstatě se jedná o skupinu virů a bakterií s určitým „imunopatologickým potenciálem“, které dokáží v koincidenci s individuálními dispozicemi pacienta indukovat rozvoj abnormální imunitní odpovědi. Infektolog se s řadou z nich častěji setkává v patogenezi jiných imunopatologických onemocnění – například u syndromu Guillain-Barré. Imunitní trombocytopenie je popisována také po podání některých očkovacích látek, nejčastěji po vakcinaci proti spalničkám, zarděnkám a parotitidě, rizikovými složkami jsou pravděpodobně očkovací látky proti spalničkám a zarděnkám [10]. Incidence je u této vakcíny 1/25 000–40 000 podaných očkovacích dávek [2,11]. Rozsáhlá studie, probíhající v USA v letech 2000–2009 a zahrnující 1,8 miliónu dětí, potvrdila vyšší riziko ITP po této vakcíně, ITP se v ojedinělých případech objevila i u starších dětí po očkování proti hepatitidě A, varicele a vakcíně tetanus-difterie-acelulární pertuse. Průběh onemocnění byl vesměs mírný, bez vážných následků [10]. V SPC je trombocytopenická purpura uváděna mezi velmi vzácnými nežádoucími účinky (< 1/10 000 dávek) také u hexavakcíny, přechodné trombocytopenie jsou se stejnou nízkou incidencí popisovány i po očkování proti chřipce a klíšťové encefalitidě.

Léčba ITP je obvykle zahajována, jsou-li přítomny krvácivé projevy, které ne vždy korelují s počtem trombocytů,

Graf 3

Počet trombocytů v korelaci s klinickými projevy a podanými preparáty – kazuistika 3



Vysvětlivky: KS – kortikosteroidy

nebo klesnou-li hodnoty trombocytů pod $30 \times 10^9/l$. Většinou probíhá na hematologických pracovištích, ovšem je-li vyvolatelem ITP akutní infekční onemocnění, je často nutné léčbu zahájit na infekčním lůžku s možností izolace pacienta. Cílem léčby není normalizace hodnot trombocytů, ale dosažení takové hladiny, při které je nízké riziko krvácivých komplikací. U všech našich pacientů byly krvácivé projevy a velmi nízké hodnoty trombocytů (pod $10 \times 10^9/l$) indikací k hospitalizaci a zahájení terapie. Iničiálním lékem jsou obvykle kortikosteroidy, intravenózní imunoglobuliny jsou doporučovány pro těžší případy se závažnějšími krvácivými projevy, kdy je nutno dosáhnout rychlého vzestupu počtu trombocytů [3]. Kortikosteroidy inhibují tvorbu prozáněťových cytokinů a tlumí i produkci autoprotilátěk, snižují destrukci opsonizovaných trombocytů v retikuloendotelovém systému [1]. Je však diskutabilní, zda jsou nejlepší volbou v případech ITP při akutním infekčním onemocnění, zejména pro svoje silně protizánětlivé účinky. Inhibice produkce prozáněťových cytokinů může vést k protražovanému nebo závažnějšímu průběhu akutních infekcí (např. varicela, EBV infekce). Z tohoto důvodu se pro léčbu ITP při akutním infektu zdají být výhodnější intravenózní imunoglobuliny. Nejvýznamnějším mechanismem jejich působení je kompetitivní inhibice receptorů pro Fc fragment IgG na buňkách imunitního systému, což omezuje fagocytózu trombocytů opsonizovaných autoprotilátkami a inhibuje tvorbu dalších autoprotilátěk aktivovanými B lymfocyty [12]. Nevýhodou je riziko alergické reakce a vyšší cena. K nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, horečka, nauzea, výjimečně rozvoj aseptické meningitidy. Podání separovaných trombocytů je indikováno pouze v případě život ohrožujícího krvácení [3]. U obou našich dětských pacientek byla patrná dobrá odpověď na podání intravenózních imunoglobulinů, krvácivé projevy nebylo třeba řešit podáním krevních derivátů. Naopak opakované podání trombocytárního koncentrátu u dospělého pacienta nemělo prakticky žádný efekt, destičky jsou v těchto případech rychle destruovány přítomnými protilátkami. Po podání kor-

tikosteroidů došlo k nárůstu počtu trombocytů, nicméně nástup účinku byl pomalejší, než u imunoglobulinů.

Závěr

ITP může komplikovat jak chronická, tak akutní infekční onemocnění. Zatímco u chronických infekcí a dospělých pacientů jsou lékem volby pro léčbu ITP kortikosteroidy, u dětí a akutních infekcí jsou obvykle preferovány intravenózní imunoglobuliny. Odpověď na ně je rychlejší a předpokládá se méně výrazná suprese zánětlivé odpovědi, nutné pro potlačení akutního infektu. U obou našich dětských pacientek byla tato léčba úspěšná, onemocnění u nich nemá chronický průběh.

Literatura

- Hluší A, Indrák K. Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých. *Postgraduální medicína*. 2010;12(6):667–675.
- Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009;46 (1 Suppl 2):p S2–14.
- Kühne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions. *Vox Sanguinis*. 2012; p. no-no.
- Aviner S, et al. Mycoplasma pneumoniae Infection: A Possible Trigger for Immune Thrombocytopenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2011;27(1):46–50.
- Amir A, Gilad O, Yacobovich J, Scheuerman O, Tamary H, Garty BZ. Post-varicella thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr*. 2010; 99(9):1385–1388.
- DiMaggio D, Anderson A, Busse JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol*. 2009;146(1):104–112.
- Tanir G, et al. Immune thrombocytopenic purpura as sole manifestation in a case of acute hepatitis A. *Turk J Gastroenterol*. 2005;16(4):217–219.
- Cohen O, et al. Thrombocytopenic purpura as a manifestation of acute hepatitis A. *J Clin Gastroenterol*. 1993;17(2):166–167.
- Lee CY, et al. Acute immune thrombocytopenic purpura in an adolescent with 2009 novel H1N1 influenza A virus infection. *J Chin Med Assoc*. 2011;74(9): 425–427.
- O'Leary ST, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics*. 2012;129(2):248–255.
- Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(1):107–111.
- Krejsek J, Kopecký O. Modulační systém. *Klinická imunologie*, ed. J. Krejsek, Kopecký, O. 2004, Nucleus HK: Hradec Králové. 804–818.

RILPIVIRIN – nový nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy HIV-1

S. SNOPOKOVÁ, K. HAVLÍČKOVÁ, P. POLÁK, P. ŠLESINGER, P. HUSA

Klinika infekčních chorob, Lékařská fakulta MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

SOUHRN

Snopková S., Havlíčková K., Polák P., Šlesinger P., Husa P.: **RILPIVIRIN – nový nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy HIV-1**

Článek shrnuje základní poznatky o farmakokinetickém profilu, metabolismu a lékových interakcích rilpivirinu, nejnovějšího perorálního nenukleosidového inhibitoru reverzní transkriptázy 2. generace, který je určen pro dosud neléčené pacienty s HIV-1 infekcí. Faktor, který dominantně určuje vysokou rezistenční bariéru RPV, je jeho konformační flexibilita a adaptabilita, což je unikátní vlastnost diarylpyrimidinových inhibitorů (DAPY inhibitory – NNRTI 2. generace). Jsou analyzovány multicentrické studie ECHO a THRIVE, které prokázaly non-inferioritu RPV k EFV, jeho příznivý bezpečnostní profil a signifikantně méně nežádoucích účinků. Závěrem jsou zmíněna aktuální terapeutická doporučení pro léčbu onemocnění HIV/AIDS a místo rilpivirinu v současných terapeutických režimech.

Klíčová slova: rilpivirin, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, diarylpyrimidinové inhibitory, HIV, antiretrovirální terapie

SUMMARY

Snopková S., Havlíčková K., Polák P., Šlesinger P., Husa P.: **RILPIVIRINE – a novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor**

The article summarizes the basic facts about the pharmacokinetic profile, metabolism and drug interactions of rilpivirine (RPV). This is the latest orally administered second-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) for antiretroviral-naive patients with HIV-1 infection. Conformational flexibility and adaptability are the factors that dominantly determine the high resistance barrier of RPV and are the unique features of diarylpyrimidine inhibitors (DAPY inhibitors – 2nd-generation NNRTIs). Multicentre studies ECHO and THRIVE are also reviewed. Current guidelines for the treatment of HIV/AIDS are mentioned as well as the role of RPV in current therapeutic regimens.

Keywords: Rilpivirine, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, diarylpyrimidine inhibitors, HIV, antiretroviral therapy

Klin mikrobiol inf lék 2013;19(1):19–22

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

Došlo do redakce: 7. 8. 2012

Přijato k tisku: 21. 11. 2012

Úvod

Americká státní instituce Department of Health and Human Services (DHHS) aktuálně schvaluje pro kombinovanou antiretrovirovou léčbu onemocnění virem lidského imunodeficitu (HIV – human immunodeficiency virus) více než 20 léčiv s antiretrovirovým (AR) účinkem ze skupin nukleosidových/nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI – nukleoside/nukleotide reverse transcriptase inhibitor), nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), inhibitorů proteázy (PI – protease inhibitor), inhibitorů fúze (FI – fusion inhibitor), CCR5 antagonistů a inhibitorů integrázy (II – integrase inhibitor), které se vyzna-

čují různými mechanismy účinku. Skupinu NNRTI reprezentují léčiva delavirdin (DLV), nevirapin (NVP), efavirenz (EFV), etravirin (ETV) a rilpivirin (RPV) [1].

Pro NNRTI 1. generace je typická poměrně nízká bariéra pro vznik rezistence, která vzniká již při jedné mutaci, a zkřížená rezistence mezi jednotlivými léčivy. Jeden z nejstarších NNRTI delavirdin má ve srovnání s jinými AR léčivy relativně malou antivirovou aktivitu a není doporučen jako součást iniciálních režimů [1,2]. Nevirapin je zejména u žen a u pacientů s vyšším počtem CD4+ lymfocytů spojen s hypersenzitivní kožní reakcí a s hepatotoxicitou. Limitujícím faktorem pro efavirenz jsou kromě hypersenzitivní kožní reakce nežádoucí projevy z oblasti CNS.

Nicméně i v dlouhodobých 7letých studiích vykazuje EFV velmi dobré vlastnosti z hlediska virové suprese [1].

NNRTI 2. generace mají specifický rezistenční a toleranční profil, který je příslibem, že se tato léčiva stanou běžně používanou součástí základních léčebných režimů. Etravirin je aktivní proti virovým kmenům s rezistencí k DLV, EFV a NVP a je určen pro léčbu již léčených pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání při terapii NNRTI 1. generace [3]. RPV (TMC278) je nejnovější perorální NNRTI pro léčbu dosud neléčených pacientů s HIV-1 infekcí starších 18 let v kombinaci s dalšími AR léčivy [4]. V současné době nejsou k dispozici relevantní výsledky studií u dříve již léčených pacientů jinými AR režimy [5]. RPV má podobnou aktivitu k NNRTI-rezistentním izolátům jako ETV. V 90 % rezistence k RPV vede ke zkřížené rezistenci k ETV [6]. EFV a NVP-rezistentní izoláty vykazují citlivost k RPV v 62 % [5].

Farmakodynamické vlastnosti

Na základě studií *in vitro* bylo zjištěno, že RPV je aktivní proti divokým kmenům HIV-1, proti izolátům rozsáhlé skupiny M (subtyp A, B, C, D, F, G a H) a méně aktivní proti izolátům skupiny O. *In vitro* má zachovanou aktivitu v kombinaci s některými jinými NNRTI, NRTI, PI, enfuvirtidem, maravirolem a raltegravirem [4]. Je aktivní proti mnoha HIV-1 rezistentním kmenům také v přítomnosti mutace K103N, což je vysoce prevalující mutace při léčbě EFV a jinými NNRTI. Je aktivní při mutacích v pozici 100, 103, 106, 138, 179, 188, 190, 221, 230 a 236 [4,5].

RPV je k dispozici ve formě soli hydrochloridu. Inhibuje HIV-1 reverzní transkriptázu (RT) nekompetitivní vazbou poblíž aktivního místa enzymu, kde probíhá katalýza virové RNA na DNA. Nekompetitivní inhibicí RT rilpivirinem se snižuje rychlost této katalýzy [2].

RPV je diarylpyrimidinový NNRTI. Diarylpyrimidiny (DAPY) jsou molekuly podobné pyrimidinovým nukleotidům v DNA, které mají unikátní antivirovou účinnost, vysokou specifitu a nízkou cytotoxicitu.

Nejsilnější stránkou derivátů diarylpyrimidinu (DAPY inhibitorů) je zejména jejich konformační flexibilita a adaptabilita. DAPY inhibitory se mohou vázat na RT v různých prostorových konformacích. Tato jejich schopnost umožňuje změny pozice a změny orientace strategicky důležitých chemických vazeb. Torzní pružnost usnadňuje DAPY inhibitorům vytvářet různé změny pozice a změny orientace v hydrofobní kapse RT [7,8]. Tyto změny následně vedou ke změnám konformace RT, čímž RT ztrácí svoji účinnost a dochází k inhibici katalýzy virové RNA na DNA a rychlost replikace HIV-1 se snižuje [9].

Při vzniku rezistence dochází u RT k různým prostorovým (konformačním) změnám a DAPY inhibitory (NNRTI 2. generace – ETV a RTV) jsou díky své flexibilitě schopny se na tyto změny adaptovat či se jim prostorově přizpůsobit při zachování plné aktivity. Tato vlastnost je považována za faktor, který významně přispívá a dominantní měrou určuje jejich vysokou rezistenční bariéru [10].

NNRTI 2. generace jsou účinné proti divokému typu HIV-1 i proti řadě mutovaných kmenů, které jsou rezistentní na NNRTI 1. generace. Velkým pozitivem těchto léčiv je

také skutečnost, že neinhibují humánní buněčnou DNA-polymerázu α , β , ani γ . Inhibice těchto enzymů a mutace DNA je spojena hlavně s mitochondriální toxicitou následkem nežádoucího účinku NRTI [4].

Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je RPV rychle absorbován. Lepší biologické dostupnosti dosahuje při současném příjmu potravy. Optimální absorpce je dosaženo při příjmu alespoň 533 kcal v kyselém žaludečním prostředí [1]. Pokud byl RPV podán jen s proteinovými nápoji, byla zjištěna 50% redukce jeho biologické dostupnosti. *In vitro* se RPV z 99,7 % váže na plazmatické proteiny, především na albumin [4]. Extraplazmatická distribuce RPV v různých tkáňových kompartmentech je zatím otázkou.

RPV podléhá oxidativnímu metabolismu v játrech, dominantně jaterním enzymatickým systémem cytochromu P450(CYP) a jeho izoformou 3A. Exkrece probíhá hlavně stolicí a minimálně ledvinami, částečně jako metabolity, částečně v nezměněné formě. Eliminační poločas je dlouhý a je uváděn v rozmezí 40–50 hodin [2,4]. Jelikož exkrece neprobíhá signifikantně ledvinami, není třeba dávkové korekce při mírné renální insuficienci. Eventuální úprava dávky léčiva v případě těžkého renálního poškození dosud stanovena není [11]. Jelikož se RPV vysoce váže na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že by hladina léčiva byla ovlivněna hemodialýzou či peritoneální dialýzou [4].

Farmakokinetické analýzy neprokázaly signifikantní změny v souvislosti s pohlavím, věkem, etnikem, tělesnou hmotností, užíváním NRTI, glomerulární filtrací, koinfekcí viry hepatitidy B nebo C.

V preklinických testech nebyla zjištěna teratogenita RPV [12]. Farmakokinetika a bezpečnostní profil u HIV-pozitivních gravidních žen vyřešeny nejsou.

Jelikož je RPV metabolizován enzymy CYP3A, jsou možné interakce s induktory nebo inhibitory těchto enzymů. Interakce je možná také s léky, které zvyšují gastrické pH [12]. Při vysokém gastrickém pH může dojít ke snížení plazmatické koncentrace RPV a jeho nižší biologické dostupnosti. RPV může zvýšit plazmatickou koncentraci některých léků, transportovaných z buňky efluxním transmembránovým systémem glykoproteinu-p [4,11,12]. Klinické konsekvence tohoto jevu nejsou v současné době zcela zřejmé.

Kontraindikováno je paralelní podání RPV a induktorů CYP3A, rifabutinu, rifampinu, inhibitorů protonové pumpy, ostatních NNRTI, carbamazepimu, fenobarbitalu, fenytoinu, dexametazonu (více než 1 dávka) a třezalky [11]. Standardní dávkování RPV je doporučeno s antimykotiky, hormonálními kontraceptivy, statiny, metadonem, sildenafilem, protázovými inhibitory. K dávkování s raltegravirem nebo maravirolem nejsou zatím relevantní data, ale interakce jsou nepravděpodobné [4,5].

Podání RPV není kontraindikováno při současném podání paracetamolu, atorvastatinu, raltegraviru, ribavirinu a maraviroku. Opatrnosti je třeba při léčbě metforminem. RPV v testech *in vitro* inhibuje aktivní renální tubulární sekreci kreatininu a tentýž mechanismus může také redukovat sekreci metforminu [4].

Nežádoucí účinky

Přesto, že je významně méně spojen s CNS nežádoucími projevy (neurologické a psychiatrické abnormality – závraťe, bizarní sny, noční můry), existuje určitá možnost vzniku tzv. RPV-asociované deprese. RPV je spojen s nižším výskytem hypersenzitivní kožní reakce, menší alterací sérové hodnoty jaterních transamináz, až na nevýznamné zvýšené sérové hladiny kreatininu neovlivňuje renální funkce ani glomerulární filtraci [6,11,13].

RPV prokázal také menší alteraci sledovaných frakcí krevních lipidů (celkový cholesterol, triglyceridy, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol), nebyla však zaznamenána žádná změna hodnoty poměru celkový cholesterol/HDL-cholesterol [6,13].

Index celkový cholesterol/HDL-cholesterol zohledňuje fakt, že na výši individuálního rizika se významně podílí nejen koncentrace celkového cholesterolu, ale také koncentrace HDL-cholesterolu, který nese velmi silný antiaterogenní potenciál. Současné snížení koncentrace celkového i HDL-cholesterolu nemusí proto bohužel snižovat kardiovaskulární riziko [14], což bylo také vyjádřeno v hodnotě poměru celkový cholesterol/HDL-cholesterol, který zůstal nezměněn.

Nevýhodou RPV je jeho nižší biologická dostupnost při podání léčiv, která snižují aciditu žaludeční šťávy a zvyšují gastrické pH, jelikož optimální absorpce probíhá při kyselém gastrickém pH, a musí být podáván současně s jídlem [11]. Nevýhodou je také vyšší pravděpodobnost virologického selhání při hladině plazmatické virémie vyšší než 100 000 kopií/ml. Supraterapeutická dávka vyšší než 25 mg může prodloužit QTc interval na EKG. V terapeutické dávce tento fenomén pozorován nebyl. Nicméně se doporučuje určitá obezřetnost při společném podání s léky, u kterých je známé riziko vzniku polymorfnní komorové tachykardie torsades de pointes [4,11].

Indikace, dávky a způsob podávání, kontraindikace

Z hlediska terapeutické dávky byla v druhých fázích klinických studií sledována dávka 25, 50, 100 a 150 mg léčiva 1× denně. U všech skupin byl zjištěn po 96 týdnech srovnatelný efekt na pokles plazmatické virémie HIV-1 a na virologické selhání (9 %, 10 %, 7 %, 8 %) [15]. Jako terapeutická dávka pro klinickou praxi bylo proto doporučeno 25 mg léčiva v jedné denní dávce [2,4]. Léčivo bylo registrováno Food and Drug Administration (FDA) v USA v květnu 2011. Jedna tableta obsahuje 27,5 mg hydrochloridu rilpivirinu, což je ekvivalentní dávce 25 mg rilpivirinu [11]. RPV je k dispozici také jako kombinovaný preparát s tenofoviem/emtricitabinem v jedné tablete podávané v jedné denní dávce. Očekává se, že začátkem roku 2013 bude tento lék k dispozici také v ČR.

Podle poslední aktualizace doporučení Department of Health and Human Services (DHHS) z 27. 3. 2012 je antiretrovirová léčba doporučena pro všechny HIV infikované. Síla doporučení je dána absolutním počtem CD4+ lymfocytů. V případě počtu CD4+ lymfocytů < 350/mm³ se doporučení opírá o výsledky randomizovaných studií, v případě počtu CD4+ lymfocytů 350–500/mm³ je doporučení stanoveno na základě nerandomizovaných studií a pro zahájení

antiretrovirové léčby při počtu CD4+ lymfocytů > 500/mm³ svědčí všeobecný konsenzus a zkušenost odborníků. Rozšiřuje se také výčet klinických stavů, které predikují zahájení AR léčby bez ohledu na počet CD4+ lymfocytů (např. těhotenství, přítomnost AIDS-indikativního onemocnění, HIV-asociovaná nefropatie, koinfekce hepatitidou B nebo C, věk nad 50 let, riziko přenosu infekce na sexuálního partnera a další) [1].

Ve vztahu k NNRTI je doporučeno pro iniciační režimy volit v pořadí EFV, RPV nebo NVP.

Za preferovaný režim se na základě dlouhodobých randomizovaných studií stále považuje iniciační režim s EFV, který i po mnoha letech prokazuje velmi dobrý bezpečnostní profil i zachovanou účinnost. Za alternativní režim je považován režim, který je efektivní a tolerovaný, ale má potenciální nevýhody ve srovnání s preferovaným režimem, ovšem s poznámkou, že pro některé pacienty může být alternativní režim preferovaným režimem [1].

Na základě výsledků randomizovaných klinických studií ECHO a THRIVE DHHS doporučuje RPV jako alternativní režim v kombinaci s tenofoviem a emtricitabinem.

Ve Spojených státech amerických je doporučen s opatrností při hladině plazmatické virémie vyšší než 100 000 kopií/ml (protože u těchto pacientů, jak bylo pozorováno během studií, dochází s větší pravděpodobností k virologickému selhání a vzniku rezistence), zatímco v Evropě v těchto případech doporučen není vůbec. Kombinace RPV + abacavir + lamivudin je doporučena pouze podle názoru odborníků, jelikož výsledky relevantních studií nejsou k dispozici. Absence studií je také důvodem, proč je kombinace RPV + zidovudin + lamivudin považována za režim pouze akceptovaný, nikoli preferovaný či alternativní [1].

Studie ECHO a THRIVE

Na základě výsledků multicentrických, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií ECHO a THRIVE byl rilpivirin doporučen k terapii dospělých HIV-1 infikovaných ART naivních pacientů. Cílem studií bylo prokázat non-inferioritu RPV k EFV. Primární analýza byla provedena po 48. týdnu, finální analýza po 96. týdnu. RPV prokázal vysokou efektivitu a non-inferioritu ve srovnání s EFV u ART-naivních HIV-1 infikovaných dospělých. Účinností na virovou supresi a imunologickou regeneraci je RPV zcela srovnatelný s EFV a vykazuje méně nežádoucích účinků než EFV. Nejzávažnější faktory, určující vysokou pravděpodobnost dosažení odpovědi, byly podobné pro RPV i EFV – vysoká adherence k léčbě, vyšší expozice léku a nižší vstupní plazmatická virémie [6,14].

Hladina plazmatické virémie nižší než 50 kopií/ml po 96. týdnu analýzy byla dosažena u 78 % pacientů v obou skupinách. Nárůst počtu CD4+ lymfocytů od zahájení studie byl + 228 CD4+ lymfocytů v ramenu s RPV a + 219 CD4+ lymfocytů v ramenu s EFV. Virologické selhání u subjektů s plazmatickou virémií > 100 000 kopií/ml při zahájení studie bylo zjištěno v ramenu s RPV v 15 %, zatímco v ramenu s EFV v 6 %. Virologické selhání u subjektů s plazmatickou virémií nižší než 100 000 kopií/ml při zahájení studie bylo v ramenu s RPV ve 4 % a v ramenu s EFV ve 3 %. U subjektů s virologickým selháním při RPV byla s vyšší

pravděpodobností zjištěna genotypová rezistence k jiným NNRTI (EFV, NVP i ETV) [6,14].

Přerušení léčby pro nežádoucí účinky bylo častější v ramenu s EFV než RPV a RPV byl podstatně lépe tolerovaný než EFV. RPV prokázal signifikantně nižší incidenci nežádoucích účinků stupně 2–4 než EFV.

Závěr

Při sestavování léčebných režimů je třeba brát v úvahu stále více faktorů daných samotným pacientem (věk, komorbidita, preexistující choroby, kardiovaskulární riziko, genetické faktory a další) i jednotlivými léčivy (nežádoucí účinky, toxicita krátkodobá i dlouhodobá, interakce léčiv a další). Z toho důvodu se klade velký důraz na individualizaci léčebných režimů při důsledném zvážení všech možných výhod a nevýhod pro konkrétního pacienta ve vztahu k jeho individuálním charakteristikám.

Multicentrické, randomizované studie ECHO a THRIVE prokázaly non-inferioritu a velmi dobrý bezpečnostní a toleranční profil rilpivirinu. Postavily tento lék do pozice vážného kandidáta na zařazení mezi preferované léčebné režimy první volby pro HIV-infikované neléčené pacienty. Tento krok však může následovat až po nezbytně delší době sledování a na základě výsledků dalších relevantních studií.

Literatura

1. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, March 27, 2012. Dostupné na: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
2. Hoffmann C. Overview of Antiretroviral Agents. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2011. Hamburg: Medizin Fokus Verlag 2011; pp 64–108.
3. Deeks ED, Keating GM. Etravirine. *Drugs*. 2008;68(16):2357–2372.
4. Saanford M. Rilpivirine. *Druha*. 2012;72(4):525–541.
5. Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(2):718–727.
6. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9787):238–246.
7. Miller CD, Crain J, Tran B, Patel N. Rilpivirine: a new addition to the anti-HIV-1 armamentarium. *Drugs Today*. 2011;47(1):5–15.
8. Vingerhoets J, Azijn H, Fransen E, et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of distance: evidence from in vitro selection experiments. *J Virol*. 2005;79:12773–1282.
9. Ghosn J, Chaix ML, Delaugerre C. HIV-1 resistance to first- and second-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Rev*. 2009;11(3):165–173.
10. Chen X, Zhan P, Li D, et al. Recent advances in DAPYs and related analogues as HIV-1 NNRTIs. *Curr Med Chem*. 2011;18(3):359–376.
11. Summary of Product Characteristics, November 2011. Dostupné na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25490/SPC/Edurant+25+mg/>
12. Garvey L, Winston A. Rilpivirine: a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(7):1035–1041.
13. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9787):229–237.
14. Snopková S, Jarkovský J, Matýšková M, et al. Změny krevních lipidů při dlouhodobé antiretrovirové léčbě. *Vnitř Lék*. 2011;57(5):463–471.
15. Pozniak AL, Morales-Ramirez J, Katabira E, et al. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *AIDS*. 2010;24(1):55–65.

Postgraduální vzdělávací kurz Infections in returning travellers

V listopadu 2012 se v Istanbulu konal postgraduální vzdělávací kurz, nazvaný Infections in returning travellers: There is no border for transmission of infections. Kurz zaměřený na cestovní medicínu a importované infekce probíhal ve dnech 16. až 18. listopadu 2012. Jednalo se o vzdělávací akci s poměrně širokou mezinárodní účastí. Zúčastnilo se jí celkem 64 posluchačů z 31 zemí světa, převážně z Evropy. Mezi přednášejícími byli specialisté z Turecka, západní a jižní Evropy a Jižní Ameriky. Kurz pořádala Evropská společnost klinické mikrobiologie a infekčního lékařství (ESCMID) spolu s tureckou infektologickou a mikrobiologickou odbornou společností (EKMUD). Tematicky byl kurz logicky rozčleněn do několika bloků.

V první části byly uváděny přehledy morbidit cestovatelů a incidencí importovaných chorob. Nechyběla rovněž zmínka o neustále narůstajícím počtu mezinárodních cest, poslední odhady hovoří o více než 900 milionech ročně. Semináře se věnovaly praktickým radám, zdravotním doporučením před cestou a možnostem prevence infekčních chorob – očkování, antimalarické profylaxi, prevenci napadení krev sajícím hmyzem. U dvou témat se krátce zastavím. Opatření při pokousání zvířaty by při konzultaci v ambulanci cestovní medicíny neměla být opomíjena. Jde o situace někdy dosti nepředvídatelné a emergentní. Cestovatel by měl být teoreticky připraven a náležitě vybaven, aby nedošlo ke zbytečnému prodlení v ošetření i případnému zpanikaření. Jako první krok, prvotní ošetření, je doporučeno prosté vyčištění rány mýdlem a přepraženou (či balenou) vodou a dezinfekce. Jako antibiotická profylaxe je doporučováno podání perorálního ampicilinu s klavulanátem. Prevencí nákazy vzteklinou a tetanem je samozřejmě vakcinace: na vzteklinu například celosvětově ročně zemře asi 55 tisíc lidí, z toho asi 99 % je způsobeno psím kousnutím.

Principy antimalarické profylaxe byly prezentovány v kontextu doporučení WHO. Vedle všeobecně známých doporučení a epidemiologických přehledů byl zmíněn, dalo by se říci, praktický návod k prevenci malárie pro cestovatele, tedy „ABCD of malaria protection“: A (Aware) – být si vědom rizika infekce, inkubační doby a hlavních symptomů; B (Bitten) – vyhnout se poštípáním komáry, především mezi soumrakem a úsvitem; C (Chemoprophylaxis) – podle epidemické situace užívat příslušnou antimalarickou profylaxi, přičemž je doporučeno preferovat medikamenty s delším T_{1/2}; D (Diagnosis) – co nejdříve vyhledat zdravotnické zařízení, kde bude provedena diagnostika a léčba, pokud se rozvinou příznaky možného onemocnění, a to od týdne po vstupu do rizikové oblasti a do tří měsíců po jejím opuštění.

Ve druhém tematickém okruhu byla diskutována jednotlivá infekční onemocnění, která představují nejčastější zdravotní rizika pro cestovatele. Úvodní prostor byl dán problematice horečky u návrativších se cestovatelů. Diferenciální diagnostika je v těchto případech samozřejmě široká. Jisté stojí za to si diagnostické algoritmy opakovaně připomínat. Při prvním kontaktu s pacientem je stěžejní podrobná anamnéza – délka a charakter potíží, destinace a délka pobytu,

roční období (sezona), kdy byl pacient na cestě, aktivity, předchozí vakcinace, antimalarická profylaxe a eventuelní samoléčba. K nejčastějším příčinám horečnatých stavů patří akutní respirační infekce, chřipka, dengue, chikungunya, tyfus, paratyfus, malárie a horečka katayama. Tyto statistiky byly uváděny v globálním měřítku, incidence importovaných chorob se samozřejmě v jednotlivých zemích světa liší.

Poslední blok byl věnován především problematice cestování zvláštních skupin obyvatelstva, tedy imunokompromitovaných a gravidních. Gravidní cestovatelky by vždy měly důkladně zvážit nutnost cesty do rizikových oblastí. Účinná prevence a léčba infekcí je u této skupiny problematická. O bezpečnosti užívání antimalarik nejsou dostatečné informace, nutnost vakcinace musí být hodnocena vždy individuálně po zvážení rizik možné infekce a samotného očkování. Navíc průběh některých infekcí je často u gravidních mnohem závažnější i s možnými riziky pro plod. Proto se cestování do rizikových oblastí těhotným ženám spíše nedoporučuje.

Imunokompromitovaní jedinci je široká skupina, zahrnující pacienty s malignitami, s chronickým renálním či jaterním onemocněním, s asplenií, pacienty užívající imunosupresivní terapii a pacienty po orgánových transplantacích. Z pohledu cestovní medicíny mají tyto cestovatele obecně zvýšená rizika nákazy infekčními onemocněními a rovněž průběh infekce bývá u nich závažnější. Imunologická odpověď na očkovací látky bývá snižena, vakcinace živými očkovacími látkami je kontraindikována. U cestovatele patřícího do takové skupiny je obzvláště kladen důraz na prevenci možných infekcí. Doporučuje se aplikovat všechny dávky základního očkovacího schématu a podrobně cestovatele seznámit s epidemiologickou situací v destinaci, vždy volit antimalarickou profylaxi (pohotovostní léčba je nevhodná, na prvním místě se doporučují preparáty obsahující Mefloquin či Atovaquon-Proguanil). Důležité je imunosuprimovaného klienta edukovat rovněž o samoléčbě případných infekcí (průjem cestovatelů, respirační infekce apod.) a vybavit jej na cestu příslušnými léčivými. Pacientům po orgánových transplantacích se nedoporučuje vycestovat do jednoho roku po transplantaci. Od jednoho roku po transplantaci většinou pacienti užívají udržovací imunosupresivní terapii, avšak v období do jednoho roku je tato terapie akcentována a hrozí infekce oportunními patogeny.

Celá akce byla podle mého názoru velmi dobře organizována. Setkání s odborníky z různých koutů světa nad zajímavou problematikou cestovní medicíny, navíc v tak krásném městě, jako je Istanbul, bylo vskutku obohacující. Pokud bude napříště Evropská společnost klinické mikrobiologie a infekčního lékařství opět podobný kurz organizovat, osobně doporučuji zájemcům z našich řad se ho zúčastnit.

MUDr. Jan Dvořák
Infekční oddělení, FN Motol
e-mail: jan.dvorak@fnmotol.cz

Významné jubileum doc. Vilmy Marešové, CSc.

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc. se narodila 26. 4. 1943 v Bratislavě. Své mládí prožila na Oravě v Tvrdošíně, kam se rodiče v roce 1953 přestěhovali. Před zahájením studia na LF UPJŠ pracovala jako dělnice v oravské továrně na elektrospotřebiče. Studium medicíny ukončila na FDL UK v Praze v roce 1967. Pracovala nejprve jako sekundární lékařka na dětském oddělení nemocnice ve Slaném a od roku 1968 nejprve jako sekundární lékařka na infekční klinice či dětském oddělení FN Bulovka v Praze. V roce 1971 složila první atestaci z pediatrie, 1975 druhou atestaci a posléze i nástavbovou atestaci z přenosných nemocí. Od roku 1979 svůj profesní život plně spojila s oborem infekčního lékařství. Pracovala na infekční klinice nejdříve jako odborná asistentka, v roce 1984 získala titul „Kandidátka lékařských věd“ a záhy byla jmenována docentkou I. infekční kliniky FDL UK Praha.

V roce 1987 odchází do DFN v Brně na místo přednosta Kliniky dětských infekčních nemocí. Po roce se vrací do Prahy a stává se přednostkou III. infekční kliniky I. LF UK, posléze pak přednostkou I. infekční kliniky 2. LF UK a vedoucí katedry IPVZ. V roce 2011 z této funkce odchází, ale dále pracuje na klinice a působí jako vedoucí katedry IPVZ.

Paní docentka se v plné míře věnovala a i nadále věnuje výuce pregraduální i postgraduální. Je známá jako náročný, ale vždy spravedlivý examinátor. Její přednášky jsou studenty oblíbené pro dobrou srozumitelnost a názornost. S velkým elánem se věnuje svým postgraduálním studentům a řadu z nich dovedla k obhajobě vědeckých titulů. Je školitelkou doktorského studijního programu v oboru mikrobiologie a epidemiologie, fyziologie a patofyziologie, preventivní medicíny UK a od roku 2005 je jmenována MZ ČR členkou zkušební komise v oboru infekčních nemocí a členkou akreditační komise pro obor infekčních nemocí.

Paní docentka se od začátku svého profesního působení specializovala především na široké spektrum infekčních nemocí u dětí. Vždy byla a je výborným diagnostikem se schopností excelentního posouzení celkového klinického stavu dětského pacienta. Již první publikace byly zaměřeny především na respirační infekce a exantémová onemocnění.

Klinické projevy nákazy *Mycoplasma pneumoniae* byly tématem její kandidátské práce. Později se zaměřila na problematiku preventabilních infekcí a racionální antibiotickou politiku. Na tato témata publikovala řadu odborných prací v domácích i zahraničních časopisech, přednesla desítky přednášek na domácích i zahraničních konferencích a kongresech, pravidelně přednášela v rámci specializovaného předatestačního vzdělávání a v kontinuálním postgraduálním vzdělávání v oboru infekce, pediatrie i antibiotická terapie. Je spoluautorem knižních monografií, učebnic a příruček. Je členkou redakčních rad řady odborných časopisů. Podílela se na grantových úkolech (IGA MZ ČR, GAUK).

Početná členství v nejrůznějších tuzemských i evropských odborných organizacích a radách svědčí o širokém rozsahu činnosti i zájmů paní docentky. Od roku 1978 je členkou Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP, od roku 1993 je členkou výboru SIL ČLS JEP a od roku 2003 je členkou Předsednictva ČLS JEP a předsedkyní Revizní komise ČLS JEP. V roce 2012 bylo paní docentce uděleno „Čestné členství“ naší odborné společnosti za obětavou a odborně přínosnou celoživotní lékařskou i pedagogickou práci v oboru infekčního lékařství, ale i za aktivní dlouholeté členství ve výboru Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP.

Vážená a milá paní docentko, Vilmo, přejeme Ti i nadále mladistvé myšlení, neutuchající elán, pevné zdraví a ještě hodně krásných cestovních zážitků, úžasných koncertních prožitků a přehršel navštívených výstav Tvých oblíbených mistrů.

Z Tvých znalostí a zkušeností mohou stále ještě řady mladých kolegů těžit. Čeká Tě ještě dost zajímavé práce.

Ad multos annos!

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Za Společnost infekčního lékařství ČLS JEP

Doc. MUDr. Dušan Pícha, CSc. a kolektiv
1. infekční kliniky, 2. LF UK

Obsah 18. ročníku

M. Kolář: Úvodník	3
V. Hanulík, M. Chromá, M. A. Webber, R. Uvízl, R. N. Whitenead, S. Baugh, M. Htoutou Sedláková, M. Kolář: Záchyt kmenů <i>Burkholderia cepacia</i> komplex ve Fakultní nemocnici Olomouc	4
J. Bardoň, I. Vágnerová, M. Kolář: K problematice animálních zdrojů <i>Clostridium difficile</i>	9
M. Fajfr, V. Neubauerová, J. Fajfrová: Virové gastroenteritidy	11
Š. Porubčín, I. Porubčinová, P. Kristian, L. Virág, E. Štammová, V. Vyhánková, Z. Paraličová: Invazivní plicní aspergilóza a kandidová ezofagitída u pacienta s dekompenzací cirhózy pečene na podkladě chronické hepatitidy C a alkoholu	17
M. Holub: Zpráva ze 49. kongresu IDSA	22
Obsah 17. ročníku	24
Rejstřík 17. ročníku	26
J. Bardoň: Úvodník	31
J. Bardoň, J. Ondrušková, M. Oslíková, Š. Vyroubalová: Zoonotický potenciál syrového kravského mléka v ČR	32
T. Gelbíčová, R. Karpíšková: Výskyt a typizace izolátů <i>Listeria monocytogenes</i> v syrovém kravském mléce odebraném na farmách a z prodejních automatů	38
J. Beneš, M. Kabelková, P. Holečková, T. Kozák, K. Benešová, D. Mikulenková, E. Nohýnková: Viscerální leishmanióza (dvě kazuistiky)	43
M. Slaný, I. Pavlík: Metody používané pro detekci mykobakterií u lidí – posouzení výhod a nevýhod identifikace mykobakterií pomocí sekvenční analýzy	48
J. Bardoň, M. Pijáček, J. Harna, J. Bzdil, Š. Vyroubalová, P. Skalka: <i>Brucella suis</i> – málo známé zoonotické agens	53
P. Širůček: Dopis redakci	55
M. Kolář: Úvodník	59
V. Husičková, M. Chromá, M. Htoutou Sedláková, M. Kolář: Výskyt <i>qnr</i> genů u ESBL-pozitivních izolátů <i>Klebsiella pneumoniae</i>	60
J. Bardoň, V. Husičková, M. Chromá, M. Kolář: Záchyt ESBL-pozitivních kmenů <i>Escherichia coli</i> u prasat v České republice	65
H. Suchánková, J. Rychlíčková, K. Urbánek: Farmakokinetika karbapenemů	68
Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV)	75
J. Scharfen, M. Kolář: Vyhlášení soutěže o nejlepší práci v oboru klinické mikrobiologie	90
Výběrové řízení na pozici postdoka	91
P. Hamal: Úvodník	95
D. Paloušová, M. Lengerová, P. Volfová, P. Bejdák, I. Kocmanová, J. Mayer, Z. Ráčil: Invazivní mykotické infekce u imunokompromitovaných nemocných se zaměřením na aspergilózu a její původce	96
V. Chrenková, P. Hubáček, B. Weinbergerová, P. Sedláček, P. Keslová, E. Kabíčková, K. Pavlíčková, L. Šrámková, J. Šnajdauf, E. Běbrová, O. Nyč, J. Starý, P. Hamal: Invazivní mukormykóza u dětských hematologických pacientů: zkušenosti 2005–2010	102
P. Bejdák, M. Lengerová, D. Paloušová, P. Volfová, I. Kocmanová, J. Mayer, Z. Ráčil: Detekce a identifikace původců mykotických infekcí způsobených vláknitými houbami pomocí metod molekulární genetiky	109
F. Růžička, V. Holá, M. Mahelová, A. Procházková: Kvasinková kolonizace močových katétrů a význam tvorby biofilmu	115
K. Mencl: Praktické poznatky v mykologické diagnostice u některých biologických materiálů	120
P. Čermák: Zemřela doc. MUDr. Milada Zavadová, CSc.	126
P. Smejkal: K diskuzi o budoucnosti infektologie v Čechách	128
M. Kolář: Úvodník	131
J. Pazderková, J. Krejčí, P. Dlouhý: Padesát let s MRSA. Pokus o zhodnocení postupů používaných k omezení výskytu infekcí vyvolaných kmeny <i>Staphylococcus aureus</i> rezistentními k meticilinu (MRSA)	132
J. Beneš: Počátky antibiotické éry a některé důsledky pro dnešní dobu	142
J. Heráček, J. Hrbáček, V. Sobotka, I. Kolombo, M. Urban: HIV a poruchy mužské plodnosti	150
O. Džupová, D. Smíšková, Z. Hůzová, J. Beneš: Leptospiroza získaná od domácích potkanů	156
J. Beneš, P. Husa, O. Nyč: Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané <i>Clostridium difficile</i>	160
L. Krbková: Vzpomínka na paní docentku Drahomíru Bartošovou	168

S. Plíšek: Úvodník	171
L. Krbková, Z. Náterová: Erythema migrans	172
A. Rybka, J. Szanyi, J. Kapla, S. Plíšek: Vysoce nebezpečné nákazy s mezilidským přenosem	180
P. Lysková, V. Hubka, K. Fajkošová, H. A. Macková, J. Vojtíšková, M. Skořepová, B. Šrámková, M. Kolařík: <i>Fusarium</i> jako původce onychomykózy rezistentní k běžné antimykotické terapii	184
P. Prášil, Z. Čermáková, P. Boštík, P. Šmahel, S. Plíšek: Sérologické otazníky kongenitální toxoplazmózy – kazuistika	192
L. Homola, A. Holčíková, E. Žarošská, L. Krbková, R. Gaillyová, M. Hanslianová, P. Čížmářová: Pertusse u kojence s nepoznanou cystickou fibrózou	196
J. Pavelka, L. Krbková, E. Žarošská, L. Sulovská, D. Pospíšilová: Kazuistika – viscerální leishmanióza dítěte	198

Rejstřík 18. ročníku

- 16S rRNA 2/48
 alimentární infekce 2/32
 amfotericin B 2/43, 6/198
 antibiotická rezistence 2/32
 antibiotická terapie 1/22
 antibiotika 5/142
 aspergilóza 4/96
 bakterie 2/32
 bazénové vzorky mléka 2/38
 betalaktamová antibiotika 3/68
 biofilm 4/114
 biologický materiál 4/120
Borrelia burgdorferi sensu lato 6/172
Brucella suis 2/53
 brucelóza 2/53
Burkholderia cepacia komplex 1/4
Burkholderia multivorans 1/4
Candida sp. 4/114
 cirhóza jater 1/17
Clostridium difficile 1/4, 5/160
 CTX-M 1 3/65
 cystická fibróza 6/196
 databáze sekvencí 4/109
 dermatologické vzorky 4/120
 disková difúzní metoda 6/184
 domácí potkaní 5/156
 doporučené postupy 3/75, 5/160
 enterotoxin 2/32
 epidemiologie MRSA 5/132
 erythema migrans 6/172
 ESBL 3/60, 3/65
Escherichia coli 3/65
 farmakokinetika 3/68
Fusarium oxysporum 6/184
Fusarium solani 6/184
 hemoragické horečky 6/180
 hepatitida C 1/17, 3/70
 hepatosplenomegalie 6/198
 HIV 5/150
 chronická virová hepatitida C 1/22
 imipenem 3/68
 importované infekce 2/43
 imunodeficit 4/96
 imunokompromitovaný pacient 4/102
 infekce 4/114
 interpretace nálezů 4/120
 invazivní mykotická onemocnění 4/102
 invazivní plicní aspergilóza 1/17
 kandidová ezofagitída 1/17
 karbapenemy 3/68
Klebsiella pneumoniae 3/60
 klonalita 1/4
 kongenitální toxoplazmóza 6/192
 kortikoidy 1/17
 kravské mléko 2/38
Leishmania infantum 6/198
Leptospira icterohaemorrhagiae 5/156
 leptospiróza 5/156
 lidský virus imunitní nedostatečnosti 1 5/150
Listeria monocytogenes 2/38
 listerie 2/38
 lymeská borrelióza 6/172
 makrorestrikční analýza 2/38
 MALDI-TOF 2/53
 meticilin 5/132
 mikromycety 4/120
 mikroskopie 4/120
 mléčný filtr 2/32
 močové cesty 4/114
 močový katétr 4/114
 molekulární genetika 4/96, 4/109
 molekulární mikrobiologie 2/48
 mor 6/180
 MRSA 5/132
 mukormykóza 4/102
 mužská neplodnost 5/150
 mykobakterie 2/48
 mykologická diagnostika 4/120
 mykotické infekce 1/17, 4/96, 4/109
 nozokomiální infekce 1/4, 3/68
 onychomykóza 6/184
 patogenní mikroorganismy 1/11
 penicilin 5/142
 pertusse 6/196
 pneumotorax 6/196
 post-antibiotická kolitida 5/160
 chovy prasat 1/4, 3/65
 pravé neštovice 6/180
qnr enzymy 3/60
 reprodukční techniky 5/150
 rezistence 1/4, 3/60
 SARS 6/180
 sekrety dolních cest dýchacích 4/120
 sekvenční analýza 2/48
 sérologie 6/192
 sérotypizace 2/38
 sinusy 4/120
 sonikace 4/114
Staphylococcus aureus 5/132
 streptomycin 5/142
 sulfonamidy 5/142
 syrové kravské mléko 2/32
 toxin 1/4
Toxoplasma gondii 6/192
 tyrotricin 5/142
 virové gastroenteritidy 1/11
 viscerální leishmanióza 2/43, 6/198
 vláknité houby 4/109
 zoonóza 1/4, 2/32, 2/53

Stručné pokyny pro autory

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabulka: Přehled jednotlivých typů sdělení

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