

# KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

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

## REDAKČNÍ RADA

### Šéfredaktor

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

### Zástupci šéfredaktora

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

### Redakční rada

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

## OBSAH

### ÚVODNÍK

*S. Plíšek*

111

### PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

#### Léčba záškrtu v 21. století

*J. Beneš, O. Džupová*

112

#### Klinické projevy pneumokokových infekcí a současné možnosti prevence

*P. Kosina, Š. Rumlárová, S. Plíšek, J. Smetana*

120

#### Simplifikace – vyšší efektivita antiretrovirové léčby

*S. Snopková*

139

### PŮVODNÍ PRÁCE

#### Pneumokoková meningitida u dětí

*Š. Rumlárová, P. Kosina, R. Kračmarová, S. Plíšek, P. Rejtar*

128

### KRÁTKÉ SDĚLENÍ/KAZUISTIKA

#### Stevensův-Johnsonův syndrom – kazuistika

*L. Čábalová, K. Zeleník, P. Komínek*

115

#### Plicní mukormykóza vyvolaná *Rhizopus microsporus*

*P. Lysková, P. Žáčková, V. Petečuková, V. Hubka,  
M. Vašáková, R. Matěj, J. Čermák, A. Kubátová,  
M. Kolařík, T. Kozák, I. Hricíková*

132

### INFORMACE

#### Vzpomínka na MUDr. Jana Galského, Ph. D., MBA

*M. Staňková, S. Plíšek*

143



## VYDAVATEL

### a adresa redakce:

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

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

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

Časopis je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus,  
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).



# CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

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

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief

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

### Editors

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

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

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

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

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

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

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

Doc. MUDr. 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., 1<sup>st</sup> Fac. of Med., Charles  
Univ. in Prague and General Univ. Hosp. in Prague

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

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. 2<sup>nd</sup> Med. Fac. Prague  
MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.

Dept. of Infect. Dis., 1<sup>st</sup> Med. Faculty, Charles Univ. Prague  
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Dept. Infectious Diseases, University Hospital Ostrava  
MUDr. Josef Scharfen, CSc.

Dept. Med. Microbiol. Immunol. Regional Hospital Trutnov  
Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

Clinic of Infectious Diseases, Medical faculty, Košice  
Doc. MUDr. Anna Součková, CSc.

Dept. Med. Microbiol. Charles Univ. 2<sup>nd</sup> Med. Fac., Prague  
Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.

Dept. Infect. Dis., 1<sup>st</sup> Med. Faculty, Charles Univ., Prague  
Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Dept. of Pharmacology, Univ. Hospital Olomouc and Faculty  
of Medicine and Dentistry, Palacký Univ. Olomouc  
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



spol. s r. o.

## PUBLISHER

### and Editorial Office:

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

Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563

redakce@trios.cz, http://knil.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.

Lyskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

## CONTENTS

### EDITORIAL

111

*S. Plíšek*

### REVIEWS

#### Treating diphtheria in the 21<sup>st</sup> century

112

*J. Beneš, O. Džupová*

#### Clinical manifestations of pneumococcal infection and the current prevention options

120

*P. Kosina, Š. Rumlarová, S. Plíšek, J. Smetana*

#### Simplification – higher effectiveness of antiretroviral therapy

139

*Snopková S.*

### ORIGINAL ARTICLE

#### Pneumococcal meningitis in children

128

*Š. Rumlarová, P. Kosina, R. Kračmarová, S. Plíšek, P. Rejtar*

### SHORT COMMUNICATION/CASE REPORT

#### Stevens-Johnson syndrome – a case report

115

*L. Čábalová, K. Zeleník, P. Komínek*

#### Pulmonary mucormycosis caused by *Rhizopus microsporus*

132

*P. Lysková, P. Žáčková, V. Petečuková, V. Hubka,  
M. Vašáková, R. Matěj, J. Čermák, A. Kubátová,  
M. Kolařík, T. Kozák, I. Hricíková*

### INFORMATION

#### Remembering MUDr. Jan Galský, Ph. D., MBA

143

*M. Staňková, S. Plíšek*

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 a milí,

právě jste otevřeli poslední číslo časopisu KMIL vydaného v roce 2013. Budu potěšen, pokud Vás uveřejněné články zaujmou a poučí.

Jako původní práce je prezentováno sdělení hradeckých autorů s názvem Pneumokoková meningitida u dětí, které shrnuje zkušenosti s invazivními pneumokokovými onemocněními na souboru dětských pacientů hospitalizovaných na KIN v uplynulých 10 letech. K velmi zajímavým přehledovým článkům patří práce na téma léčby záškrtu v 21. století, klinických projevů pneumokokových infekcí a možností jejich prevence a vyšší efektivity antiretrovirové léčby. Zajímavé informace se dočtete i v uveřejněných ka-

zuistikách týkajících se Stevensova-Johnsonova syndromu a plicní mukormykózy.

Všem Vám přeji klidné prožití vánočních svátků a do nového roku 2014 pevné zdraví a mnoho osobních i pracovních úspěchů.

Zachovejte, prosím, přízeň našemu časopisu KMIL i v nových ekonomických podmínkách.

Za redakci Váš

Slávek Plíšek

### Milí čtenáři!

Přáli bychom si, aby pro vás rok 2014 byl radostný a úspěšný. Nechť se vám daří ve vaší práci i v osobním životě.

**Redakce**

PF 2014

# Léčba záškrtu v 21. století

J. BENEŠ, O. DŽUPOVÁ

*Klinika infekčního lékařství, 3. LF UK, Praha*

## SOUHRN

Beneš J., Džupová O.: **Léčba záškrtu v 21. století**

Klasická léčba záškrtu je založena na podání hyperimunního séra, které zneutralizuje difterický toxin, a následně antibiotické kúry, která zahubí původce nemoci. Antidifterické sérum však již v ČR není a zřejmě nebude k dispozici, a to nutí ke změně celé léčebné strategie. Jestliže není možné použít antisérum, přestává být antibiotikem volby penicilin a místo něj je vhodné použít antibiotika blokující proteosyntézu (klindamycin, linezolid); u méně závažných případů lze použít i makrolidy.

*Klíčová slova: záškrť, antidifterický toxin, penicilin*

## SUMMARY

Beneš J., Džupová O.: **Treating diphtheria in the 21st century**

The existing recommendations for treatment of diphtheria involve the use of a hyperimmune serum neutralizing diphtheria toxin and subsequent penicillin therapy killing the pathogen. Unfortunately, diphtheria antitoxin is no longer available in the Czech Republic and this condition seems to remain permanent. Thus, the whole strategy for diphtheria treatment must be changed. Instead of penicillin, antibiotics inhibiting bacterial protein synthesis such as clindamycin or linezolid should be administered. Macrolides could be appropriate in mild to moderate disease.

*Keywords: diphtheria, diphtheria antitoxin, penicillin*

*Klin mikrobiol inf lék 2013;19(3):112–114*

**Adresa:** Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc., Klinika infekčního lékařství 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8, e-mail: benes.infekce@seznam.cz

Došlo do redakce: 13. 7. 2013

Přijato k tisku: 2. 9. 2013

## Úvod

Záškrť je onemocnění s převážně historickým významem. Ještě v první polovině dvacátého století byla tato infekce zcela běžná, incidence v USA v roce 1920 činila například 150 případů/100 000 obyvatel [1] a podobně tomu bylo i v evropských zemích. Záškrť byl především dětskou nemocí a patřil k hlavní příčině úmrtí u dětí do 15 let [1,2], nevyhýbal se však ani dospělých osobám.

Po zavedení vakcinace výskyt záškrtu v Evropě i v USA rychle klesal a jeho incidence se snížila až na hodnotu 0,01–0,001/100 000. Nezávisle na vakcinaci se zlepšovala i účinnost léčby díky využití hyperimunních sér a antibiotik. Záškrť se tedy začal jevit jako „vyřešená nemoc“. Eradikován však nebyl a o jeho trvajících nebezpečnosti svědčí rozsáhlá epidemie, k níž došlo v letech 1991–1999 na území bývalého Sovětského svazu. Při této epidemii onemocnělo více než 140 000 osob a více než 5 000 z nich infekci podlehlo [1,2].

Nyní se v Evropě záškrť dosud ojediněle vyskytuje v zemích bývalého Sovětského svazu, jinak se omezuje na sporadické importované případy. Obraz záškrtu mohou vzácně způsobit i příbuzné druhy *Corynebacterium ulcerans*, případně *Corynebacterium pseudotuberculosis*, které stejně ja-

ko *C. diphtheriae* mohou akvírovat gen pro tvorbu difterického toxinu. V roce 2010 bylo těchto onemocnění v Evropě hlášeno 11, z toho sedm v Německu [3].

U české populace, která je chráněna očkováním, se difterie nevyskytuje [4], možnost importovaných onemocnění však trvá stále. Proto považujeme za nutné upozornit lékařskou veřejnost na nedostupnost antidifterického séra a důsledky tohoto stavu pro celou léčebnou strategii u této nemoci.

## Patogenita mikroba

*Corynebacterium diphtheriae* nepatří mezi obligatorní patogeny. Za normálních okolností pouze kolonizuje kůži nebo sliznici horních dýchacích cest. Jen výjimečně může některý netoxigenní kmen tohoto mikroba vyvolat závažnou infekci, např. endokarditidu, sepsi nebo artritidu. Člověk je hlavním, ne-li jediným rezervoárem *C. diphtheriae* [1].

Vznik záškrtu není způsoben invazí mikrobů, nýbrž tvorbou exotoxinu. Podobně při rozvoji tzv. maligní difterie nepronikají do krevního řečiště bakterie, ale toxin.

Gen pro tvorbu endotoxinu není stálou součástí korynebakteriálního genomu, vyskytuje se jen u některých kmenů, přičemž jeho přenos zajišťuje bakteriofág (β-fág). Toxin se

skládá ze dvou podjednotek (A a B) a má silný cytolytický účinek. V přímém sousedství bakterií tak vzniká nekrotická tkáň, která se klinicky projeví rozsáhlými pablánami (při infekci dýchacích cest) nebo vznikem obtížně se hojících vředů (při kožní lokalizaci). Okolní struktury bývají postiženy výrazným otokem s řídkou leukocytární infiltrací. Pronikne-li toxin do krve, poškodí především nejvnmávější tkáň: myokard, nervová vlákna a tubulární epitel v ledvinách. Klinickými důsledky jsou myokarditida, periferní parézy a renální léze.

Smrtnost difterie podle učebnice infekčního lékařství z roku 1958 činila v průměru 3–5 % [5], novější zdroje udávají hodnoty kolem 10 % [6]. Vyšší smrtnost pozorovaná v poslední době může souviset i s pozdním zahájením adekvátní léčby (vzhledem k nízké incidenci záškrtu se na tuto nemoc běžně nemyslí) nebo nedostupnost hyperimunního séra (viz níže).

Prognóza konkrétního pacienta závisí samozřejmě i na formě nemoci. V dobách před eliminací záškrtu byla kožní, nosní i tonzilární forma nemoci považována za dobře léčitelnou, naopak letalita maligní difterie a rozvinuté difterické laryngitidy (krup) dosahovala i při podání kauzální léčby 10–30 % [5].

### Klasická léčba

V kauzální léčbě difterie se jako historicky první léčivo uplatnilo antidifterické sérum, které obsahuje vysoký podíl protilátek inaktivujících záškrťový toxin. Manufakturní výroba tohoto séra se počala rozvíjet ve vyspělých evropských zemích (Německo, Francie) v posledním desetiletí 19. století, v USA začátkem 20. století. Sérum bylo získáváno z krve imunizovaných koní (obr. 1). Koně v té době byli široce využíváni nejen v zemědělství, ale i v dopravě a také v armádě, takže jejich chov i v městských podmínkách nepředstavoval žádný problém. Předností koní byla jejich velikost – při jediném odběru bylo možno získat až 8 litrů krve. Odběr bylo možné po měsíci opakovat, aniž by se to negativně projevilo na zdravotním stavu zvířat [6,7].

Na vývoji účinného antiséra měl zřejmě největší zásluhu německý mikrobiolog Emil August Behring (1854–1917), jehož práce byla v roce 1901 oceněna udělením vůbec první Nobelovy ceny v oblasti medicíny. Mezi jeho spolupracovníky byli i další významní vědci, především Shibasaburo Kitasato a Paul Ehrlich, který zavedl standardizaci antisér.

Později byla léčebná praxe obohacena o používání antibiotik. *Corynebacterium diphtheriae* je dobře citlivé k penicilinu i dalším antibiotikům (erytromycin, klindamycin, rifampicin, tetracyklin) [1]. Podle české lékařské tradice je lékem volby penicilin, zejména u závažnějších forem nemoci [5,8,9]. U difterické tonzilofaryngitidy upřednostňují někteří autoři makrolidová antibiotika, která lépe pronikají do povlaků, a tedy spolehlivěji brání přežívání bakterií a vzniku

nosičství [1,10,11]. Dávkování penicilinu i dalších antibiotik je u difterie podobné jako u streptokokových infekcí.

Klinické zkušenosti vždy ukazovaly, že v léčbě záškrtu, zejména jeho těžších forem, je rozhodující podání antiséra. Úloha antibiotik se jevila jen jako pomocná. Tento přístup je obsažen v mnohých učebnicích a doporučeních [1,5,8,12,13] a je logicky dobře zdůvodnitelný: Jestliže hlavním patogenetickým mechanismem při vzniku a progresi nemoci je působení difterického toxinu, pak nejdůležitějším léčebným opatřením je inaktivace tohoto toxinu. Podání antibiotik sice vede k usmrcení bakterií, ale nebrání účinku toxinu, který již byl vytvořen. Je dokonce možné, že bakterie exponované nízké dávce beta-laktamového antibiotika dříve než uhynou, mohou ve stresu svou produkci toxinu zvýšit.

### Nedostupnost antidifterického séra

Po zavedení plošného očkování proti záškrťu po druhé světové válce byla difterie u nás i ve většině vyspělých zemí prakticky vymýcena. Důsledkem této dlouhodobě příznivé epidemiologické situace je velmi špatná dostupnost antidifterického séra. Vzhledem k minimální spotřebě zastavily výrobu tohoto séra tradiční firmy v Německu, Francii a USA [14,15]; vliv na toto rozhodnutí jistě měla i skutečnost, že aplikace heterologního séra je spojena s rizikem alergických reakcí. Po podání antidifterického séra dosahovala četnost časných nebo pozdních alergických projevů 5–20 % [1].

Riziko alergických reakcí by jistě bylo možné eliminovat zavedením monoklonálních rekombinantních protilátek, které se v poslední době stále více prosazují v různých odvětvích medicíny (tzv. biologická léčba). Nicméně vzhledem k nízké incidenci záškrtu by byl odbyt takových přípravků zřejmě nedostatečný. Rozhodně není známo, že by některá farmaceutická firma plánovala rozšířit své portfolio tímto způsobem. Za těchto okolností není překvapivé, že v současnosti existují ve světě již jen čtyři výrobci schopní exportovat antidifterické sérum (viz tabulka 1).

V České republice není registrován žádný přípravek obsahující koncentrované antidifterické protilátky. To znamená,

Obr. 1  
Odběr krve od imunizovaného koně, rok 1894 [7]



Tabulka 1

Přehled současných výrobců anti-difterického séra (ve všech případech jde o koňské antisérum) [6,21]

Stát	Výrobce	webové stránky	Další zásobované státy
Brazílie	Instituto Butantan; São Paulo	www.butantan.gov.br	USA, Kanada, Velká Británie, Izrael
Chorvatsko	Institute of Immunology Inc.; Záhřeb	www.imz.hr	Německo, Švýcarsko, Finsko, Estonsko
Indie	Serum Institute of India Ltd.; Pune-411028	www.seruminstitute.com	Uzbekistán
Rusko	MICROGEN Scientific Industrial Company for Immunobiological Medicines; Moskva	www.microgen.ru	Bělorusko, Ukrajina, Lotyšsko, Estonsko, Kazachstán, Kirgizstán, Azerbajdžán, Moldávie

že zajištění dovozu takového přípravku by si vyžádalo několik týdnů – v praxi je tedy taková cesta nevyužitelná, protože pacient s difterií musí dostat antisérum bezodkladně. Vzhledem k nízké pravděpodobnosti výskytu záškrtu neexistuje v ČR ani žádná pohotovostní zásoba antidifterického séra – na rozdíl od séra proti botulotoxinu a séra proti zmijímu uštknutí, jejichž pohotovostní zásoba udržuje Toxikologické informační středisko v Praze [16].

Nedostupnost antidifterického séra nicméně není specifikem České republiky. Stejná situace je i v řadě dalších evropských zemí, jmenovitě ve Španělsku, Francii, Itálii, Norsku, Švédsku, Dánsku, Polsku, Litvě, Maďarsku, Rumunsku a Řecku [6].

### Nový přístup k léčbě

Nemožnost použít antidifterické sérum jako dosud nejdůležitější složku při komplexní léčbě záškrtu vede k nutnosti přehodnotit dosavadní terapeutická doporučení jako celek. Místo kombinace sérum-antibiotikum máme k dispozici jen samotné antibiotikum a od tohoto antibiotika požadujeme především zástavu tvorby toxinu a teprve potom zabití bakterií. Z tohoto důvodu bychom měli preferovat přípravky, které zastavují bakteriální proteosyntézu, tedy například klindamycin nebo linezolid. Penicilin (a obecně beta-laktamová antibiotika) není v tomto případě vhodný. Je to situace analogická plynatému sněti, kde se také přestalo vyrábět antigangrenózní sérum a kde se podání linkosamidů nebo metronidazolu ukázalo jako účinnější než podání penicilinu [17,18].

U lehčích forem difterie lze použít i makrolidy nebo doxycyklin. Tato antibiotika rovněž inhibují proteosyntézu, jejich účinek je však slabší než účinek linkosamidů nebo linezolidu. Důkazem pro toto tvrzení je fakt, že linkosamidy i linezolid se osvědčily v léčbě závažných infekcí měkkých tkání i kostí a jsou to také jediná bakteriostatická antibiotika, která je možné v nouzi použít v terapii infekční endokarditidy [19,20].

U život ohrožujících stavů, jako je maligní difterie nebo krup, je potřeba umístit nemocné na dobře vybavené jednotce intenzivní péče. Pacienti musejí mít zajištěnu možnost urgentní tracheostomie a umělé plicní ventilace, stejně jako zvládnutí kardiálního nebo renálního selhávání.

Difterie patří mezi nakažlivá onemocnění a postižení jedinci by měli být hospitalizováni v izolačním režimu na infekčních odděleních. Nakažlivost nemoci sice obvykle ustá-

vá do 48 hodin od zahájení adekvátní antibiotické léčby, nicméně opakovaně byly popsány relapsy nemoci. Proto se doporučuje po skončení léčby provést kontrolní kultivační vyšetření a teprve po obdržení negativního výsledku je možné izolační režim zrušit [1,21].

*Práce je podpořena projektem Univerzitního výzkumného centra kardiovaskulárních chorob UK Praha, UNCE 204010.*

### Literatura

- MacGregor RR. *Corynebacterium diphtheriae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier. 2010; pp 2687–2693.
- Cioek AE. Horses and the diphtheria antitoxin. *Academic Medicine*. 2000;75(4):396.
- Surveillance Report 2012. ECDC, Solna, Sweden: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf#page=179>
- EPIDAT, SZÚ Praha: <http://www.szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr>
- Kredba V. Záškrt. In: Kredba V, Ondráček J, Procházka J (eds): Infekční nemoci. 2nd ed. Učebnice pro lékařské fakulty. Praha: SZN, 1958; s 158–178.
- Wagner KS, Stickings P, White JM, et al. A review of the international issues surrounding the availability and demand for diphtheria antitoxin for therapeutic use. *Vaccine*. 2010; 28(1):14–20.
- Markel H. Long ago against diphtheria, the heroes were horses. *New York Times*, July 10, 2007. [http://www.nytimes.com/2007/07/10/health/10hors.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2007/07/10/health/10hors.html?_r=0).
- Havlík J. Záškrt. In: Havlík J (ed.): Infektologie. Učebnice pro lékařské fakulty. Praha: Avicenum-Osveta, 1990; s 116–119.
- Černý Z. Záškrt a jiné nemoci vyvolané *C. diphtheriae*. In: Beneš J. a kol: Infekční lékařství. Praha, Galén, 2009; s 214–217.
- Southwick FS. Infections due to Gram-positive bacilli. In: Dale DC: Infectious Diseases. New York: WebMD Professional Publishing, 2003; pp 277–294.
- Běbová E, Beneš J, Čížek J, et al. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči. <http://www.cls.cz/dokumenty/atb.doc>.
- Kredba V. Diphtheria. Difterie. Záškrt. In: Štork A (ed): Lékařské repetitorium. 4th ed. Praha: Avicenum. 1981; s 460–462.
- Holmes RK. Diphtheria, other corynebacterial infections, and anthrax. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds): Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill. 2001; pp 909–914.
- Notice to readers: Availability of diphtheria antitoxin through an investigational new drug protocol. *MMWR*. 2004;53(19):413.
- Notice to readers: Availability of diphtheria antitoxin through an investigational new drug protocol. *MMWR*. 1997;46(17):380.
- Toxikologické informační středisko, Na Bojišti 1, Praha 2. <http://www.tis-cz.cz/>.
- Pasternack MS, Swartz MN. Myositis and myonecrosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier. 2010; pp 1313–1322.
- Beneš J, Vyhnaněk F. Plynatý sněť. Návrh standardu léčebného postupu. <http://www.infekce.cz/Standardy/PlynataSnetDP.pdf>.
- Vacek V. Rezistentní bakteriální infekce v klinické praxi. In: Krémery V, Vacek V, Modr Z, Výmola F (eds): Rezistencia na antibiotiká. Zásady racionální chemoterapie. Martin: Osveta. 1980; s 411–510.
- Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):273–80.
- CDC, Atlanta, USA: <http://www.cdc.gov/diphtheria>.

# Stevensův-Johnsonův syndrom – kazuistika

L. ČÁBALOVÁ<sup>1</sup>, K. ZELENÍK<sup>1,2</sup>, P. KOMÍNEK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Otorinolaryngologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Katedra chirurgických oborů, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita v Ostravě

## SOUHRN

Čábalová L., Zeleník K., Komínek P.: **Stevensův-Johnsonův syndrom – kazuistika**

Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) je závažné onemocnění kůže a sliznic s výsevem hemoragických vezikulózních až bulózních lézí, způsobené hypersenzitivní reakcí na některé léky, vzácněji bývá parainfekční. Jedná se formu toxické epidermální nekrolýzy s postižením méně než 10 % tělesného povrchu. Kožní a slizniční léze jsou podmíněny nekrozou epitelových buněk zprostředkovanou T-lymfocyty. Diagnóza se opírá o klinický obraz, k jejímu definitivnímu potvrzení je nutné histologické a imunohistologické vyšetření lézí. Léčba spočívá v podávání vysokých dávek celkově podávaných kortikosteroidů a především v důsledně lokální, podpůrné a symptomatické terapii. Autoři prezentují případ pacienta s parainfekčním SJS a diskutují aktuální poznatky o SJS a terapeutické možnosti.

*Klíčová slova: Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme*

## SUMMARY

Čábalová L., Zeleník K., Komínek P.: **Stevens-Johnson syndrome – a case report**

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a severe skin and mucosal condition, with eruption of hemorrhagic vesiculous to bullous lesions, caused by hypersensitive reaction to certain drugs; rarely, it can be parainfectious. SJS is a minor form of toxic epidermal necrolysis, with involvement of less than 10% of the skin surface. Cutaneous and mucosal lesions are caused by necrosis of epithelial cells induced by T lymphocytes. The diagnosis is based on clinical features but it has to be confirmed by histologic and immunohistologic examination of the lesions. The treatment consists of high doses of systemic corticosteroids and particularly thorough local, supportive and symptomatic therapy. The authors present a case of parainfectious SJS and discuss the latest knowledge about SJS as well as therapeutic options.

*Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme*

*Klin mikrobiol inf lék 2013;19(4):115–119*

**Adresa:** MUDr. Lenka Čábalová, Otorinolaryngologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, e-mail: lenka.cabalova@fno.cz

Došlo do redakce: 2. 1. 2013

Přijato k tisku: 7. 11. 2013

## Úvod

Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) je onemocnění kůže a sliznic způsobené nejčastěji hypersenzitivní reakcí na některé léky (některá antibiotika, antikonvulziva či nesteroidní protizánětlivé látky), vzácněji bývá parainfekční při infekci vyvolané virem herpes simplex či *Mycoplasma pneumoniae*. S vyšší frekvencí se vyskytuje u imunosuprimovaných pacientů, zejména HIV-pozitivních [13].

Onemocnění je charakterizováno náhlým výsevem hemoragických vezikulózních až bulózních lézí s postižením sliznic a kůže na méně než 10 % tělesného povrchu, který provázejí febrilie, lymfadenopatie a celkové chřipkovité příznaky [13,18].

## Kazuistika

Na ORL ambulanci byl vyšetřen 35letý pacient pro jeden den trvající výraznou odynofagii a febrilie 38–39 °C při vý-

sevu krvavých puchýřů na rtech. Obtížím o týden dříve předcházelo lehčí, 3 dny trvající chřipkovité onemocnění s teplotami do 38 °C s celkovou únavou, artralgiemi a katarální rýmou, při němž pacient neužíval žádnou medikaci. Při vyšetření byly zjištěny ulcerózní projevy v dutině ústní a orofaryngu (s maximem na bukálních sliznicích, dásních a spodině dutiny ústní) a na rtech (*obr. 1*), symetrická krční lymfadenopatie s velikostí uzlin do 2 cm, konjunktivitida a ulcerace na glans penis při ústí uretry.

Nasazená antibiotická terapie (amoxicilin 750 mg/8 hod. per os) byla bez efektu; pacient byl pro progresi dysfagických obtíží po dvou dnech přijat k hospitalizaci k rehydrataci, realimentaci a došetření stavu. Ze slizniční léze v dutině ústní byla provedena probatorní excize. Laboratorně byla zjištěna leukocytóza  $15,4 \cdot 10^9/l$  s převahou neutrofilů (80 %), CRP 181 mg/l a prokalcitonin 0,1 µg/l. Sérologicky byla zjištěna možná reaktivace či reinfekce virem herpes

simplex (HSV) (anti-HSV-1,2/IgG ELISA 1,26, anti-HSV-1,2/IgA ELISA 1,32), HIV infekce nebyla prokázána. Ve střeru ze sliznice dutiny ústní byl masivní nález *Haemophilus parainfluenzae* a *Candida albicans*. Pacient byl dále vyšetřen dermatologem a infektologem. Po zavedení kombinované protizánětlivé a antimikrobiální léčby (prednison 40 mg/den, aciklovir 1 000 mg/den, ketokonazol 200 mg/den, cefotaxim 1 g/8 hod.) a lokální péči o postižené sliznice a rty (výplachy úst chlorhexidinem, promazávání rtů kalciovou masťou a vazelínou, podávání očních kapek s neomycinem, polymyxinem B a dexametazonem, ošetřování periuretrálních lézí krémem s prednisonem, klotrimazolem a hexamidinem) došlo během několika dnů ke zlepšení polykacích potíží i lokálního nálezu na rtech a v dutině ústní, zhojení konjunktivitidy, periuretrálních ulcerací a k poklesu zánětlivých parametrů. Histologické a imunofluorescenční vyšetření potvrdilo Stevensův-Johnsonův syndrom. Z anamnézy a laboratorních výsledků lze předpokládat parainfekční etiologii.

Po 10 dnech se léze v dutině ústní a na rtech téměř úplně zhojily (obr. 2), v průběhu dalších 14 dnů došlo k úplnému zhojení všech lézí ad integrum. Pacient byl dále sledován dermatologem a nevyskytly se u něj žádné pozdní následky.

**Diskuze**

SJS je méně závažná forma toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Zatímco u TEN je výsevem bulózních lézí postiženo více než 30 % tělesného povrchu, o SJS hovoříme, je-li postiženo méně než 10 % tělesného povrchu; při postižení 10–30 % tělesného povrchu mluvíme o SJS/TEN překryvném syndromu [5,26]. U všech těchto jednotek je také podobné postižení sliznic, febrilie, lymfadenopatie a chřipkovité příznaky [13,18]. Případ popsaný v kazuistice odpovídal kategorii SJS.

Všechny tři jednotky jsou velmi vzácná onemocnění, se souhrnnou incidencí 1–2 případy na 1 milion ročně, s nejvyšší incidencí v druhé dekádě života, přičemž lehce převažují ženy [12,29]. Letalita SJS je 1–5 %, TEN 25–35 %. Asi 5 % pacientů s SJS či TEN je HIV-pozitivní [13,26].

Dříve byl SJS/TEN zahrnován do skupiny onemocnění zvané „Erythema multiforme spektrum“ společně s erythe-

ma multiforme major (EMM) a erythema multiforme minor, případně byl klasifikován jako mukokutánní forma EMM. Dnes je SJS/TEN považován za samostatnou klinickou jednotku, s rozdílnými klinickými projevy i etiologií (tabulka 1) [1,3,6,13,15,26,33].

Patogeneticky se jedná o CD8+ T-lymfocyty a makrofágy zprostředkovanou nekrózu epitelových buněk kůže a sliznice, s účastí prozánětlivých cytokinů TNF- $\alpha$ , IL-6 a proapoptoticky působících proteinů Fas a Fas-ligandu [18,26,27].

Etiologie SJS/TEN je stále nejasná. Ve většině případů, až v 75 %, se jedná o hypersenzitivní reakci na některé léky, typicky s intervalem 1–3 týdny po začátku léčby [5,13]. Vždy se jedná o reakci na první nasazení léku, bez předchozí senzitivizace. Mezi rizikové látky patří některá antibiotika, antikonvulziva, nesteroidní protizánětlivé látky či antiretrovirotika (tabulka 2). Za vůbec nejrizikovější lék se považuje alopurinol, jehož užití je vedoucí příčinou SJS/TEN v Evropě [8,13,28]. SJS/TEN bez anamnézy užívání léků je vzácnější, nicméně v literatuře byly opakovaně popsány případy tohoto onemocnění při infekci *Mycoplasma pneumoniae* či virem herpes simplex, případně po očkování proti varicelle [13,14,21,26]. Vyšší riziko vzniku SJS/TEN je u imunokompromitovaných pacientů, zejména u HIV-pozitivních (výskyt až 1 : 1 000) [18,23,26]. HIV-pozitivní pacienti navíc často užívají trimetoprim-sulfametoxazol jako profylaxi pneumocystové pneumonie [31]. SJS/TEN je častější také u pacientů s multisystémovými chorobami, zejména autoimunitními [5]. Zvýšená náchylnost je zvažována u jedinců s některými typy HLA (HLA-B\*1502 – SJS/TEN indukovaný karbamazepinem u Han-Číňanů, Thajců a Indů, HLA-B\*5801 – SJS/TEN indukovaný alopurinolem u Evropanů) [11,12,30].

Diagnóza se opírá o klinický nález – z počátku lividní makuly na kůži, pozitivní Nikolského fenomén (epidermis postiženého místa může být tangenciálním tlakem lehce odloučena od základních vrstev kůže) [32], později v horizontu minut až hodin vznik puchýřů, často hemoragických, velmi bolestivých [13]. Vždy dochází k postižení rtů a sliznic dutiny ústní, často také sliznic polykacích a dýchacích cest či anogenitální oblasti, vzácněji pak k postižení jícnu (od lehké ezofagitidy až po difúzní ulcerace s nekrózou stěny) či

Tabulka 1

Rozdíly mezi Stevensovým-Johnsonovým syndromem a erythema multiforme major [1,3,6,13,15,26,33]

	<b>Erythema multiforme major</b>	<b>Stevensův-Johnsonův syndrom</b>
Vzhled kožních lézí	typické vystouplé terčíkovité makuly	ploché atypické léze až purpurové makuly a hemoragické buly
Lokalizace lézí	především akrálně	po celém těle nebo na trupu
Etiologie	málokdy v souvislosti s léky, často parainfekční	málokdy parainfekční, často reakce na léky
Postižení sliznic a vnitřních orgánů	ne	ano
CRP	většinou nízké	vysoké
Expresse granulysinu a perforinu CD8+ T-lymfocyty	nízká	vysoká



tlustého střeva [10,18]. Konjunktivitida či méně často keratitida, ulcerace rohovky, přední uveitida až panoftalmitida se vyskytují v 70 % případů SJS [18]. Vzácnější formou SJS je tzv. atypický SJS (někdy také Fuchsův syndrom), kdy jsou postiženy pouze sliznice (zejména dutiny ústní) a oči (spojivky) bez postižení kůže, často ve spojení s infekcí *Mycoplasma pneumoniae* [19,20,22]. Změny v laboratorních hodnotách jsou nespecifické, svědčící pro systémovou zánětlivou odpověď: leukocytóza, eventuálně s eozinofilií, zvýšená sedimentace, vysoké CRP bez zvýšení prokalcitoninu. Neutropenie a lymfopenie u SJS/TEN představuje negativní prognostický faktor [2].

Závažnost SJS/TEN quoad vitam je posuzována podle skórovacího systému SCORTEN. Tento systém hodnotí 7 nezávislých rizikových faktorů (tabulka 3). Při SCORTEN 0–1 je relativní riziko úmrtní 3,2 %, při SCORTEN  $\geq 5$  až 90 % [4,17].

Z dlouhodobých následků se vyskytují hyper- či hypopigmentace kůže (u 62 % pacientů) a při vážnějším postižení oka často také pozdní komplikace ve smyslu xerofthalmie, trichiázy (abnormálním směrem rostoucí řasy, dráždící spojivku), symblefaronu (částečná či úplná adheze palpebrální a bulbární spojivky) či lagofthalmu (neschopnost úplného uzavření očních víček). Při postižení sliznice dutiny ústní a polykacích cest (zejména při nedůsledné lokální péči) se mohou vytvořit striktury v této oblasti. Značná část pacientů také trpí xerostomií; ve spojení s keratokonjunktivitidou potom hovoříme o „Sjögren-like“ syndromu [13]. Při postižení anogenitální oblasti se mohou tvořit striktury a synechie, ústící v dysurické obtíže, recidivující infekty močových cest a sexuální dysfunkci [16].

K definitivnímu potvrzení diagnózy je třeba histologické a imunohistologické vyšetření postižené tkáně, které vyloučí některá autoimunitní onemocnění, jako lineární IgA dermatóza, paraneoplastický pemfigus, pemphigus vulgaris nebo bulózní pemfigoid, případně Kawasakiho nemoc či stafylokokový syndrom opárené kůže (Ritterův syndrom) [13].

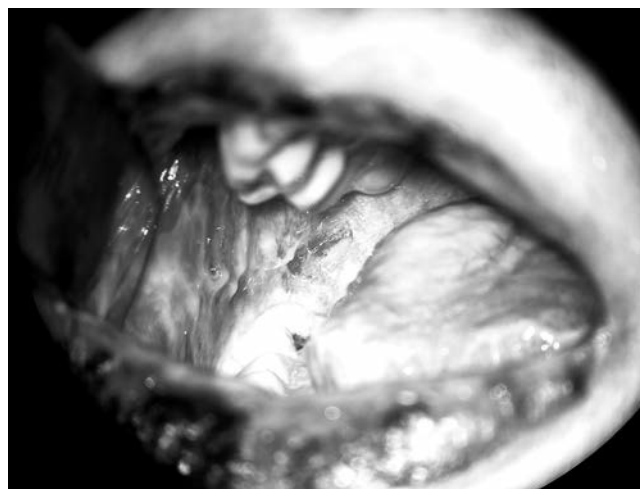
Terapie spočívá v časném rozpoznání SJS, identifikaci případného spouštějícího léku a jeho okamžité vysazení. Pokud se jedná o SJS při mykoplazmové infekci či infekci HSV, je nutná adekvátní antibiotická či antivirová terapie. Role celkově podávaných kortikoidů je kontroverzní z hlediska možného zvýšení náchylnosti k sekundární infekci. Četné studie ovšem prokazují přínos podávání vysokodávkovaných pulzů kortikoidů (nejčastěji methylprednisolon v dávce 500–1 000 mg/den po 3–4 dny v časně fázi onemocnění), ve smyslu zlepšení hojení lézí a snížení mortality [9,13,26,30]. Jinou možností, v těžkých případech SJS/TEN, je podávání vysokých dávek lidských imunoglobulinů (IVIG), ovšem s ohledem na komorbiditu pacienta (renální či kardiální insuficience, tromboembolická rizika) [13,26,30]. Několik studií v poslední době potvrdilo benefit podávání granulocytového kolonie-stimulujícího faktoru (G-CSF, filgrastim) ve smyslu podpory reepitelizace [2,25]. Další léčba je pouze nespecifická a symptomatická – lokální ošetřování kožních a slizničních lézí: výplachy úst antiseptickými a anestetickými roztoky (např. chlorhexidin), topické masti na rty (vazelína, lanolin), protizánětlivé oční kapky při konjunktivitidě, adekvátní analgetizace a antimikrobiál-

ní terapie sekundárních infekcí [9,18]. Důležitá je samozřejmě dostatečná hydratace a realimentace pacienta, nejlépe enterální cestou, ať již per os či cestou nazogastrické sondy. Výhodnost časného zavedení enterální výživy proti výživě parenterální potvrdilo již několik studií [7].

V popsaném případě byla jak celkově podávaná kombinovaná terapie kortikosteroidy, antivirotiky, antibiotiky a antimykotiky, tak lokální terapie zvolena po konzultaci a doporučení dermatologem a infektologem. Vzhledem k rychlému zmírnění obtíží pacienta, hojení lézí a absenci pozdních následků považujeme zvolenou terapii za optimální.

Účinná prevence SJS/TEN v současné době neexistuje. Perspektivou by mohl být farmakogenetický screening u rizikových populací (jihovýchodní Asie) [9].

Obr. 1  
Ulcerózní léze na sliznici dutiny ústní



Obr. 2  
Stav ústní sliznice po 10 dnech od přijetí k hospitalizaci



Tabulka 2

Rizikové léky indukující Stevensův-Johnsonův syndrom/  
toxickou epidermální nekrolýzu [8,13,28]

Antiuratika	alopurinol
Antibiotika	sulfonamidy včetně kombinovaných přípravků (kotrimoxazol), cefalosporiny, aminopeniciliny, chinolony
Antikonvulziva	karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin, valproát
Nesteroidní protizánětlivé látky	oxikamy (piroxiham, tenoxikam), ibuprofen, indometacin
Antiretrovirotika	nevirapin, efavirenz

Tabulka 3

Skórování Stevensova-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy: SCORTEN (Severity-of-illness score for TEN) [4,17]

	0 b.	1 b.
Věk	pod 40 let	nad 40 let
Tepová frekvence	pod 120/min	nad 120/min
Malignita v anamnéze	ne	ano
Postižení tělesného povrchu	pod 10 %	nad 10 %
Urea v séru	pod 10 mmol/l	nad 10 mmol/l
Bikarbonát v séru (S-HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	nad 20 mmol/l	pod 20 mmol/l
Glukóza v séru	pod 14 mmol/l	nad 14 mmol/l
minimum 0 b., maximum 7 b.		

Hodnocení SCORTEN:

0–1 – relativní riziko úmrtí 3,2 %

≥ 5 – relativní riziko úmrtí až 90 %

### Závěr

Klinický obraz SJS, ač je poměrně typický (hemoragické puchýře na méně než 10 % tělesného povrchu, postižení rtů, sliznic dutiny ústní, polykacích a dýchacích cest a anogenitální oblasti, konjunktivitida), představuje diferenciativně diagnostický problém, neboť se jedná o velmi vzácné onemocnění. Často proto může být zaměněno za prostou aftózní stomatitidu (u níž jsou ulcerace v dutině ústní většinou podstatně menšího rozsahu a chybí postižení kůže, očí a sliznic jiných lokalizací), což navíc může podpořit anamnéza proběhlého chřipkovitého onemocnění. Ačkoliv to není přímo život ohrožující onemocnění, jedná se o velmi bolestivý stav s krutou odyňností, která může vyústit v dehydrataci a malnutrici pacienta, případně vést k závažným infekčním komplikacím, nevratnému poškození zraku či strikturám polykacích cest, což jsou následky, které pacienta závažně

doživotně invalidizují. Proto je důležité mít u pacientů s podobným klinickým obrazem SJS na paměti, nepodceňovat jejich subjektivní obtíže a v diagnostice spolupracovat s dalšími odbornostmi (např. dermatologie, oftalmologie, popáleninová centra, mikrobiologie).

### Literatura

- Al-Johani K, Fedele S, Porter SR. Erythema multiforme and related disorders. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:642–654.
- Ang CC, Tay YK. Hematological abnormalities and the use of granulocyte-colony-stimulating factor in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol.* 2011;50:1570–1578.
- Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol.* 1995;131:539–543.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score of toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115:149–153.
- Bhasin A, Gurtoo A, Gupta L, Aggarwal G. First case of mirtazapine-induced Stevens-Johnson syndrome from India. *Indian J Pharmacol.* 2012;5:656–658.
- Bystryn JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders. *Arch Dermatol.* 1996;132:711.
- Clayton NA, Kennedy PJ. Management of Dysphagia in Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS). *Dysphagia.* 2007;22:187–192.
- Colebunders R, Vanwolleghe T, Meurrens P, Moerman F. Efavirenz-Associated Stevens-Johnson Syndrome. *Infection.* 2004;32:306–307.
- Fernando SL. The management of toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol.* 2012;3:165–171.
- Fortinsky KJ, Fournier MR, Saloonjee N. Gastrointestinal involvement in Stevens-Johnson syndrome: prompt recognition and successful treatment. *Int J Colorectal Dis.* 2012, published online: 2012 May 6. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00384-012-1483-x>.
- Gaur S, Agnihotri R. Phenobarbital induced Stevens-Johnson syndrome in a child. *Indian J Pharmacol.* 2012;4:531–532.
- Génin E, Schumacher M, Roujeau JC, Naldi L, Liss Y, Kazma R, Sekula P, Hovnovian A, Mockenhaupt M. Genome-wide association study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:52–61.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39–49.
- Christou EM, Wargon O. Stevens-Johnson syndrome after varicella vaccination. *Med J Aust.* 2012;4:240–241.
- Iwai S, Suki H, Watanabe H, Sasaki Y, Suzuki T, Iijima M. Distinguishing between erythema multiforme major and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis immunopathologically. *J Dermatol.* 2012;9:781–786.
- Jesus LE, Dekermacher S, Manhães CR, Faria LM, Barros ML. Acquired Labial Sinechia and Hydrocolpos Secondary to Stevens-Johnson Syndrome. *Urology.* 2012;4:919–921.
- Kim HI, Kim SW, Park GY, Kwon EG, Kim HH, Jeong JY, Chang HH, Lee JM, Kim NS. Causes and Treatment Outcomes of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in 82 Adult Patients. *Korean J Intern Med.* 2012;27:203–210.
- Lang, F.: Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease. Springer-Verlag GmbH: Berlin Heidelberg; 2009. s. 2 270.
- Latch K, Girschick, HJ, Abele-Horn M. Stevens-Johnson syndrome without skin lesions. *J Med Microbiol.* 2007;56:1 696–1 699.
- Li K, Haber RM. Stevens-Johnson Syndrome without Skin Lesions (Fuchs Syndrome): A Literature Review of Adult Cases with Mycoplasma Cause. *Arch Dermatol.* 2012;48:963–964.
- Manwani NS, Balasubramanian S, Dhanalakshmi K, Sumanth A. Stevens-Johnson Syndrome in Association with Mycoplasma Pneumonia. *Indian J Pediatr.* Published online: 2011 Oct 20. Available from: <http://www.springerlink.com/content/h08u347w10406827/>.
- McGouron DC, Pettersen T, McLaren JM, Wolbinski MP. Mucositis, Conjunctivitis but no Rash – the „Atypical Stevens-Johnson Syndrome“. *Acute Med.* 2011;2: 81–82.
- Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rowke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort. *Arch J Clin Dermatol.* 2012;1:49–54.
- Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;6:803–815.
- Pallesen KA, Robinson S, Toft P, Andersen KE. Successful Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis/Stevens Johnson Syndrome Overlap with G-CSF: A Case Report. *Acta Derm Venerol.* 2012;9992:213–214.

26. Revuz J, Roujeau JC, Kerdel FA, Valeyrie-Allanore L. Life-Threatening Dermatoses and Emergencies in Dermatology. Springer-Verlag GmbH: Berlin Heidelberg; 2009. s. 329.
27. Saito N, Yoshida N, Abe R, Qiao H, Fajita Y, Hoshina D, Suto A, Kase S, Kitaichi N, Ozaki M, Shimizu H. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis mouse model generated by using PBMCs and the skin of patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012, published online: 2012 Oct 27. Available from: [http://www.jaci-online.org/article/S0091-6749\(12\)01509-6/abstract](http://www.jaci-online.org/article/S0091-6749(12)01509-6/abstract).
28. Sethuraman G, Sharma VK, Pahwa P, Khetan P. Causative Drugs and Clinical Outcome in Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Overlap in Children. *Indian J Dermatol*. 2012;3:199–200.
29. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Overlap: A Retrospective Study of Causative Drugs and Clinical Outcome. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2008;3:238–240.
30. Tan SK, Tay YK. Profile and Pattern of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in General Hospital in Singapore: Treatment Outcomes. *Acta Derm Venerol*. 2012;92:62–66.
31. Taqi SA, Zaki SA, Nilofer AR, Sami LB. Timethoprim-sulfamethoxazole induced Stevens-Johnson syndrome in an HIV-infected patient. *Indian J Pharmacol*. 2012; 4:533–535.
32. Vokurka M, Hugo J, et al. Velký lékařský slovník. 9. vyd. Maxdorf: Praha; 2010. s. 1 160.
33. Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaze A, Iijima M. Critical Factors Differentiating Erythema Multiforme Major from Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis. *Eur J Dermatol*. 2011;6:889–894.

# Klinické projevy pneumokokových infekcí a současné možnosti prevence

P. KOSINA<sup>1</sup>, Š. RUMLAROVÁ<sup>1</sup>, S. PLÍŠEK<sup>1</sup>, J. SMETANA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

<sup>2</sup>Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

## SOUHRN

Kosina P., Rumlarová Š., Plíšek S., Smetana J.: **Klinické projevy pneumokokových infekcí a současné možnosti prevence**

Pneumokokové infekce zůstávají nadále vážným medicínským problémem. Široké sérotypové zastoupení, narůstající rezistence k antibiotikům a výrazný patogenetický potenciál pneumokoka je spojen s výskytem nejrůznějších klinických forem onemocnění. Některé chronické choroby jsou významným predisponujícím faktorem pro vznik pneumokokových nákaz. Mezi nejčastější neinvazivní formy onemocnění patří otitida, sinusitida, konjunktivitida, na rozhraní invazivních a neinvazivních forem stojí pneumonie. Meningitida, sepe, endokarditida a artritida již patří mezi invazivní formy infekce (IPO). Diagnostika IPO se opírá o tzv. klasické mikrobiologické a molekulárně-biologické metody s cílem stanovení sérotypu pneumokoka. Léčebná doporučení se liší s ohledem na stav rezistence v daném geografickém regionu. Prevence nákaz je dominantně založena na vakcinaci. V minulosti byla jediná dostupná polysacharidová vakcína (PPSV23), v dnešní době jsou k dispozici vakcíny konjugované (PCV) – desetivalentní (PCV10) a třináctivalentní (PCV13). Primárně byly PCV určeny pro dětskou populaci, v dalším průběhu byla schválena PCV13 pro vybrané indikace u dospělých a od roku 2013 je indikována pro děti i pro dospělé osoby v celém věkovém rozsahu. Tyto poznatky byly zahrnuty do aktualizovaných doporučených postupů v nejrůznějších oborech. Budoucnost prevence pneumokokových infekcí směřuje k vývoji proteinových vakcín.

*Klíčová slova: invazivní pneumokoková onemocnění, rezistence, pneumonie, meningitida, konjugované vakcíny*

## SUMMARY

Kosina P., Rumlarová Š., Plíšek S., Smetana J.: **Clinical manifestations of pneumococcal infections and the current prevention options**

Pneumococcal infections continue to pose a serious medical problem. A broad range of serotypes, increasing resistance to antibiotics and high pathogenic potential of pneumococci are associated with development of various clinical forms of diseases. Some chronic diseases are an important predisposing factor for development of pneumococcal infections. The most common noninvasive forms of the disease are otitis, sinusitis, conjunctivitis; pneumonia is on the borderline between the invasive and noninvasive forms. Meningitis, sepsis, endocarditis and arthritis all belong to invasive pneumococcal diseases. The diagnosis is based on the so-called classic microbiological and molecular biology methods aimed at determining the pneumococcal serotype. The treatment recommendations are varied, depending on the resistance status in particular geographic regions. Prevention of the infections is primarily based on vaccination. In the past, only polysaccharide vaccine (PPSV23) was available; currently, there are conjugate vaccines (PCVs), either 10-valent (PCV10) or 13-valent (PCV13). Initially, PCVs were used exclusively in children; later, PCV13 was approved for selected indications in the adult population. Since 2013, it has been indicated for both children and adults of all ages. These facts have been incorporated into updated guidelines in various specialties. The future of pneumococcal infection prevention rests with the development of protein vaccines.

*Keywords: invasive pneumococcal diseases, resistance, pneumonia, meningitis, conjugated vaccines*

*Klin mikrobiol inf lék 2013;19(4):120–127*

**Adresa:** MUDr. Pavel Kosina, Ph.D., Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: KosinaP@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 25. 11. 2013

Přijato k tisku: 10. 12. 2013

## Úvod

*Streptococcus pneumoniae* je na jedné straně běžnou součástí normální flóry horních cest dýchacích, na druhé straně může být původcem četných respiračních infekcí a v některých případech i těžkých invazivních onemocnění. Léčba je v celosvětovém měřítku komplikována narůstající rezistencí pneumokoků k penicilinu a dalším antibiotikům. Mortalita IPO zůstává i v dnešní době vysoká a onemocně-

ní může zanechat závažné následky. Přes obrovský úspěch, kterého bylo dosaženo očkováním, zůstávají invazivní pneumokokové nákazy nebezpečným onemocněním.

## Původce

Pneumokok je nejčastějším bakteriálním původcem respiračních infekcí i závažných invazivních forem onemocnění.

Byl objeven v roce 1881 a brzy poté se podařilo prokázat, že tato bakterie je vyvolavatelem krupózní pneumonie. Dostal název „pneumokok“, který se široce vžil. Název se postupně upravoval a v roce 1974 byl mikrob zařazen mezi streptokoky a nazván *Streptococcus pneumoniae* [1]. Jde o gram-pozitivní, nesporulující aerobní diplokoky, tvořící běžnou součást normální flóry nosohltanu. Na povrchu bakterie je polysacharidové pouzdro, které chrání bakterii před fagocytózou a je hlavním faktorem invazivity. *Streptococcus pneumoniae* je tedy typickým extracelulárním patogenem. Kapsulární polysacharidy jsou typově specifické, podle nich dnes rozlišujeme téměř 100 sérotypů pneumokoků. Pod pouzdem je buněčná stěna tvořená peptidoglykanem, kyselinou teichoovou a N-acetylmuramovou. Peptidoglykan s kyselinou teichoovou společně tvoří C-polysacharid (cell wall polysacharid), který reaguje s bílkovinami akutní fáze (tzv. CRP). Cholin obsažený v buněčné stěně je významný pro adhezi k lidským epitelům [2,3]. Dále jsou na buněčném povrchu exprimovány četné proteiny, které jsou důležité pro adhezi bakterií, brání fagocytóze a také vyvolávají výraznou zánětlivou reakci – povrchový protein A a C (PspA, PspC), povrchový adhezín A (PsaA) a další. *Str. pneumoniae* produkuje peroxid vodíku a na rozdíl od jiných pyogenních bakterií netvoří katalázu a produkuje jen málo vlastních toxinů (např. pneumolyzin). Významnou vlastností pneumokoka je jeho schopnost genetické variability. Jednotlivé kmeny si mezi sebou vyměňují genetický materiál jak *in vitro*, tak *in vivo*. Ke změnám přispívá tlak užívaných antibiotik i přítomných protilátek. Udává se, že pneumokok se může např. v dětském kolektivu objevit jako jeden sérotyp a během několika dní se jeho polysacharidové pouzdro změní natolik, že je z něj sérotyp jiný. Změny prevalence jednotlivých sérotypů jsou kromě vakcinace a selektivního tlaku antibiotik ovlivněny také přístupem k laboratorní diagnostice [4].

Souhrnně lze říci, že jeho patogenita je odvozena od jeho schopnosti adherovat k hostitelským tkáním, množit se, unikat fagocytóze a poškozovat buňky. Následné poškození organismu, ke kterému při pneumokokové infekci dochází, je spíše způsobeno intenzivní zánětlivou odpovědí hostitele, kterou pneumokok vyvolá.

Prvním předpokladem vzniku onemocnění je úspěšná kolonizace nazofaryngeální sliznice homologním kmenem. Hostitelský organizmus naopak používá různé mechanismy, aby bakterie z dýchacích cest eliminoval. Příkladem je pohyb řasinek ciliárního epitelu nebo funkce surfaktantu. V některých situacích jsou tyto očistné funkce narušeny, čímž je usnadněn rozvoj infekce. Při alergii či virové infekci např. dojde k otoku sliznic, a tím k obstrukci ústí Eustachovy trubice či ústí paranazálních dutin. Prostor tedy není drénován a může dojít k pomnožení bakterií. Funkci řasinkového epitelu zase může narušit kouření nebo chřipka či jiný virový infekční, a tím negativně ovlivnit transport bakterií z dýchacích cest [5]. K ochraně hostitele přispívá i přítomnost dalších bakterií v nazofaryngu. Viridující streptokoky svou přítomností inhibují růst *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* a *M. catarrhalis*. Tato rovnováha je narušena při (virových) infektech horních cest dýchacích. Dále se ukazuje, že i jednotlivé patogeny spolu určitým způsobem soupeří. Příkladem může být inverzní vztah *Str. pneumo-*

*niae* a *Staphylococcus aureus*. Růst stafylokoka je v přítomnosti pneumokoka inhibován, patrně působením peroxidu vodíku produkovaného pneumokokem. Paralelně s tím, jak u dětí s věkem klesá kolonizace pneumokokem, stoupá nosičství *Staphylococcus aureus* z 10 % v prvních letech života až k maximu 50 % v 10 letech [6].

K přechodu od asymptomatické kolonizace k invazivnímu onemocnění je nutná lokální produkce zánětlivých faktorů (IL1, TNF), ke které dochází zejména při virových infekcích. Zánětlivá kaskáda změní typ a množství receptorů na epitelálních a endotelálních buňkách. Dochází k internalizaci pneumokoků, jejich transcelulární migraci a vstupu do cévního řečiště. Hematogenní cestou se bakterie může šířit do mozkomíšního moku, kloubní tekutiny, peritonea. Pokud v organismu nejsou sérotypově specifické protilátky, dojde ke klinicky manifestnímu onemocnění. Ochrana proti pneumokokové infekci závisí na interakci mezi humorální složkou imunity (protilátky) a buněčnou imunitou (fagocytující buňky). V nepřítomnosti protilátek je fagocytóza málo efektivní, protože polysacharidové pouzdro velmi účinně brání fagocytóze. Kapsulární antigeny a povrchové proteiny navíc inhibují aktivaci komplementu. Klíčovým orgánem k odstranění neopsonizovaných pneumokoků z krve je slezina. Oponizované bakterie jsou odstraňovány především v játrech.

Některé stavy nebo onemocnění jsou významným predisponujícím faktorem pro vznik IPO. Známý je např. vliv věku pacienta na funkci imunitního systému: jak již bylo zmíněno, rizikovou skupinou jsou děti < 2 roky a lidé > 65 let. K vzniku IPO mohou dále disponovat nejrůznější stavy imunosuprese – ať už primární imunodeficiency (vrozené poruchy tvorby protilátek, poruchy funkce komplementu, neutropenie), nebo sekundárně vzniklé stavy imunodeficiency (HIV infekce, lymfomy, mnohočetný myelom, pacienti po transplantaci kostní dřeně nebo solidních orgánů, onkologicky léčení pacienti). Vyšší výskyt IPO je mezi nemocnými s chronickými kardiovaskulárními chorobami, onemocněním jater (cirhóza), chronickou renální insuficiencí či nefrotickým syndromem. Ve zvýšeném riziku jsou také diabetici nebo alkoholici, protože mají sníženou funkci fagocytů. K rizikovým faktorům dále patří chronická plicní onemocnění – chronická obstrukční plicní nemoc, astma nebo kuřáctví. Mimořádně ohrožení jsou lidé se sníženou funkcí sleziny, resp. asplenici, protože slezina hraje ústřední roli v obraně při pneumokokové infekci. Týká se to jak stavů po splenektomii, tak snížené funkce sleziny, např. při srpkovité anémii, celiakii apod. Vysoké riziko představují i stavy po kraniotraumatech, kdy došlo k porušení dury, nebo chronická likvoreia či zavedení kochleární implantát. U pacientů se známými rizikovými faktory je plně indikována primární prevence očkováním (viz dále). Nezávislými rizikovými vlivy jsou např. prochlazení, stres, únava, zvýšená expozice (pobyt v kolektivu), předchozí infekce horních cest dýchacích [7,8].

### Klinické formy pneumokokových onemocnění

Pneumokok se může šířit z nazofaryngu, který přirozeně osidluje, na okolní sliznice a vyvolávat slizniční infekce, jako akutní zánět středouší, sinusitidu, pneumonii, nebo mů-

že pronikat do krevního řečiště. Infekce se šíří krví a působí sepsi nebo meningitidu, vzácněji vyvolá ložiskovou infekci na srdečních chlopních, kostech, kloubech, měkkých tkáních, v peritoneální dutině. Patří mezi patogeny vyvolávající invazivní onemocnění přímým průnikem, např. při fraktuře baze lebny.

## a) Slizniční / Respirační infekce

### Otitis media acuta

Akutní zánět středouší (AOM) je jednou z nejčastějších respiračních infekcí u dětí do 3 let, u dospělých osob je výskyt méně častý. Prodělá ji až 80 % dětí, často opakovaně. *Str. pneumoniae* je vyvolavatelem 25–60 % AOM, dalšími často se vyskytujícími původci jsou *M. catarrhalis* a neopouzdřené typy *H. influenzae*. Onemocnění většinou naváže na kolonizaci novým sérotypem pneumokoka. Dítě má obvykle nejprve projevy virového infektu, rýmu a tubární katar. Během několika dní se objeví bolesti ucha, horečka a ztráta sluchu na postižené straně. Bolest se stupňuje, dítě je neklidné, plačtivé, kojenci špatně pijí. Při otoskopickém vyšetření je vidět překrvený, vyklenutý bubínek, může dojít až ke spontánní perforaci. V preantibiotické éře byla nejčastější komplikací AOM mastoiditida, docházelo k ní až v 20 % případů [9]. Mastoideální sklípky jsou destruovány zánětlivým procesem a vyplněny hnisem. Diagnóza AOM je klinická, v případě mastoiditidy je nezastupitelné rentgenologické vyšetření.

### Akutní sinusitida

Zánět paranazálních dutin obvykle také navazuje na virový infek. Projeví se horečkou, hnisavou sekrecí z nosu, bolestmi hlavy a bolestí nad postiženou dutinou. Sekret stékající po zadní stěně nosohltanu dráždí pacienta ke kašli. Na RTG snímku vidíme ztluštění výstelky, snížení transparence, hladinku při empému dutiny. Laboratorně zjišťujeme vzestup zánětlivých markerů.

### Konjunktivitida

Bakteriální zánět spojivek je obvykle hnisavý, oboustranné postižení je častější než u virových infekcí. Syndrom „konjunktivitis – otitis“ charakterizovaný současnými projevy obou onemocnění je většinou vyvolán *H. influenzae*. V současnosti ale zřejmě stoupá výskyt konjunktivitid způsobených neopouzdřenými, tj. netypovatelnými pneumokoky [10,11].

### Pneumonie

V rámci zde použitého třídění stojí pneumokoková pneumonie na pomezí mezi neinvazivními a invazivními formami onemocnění. Asi ve 20–30 % případů u dětí je při pneumonii pozitivní záchyt *Str. pneumoniae* v hemokultuře, takže jsou naplněna kritéria IPO [12]. Ostatní případy pneumonie jsou nebakteriemické. Primární pneumokoková pneumonie, tj. klasická lobární pneumonie, se v rozvinutých zemích vyskytuje méně častěji, obvyklejší je sekundární (nejčastěji pochřipková) bronchopneumonie [13]. Nejvyšší výskyt zápalu plic je u pacientů > 65 let a < 2 roky.

Bakterie jsou aspirovány z nazofaryngu či horních cest dýchacích, množí se v alveolech a šíří se přes alveolární

septa. Dochází k aktivaci komplementu a produkci cytokinů, jejímž následkem je akumulace tekutiny a leukocytů v septech. Nakonec jsou alveoly vyplněny bakteriemi a záneřlivým exsudátem, čemuž odpovídá rentgenový obraz infiltrátu. U malých dětí je postižení více difúzní, dochází k mnohočetným konsolidacím podél menších bronchů.

Nákaza se přenáší kapénkovou infekcí, inkubační doba je 1–3 dny. Kojenci a staří lidé mívají často ne zcela klasický nástup onemocnění – ten bývá zřetelný spíš u větších dětí a mladších dospělých: po předchozím mírném infektu horních cest dýchacích dochází k náhlému nástupu onemocnění s třesavkou a prudkým vzestupem teploty. Objevuje se tachypnoe, neproduktivní kašel, pleuritická bolest, pro kterou děti vyhledávají polohu na postiženém boku. Poslechový nále z chrůpků může později přejít až v trubicové dýchání. Při tvorbě výpotku je dýchání oslabené, bývá poklepové ztemnění. U kojenců a malých dětí jsou obvyklé několidenní prodromy s projevy lehkého infektu horních dýchacích cest, ucpaným nosem, nechutenstvím. Pak náhle nastupuje horečka a projevy dechové tísně (grunting, alární souhyb, zatahování jugula a mezižeberních prostor, tachypnoe, tachykardie), častá je cyanóza. Při klinickém vyšetření nemusí být přítomen klasický poslechový nále z. Děti mohou mít kruté bolesti břicha, někdy až imitující náhlou příhodu břišní (zvláště při postižení levého dolního laloku), při postižení horních plicních laloků může vážnout šíje [14]. Kašel je nejdříve suchý, pak produktivní („sputum croceum“), častý je výsev herpes labialis. Laboratorně obvykle zjišťujeme leukocytózu (15–40 tis.) s převahou polymorfonukleárů, elevaci CRP, hypoxémii. Na snímku plic bývá ohraničený infiltrát ve smyslu segmentární až lobární pneumonie, nebo bronchopneumonie. Častá je pleurální reakce s výpotkem. Udává se, že drobný výpotek má až 40 % pacientů. V rámci celkového infektu dochází u starších pacientů s kardiální anamnézou často k dekompenzací základního onemocnění.

Určení vyvolávajícího agens je v případě pneumonie obtížné. Kultivační nále z pneumokoka ve výtěru z nosohltanu nelze považovat za průkaz původce pneumonie. Obdobná je situace i při vyšetření sputa, ale pomocný význam toto vyšetření jistě má (některé zdroje udávají pozitivní nále z pneumokoka v dětské populaci až u 50 % zdravých dětí, u dospělých nejsou tato data k dispozici). Za průkazný nále z ve sputu ale lze považovat mikroskopický nále z velkého množství leukocytů a malého počtu epitelí při pozitivním nále zu pneumokoků [15]. Odběr materiálu ke kultivaci je obtížný, protože především děti a staří nemocní obvykle nejsou schopni vykašlat sputum. Navíc značná část pacientů je v době stanovení diagnózy rozlčena antibiotiky. U těchto pacientů je možné k potvrzení vyvolávajícího agens využít chromatografický průkaz pneumokokového antigenu (BINAX®). Pozitivita antigenu v moči se udává až u 80 % pacientů s bakteriemickou pneumokokovou pneumonií, kterých je ovšem jen asi 20–30 % ze všech dětských případů [12]. U dospělých toto vyšetření není příliš přínosné a rutinně se neprovádí. U dětí navíc nelze vyloučit falešnou pozitivitu testu při nosičství pneumokoka v nazofaryngu.

Komplikací pneumonie může být tvorba výpotku, případně empému, který se objevuje asi u 2 % nemocných. Klinickým projevem je přetrvávání zvýšených teplot a leu-

kocytózy i po 4.–5. dnu antibiotické léčby. K úspěšné léčbě empyému je nutná drenáž pleurální dutiny. Nejčastěji výpotek vzniká při onemocnění vyvolaném sérotypem 1, dále 3, 7F, 19A [16,17]. Dalšími komplikacemi pneumonie může být atelaktáza nebo pneumotorax. Zvláště u starších polymorbidních nemocných mohou stav zhoršovat neinfekční komplikace – infarkt myokardu, arytmie (fibrilace), kardiální selhávání.

## b) Invazivní infekce

Invazivní formy pneumokokového onemocnění jsou definovány záchtem *Str. pneumoniae* z normálně sterilních míst (krev, mozkomíšni mok, chlopní aparát). Klinické projevy se liší podle primárního místa infekce a podle přítomnosti či absence bakteriémie. Nejčastější a nejzávažnější komplikací spojenou s pneumokokovou bakteriemií je pneumokoková meningitida. Jiné hnisavé komplikace (endokarditida, artritida, perikarditida) byly častější v preantibiotické éře, nyní jsou poměrně vzácné, nicméně i s nimi je třeba v diferenciální diagnostice počítat. Nejčastější sérotypy, které vyvolávají IPO v ČR, jsou sérotypy dominantně obsažené v pneumokokových vakcínách – 1, 3, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.

### Bakteriémie, sepse

Podle americké literatury je bakteriémie nejčastější manifestací IPO u dětí do 3 let. V Evropě i ČR je zjišťován nižší výskyt bakteriémie, což je zřejmě dáno méně častými odběry hemokultur u ambulantních pacientů s horečkou. Typickým pacientem je dítě mladší 3 let, které má horečku bez dalších klinických projevů. V hemokultuře se kultivačně zachytí *Str. pneumoniae*, aniž by byl nalezen infekční fokus. Pokud nedojde ke komplikacím (sepe, meningitida, ložisková hnisavá infekce), bakteriémie sama odezní bez léčby. Naproti tomu pneumokoková **sepse** je velmi závažným stavem. Přítomnost bakterie v krevním oběhu vyvolá intenzivní zánětlivou reakci, která se klinicky projevuje zimnicí, třesavkou, vzestupem teploty, tachykardií a tachypnoí. Při trvání stavu dochází k hypoperfúzi orgánů a projevům septického šoku s multiorgánovou dysfunkcí.

Jak již bylo zmíněno, v dnešní době dochází k fokálnímu hnisavým komplikacím při bakteriemii vzácně. Pneumokok ovšem může vyvolat hnisavou infekci prakticky v kterémkoli místě. **Septická artritida** je provázena celkovými příznaky, lokálně zjišťujeme zarudnutí a proteplení kůže nad postiženým kloubem, bolestivost, otok a omezení hybnosti. Nejčastěji postiženým kloubem bývá koleno, případně kotník nebo kyčel, zaznamenali jsme i pneumokokovou spondylodiscitidu. Ještě vzácnější je **měkkotkáňové postižení** (celulitida), většinou u pacientů se systémovým lupus erythematodes, nefrotickým syndromem a hematologickými poruchami. Primární **peritonitida** představuje asi 17 % ze všech peritonitid, z čehož 38 % působí *Str. pneumoniae* [18]. Onemocnění je častější u pacientů imunokompromitovaných (alkoholici – cirhotici), s nefrotickým syndromem nebo srpkovitou anémií. Výskyt tohoto onemocnění u mladých dívek může zřejmě souviset s šířením pneumokoka vejcovody po kolonizaci perinea. Klinickými projevy bývá bolest břicha, horečka, zvracení, průjem, známky appendi-

citydy. Velmi vzácným onemocněním je pneumokoková **endokarditida**. Je obvykle spjatá s meningitidou, vzácněji v rámci tzv. Austrianova syndromu s pneumonií [19,20,21]. Častější je postižení levostranných chlopní, predispozicí je primární postižení chlopní, vrozená srdeční vada, užití centrálního žilního katétru.

### Meningitida

V současné době je *Str. pneumoniae* nejčastějším vyvolatelem bakteriální meningitidy u dospělých i dětí, s výjimkou novorozenců. Děti obvykle onemocní meningitidou primární, tj. vzniklou hematogenním šířením. U dospělých je častější sekundární meningitida při přímém šíření patogena ze zánětu středouší či paranazálních dutin, dále po neurochirurgických operacích a kraniotraumatech nebo u pacientů s likvoreou. V dětském i dospělém věku jsou takto ohroženi nositelé kochleárních implantátů.

Po průniku přes hematoencefalickou bariéru už bakterie nemohou být fagocytovány. Intenzivně se množí a uvolňují součásti buněčné stěny a toxiny (pneumolysin a peroxid vodíku). Následná cytokinová reakce vyvolává intenzivní zánět, dochází k poruše mikrocirkulace, vzniku mozkového edému a nárůstu intrakraniálního tlaku. Při primární meningitidě se obtíže projeví náhle, při sekundární pozvolna narůstají. Pacienti jsou febrilní, mají silné bolesti hlavy a nauzeu, mohou zvracet nebo mít průjem. Častá je fotofobie a různý stupeň poruchy vědomí, který se může projevovat zmateností, letargií nebo dráždivostí. Kojenci a malé děti mívají horečku nebo naopak hypotermii, jsou letargičtí, špatně pijí. Bývá zvracení nebo průjem, častý je neklid, dráždivost, někdy křeče. Klinickým vyšetřením zjišťujeme pozitivní známky meningeálního dráždění, ložiskové neurologické projevy, známky nitrolební hypertenze (vyklenutá fontanela, obrny hlavových nervů, zvláště n. abducens). Při pneumokokové meningitidě je častá kvalitativní porucha vědomí a křeče. Někdy již mohou být přítomné známky šoku či diseminované intravaskulární koagulace, zvláště u aspleniků je někdy patrný petechiální či purpurický raš. Velmi častá je přítomnost jiného fokusu infekce.

V likvoru nacházíme neutrofilní pleiocytózu, zvýšenou proteinorrhachii, nízkou glykorrhachii. Mikroskopickým vyšetřením zjišťujeme přítomnost grampozitivních diplokoků. Kultivace patogenu je nutná pro stanovení citlivosti k antibiotikům a dourčení sérotypu. U pacientů již léčených antibiotiky můžeme diagnózu potvrdit pozitivitou PCR vyšetření nebo aglutinačním průkazem antigenu pneumokoka v likvoru. Hemokultura je pozitivní u 80–90 % pneumokokových meningitid. V krvi je obvykle dobře vyjádřená zánětlivá odpověď, bývá leukocytóza s posunem k mladým formám, elevace CRP a FW. Naopak leukopenie je nepříznivým prognostickým faktorem, stejně jako nízký nebo vysoký věk nemocného a vysoká antigenní nálož v úvodu onemocnění.

Nitrolební komplikace, se kterými se můžeme při pneumokokové meningitidě setkat, jsou subdurální efúze, případně empyém. Projeví se prolongovanými febriliemi nebo novým nástupem horeček po předchozím zlepšení. Mortalita pneumokokové meningitidy se u dětí pohybuje mezi 1–5 %, u dospělých dosahuje 20 % i více. Častým následkem po prodělaném onemocnění je porucha sluchu.

Celkově se objeví asi u 46 % pacientů a její tíže je různá, od lehkého postižení po úplnou hluchotu [22]. Dalšími následky mohou být poruchy učení nebo chování, sekundární epilepsie nebo parézy.

### Léčba pneumokokových infekcí

Lékem volby u citlivých kmenů zůstává penicilin. Celo-světově je problémem narůstající rezistence pneumokoků vůči penicilinu. V ČR je situace dosud relativně příznivá, intermediární rezistenci k penicilinu vykazuje 1–3 % kmenů, k makrolidům 4,5 %. Intermediární rezistence nevzniká indukci betalaktamáz, ale postupnou změnou cílového místa pro zásah antibiotika (PBP – penicilin binding proteins). Tento typ rezistence je možné překonat zvýšeným dávkováním [23].

Léčbu obvykle zahajujeme empiricky, u lehčích infekcí (AOM, sinusitida, lehčí pneumonie) perorálním amoxicilinem v dávce 70–90 mg/kg/den ve 3–4 dávkách. Alternativním lékem u alergických pacientů jsou makrolidy, případně doxycyklin nebo fluochinolony se zlepšenou účinností na pneumokoka (moxifloxacin). Antibiotická léčba trvá 7–10 dní při současně symptomatické léčbě nosními kapkami a analgetiky. Indikace k chirurgické léčbě (paracentéza, antromastoidektomie, punkce, resp. drenáž výpotku atd.) se odvíjí od lokálního nálezu i celkového stavu pacienta. Při léčbě těžkých pneumonií u hospitalizovaných dospělých pacientů podáváme krystalický penicilin 1 mil. j. po 4 hodinách, případně ampicilin, či cefalosporiny 3. generace.

Léčbu meningitidy v podmínkách ČR většinou empiricky zahajujeme podáním cefalosporinu 3. generace (ceftriaxon 100 mg/kg/den v 1–2 dávkách). Při potvrzené citlivosti vyvolávajícího kmene můžeme k léčbě použít krystalický penicilin 3–7 mil. j. po 4 hodinách (u dětí 300 000 j/kg/den). Alternativou je použití vankomycinu, která se upřednostňuje v zemích s vysokým podílem rezistentních kmenů. K vankomycinu se ještě někdy přidává rifampicin. Léčba meningitidy je samozřejmě komplexní, zahrnuje intenzivní péči o pacienta na JIP, podporu základních životních funkcí, anti-edematózní léčbu, tlumení křečí atd. Trvalé diskuze se vedou o podávání kortikoidů při léčbě bakteriálních meningitid. Dexamethason zřejmě nesnižuje mortalitu, ale patrně zmenšuje riziko postižení sluchu [24]. Předpokládaný efekt kortikoterapie spočívá v utlumení zánětlivé reakce při rozpadu bakterií. Dexamethason proto musí být podán buď před zahájením antibiotické léčby, nebo současně s jejím zahájením, pozdější podání již nepřináší kýžený efekt. Kortikoterapie má trvat nejméně 4 dny [22].

### Prevence pneumokokových infekcí

#### Neimunologické intervence

Kromě očkování mohou výskyt pneumokokových nákaz snižovat i další opatření. Jde o postupy, které se snaží eliminovat některé rizikové faktory. Patří sem například obtížně dosažitelné snížení počtu dětí v dětských kolektivech (školky, jesle), které vede k redukci nosičství a šíření zejména rezistentních kmenů, dále snížení počtu vícelůžkových pokojů v zařízeních pro seniory ve prospěch 1–2lůžkových po-

kojů. Kojení zřejmě přispívá k ochraně proti některým pneumokokovým infekcím, zvláště AOM. Riziko (recidivujících) onemocnění lze v některých případech redukovat i chirurgickým řešením, např. provedením myringotomie a založením tympanostomických trubiček, nebo adenotomií (s tonzilektomií nebo bez ní). Dalším potenciálně odstranitelným rizikovým faktorem je kouření (i pasivní). V některých regionech se využívá i preventivní podávání antibiotik jako prevence recidivující otitis media a prevence pneumokokové sepse u dětí s anatomickou či funkční asplenií. Podává se obvykle polovina denní terapeutické dávky antibiotika 1x denně [22]. Při dlouhodobém podávání nízkých dávek antibiotik ale vždy hrozí narušení přirozené nazofaryngeální flóry, kolonizace rezistentními kmeny a nárůst rezistence vůči antibiotikům v komunitě. V prevenci kolonizace nosohltanu se zkoušelo užití oligosacharidů mateřského mléka, které brání inzerci bakterií ke sliznicím. Jinou zkoumanou látkou byl xylitol, který inhibuje růst streptokoků in vitro [6]. Ani jedna z těchto látek ale nezajistí úplnou eradikaci kolonizujících pneumokoků.

#### Vakcinace

První pokusy o specifickou ochranu proti pneumokokovým infekcím se historicky datují od počátku 20. století. V první polovině 20. století se k pasivní imunizaci užívala rekonvalescentní nebo koňská séra. Vakcína k aktivní imunizaci byla poprvé vyvinuta v roce 1911. Šlo tehdy o celobuněčnou vakcínu, která měla snížit výskyt pneumokokové pneumonie mezi horníky v jihoafrických zlatých dolech. Ve 30. letech již byly vyráběny polysacharidové vakcíny, ale úspěchy antibiotické léčby ve 40. letech dočasně přerušily práce na vývoji vakcín. Zájem o aktivní imunizaci znovu stoupl s nárůstem rezistence pneumokoků vůči antibiotikům. V roce 1977 byla uvedena na trh 14-valentní a v roce 1983 dosud užívaná 23-valentní polysacharidová vakcína [25]. V souvislosti s očkováním je důležitý i fakt, že k ochraně proti pneumokokovým infekcím přispívá též snížení výskytu respiračních virových infekcí (chřipka, RS virus, parainfluenza). Tato skutečnost podtrhuje význam očkování proti chřipce v prevenci pneumokokových nákaz.

#### a) Polysacharidové vakcíny

V současné době je v ČR používána vakcína Pneumo 23 (PPSV23) firmy Sanofi Pasteur, která obsahuje polysacharidové antigeny sérotypů 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Je určena k vakcinaci dospělých a dětí starších 2 let a pokrývá sérotypově cca 85–90 % invazivních pneumokokových onemocnění. Děti do 2 let věku, které jsou nejvíce ohroženy IPO, ale na polysacharidové vakcíny velmi špatně odpovídají. Bakteriální polysacharidy jsou totiž T-independními antigeny. Stimulují přímo B-lymfocyty, vedou k produkci zejména IgM, částečně i IgG protilátek. Nejsou schopny stimulovat T-lymfocyty a nevyvolávají dlouhodobou imunitní odpověď [26]. Ukazuje se dále, že pro některé sérotypy (6A, 6B, 12, 19A, 19F, 23F) přetrvává snížená postvakcinační odpověď u dětí až do 5 let věku. I mnozí dospělí pacienti, kteří mají zvýšené riziko IPO, hůře reagují na polysacharidové antigeny. Jsou to zejména staří lidé, pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí, myelomem,



maligními lymfomy, asplenií, srpkovitou anemií a imunodeficitem aj. Polysacharidová vakcína vyvolává jen minimální imunitní odpověď na sliznicích, a tak nechrání proti otitidě, sinusitidě či jiným neinvazivním onemocněním. Nesnižuje ani nazofaryngeální nosičství a neeliminuje tedy zdroj přenosu pneumokoků.

U dospělých se vakcína využívá především v prevenci proti IPO (bakteriemie, meningitida). Do nedávné doby se doporučovala jako jediná dostupná alternativa pacientům s funkční či anatomickou asplenií a jinými poruchami imunity. V roce 2012 bylo toto doporučení upraveno ve prospěch konjugované vakcíny PCV 13 (viz Konjugované vakcíny). Nadále ale má PPSV23 své místo u pacientů s chronickým kardiovaskulárním či plicním onemocněním, diabetem, chronickým jaterním onemocněním, u kuřáků a astmatiků [27]. V ČR je očkování dospělých proti pneumokoku státem plošně nehrazené, kromě skupiny pacientů, kterou specifikuje vyhláška 537/2006. Jedná se o klienty léčeben pro dlouhodobě nemocné a domovů pro seniory.

V současné době se mění názory na přeočkování polysacharidovými vakcínami. Při opakovaném podání vakcíny byla pozorována hyporesponzivita (po opakované dávce byl titer protilátek nižší než před vakcinací). Zdá se, že tento fenomén lze eliminovat prodloužením intervalů přeočkování (cca na 8 let). Stávající postup dle platného Souhrnu údajů o přípravku (SPC) v ČR ale dosud doporučuje pravidelné přeočkování každých 5 let a nezohledňuje dosud nově zjišťované skutečnosti. Naproti tomu americký poradní sbor pro očkování (ACIP) doporučuje pouze jednorázové přeočkování, pokud byla 1. dávka podána před 65. rokem věku a uplynulo od ní 5 a více let. Pro pacienty s asplenií či imunokompromitované ACIP také původně doporučoval pouze jednorázové přeočkování po 5 letech s tím, že v roce 2012 došlo k přehodnocení strategie ve prospěch primární vakcinace konjugovanou vakcínou PCV13.

## b) Konjugované vakcíny

K ochraně nejmenších dětí byly hledány účinnější vakcíny. Po vzoru úspěšných konjugovaných vakcín proti hemofilovému infekcím se podařilo vyvinout konjugované pneumokokové vakcíny (PCV). Konjugace (navázání) polysacharidového antigenu na bílkovinný nosič vede ke změně imunitní odpovědi a na vakcínu dobře odpovídají i nejmladší děti. Konjugovaný polysacharid je po zpracování antigen prezentujícími buňkami rozpoznán Th2 lymfocyty, které následně ovlivní B-lymfocyty a tvorbu protilátek. Vzniká dlouhodo-

bá imunologická paměť a mohutná anamnestická odpověď při reexpozici antigenu [12].

Jako první se používala 7-valentní konjugovaná vakcína Prevenar, která obsahuje sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 18F a 23F. Ve Spojených státech byla doporučena k očkování dětí mladších 2 let od roku 2000. V ČR byl Prevenar uveden na privátní trh v roce 2005, od roku 2006 je v platnosti příloha vyhlášky 537/2006, která upravuje očkování PCV pro rizikové děti do 5 let. V roce 2009 byla v ČR registrována 10-valentní vakcína Synflorix, která dále rozšiřuje ochranu o sérotypy 1, 5 a 7F. Od roku 2010 je k dispozici vakcína Prevenar 13, která navíc chrání proti sérotypům 19A, 3 a 6A (tabulka 1). Od roku 2010 je očkování PCV dostupné pro všechny kojence. Očkování je plošné, dobrovolné – vakcínu hradí zdravotní pojišťovny (eventuálně s doplatkem), úhradu upravuje zákon č. 362/2009 a 369/2011. Základní očkování se provádí od 9. týdne věku ve třech dávkách s měsíčními intervaly. Po 1. roce věku se podává posilující dávka (tzv. schéma „3 + 1“). Proočkovanost dosahovala v uvedené věkové skupině v roce 2011 91 %, v následujících letech došlo ale k poklesu proočkovanosti na úroveň cca 65–70 % [28]. Rozšíření věkové indikace 13-valentní vakcíny pro děti 6–17 let a pro dospělé starší 50 let a následně i pro věkovou skupinu 18–49 let změnilo i některá doporučení, především u pacientů s předpokládanou sníženou imunitní odpovědí. Konjugovaná vakcína by měla být 1. volbou pro pacienty s funkční či anatomickou asplenií, poruchami imunity (HIV, chronická renální insuficience, nefrotický syndrom, imunodeficity, deficity komplementu, pacienti po transplantaci krvevorných buněk...). Konkrétní doporučení pro podmínky České republiky jsou publikována na stránkách České vakcinologické společnosti, kde je také uveřejněn Doporučený postup pro pacienty s hypo/aspleniismem, který vznikl z iniciativy Společnosti infekčního lékařství v roce 2013 [29,30].

## c) Dopady vakcinace

Efekt plošné vakcinace dětí byl obrovský. Nejvíce dat je zatím pro vakcínu PCV7, která snížila výskyt IPO u dětí < 2 roky až o 90 %, nicméně účinnostní studie se objevují i u vakcín následujících, např. studie FinIP pro PCV10 [31]. Významná je také kolektivní imunita neočkovaných jedinců, která vedla k poklesu IPO hlavně u lidí > 65 let. Po počátečním prudkém poklesu IPO se po čase objevil opět mírný vzestup incidence. Šlo o onemocnění vyvolaná kmeny, které nejsou v konjugované vakcíně obsažené, tzv. replacement fenomén. Účinnost vakcín v ochraně proti akutní otiti-

Tabulka 1  
Složení pneumokokových vakcín

Vakcíny	Zastoupení sérotypů
konjugovaná vakcína <b>Prevenar 7</b>	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
konjugovaná vakcína <b>Synflorix</b>	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F
konjugovaná vakcína <b>Prevenar 13</b>	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A
polysacharidová vakcína <b>Pneumo 23</b>	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 19A, 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F

dě (AOM) je nižší. AOM je částečně působena jinými sérotypy než IPO a také zde hraje roli náhrada vakcinálních kmenů jinými sérotypy. Mnohé případy AOM jsou také vyvolány viry, případně *H. influenzae* a *M. catarrhalis*. Vakcíny poskytují lepší ochranu proti těžké a recidivující AOM (která je obvykle působena sérotypy 6B, 9V, 14, 19F, 23F) než proti prosté AOM [32,33]. Stanovení účinnosti vakcín na pneumokokové pneumonie je obtížné, protože většina pneumonií je nebakteriemických. Při hodnocení RTG prokázaných pneumonií je redukce asi o 20–25 % [34,35,36].

#### d) Výhledy do budoucna

V současné době rychle přibývají poznatky o účinných pneumokokových vakcín. Mění se dávkovací schémata, využívá se kombinovaného podání konjugovaných a polysacharidových vakcín s cílem dosáhnout co nejlepší odpovědi na očkování a co nejširšího spektra ochrany. Uvedený postup se například nově doporučuje pro vysoce rizikové pacienty (pacienty se srpkovitou anémií, asplenií, imunodeficitem, chronickým kardiovaskulárním či plicním onemocněním, likvoreou, kochleárním implantátem, diabetem...). Pro tyto osoby se doporučuje po očkování PCV13 přidat k rozšíření ochrany jednu dávku PPSV23. Využití konjugovaných vakcín se zdá perspektivní i pro ty pacienty, kteří z důvodu svého vyššího věku (nad 70 let) hůře odpovídají na polysacharidové vakcíny.

Konjugované vakcíny jsou vysoce účinné, ale obsahují užší spektrum sérotypů. Rozšiřování o další sérotypy je možné jen omezeně, protože je limitované vzájemnou interferencí mezi bílkovinným nosičem a antigenními polysacharidy. Konjugované vakcíny jsou také relativně drahé a jejich efekt je v praxi snižován replacement fenoménem. Snahou je proto vyvinout vakcíny na podkladě proteinových antigenů, které by takové limitace neměly. Hledají se bílkoviny vysoce konzervované mezi jednotlivými kmeny pneumokoků, aby výsledná vakcína vyvolávala ochranu nezávisle na sérotypu. Výroba proteinových vakcín by byla levnější, navíc s předpokladem účinnosti ve všech věkových skupinách. Kandidátními proteiny jsou např. pneumokokový povrchový protein A (PspA), pneumokokový povrchový adhesin A (PsaA) nebo nově pilus protein. Velmi slibně v současnosti vypadá použití detoxifikovaného pneumolyzinu (dPly) nebo histidinu triad proteinu D [37]. Kandidátní vakcíny se skládají buď z jednotlivých proteinů, nebo obsahují jejich kombinaci. Efekt vakcín ale bude teprve muset být potvrzen v účinnostních studiích.

Lákavou možností jsou také nové cesty aplikace vakcín – perorálně nebo nazálně. Toto podání by napodobilo přirozený vstup patogenu do organismu, zlepšilo by slizniční imunitu, a tím patrně snížilo kolonizaci. Navíc aplikace bez použití injekce by zlepšila adherenci a zvýšila proočkovatelnost populace [6].

#### Závěr

In vazivní i neinvazivní pneumokokové infekce zůstávají nadále zdravotnickým problémem v rozvojových i vyspělých zemích. Neinvazivní formy pro svou četnost a závažnost zdravotnických systémů, IPO pro svou nepříznivou prognózu

a vysoký výskyt komplikací a trvalých následků. Přestože máme v případě IPO k dispozici vysoce účinnou antibiotickou terapii a intenzivní podpůrnou léčbu, nedokážeme v některých případech odvrátit fatální průběh onemocnění či zabránit těžkým postižením. S invazivními pneumokokovými onemocněními a jejich následky se budeme zcela jistě setkávat také v budoucnosti. Očkování konjugovanými vakcínami, přes svůj obrovský efekt, nedokázalo tuto hrozbu zcela zažehnat. Pozorujeme nový nárůst IPO vyvolaných nevakcinálními kmeny, stoupá podíl kmenů rezistentních k antibiotikům. Aby bylo možné tyto trendy monitorovat a reagovat na ně, je nezbytná pečlivá surveillance IPO s kultivací a serotypizací vyvolávajícího kmene. Nutností je i uvážlivý přístup k preskripci antibiotik se znalostí aktuálního stavu citlivosti v dané lokalitě. Další očekávání jsou vkládána do vývoje pneumokokových vakcín. Spíše než rozšiřování konjugovaných vakcín o další sérotypy by mohl být nadějný vývoj proteinové vakcíny. Je třeba šířit povědomí o potřebnosti vakcinace jak u laické, tak u odborné veřejnosti a zvyšovat proočkovatelnost zvláště mezi rizikovými pacienty. Odpovídající doporučení pro podání konjugovaných vakcín u dětí a rizikových dospělých již byla vytvořena. Nelze ovšem zapomínat na stávající polysacharidovou vakcínu, která je proti IPO u značné části populace stále dobře využitelná. Zvyšováním proočkovatelnosti proti pneumokokům lze očekávat vzestup kolektivní imunity, která potenciálně chrání celou populaci. Celkový přínos konjugovaných vakcín zůstává vysoce pozitivní a pokles výskytu IPO, který přinesly, je nesporný i přes neúplné pokrytí patogenních kmenů.

#### Literatura

- Havlík J. Systémové nákazy způsobené *Streptococcus pneumoniae* in: Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování – minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén; 2005:81–85.
- Krbková L, Homola L, Mikolášek P, Pavelka J, Vítková I. Pneumokokové infekce u dětí a jejich prevence. *Postgraduální medicína*. 2012;14(5):569–575.
- Todd JK. *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcus) in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. WB Saunders. 2000: 799–801.
- Zemličková H. Vlastnosti pneumokokových sérotypů a trendy jejich výskytu. VII. hradecké vakcinologické dny 29. 9.–1. 10. 2011, Hradec Králové. Available from: [http://www.pmfhk.cz/WWW/hvd\\_2011.htm](http://www.pmfhk.cz/WWW/hvd_2011.htm).
- Blechová Z. Pneumokokové infekce v dětském věku. *Pediatr pro Praxi*. 2006; 2:91–95.
- Bogaert D, de Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:144–54.
- Galský J. Pneumokokové infekce in: Beneš J, et al. Infekční lékařství. Praha: Galén; 2009:201–203.
- Musher DM. *Streptococcus pneumoniae* in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2006:1811–1826.
- Fliss DM, Leiberman A, Dagan R. Medical sequelae and complications of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(Suppl.):34–40.50–54.
- Buck JM, Lexau C, Shapiro M, et al. A community outbreak of conjunctivitis caused by nontypeable *S. pneumoniae* in Minnesota. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25: 906–911.
- Porat N, Greenberg D, Givon-Lavi N, et al. The important role of nontypeable *S. pneumoniae* international clones in acute conjunctivitis. *J Infect Dis*. 2006; 194:689–696.
- Havlík J. Klinické formy invazivních pneumokokových nákaz in: Beran J, Havlík J. Pneumokokové nákazy a možnosti očkování proti nim. Praha: Maxdorf; 2006:69.
- Havlík J, et al. Infekční nemoci. 2. vyd. Galén; 2002:60–61.
- Prober CG. Pneumonia in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. WB Saunders. 2000,195:761–765.
- Rein MF, Gwaltney JM Jr, O'Brien WM, et al. Accuracy of Gram stain in identifying pneumococci in sputum. *JAMA*. 1978; 239:2671.
- Byington CL, Korgenski K, Daly J, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on the pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:250–254.

17. Byington CL, Hulten KG, Ampofo K, et al. Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah. *J Clin Microbiol.* 2010; 48:520.
18. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1988;81:849–856.
19. Jackson MA, Rutledge J. Pneumococcal endocarditis in children. *Pediatr Infect Dis.* 1982;1:120–122.
20. Taylor S, Sanders C. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infections. *Am J Med.* 1999;107(Suppl.):12–27.
21. Smetana J, Kosina P, Boštková V, et al. Austrian Syndrome: Pneumococcal Meningitis, Pneumonia and Endocarditis – a Case Report. *Cesk Slov Neurol N.* 2012;75/108(4):494–497.
22. Dagan R, Greenberg D, Jacobs MR, Phillips BL, Pnemococcal Infections in: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. Textbook of pediatric infectious diseases. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009:1288–1342.
23. Běbrová E, Beneš J, Čížek J, et al. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči. *Prakt Léč.* 2003;83:502–515.
24. Calbo E, Garau J. Factors affecting the development of systemic inflammatory response syndrome in pneumococcal infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24: 241–247.
25. Petrás M, Lesná K. Manuál očkování 2010. 3. vyd. Praha 2010:413–450.
26. Dražan D. Očkování proti pneumokokům u dětí. *Pediatr pro prax.* 2007;1:39–42.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:1102.
28. Prymula R. Quo vadis vakcinologie? (ústní sdělení). IX. hradecké vakcínologické dny 2013, Hradec Králové
29. <http://www.vakcinace.eu/doporučení-a-stanoviska>.
30. Polák P, Kosina P, Blechová Z, et al. Doporučený postup péče o pacienty s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií). *Vakcinologie, Praha: Mladá fronta,* 2013, roč. 3, č. 7, s. 102–107.
31. Palmu AA, et al. (2012) Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *The Lancet.* Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61854-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61854-6).
32. Dagan R, Givon-Lavi N, Shkolnik L, et al: Acute otitis media caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in southern Israel: Implication for immunizing with conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 2000;181:1322–1329.
33. Joloba ML, Windau A, Bajaksouzian S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates and the antimicrobial susceptibility of such isolates in children with otitis media. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1489–1494.
34. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med.* 2003;349:1341–1348.
35. Black S, Shinefield H, Ling S. Efficacy against pneumonia of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Wyeth Lederle) in 37,868 infants and children: Expanded data analysis including duration of protection. Presented at the 20<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Vilnius, Lithuania, 2002, pp. 127.
36. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD004977.
37. Prymula R. Současné možnosti prevence pneumokokových nákaz. VII. hradecké vakcínologické dny, 2011, Hradec Králové. Available from: [http://www.pmfhk.cz/WWW/hvd\\_2011.htm](http://www.pmfhk.cz/WWW/hvd_2011.htm).

# Pneumokoková meningitida u dětí

Š. RUMLAROVÁ<sup>1</sup>, P. KOSINA<sup>1</sup>, R. KRAČMAROVÁ<sup>1</sup>, S. PLÍŠEK<sup>1</sup>, P. REJTAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

<sup>2</sup>Radiologická klinika, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

## SOUHRN

Rumlarová Š., Kosina P., Kračmarová R., Plíšek S., Rejtar P.: **Pneumokoková meningitida u dětí**

**Cíl:** V článku prezentujeme vlastní zkušenosti s invazivními pneumokokovými onemocněními (IPO) na souboru dětských pacientů s pneumokokovou meningitidou hospitalizovaných na Klinice infekčních nemocí FN a LF UK Hradec Králové v uplynulých 10 letech.

**Materiál a metody:** Retrospektivně jsme hodnotili soubor pacientů (0–18 let) hospitalizovaných na našem pracovišti v letech 2002–2011. Uvádíme základní klinické charakteristiky souboru a výsledky léčby.

**Výsledky:** V uvedeném časovém období jsme léčili 27 dětí s pneumokokovou meningitidou, z toho 15 chlapců a 12 dívek. Věk pacientů se pohyboval od 2 dnů do 17 let, 17 dětí (63 %) bylo mladších 2 let. Při přijetí mělo 11 dětí (40 %) fokus infekce ve středouší nebo v paranazálních dutinách, nitrolební komplikace se vyskytly v 10 případech. Kultivace *Str. pneumoniae* v likvoru byla úspěšná v 21 případech, u 6 pacientů byla DNA pneumokoka v likvoru prokázána vyšetřením PCR. Žádný ze sledovaných pacientů nezemřel. Trvalé následky zůstaly u 8 dětí (29 %), z toho v 7 případech jde o poruchu sluchu.

**Závěr:** Pneumokoková meningitida u dětí zůstává i v současné době obávaným onemocněním, které s sebou nese riziko závažných následků, či dokonce úmrtí. K prevenci je třeba co nejvíce využívat možností očkování, zejména u malých kojenců a dětí s predisponujícími faktory.

*Klíčová slova:* invazivní pneumokoková onemocnění, rezistence, pneumonie, meningitida, konjugované vakcíny

## SUMMARY

Rumlarová Š., Kosina P., Kračmarová R., Plíšek S., Rejtar P.: **Pneumococcal meningitis in children**

**Objective:** Presented are the authors' own experiences with invasive pneumococcal diseases in a group of pediatric inpatients with pneumococcal meningitis treated in the Department of Infectious Diseases, University Hospital and Charles University Faculty of Medicine in Hradec Králové over the last 10 years.

**Material and Methods:** A group of patients aged 0–18 years and hospitalized in the above facility in 2002–2011 was retrospectively assessed. The patients' basic clinical characteristics and treatment outcomes are shown below.

**Results:** Over the study period, 27 children with pneumococcal meningitis were treated; of those, 15 were boys and 12 were girls. The patients' ages ranged from 2 days to 17 years; seventeen children (63 %) were younger than 2 years. On admission, 11 children (40 %) had the infection in the middle ear or paranasal sinuses; intracranial complications were noted in 10 cases. Cerebrospinal fluid culture was positive for *Streptococcus pneumoniae* in 21 cases. In 6 patients, pneumococcal DNA was determined in the cerebrospinal fluid by PCR. None of the studied patients died. Eight children (29 %) were left with permanent damage; of those, seven had hearing impairment.

**Conclusion:** Even today, pneumococcal meningitis in children remains a serious condition posing a risk of dangerous consequence or even death. To the maximum extent possible, prevention should include vaccination, especially in infants and children with the predisposing factors.

*Keywords:* invasive pneumococcal diseases, resistance, pneumonia, meningitis, conjugated vaccines

*Klin mikrobiol inf lék 2013;19(4):128–131*

**Adresa:** MUDr. Šárka Rumlarová, Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: sarka.rumlarova@fnhk.cz

Došlo do redakce: 22. 11. 2013

Přijato k tisku: 9. 12. 2013

## Úvod

*Str. pneumoniae* běžně osidluje sliznice nazofaryngu. K první kolonizaci dochází asi kolem 6. měsíce věku, kolonizující serotypy se u člověka průběžně obměňují. Vrchol kolonizace nastává kolem 3. roku, kdy se až 55 % dětí stává nosiči. Výskyt nosičství ještě stoupá při pobytu v dět-

ském kolektivu. Kolonizace také vzrůstá během zimního období. Zdraví dospělí jsou nosiči asi v 5–10 % [1]. Za určitých okolností může kolonizace vést k respiračnímu nebo i systémovému onemocnění. Nejčastější výskyt pneumokokových onemocnění je vázán na zimní měsíce, což souvisí s vyšší frekvencí virových respiračních infekcí a přenosem

pneumokoka kapěnkovou cestou. Inkubační doba IPO je krátká, jen 1–3 dny. Pokud dítě chodí do dětského kolektivu (školka, jesle), zvyšuje se pravděpodobnost IPO až dvacetinásobně [2].

Před zavedením plošného očkování konjugovanými vakcínami byla incidence IPO (ve smyslu záchytu pneumokoka v krvi, likvoru či pleurální tekutině) celosvětově 15/100 000/rok [3]. IPO nejčastěji postihuje novorozence a děti do 2 let, pak incidence klesá a znovu stoupá po 65. roce věku. Statistiky uváděly před zavedením očkování 160 případů IPO/100 000/rok u dětí do 2 let, mezi 2. a 65. rokem byla roční incidence IPO 5 případů/100 000, po 65. roce věku výskyt IPO opět stoupl na 70 případů/100 000/rok [4]. V ČR se udávala incidence IPO u dětí do 1 roku před zavedením očkování cca 15/100 000/rok. Za rok 2011 byla celková nemocnost IPO 3,7/100 000 (děti < 1 rok: 5,1; lidé > 65 let: 8,1). Incidence pneumokokové meningitidy v ČR v roce 2011 byla 0,9/100 000 (děti < 1 rok: 1,7; lidé > 65 let: 1,2) V roce 2012 bylo do surveillance databáze, spojující data NRL pro streptokokové nákazy a data EPIDATu, začleněno celkem 335 případů IPO. Celková nemocnost IPO vykazovala v roce 2012 poněkud nižší hodnoty ve srovnání s předchozím rokem (3,2/100 000 oproti 3,7/100 000). V nejmladší věkové skupině 0–11 měsíců byla zachycena dvě IPO způsobená vakcinačními sérotypy [5].

Surveillance IPO je prováděna podle Metodického návodu surveillance IPO z roku 2008 a Vyhlášky č. 275/2010, příloha 21. Potvrzený případ IPO musí být hlášen (včetně stavu vakcinace dotyčného pacienta) a izolát odeslán do Národní referenční laboratoře pro streptokoky a enterokoky Státního zdravotního ústavu v Praze. Sleduje se samozřejmě prevalence konkrétních sérotypů a citlivost k antibiotikům. Shromážděná data se dále předávají do evropské databáze ECDC [5].

### Vlastní pozorování

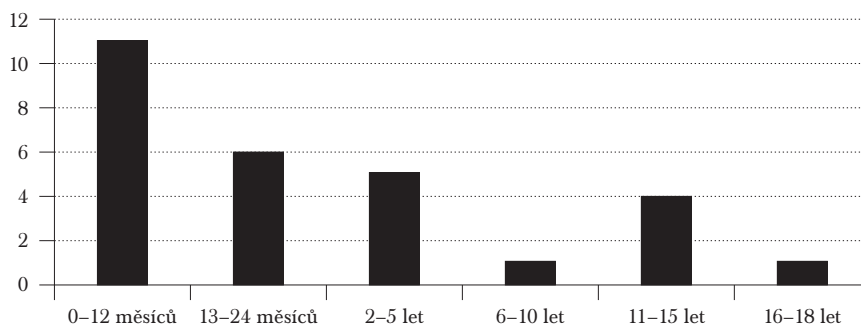
V letech 2002–2011 bylo na Klinice infekčních nemocí FN a LF UK Hradec Králové sledováno celkem 27 dětí s pneumokokovou meningitidou, z toho 15 chlapců a 12 dívek. Věk pacientů se pohyboval od 2 dnů do 17 let, 17 dětí (63 %) bylo mladších 2 let (graf 1 a 2).

Při přijetí mělo 11 dětí (40 %) fokus infekce ve středouší nebo v paranazálních dutinách. K nitrolebním komplikacím došlo mezi našimi pacienty v 10 případech. U 5 dětí se objevil subdurální hygrom, u 2 se rozvinul

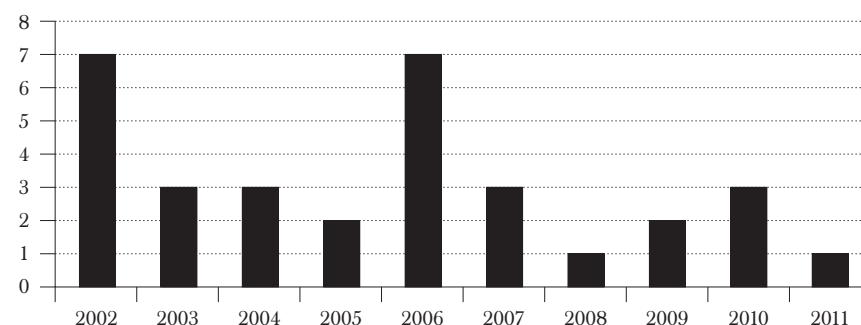
hydrocefalus (obr. 1). U 1 dívky s protražovaným průběhem a podezřením na vznik abscesu byl nález nakonec hodnocen jako subakutní kortikální ischemie při trombóze povrchových kortikálních žil. Další pacientka prodělala trombózu žilních splavů a bulbus jugularis s následnou částečnou spontánní rekanalizací. Poslední pacient byl v druhé době operován pro nazální encefalokélu. Chirurgickou léčbu muselo podstoupit celkem 7 nemocných (graf 3).

*Str. pneumoniae* v likvoru se podařilo vykultivovat v 21 případech, u kultivačně negativních likvorů byla DNA pneumokoka v likvoru prokázána vyšetřením PCR. Všechny izoláty byly dobře citlivé k penicilinu i k cefalosporinům III. generace. Určeno bylo celkem 15 sérotypů (a 1 netypovatelný kmen – tabulka 1). U 8 pacientů vyvolal onemocnění sérotyp, který je obsažen v některé z používaných konjugovaných vakcín (1, 4, 6A, 9V, 18C, 19F a 2x 23F). Šest případů meningitidy bylo způsobeno nevakcinał-

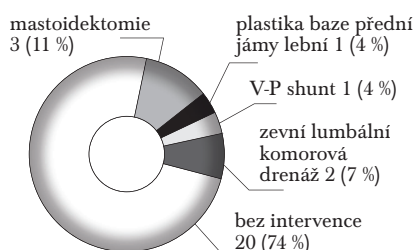
Graf 1  
Výskyt dle věku pacientů



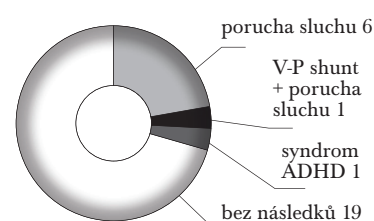
Graf 2  
Výskyt v jednotlivých letech



Graf 3  
Chirurgická léčba



Graf 4  
Trvalé následky



Tabulka 1  
Sérotypy *Str. pneumoniae* izolované z likvoru (nevakcinální sérotypy kurzívou)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
6A	NT	15C	18C	23F	15A	17F	18B	8	11A	4	19F	9V	23F	1

NT = netypovatelný kmen

ními kmeny (8, 11A, 15A, 15C, 17F, 18B). V celém souboru bylo jen 1 dítě očkované 10-valentní konjugovanou vakcínou, u něj bylo onemocnění vyvolané sérotypem 15A.

Žádný ze sledovaných pacientů nezemřel. Trvalé následky (graf 4) zůstaly u 8 dětí (29 %), z toho v 7 případech jde o poruchu sluchu: těžké poškození u 4 dětí, 1 dítě má kochleární implantát. Zbývající pacient je sledován pro syndrom ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).

Pro ilustraci průběhu IPO může být příkladem jediná očkovaná pacientka v našem souboru: 19měsíční dívka, která prodělala pneumokokovou meningitidu s otitidou a pneumonií. Dívka byla do začátku onemocnění zdravá, normálně se vyvíjela, sledována kardiologem pro foramen ovale patens. Již anamnesticky bylo popisováno zvětšení mozkových komor patrné při UZ vyšetření při mírné prematuritě (35. GT). Byla řádně očkována, včetně očkování proti pneumokokům 10valentní vakcínou (PCV). Onemocnění se projevovalo v prosinci 2011 třídní epizodou subfebrilní, která vyvrcholila 4. den spontánní perforací bubínku vpravo s hnisavou sekrecí a horečkami až 40 °C. Byla zahájena léčba cefuroximem p.o., ale pro zhoršující se celkový stav se současným zvracením musela být přijata na dětské oddělení spádové nemocnice. Při přijetí byla somnolentní, meningeální, na CT mozku popsána pravostanná mastoiditida a čtyřkomorový hydrocefalus. Dívka byla zajištěna cefotaximem a přeložena na naše pracoviště. Zde byl při lumbální punkci naměřen zvýšený tlak v likvorových cestách, nález v likvoru odpovídal purulentní meningitidě. Pokračovali jsme v léčbě cefotaximem. Pro progresi poruchy vědomí musela být dívka intubována a řízeně ventilována, neurochirurg zavedl externí komorovou drenáž. Jako vyvolávající

agens byl kultivačně v likvoru i v aspirátu z dolních dýchacích cest potvrzen *Str. pneumoniae*, sérotyp 15A, dobře citlivý na penicilin. Vysazujeme cefotaxim a v léčbě pokračujeme krystalickým penicilinem. Kontrolní kultivace likvoru po 72 hodinách již byla negativní. Klinický stav dítěte se zlepšuje, upravuje se stav vědomí. Zevní komorová drenáž byla extrahována pro malpozici, nahrazena zevní lumbální drenáží. Šestý den hospitalizace je dívka znovu febrilní, odstraňujeme centrální žilní katétr i lumbální drenáž. Klinický stav dítěte byl v té době dobrý a nebudil podezření na intrakraniální komplikaci. Doplnujeme RTG snímek plic, kde je popsán suspektní nový infiltrát vpravo. S ohledem na předchozí umělou plicní ventilaci byla antibiotická léčba upravena na meropenem. Likvor odebraný před extrakcí drenáže byl kultivačně negativní, postupně odezněly teploty i zánětlivá odpověď v laboratorním nálezu. Kontrolní vyšetření likvoru po 10 dnech léčby potvrdilo úplnou sanaci, ale přechodně znovu narůstal tlak v likvorových cestách. Antibiotická léčba ukončena 15. den, pacientka byla propuštěna 19. den. V dalším sledování byl potvrzen normální sluch po prodělaném onemocnění, neurologický nález je bez abnormit. Trvá stacionární mírné rozšíření mozkových komor, pro které je dále sledována neurochirurgem. Holčička se nadále vyvíjí normálně, po psychomotorické stránce je zcela srovnatelná se svou sestrou – dvojčetem.

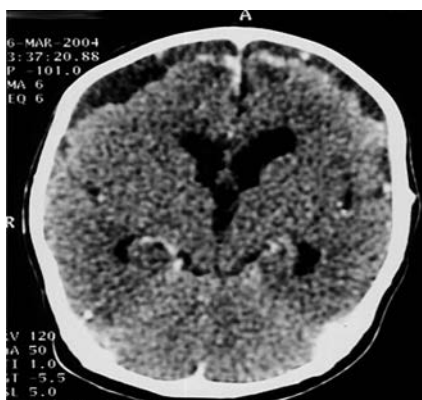
## Diskuze

Většina pacientů v našem souboru byla mladších 2 let, což je v souladu s udávaným nejvyšším výskytem IPO právě v této věkové kategorii. Dalším významným predisponujícím faktorem IPO jsou stavy imunosuprese, především hematologická či onkologická onemocnění či stavy po splenektomii [6,7]. Mezi našimi pacienty neměl v anamnéze takové onemocnění žádný, jednalo se o děti bez významnějších rizikových faktorů.

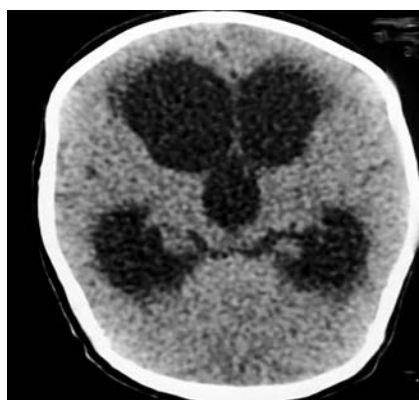
Při přijetí mělo 40 % dětí zánět středouší nebo vedlejších dutin nosních. Dánští autoři ve studii publikované v roce 2005 došli k podobnému nálezu. V souboru 187 pacientů zjistili otogenní fokus u 30 % a sinogenní fokus u 8 % nemocných [8]. Poškození sluchu jako následek prodělané pneumokokové meningitidy jsme zaznamenali ve čtvrtině případů, uvedená dánská studie udává sluchové postižení u 26 % pacientů. Metaanalýza z roku 2010 uvádí celkovou prevalenci ná-

Obr. 1  
CT mozku

den 7 – hygrom



den 14 – hydrocefalus



sledků po prodělané pneumokokové meningitidě 31,7 % [9], v našem souboru zůstaly trvalé následky 8 dětem, tj. v 29 % případů.

Fatální průběh onemocnění jsme v uplynulých 10 letech nezaznamenali, což může být dáno velikostí souboru a také rychlou dostupností lékařské péče pro nemocné děti v podmínkách ČR. Literární údaje o úmrtnosti na pneumokokovou meningitidu se v současnosti značně liší, svou roli zde jistě hraje složení souboru pacientů i země, ze které data pocházejí. Mortalita u dětí udávaná americkými autory se v současné době pohybuje kolem 8 % (6–20 %) [10]. Celková úmrtnost (pro celé věkové spektrum) v ČR podle surveillance z roku 2011 byla 12,7 % a v roce 2012 18,2 %. V roce 2012 bylo v ČR hlášeno 61 úmrtí na IPO, z čehož ve 31 případech šlo o onemocnění vyvolané sérotypy, které jsou zastoupeny v konjugovaných vakcínách [5].

Mezi našimi 27 pacienty s pneumokokovou meningitidou bylo jen jediné dítě očkované konjugovanou pneumokokovou vakcínou. V souvislosti s tím se nabízí otázka, v kolika případech se mohla potenciálně uplatnit ochrana očkovaním. Vakcinální kmeny vyvolaly meningitidu u 8 našich pacientů. Čtyři z nich onemocněli před rokem 2005, kdy konjugovaná vakcína nebyla v ČR ještě dostupná. Ze zbylých 1 chlapec onemocněl ve 12 letech a nemohl již být konjugovanou vakcínou očkován vzhledem k věku (v té době nebyla schválená indikace vakcíny pro starší děti a dospělé). Ochránit ho sice mohlo očkování polysacharidovou vakcínou, ale protože šlo o dosud zcela zdravé dítě, nebyl k preventivní vakcinaci důvod. U 2 dívek došlo k infekci v roce 2006; v době onemocnění jim bylo 4, resp. 5 měsíců a mohly být již částečně očkované 1 nebo 2 dávkami vakcíny. Ani 2 dávky vakcíny ale ještě nemusí poskytnout spolehlivou ochranu před nákazou. Poslední dívka onemocněla v roce 2010 ve věku 23 měsíců a mohla být již plně očkována. Vakcinaci u všech 3 dětí by ale museli uhradit rodiče, protože pojišťovny hradí očkování až od roku 2010.

## Závěr

Závažnost průběhu pneumokokových meningitid a vysoké procento sekundárních komplikací, resp. následků byly hlavním motorem pro vývoj vakcín účinných i v útlém dětském věku. Přestože nemůžeme očekávat stejný úspěch vakcinace jako v případě hemofilových b. n. nákaz, kde došlo v průběhu 10 let k praktickému vymizení invazivních onemocnění, je význam konjugovaných pneumokokových vakcín nezpochybnitelný. Pečlivá surveillance, rychlá diagnostika, odpovídající antibiotická léčba a kvalitní mezioborová spolupráce jsou klíčem k dobrému léčebnému výsledku. Podchycení všech rizikových skupin pacientů a vývoj proteinných vakcín s ještě lepším sérotypovým pokrytím je úkolem blízké budoucnosti.

## Literatura:

1. Galský J. Pneumokokové infekce in: Beneš J, et al. Infekční lékařství. Praha: Galén; 2009; s. 201–203.
2. Krbková L, Homola L, Mikolášek P, Pavelka J, Vítková I. Pneumokokové infekce u dětí a jejich prevence. *Postgraduální medicína*. 2012;14 (5):569–575.
3. Fedson DS, Musher DM: *Pneumococcal vaccine*. In: Plotkin SA, Orenstein WB, ed. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003; pp 529–588.
4. Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, et al. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina. A decade later. *Arch Intern Med*. 1990;150:1401–1405.
5. Motlová J, Beneš Č, Kozáková J, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2011. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ, Praha)*. 2013;22(3):97–104.
6. Pilishvili T, Zell ER, Farley M, Schaffner W, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children in the era of conjugate vaccine use. *Pediatrics*. 2010;126:e9–e17.
7. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 2010;125:429–436.
8. Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infectious Diseases* 2005, 5:93. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/5/93>.
9. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2010;61(2):114–124.
10. Dagan R, Greenberg D, Jacobs MR, Phillips BL. Pneumococcal Infections in: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009; pp 1288–1342.

## Plicní mukormykóza vyvolaná *Rhizopus microsporus*

P. LYSKOVÁ<sup>1</sup>, P. ŽÁČKOVÁ<sup>2</sup>, V. PETEČUKOVÁ<sup>3</sup>, V. HUBKA<sup>4,5</sup>, M. VAŠÁKOVÁ<sup>2</sup>, R. MATĚJ<sup>6</sup>,  
J. ČERMÁK<sup>7</sup>, A. KUBÁTOVÁ<sup>4</sup>, M. KOLAŘÍK<sup>4,5</sup>, T. KOZÁK<sup>3</sup>, I. HRICÍKOVÁ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř lékařské mykologie, Odd. parazitologie, mykologie a mykobakteriologie Praha, Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem, <sup>2</sup>Pneumologická klinika, I. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Thomayerova nemocnice v Praze, <sup>3</sup>Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, <sup>4</sup>Katedra botaniky, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, <sup>5</sup>Laboratoř genetiky, fyziologie a bioinženýrství hub, Mikrobiologický ústav Akademie věd ČR, v. v. i., Praha, <sup>6</sup>Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice v Praze, <sup>7</sup>Oddělení hrudní chirurgie, Thomayerova nemocnice v Praze

### SOUHRN

Lysková P., Žáčková P., Petečuková V., Hubka V., Vašáková M., Matěj R., Čermák J., Kubátová A., Kolařík M., Kozák T., Hricíková I.: **Plicní mukormykóza vyvolaná *Rhizopus microsporus***

Předkládáme kazuistiku mykotické pneumonie u pacienta s akutní myeloblastickou leukémií. Jako původce infekce byl mikroskopicky a kulturačně prokázán *Rhizopus microsporus*. Identifikace izolátu byla potvrzena molekulárními metodami. U pacienta byla zahájena terapie liposomálním amfotericinem B a posaconazolem a následně při perzistujícím mykotickém ložisku v plicích a masivních hemoptýzách byla provedena z vitální indikace pravostranná pneumonektomie. Při testování citlivosti diskovou difúzní metodou pro amfotericin B pomocí tablet NeoSensitabs vycházel v tomto případě na Mueller Hinton agaru falešně „rezistentní“ výsledek. Pro amfotericin B jsme zaznamenali dobrou shodu mezi Etestem (16 h) a mikrotitrační destičkou Sensititre YeastOne (24 h).

**Klíčová slova:** mukormykóza, *Rhizopus microsporus*, pneumonie, disková difúzní metoda, Etest, Sensititre YeastOne

### SUMMARY

Lysková P., Žáčková P., Petečuková V., Hubka V., Vašáková M., Matěj R., Čermák J., Kubátová A., Kolařík M., Kozák T., Hricíková I.: **Pulmonary mucormycosis caused by *Rhizopus microsporus***

We report a case of mycotic pneumonia in a patient with acute myeloblastic leukemia. *Rhizopus microsporus* was identified as an agent of mucormycosis and proven by microscopy and culture. The determination of the isolate was supported by molecular methods. Combined treatment with surgery (right-sided pneumonectomy) and systemic amphotericin B and posaconazole antifungal therapy was chosen. In this case, amphotericin B Neo-Sensitabs tablets gave false “resistant” results on Mueller-Hinton agar when using the disk diffusion test. There was a good correlation between the Etest (16 h) and the Sensititre YeastOne microplate (24 h) for amphotericin B.

**Keywords:** mucormycosis, *Rhizopus microsporus*, pneumonia, disk diffusion method, Etest, Sensititre YeastOne

*Klin mikrobiol inf lék 2013;19(4):132–137*

**Adresa:** RNDr. Pavlína Lysková, Laboratoř lékařské mykologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem, pracoviště Praha, Sokolovská 60, 182 00 Praha 8, e-mail: pavlina.lyskova@zuusti.cz

Došlo do redakce: 11. 7. 2013

Přijato k tisku: 27. 11. 2013

### Úvod

Mukormykóza je invazivní houbová infekce vyvolaná zástupci čeledi *Mucoraceae*. Po aspergilóze je druhým nejčastějším invazivním onemocněním vyvolaným vláknitými mikromycetami [1,2]. Nejčastějším vyvolavatelem uváděným v literatuře je *Rhizopus oryzae* (dále následují *R. microsporus*, *Mycoclados corymbifer* (syn. *Lichtheimia corymbifera*, *Absidia corymbifera*), *Apophysomyces elegans*, zástupci rodu *Mucor* a *Rhizomucor pusillus* [3,4,5].

Mukormykóza nejčastěji postihuje osoby s oslabenou imunitou, neutropenické s hematologickými malignitami,

po transplantacích, na terapii imunosupresivy, dále pak diabetiky, pacienty s deferoxaminovou terapií anebo s metabolickou acidózou [3,6,7].

Nejčastějšími místy infekce jsou paranazální dutiny, plíce a kůže. Celková mortalita u pacientů s plicní formou je vysoká (> 70 %) [2]. Infekce je charakteristická infarkty postižených tkání a nekrózou, které jsou důsledkem angioinvasivní houbové invaze a následné trombózy. Onemocnění obvykle rychle progreduje a často je fatální [2,6]. Časná diagnostika invazivní mukormykózy je důležitá pro včasné zahájení cílené terapie antimykotiky a případnou indikaci



chirurgického zásahu, který má obvykle zásadní význam pro záchranu pacientova života [5,6].

*Rhizopus microsporus* je termofilní vláknitá houba rozšířená po celém světě. Je saprotrofní, vyskytuje se v půdě, ve vzduchu a na rozkládajících se substrátech. Vzhledem ke snadné inhalaci spor jsou nejčastějšími formami onemocnění plicní a rhino-orbitální mukormykóza [6]. Tento druh je obvykle dobře in vitro citlivý k amfotericinu B a má variabilní citlivost k posakonazolu, nicméně léčbou samotnými antimykotiky nemusí být dosaženo klinického efektu [3,7].

### Kazuistika

Polymorbidní pacient (muž, 62 let, s paroxysmální fibrilací síní, hypertonií, obézní, diabetik 2. typu) byl 12. 10. 2012 přijat na Interní hematologickou kliniku Fakultní nemocnice Královské Vinohrady pro suspektní záchyt akutní hemoblastózy. Vstupním příznakem byla tonzilitida s C reaktivním proteinem (CRP) přes 450 mg/l. Dne 15. 10. byla u pacienta z kostní dřeně diagnostikována akutní myeloidní leukémie (AML) ve stadiu M1 podle klasifikačního systému FAB (French-American-British). V krevním obraze byla již vstupně těžká neutropenie ( $0,2 \times 10^9/l$ ), zpočátku při normálním celkovém počtu bílých krvinek, posléze se při progresi základní choroby rozvinula leukocytóza. Z tohoto důvodu byla dne 16. 10. zahájena cytoredukce hydroxyureou a od 19. 10. byla podána chemoterapie s cílem dosáhnout remise onemocnění. Radiologický nálezn na skiagramu hrudníku byl při přijetí normální.

U pacienta se postupně začaly objevovat příznaky klinické a laboratorní pleuropneumonie (od 21. 10., kdy byla hodnota CRP 306 mg/l), stále trvaly subfebrilie a postupně se rozvinula respirační insuficience. Skiagram hrudníku a následná počítačová tomografie (CT) s vysokým rozlišením (21. 10. a 22. 10. v uvedeném pořadí) odhalily nevzdušný pravý dolní a částečně střední plicní lalok a objemný pleurální výpotek vpravo. Proto byla provedena odlehčující hrudní punkce, avšak s rychlým doplněním výpotku, a posléze došlo k úplné atelektáze pravé plíce. Postupně byla za hospitalizace zahájena empirická terapie meropenemem (od 18. 10.), vankomycinem (od 20. 10.) a lipidovým komplexem amfotericinu B (od 27. 10.). Dne 7. 11. byla zavedena hrudní drenáž odvádějící sanguinolentní výpotek. Pacient byl v té době těžce trombocytopenický vlivem toxicity chemoterapie. Mikrobiologické vyšetření hrudního punktátu bylo negativní a patogen nebyl nalezen. Celkový stav pacienta se od nasazení amfotericinu B (AMB) a zavedení hrudní drenáže postupně zlepšoval, klesalo CRP a zlepšovala se i hypoxémie (od 10. 11. byl bez potřeby oxygenoterapie). Největší podíl na následném rychlém klinickém zlepšení však měla zejména reparace bílé krevní řady. Dle kontrolního skiagramu hrudníku (8. 11.) však byla patrná jen mírná regrese zastření pravého plicního křídla. Proto byl pacient po dohodě přeložen k dalšímu vyšetření a léčbě na Pneumologickou kliniku Thomayerovy nemocnice.

Při přijetí (13. 11.) byl pacient při vědomí, orientovaný, ikterický, v klidu bez dušnosti a cyanosy. Pacientovo dýchání bylo vpravo výrazně oslabené a zavedený hrudní drén odvá-

Tabulka 1  
Laboratorní nálezy a hodnoty CRP

Materiál (datum odběru)	Mikroskopický nálezn	Kultivační nálezn	GM	CRP <sup>a</sup> (datum odběru)
BAT (15. 11. 2012)	úločky dichotomicky větvených vláken zcela ojedinele (mylně považována za aspergilová vlákna ovlivněná léčbou AMB)	sterilní mycelium (považováno v té době spíše za kontaminaci)	0,19 (BAT); 0,14 (serum)	148 (14. 11.); 153 (16. 11.)
Plicní tkáň (20. 11. 2012)	větvená řídce septovaná vlákna hojně – susp. mukormycety	<i>Rhizopus microsporus</i>	1,97 <sup>b</sup>	118 (19. 11.); 88 (22. 11.)
BAT (27. 11. 2012)	větvená vlákna mukormycet hojně až masivně	<i>Rhizopus microsporus</i>	nevyšetřeno	65 (26. 11.); 36 (30. 11.)
Plicní tkáň (27. 11. 2012)	masivně větvená vlákna mukormycet	negativní	nevyšetřeno	15 (4. 12.); 79 (12. 12.)
Plicní tkáň (13. 12. 2012)	masivně větvená vlákna mukormycet	negativní	nevyšetřeno	51 (14. 12.); 17 (16. 12.)
BAT (8. 1. 2012)	negativní	negativní	0,47 (BAT); 0,15 (serum)	16 (8. 1.)
Plicní tkáň (8. 1. 2012)	negativní	negativní	0,25 <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Hodnoty C reaktivního proteinu (CRP) uvedeny v mg/l.

<sup>b</sup> Hodnocení výsledků GM ze vzorků tkáňe není standardizováno (v tomto případě byl vzorek negativní na přítomnost *Aspergillus* sp.). Vysvětlivky: GM – galaktomannan; BAT – bronchoalveolární lavážní tekutina.

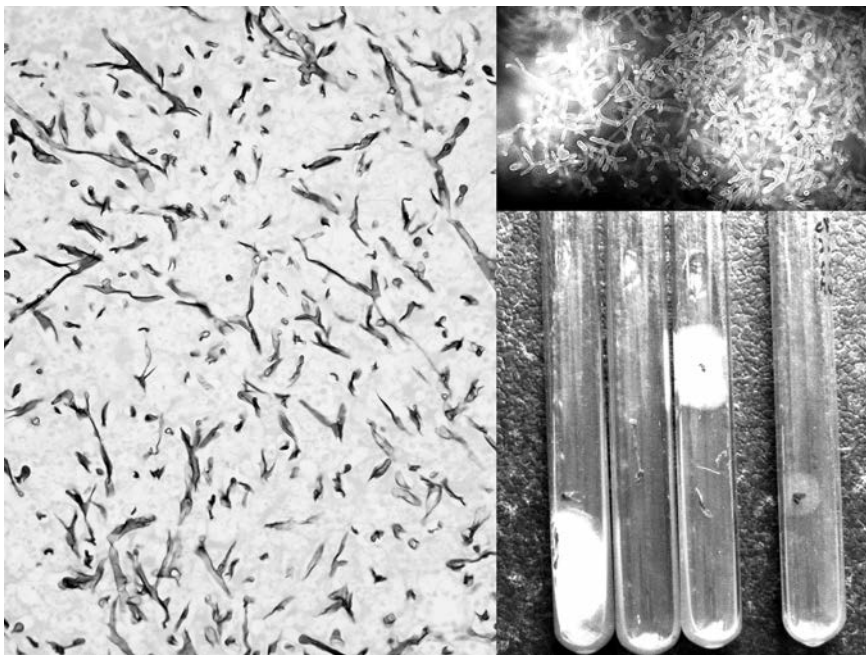
děl hemoragický sekret. Pacient byl v té době afebrilní (36,8 °C), vstupní hodnoty CRP byly 138 mg/l, hodnoty hemoglobinu 107,0 mmol/l a množství bílých krvinek 8,40 × 10<sup>9</sup>/l s 83% podílem neutrofilů. Po konzultaci s mikrobiologií byla zcela ukončena empirická antibiotická a antimykotická terapie. Vstupně bylo rovněž provedeno imunologické vyšetření. Parametry humorální imunity byly v normě, byl však zjištěn těžký sekundární deficit buněčné imunity. Byla proto zahájena zajišťovací léčba cotrimoxazolem jako prevence rozvoje pneumocystové pneumonie. Na vstupním skiagramu hrudníku byla vpravo patrná snížená transparence horního pole a syté homogenní zastínění středního a dolního plicního pole nejspíše odpovídající přítomnému výpotku s podílem atelektatických změn. Levé plicní křídlu bylo bez ložiskových změn. Následné snímky byly v podstatě identické.

Dne 15. 11. bylo provedeno první bronchoskopické vyšetření s nálezem kompletní obturace spojného bronchu s velmi suspektními nádorovými granulacemi. Při cytologickém i histologickém vyšetření nebyla nádorová etiologie procesu potvrzena. V závěru histologického vyšetření byla popsána infiltrace nekrotických hmot mykotickými vlákny (barveno metodou PAS a Grocott; obr. 1) nejspíše *Aspergillus* sp. (viz tabulka 1 i s výsledky CRP). Vzorek z bronchoskopického vyšetření byl zaslán také na cílené mykologické vyšetření a mikroskopicky byly odhaleny úlomky málo septovaných, širokých vláken s náznakem dichotomického větvení, které byly mylně považovány za úlomky aspergilových vláken ovlivněných předchozí empirickou léčbou amfotericinem B.

Obr. 1

Vlákna *R. microsporus* z plicní tkáně – histochemický průkaz, mikroskopický průkaz ve fluorescenčním mikroskopu a růst na SDA po 24 hodinách.

Vysvětlivky: vlevo – histochemický průkaz impregnací solemi stříbra dle Grocotta, původní zvětšení 400x; vpravo nahoře – průkaz po obarvení blankoforem; vpravo dole – tři zkumavky vlevo 35 °C, zkumavka vpravo 25 °C



Tento závěr však nepodporoval negativní výsledek galaktomannanu (GM; Platelia *Aspergillus*, BioRad) z bronchoalveolární lavážní tekutiny (BAT; IP = 0,19). Kultivačně rostlo pouze v jedné ze zkumavek sterilní mycelium, které bylo považováno spíše za kontaminaci. Na základě tohoto a histologického nálezu se závěrem susp. aspergilová infekce byla perorálně zahájena antimykotická terapie vorikonazolem v úvodní dávce 800 mg denně s následným snížením na 400 mg denně (od 16. 11. do 29. 11.).

Při dalším histologickém vyšetření vzorku získaného endobronchiální excízi (22. 11.) byla navíc pozorována organizující se granulační tkáň prostoupená intenzivní smíšenou zánětlivou celulizací s hojnou účastí neutrofilních a eozinofilních granulocytů, kterou obklopovala četná mykotická vlákna. Při mykologickém vyšetření vzorku plicní tkáně získaného transbronchiální biopsií (20. 11.) již hyfy mikroskopicky připomínaly vlákna mukormycet, i když ne zcela typických. Hyfy byly pravidelné, málo septované a spíše dichotomicky větvené (obr. 1). Toto závažné podezření podporoval kultivační nález, kdy po 24 hodinách byl ve zkumavkách patrný nárůst vláknité houby, s výrazně lepším růstem při 35 °C oproti 25 °C (obr. 1). Nález agresivního zástupce mukormycet byl překvapivý, protože pacient byl v dobrém klinickém stavu. Izolát byl morfologicky určen jako *Rhizopus microsporus* (CCF 4531) a v primokultuře na Sabouraudově dextrózovém agar (SDA) velmi slabě sporuloval. Identifikace kmene byla ověřena sekvenací ITS oblasti (internal transcribed spacer) ribosomální DNA a srovnáním podobnosti se sekvencemi pocházejícími z recentní taxonomické monografie zaměřené na

*Mucorales* [8]. Izolát vykazoval 99–100% shodu v ITS oblasti s izoláty *R. microsporus*. Získaná sekvence byla uložena do databáze EMBL (European molecular biology laboratory) a je dostupná pod přístupovým číslem HG324080. Izolát byl uložen do Sbírký kultur hub (CCF) na katedře botaniky Přírodovědecké fakulty UK v Praze. Při stanovení citlivosti diskovou difúzní metodou byl izolovaný kmen na Mueller Hinton agar (MHA, TRIOS) rezistentní ke všem testovaným systémovým antimykotikům (NeoSensitabs, Rosco) [9]. Oproti tomu polyenová antimykotika testovaná diskem (AMB, BioRad; NYS, Itest) na Antimycotic Sensitivity Test agar (AST; TRIOS) vykazovala hraniční zóny (tabulka 2). Hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro amfotericin B a posakonazol získané Etestem (BioMérieux) na RPMI 1640 (TRIOS) a pomocí destičky Sensititre YeastOne (TREK Diagnostic Systems) jsou uvedeny v tabulce 2 [10]. Od 30. 11. byla u pacienta zahájena cílená terapie lipidovým komplexem AMB (500 mg/den, i.v.).

Tabulka 2  
Srovnání výsledků citlivostí získaných různými metodami v rozmezí 16–24 hodin<sup>a</sup>

Metoda/doba odečtu <sup>b</sup>	AMB					POS				
	16 h	18 h	20 h	22 h	24 h	16 h	18 h	20 h	22 h	24 h
<b>Disková difúzní metoda</b>										
Tbl NeoSensitabs/MHA	žádná zóna	–	–	–	–	žádná zóna	–	–	–	–
Disky/AST	10	10;9	–	–	9	–	–	–	–	–
QC <i>P. variotii</i> MYA-3630 <sup>c</sup>	–	–	–	–	17	–	–	–	–	32
QC <i>C. krusei</i> ATTC 6258 <sup>c</sup>	–	–	–	–	19	–	–	–	–	31
<b>Metody pro stanovení MIC</b>										
Etest	0,75	1	4	16	> 32	32	32	> 32	> 32	> 32
Sensititre YeastOne	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,25	0,25	1	1	> 8

<sup>a</sup> Velikost zóny uvedena v mm (disková difúzní metoda); hodnota MIC uvedena v mg/l (Etest, Sensititre).

<sup>b</sup> Předepsaná doba odečtu uvedených metod pro *Rhizopus* sp.: Disková difúzní metoda a Etest 16–24 h; Sensititre YeastOne AMB 24 h, POS 16 h [10].

<sup>c</sup> Kontrolní kmeny *Paecilomyces variotii* MYA-3630 a *Candida krusei* ATTC 6258 (NeoSensitabs, MHA, 24 h/35 °C).

V průběhu hospitalizace byl celkový stav nemocného uspokojivý. Pacient byl subjektivně bez výraznějších obtíží, bez dušnosti, měl minimální bolesti podmíněné přítomnou hrudní drenáží. Udával pouze horší chuť k jídlu a celkovou slabost. Objektivně byl nemocný afebrilní, bez dušnosti, kardiálně kompenzován, normotenzní, bez respirační insuficience, omezeně mobilní v rámci těžké oboustranné koxartrózy a náhrady levého kyčelního kloubu (2010). U nemocného se opakovaně objevila poměrně masivní hemoptýza, poprvé dne 3. 12. Bylo provedeno kontrolní bronchoskopické vyšetření s nálezem obturace spojného bronchu koagulem, nasedajícím na šedavé hmoty ve spojném bronchu. Přítomná koagula byla odstraněna, čerstvé krvácení nebylo patrné. Zánětlivé markery v průběhu hospitalizace poklesly k prakticky normálním hodnotám (tabulka 1), došlo také k normalizaci parametrů buněčné imunity. V souvislosti s léčbou došlo přechodně ke snížení renálních funkcí s dobrou odpovědí na rehydratační léčbu. Bylo provedeno CT vyšetření hrudníku (3. 12.) s nálezem menšího fluidothoraxu vpravo a dystelektatických a infiltrativních změn přilehlé plicní tkáně. Dne 14. 12. byla léčba doplněna po konzultaci s hematologem o posakonazol (800 mg/den, p.o.).

Vzhledem k diagnóze mukormycetové pneumonie s izolovaným postižením pravé plíce nereagující na léčbu výše uvedenými antimykotiky, ohrožující bezprostředně život pacienta masivními hemoptýzami, bylo rozhodnuto o provedení pravostranné pneumonektomie z vitální indikace. Operační výkon provedený 17. 12. byl komplikován masivním krvácením z oblasti dolní duté žíly, jejíž stěna byla velmi pravděpodobně infiltrována zánětlivým procesem při plicním mykotickém abscesu lokalizovaném v bezprostřední blízkosti. Operace navzdory této komplikaci dopadla úspěšně. Průběžně byla prováděna další kontrolní radiologická a bronchoskopická vyšetření, která neprokázala recidivu mykotické infekce. Kontrolní vyšetření humorální a buněč-

né imunity byla v normě. Nadále byla podávána antimykotika (AMB, posakonazol) a klinický stav nemocného se postupně zlepšoval. Při ukončení hospitalizace byl nemocný subjektivně bez výraznějších obtíží, objektivně v uspokojivém celkovém stavu, afebrilní, kardiopulmonálně kompenzován, respiračně suficientní, soběstačný, schopen chůze o francouzských holích. Laboratorně s nízkými zánětlivými parametry (CRP 16 mg/l).

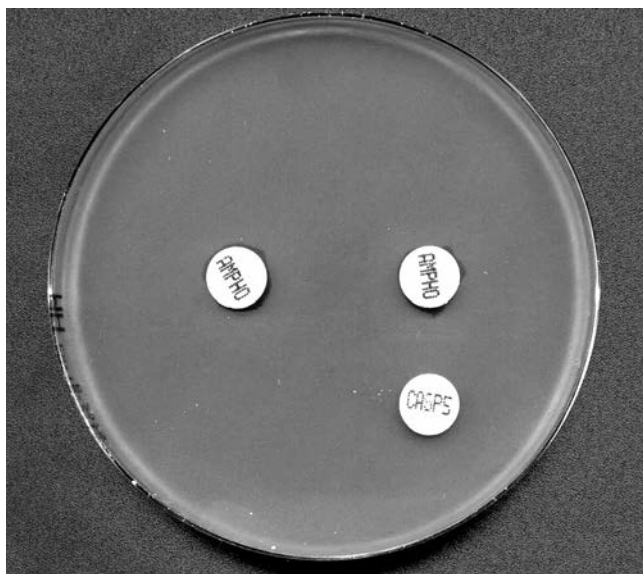
Pacient byl poté předán zpět do péče hematologické kliniky. Vzhledem k celkovému stavu však již nebylo možné podat další intenzivní chemoterapii k udržení remise AML. Dne 22. 1. 2013 byl diagnostikován počínající relaps choroby a 13. 2. pacient umírá pod obrazem respiračního selhání.

## Diskuze

Autoři Welsh et al. zdůrazňují význam časná diagnostiky mukormykóz, která hraje zásadní roli pro následnou rychlou intervenci a může zabránit progresivní tkáňové invazi a hematogenní diseminaci [5]. Různí autoři v literatuře uvádějí, že pokud dojde ke vzniku infekce, její průběh bývá rychlý a fatální a patogen je často prokázán až post mortem [6,2]. Infekce vyvolaná zástupcem *Rhizopus* se v našem případě rozvinula u pacienta s AML v době těžkého imunodeficitu [3,6]. U těchto pacientů, vzhledem k jejich celkovému stavu, je obvykle časná diagnostika infekce velmi ztížena z důvodu přítomnosti těžké neutropenie a trombocytopenie. Protože se nepodařilo zprvu prokázat původce, pacient byl po rozvoji pneumonie léčen empiricky širokospektrými antibiotiky meropenemem a vankomycinem s amfotericinem B, protože se pomýšlelo také na mukormycety. Nasazení AMB v té době mělo nejspíše rozhodující vliv na přežití pacienta a spolu s dalšími terapeutickými zásahy lékařů vedlo k částečnému zlepšení subjektivních potíží pacienta a snížení zánětlivých markerů. Nedošlo však k regresi radiologic-

Obr. 2

Disková difúzní metoda (NeoSensitabs, MHA, 16h/35°)



kého nálezu v pravé plíci, naopak nález progredoval s obrazem infiltrace pravé plíce a fluidothoraxu v pravé pohrudniční dutině. Remise základního onemocnění vedla k postupné normalizaci parametrů imunity, čímž s největší pravděpodobností došlo ke zpomalení průběhu onemocnění. Tím by se dal částečně vysvětlit pacientův dobrý klinický stav a klesající zánětlivé markery. Ve slabé klinické manifestaci však spočívá hlavní nebezpečí mukormycetové infekce. Pokud by se patogena v té době nepodařilo prokázat, představovalo by to obrovské riziko. Zlepšení pacientova klinického stavu umožnilo provést invazivní vyšetření a do palety bylo zahrnuto také mykologické vyšetření. Cílná terapie byla nasazena ihned poté, co byl neochotně sporulující kmen původce identifikován jako *R. microsporus* [5,6]. Námi popisovaný případ ukazuje, že chirurgický zásah měl v té době nejspíše zásadní význam vzhledem k nekrotické plicní tkáni a zejména pak vzniklému abscesu přítomnému v bezprostřední oblasti dolní duté žíly. Bohužel však, i přes zvládnutí mukormycetové infekce, pacient o několik týdnů později podlehl relapsu základního onemocnění s následným respiračním selháním.

Mikroskopické vyšetření je rychlý a spolehlivý nástroj pro průkaz mykotické infekce. Vlákná mukormycet se v literatuře popisují jako typické široké (6–16  $\mu\text{m}$ ) pentlicovité hyfy nepravidelného tvaru, neseptované nebo řídce septované s pravouhlým větvením vláken [5]. Avšak v některých případech, zvláště pak pokud má pacient antimykotickou terapii, mohou být morfologické znaky vláken netypické a mohou znesnadnit diferenciaci *Mucorales* od dalších skupin vláknitých hub [5]. Vlákná našeho kmene *R. microsporus* byla pravidelná, málo septovaná, spíše s dichotomickým větvením (obr. 1). Zpočátku jsme uvažovali také o organizmech podobných houbám z odd. *Oomycetes* (*Chromista*), které imitují mykotické infekce, připomínají vlákná mukormycet, ale jsou rezistentní k antimykotikům [11].

Mikrotitrační destička Sensititre YeastOne, kterou jsme použili pro ověření výsledků, byla původně vyvinuta pro stanovování MIC zástupců rodu *Candida*, *Cryptococcus* sp. a *Aspergillus* sp., ale na základě literárních údajů se jeví jako vhodná také pro testování zástupců mukormycet [10]. Výsledky Etestu (16–18 h) a destičky Sensititre (24 h) pro AMB se shodovaly (tabulka 2). V našem případě zcela selhaly tablety NeoSensitabs na MHA, a to i přes dodržení předepsané metodiky a časného odečtu zón (obr. 2; dřívější odečet < 16 hod. jsme nezkoušeli). Testování citlivosti vláknitých hub diskovou difúzní metodou pro systémová antimykotika je předepisováno na MHA, a to včetně AMB u mukormycet [9]. V našem případě byl touto metodou izolát k AMB rezistentní, stejně jako ke všem ostatním systémovým antimykotikům (tabulka 2). Není to poprvé, kdy v praxi zjišťujeme zásadní diskrepance při testování polyenových antimykotik u vláknitých hub tabletami NeoSensitabs na MHA [12]. Oproti tomu při testování diskem kmen zónu vytvářel. Při stanovování hodnot MIC metodou Etestu byla velmi důležitá doba odečtu 16–18 hodin (AMB 1,0 mg/l) [10]. S nadále se prodlužující dobou odečtu hodnoty MIC začaly výrazně narůstat. Různí autoři uvádějí, že většina testovaných kmenů *Rhizopus* sp. (včetně *R. microsporus*) se jeví jako dobře citlivá k AMB s hodnotami MIC mezi 0,03–2,0 mg/l a s variabilní citlivostí k posakonazolu [3,7,10,13,14]. Pro posakonazol se shodoval výsledek tablet NeoSensitabs a Etestu (rezistentní), oproti tomu mikrotitrační destička čtená po doporučených 16 hodinách vykazovala nízkou hodnotu MIC (0,25 mg/l) a vyšší hodnota byla získána po 24hodinové inkubaci [10]. V tomto případě jsme již neměli k dispozici další metodu, kterou bychom podpořili některý ze získaných výsledků. Na základě výsledku Etestu a tablet NeoSensitabs jsme jej hodnotili jako rezistentní.

## Závěr

Uvádíme kazuistiku mukormycetové pneumonie u pacienta s AML, která se rozvinula v době těžké neutropenie. Mykologické vyšetření odhalilo, že se jedná o pneumonii vyvolanou *R. microsporus*, a současně bylo poukázáno na problémy s diagnostikou mykotických infekcí. Pacient byl léčen amfotericinem B a posakonazolem s následným chirurgickým odstraněním ložiska. Výsledkem bylo zvládnutí mukormycetové infekce, i když pacient později podlehl při relapsu základního onemocnění.

## Literatura

- Pagano L, Offidani M, Fianchi L, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica*. 2004;89(2):207–214.
- Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and clinical manifestation of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):S23–34.
- Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on Mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):556–569.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):634–653.
- Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, Hayden RT et Konoyiannis DP. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis*. 2012;54(S1):S55–60.

6. de Mol P, Meis JFGM. Disseminated *Rhizopus microsporus* infection in a patient on oral corticosteroid treatment: a case report. *Neth J Med*. 2009;67(1):25–28.
7. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S. In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(7):2587–2590.
8. Walther G, Pawłowska J, Alastruey-Izquierdo A, et al. DNA barcoding in Mucorales: an inventory of biodiversity. *Persoonia*. 2013;30:11–47.
9. Espinel-Ingroff A, Canton E. Comparison of Neo-Sensitabs tablet diffusion assay with CLSI broth microdilution M38-A and disk diffusion methods for testing susceptibility of filamentous fungi with Amphotericin B, Caspofungin, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole. *J Clin Microbiol*. 2008;46(5):1793–1803.
10. Espinel-Ingroff A. Comparison of three commercial assays and a modified disk diffusion assay with two broth microdilution reference assays for testing zygomycetes, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., and *Cryptococcus neoformans* with posaconazole and amphotericin B. *J Clin Microbiol*. 2006;44(10):3616–3622.
11. Mendoza L, Prasla SH, Ajello L. Orbital pythiosis: a non-fungal disease mimicking orbital mycotic infections, with a retrospective review of the literature. *Mycoses*. 2004;47:14–23.
12. Lysková P, Hubka V, Fajkošová K, et al. Fusarium jako původce onychomykózy rezistentní k běžné antimykotické terapii. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2012;18(6):184–191.
13. Gómez-López A, Cuenca-Estrella M, Monzón A, Rodríguez-Tudela LR. In vitro susceptibility of clinical isolates of *Zygomycota* to amphotericin B, flucytosine, itraconazole and voriconazole. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:919–921.
14. Dannaoui E, Meletiadiis J, Mouton JW, et al. In vitro susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:45–52.

# Simplifikace – vyšší efektivita antiretrovirové léčby

S. SNOPOKOVÁ

*Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice*

## SOUHRN

Snopková S.: **Simplifikace – vyšší efektivita antiretrovirové léčby**

Klíčovou podmínkou úspěšné antiretrovirové léčby je hluboká virová suprese, které může být dosaženo pouze s trvalou a úplnou pacientovou adherencí. Nejenom úplná non-adherence, ale také nepravidelné užívání léčiv s částečnou adherencí zvyšuje riziko selekce rezistentních mutantů HIV a riziko nepříznivých klinických důsledků kontinuální virové replikace. Zvyšuje riziko virologického selhání, progresse onemocnění a smrti. Možnost uplatnění plného léčebného potenciálu antiretrovirové terapie souvisí nejen s otázkou účinnosti a bezpečnosti daných léčiv, ale také s otázkou složitosti, či spíše jednoduchosti, příslušných léčebných režimů. Výsledky více retrospektivních analýz ukázaly, že jednodušší režim vede k lepší adherenci než režimy složitější.

V posledních letech dochází k soustavnému zjednodušování antiretrovirových režimů. Nejvyšším stupněm zjednodušení jsou v současnosti koformulace léčiv pro celou denní dávku, označované jako single-tablet regimen. Aktuálně máme v klinické praxi k dispozici tři přípravky takových režimů – EFV/TDF/FTC, RPV/TDF/FTC a EVG/COBI/TDF/FTC.

U pacientů užívajících tyto terapeutické režimy se kromě primárního hlediska medicínského ukazuje také pozitivní dopad ekonomický na nižší počet hospitalizací a nižší náklady na zdravotní péči.

*Klíčová slova: HIV, kombinovaná antiretrovirová terapie, adherence, jedno-tabletový režim*

## SUMMARY

Snopková S.: **Simplification – higher effectiveness of antiretroviral therapy**

An essential precondition for antiretroviral treatment is the deep viral suppression that may be attained only by the long-term and full adherence of the patient. Non-adherence and irregular drug use increase the risk of the selection of resistant HIV mutants and the unfavorable clinical consequences of continuous virus replication. The risks of virologic failure, disease progression and death increase. The full treatment potential of antiretroviral therapy is associated not only with the effectiveness and safety of the specified drugs, but also with the complexity or simplicity of the relevant treatment regimens. The results of more retrospective analyses showed that a simpler regimen leads to better adherence than more complex regimens.

Recently, antiviral treatment regimens have been consistently simplified. The highest level of simplification consists of a co-formulation of drugs for the whole daily dose called a single-tablet regimen. Currently, there are three preparations for such regimens in clinical practice – EFV/TDF/FTC, RPV/TDF/FTC and EVG/COBI/TDF/FTC.

In patients using these therapeutic regimens, a positive economic impact may be seen in addition to the primary aspect, i.e. less frequent hospitalizations and lower health care costs.

*Keywords: HIV, combination antiretroviral therapy, adherence, single-tablet regimen*

*Klin mikrobiol inf lék 2013;19(4):139–142*

**Adresa:** MUDr. Svatava Snopková, Ph.D., Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: svatava.snopkova@gmail.com

Došlo do redakce: 15. 10. 2013

Přijato k tisku: 25. 11. 2013

## Úvod

Počet lidí žijících s infekcí virem lidského imunodeficitu (HIV – human immunodeficiency virus) nikdy nebyl vyšší než v současnosti. Ve zprávě Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) se uvádí, že na celém světě žije kolem 34,2 milionu HIV infikovaných [1]. Tato skutečnost je zejména důsledkem dramatického snížení morbidita a mortality, ke které došlo po zavedení kombinované antiretrovirové terapie (cART – combination antiretroviral therapy) [2]. HIV infekce je stále více považována za chronické onemocnění, u kterého je při efektivní terapii dosažitelná stejná délka života jako u všeobecné HIV neinfikované populace [3].

Klíčovou podmínkou úspěšné léčby je hluboká virová suprese, která je navozena kombinací antiretrovirových (AR) léčiv. Hluboké virové suprese může být dosaženo pouze s trvalou a úplnou pacientovou adherencí k léčbě, jelikož tento zásadní faktor umožní udržení hladiny AR léčiv na náležitě supresivní hladině [4].

## Adherence

Adherence je dynamický behaviorální proces, do kterého vstupuje velké množství různých, vzájemně se ovlivňujících a často těžko identifikovatelných faktorů. Adherence vykazuje různou míru nejen interindividuální (mezi různými jedinci), ale v různých časových obdobích také intraindivi-

duální (u téhož jedince). Významnou měrou je ovlivněna obecnou mentální zdatností jedince, stupněm informovaností o HIV, o antiretrovirové terapii (ART – antiretroviral therapy) a nutností adherence, depresí, mladším věkem pacienta, možnými nežádoucími účinky AR léčiv, nepravidelným životním stylem a složitostí některých léčebných režimů, možnou stigmatizací a určitou sociální izolovaností při užívání léků, zejména u mladších pacientů, a řadou dalších specifických i nespecifických situací [5].

Na konci 90. let minulého století, kdy byla zaváděna cART do klinické praxe, nebylo povědomí o zásadním významu adherence příliš velké. Až pozdější léta přinesla exaktní důkazy o tom, že pouze stabilně udržovaná účinná hladina AR léčiv může zajistit žádoucí hlubokou virovou supresi a kýžený terapeutický efekt.

Pro neléčenou HIV infekci je charakteristický, mimo jiné, velmi vysoký stupeň virové replikace. Cílem cART je dosáhnout takové virové suprese, kdy po co nejdelší dobu je plazmatická virémie HIV-1 RNA pod hladinou detekovatelnosti. Je tak minimalizován vznik a rozvoj lékové rezistence, je umožněna regenerace a rekonstituce imunitního systému a je zabraňováno klinické progresi onemocnění [6]. Podmínkou optimální virologické odpovědi je absolutně nezbytný vysoký stupeň pacientovy adherence [4].

Nejenom úplná non-adherence, ale také nepravidelné užívání AR léčiv s částečnou adherencí zvyšuje riziko selekce rezistentních mutantů HIV a riziko nepříznivých klinických důsledků kontinuální virové replikace [7]. Zvyšuje riziko virologického selhání, progresu onemocnění a smrti [8].

### Simplifikace léčebných režimů

Možnost uplatnění plného léčebného potenciálu AR léčiv souvisí nejen s otázkou účinnosti a bezpečnosti daných léčiv, ale také s otázkou složitosti, či spíše jednoduchosti, příslušných AR režimů. Výsledky více retrospektivních analýz ukázaly, že jednodušší léčebný režim vede k lepší adherenci než režimy složitější [9]. Dokonce u jedno-tabletových režimů byla prokázána nejen signifikantně lepší adherence, ale také signifikantně nižší četnost hospitalizace než u režimů, které byly tvořeny třemi tabletami. Výsledkem bylo 17% snížení nákladů na zdravotní péči [10].

Soustavným zjednodušováním AR režimů v posledních deseti letech bylo dosaženo menšího počtu tablet, menšího počtu denních dávek, nižšího rizika krátkodobé i dlouhodobé toxicity léčiv a v konečné fázi také zlepšení adherence [11]. Důsledkem je zřetelný pokles počtu případů, u kterých dochází k selhání léčebné strategie [12].

### Jedno-tabletové režimy (single-tablet regimen – STR)

Kombinace s fixními dávkami dvou léčiv byly prvním zjednodušením, které redukovalo riziko selhání léčby a vzniku částečné adherence [13]. Aktuálně se v klinické praxi uplatňují koformulace dvou léčiv zidovudin (AZT)/lamivudin (3TC), abacavir (ABC)/lamivudin (3TC) a tenofovir (TDF)/emtricitabin (FTC).

Nejvyšším stupněm zjednodušení jsou koformulace léčiv pro celou denní dávku všech nezbytných složek daného režimu, označované jako STR [14].

### Efavirenz/tenofovir disoproxil fumarát/emtricitabin

Historicky prvním STR byla koformulace efavirenz (EFV)/TDF/FTC. Pro klinickou praxi byla schválena US Food and Drug Administration (FDA) v roce 2006 a European Medicines Agency (EMA) v roce 2007 [14]. Od této doby je tato koformulace ve všech doporučeních uváděna jako preferovaný režim pro zahájení antiretrovirové léčby [15].

Kombinace dvou nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI – nukleoside/nukleotide reverse transcriptase inhibitor) TDF + FTC je preferovanou kombinací od roku 2003 a je studována v mnoha různých kombinacích. Jako koformulace TDF/FTC vykazuje potencující efekt se všemi dalšími komponentami preferovaných režimů [16]. Ve formě jednodenní dávky STR je v kombinaci s EFV.

EFV je preferovaný ne-nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) od roku 1998 a mezi NNRTI stále představuje zlatý standard. Jeho priorita vychází z výsledků účinnosti, bezpečnosti, snadného užívání a ceny [17]. Rozsáhlé randomizované studie u ART-naivních pacientů prokázaly jeho velmi silný supresivní efekt v kombinaci se dvěma NRTI, kdy významná část těchto pacientů vykazovala i po 7letém sledování počet HIV-1 RNA < 50 kopií/ml [18]. EFV má zachovanou účinnost i u jedinců s výchozí vysokou virémií a velmi pokročilou imunitní nedostatečností [17].

Nevýhodou EFV je nízká genetická bariéra pro vznik rezistence, ke které dochází již při vzniku jedné mutace, a zkřížená rezistence mezi různými NNRTI, což jsou typické vlastnosti NNRTI 1. generace [19]. Jistým limitem použití EFV je také určitá prevalence NNRTI-rezistentních kmenů mezi ART naivními pacienty [20].

Nežádoucí účinky se projevují zejména z CNS oblasti (bolesti hlavy, narušení spánkové architektury, nespavost, abnormální sny, deprese) anebo jako kožní exantém [21].

Přesto, že výsledky meta-analýzy prokázaly velmi malé teratogenní riziko EFV, je u žen v reprodukčním věku tento lék kontraindikován [22].

### Rilpivirin/tenofovir disoproxil fumarát/emtricitabin

Druhým STR je koformulace rilpivirin (RPV)/TDF/FTC, který byl pro klinickou praxi schválen v roce 2011 [14].

Na základě výsledků multicentrických studií ECHO a THRIVE byl RPV doporučen k terapii dospělých HIV-1 infikovaných ART naivních pacientů, kteří mají výchozí počet HIV-1 RNA < 100 000 kopií/ml a CD4+ lymfocytů > 200/mm<sup>3</sup> [23]. Při plazmatické virémii > 100 000 kopií/ml a počtu CD4+ lymfocytů < 200/mm<sup>3</sup> byla zjištěna vyšší pravděpodobnost virologického selhání [24].

RPV je NNRTI 2. generace a jako derivátu diarylpyrimidinu (DAPY inhibitor) je jeho nejsilnější stránkou zejména konformační flexibilita a adaptabilita. DAPY inhibitory se mohou vázat na reverzní transkriptázu v různých prostorových konformacích. Tato schopnost umožňuje změny pozice a změny orientace strategicky důležitých chemických vazeb [25].

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 pro-

ti izolátům skupiny O. Je aktivní proti mnoha HIV-1 rezistentním kmenům také v přítomnosti mutace K103N, což je vysoce prevalující mutace při léčbě EFV a jinými NNRTI [26,27].

RPV je metabolizován enzymy CYP3A, jsou proto možné interakce s induktory nebo inhibitory těchto enzymů. Interakce je možná také s léky, které zvyšují gastrické pH.

RPV je významně méně spojen s CNS nežádoucími projevy (neurologické a psychiatrické abnormality – nespavost, závratě, bizarní sny, noční můry), 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 [28,29].

RPV prokázal také menší vliv na plazmatickou hladinu některých frakcí krevních lipidů (celkový cholesterol, triglyceridy, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol), nebyla však zaznamenána žádná změna hodnoty poměru celkový cholesterol/HDL-cholesterol [29].

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 [30]. Supraterapeutická dávka vyšší než 25 mg může prodloužit QTc interval na EKG. Nicméně se doporučuje určitá obezřetnost při společném podání s léky, u kterých je známé riziko vzniku polymorfni komorové tachykardie torsades de pointes [26,30]. V preklinických testech nebyla zjištěna teratogenita RPV [31].

### Elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarát/emtricitabin

Třetí, aktuálně dostupnou možností STR, kde jedna tableta představuje kompletní jednodenní dávku léčiv, je koformulace elvitegravir (EVG)/cobicistat (COBI)/TDF/FTC [14].

Elvitegravir je silný integrázový inhibitor s plnou aktivitou proti virovým kmenům, které jsou rezistentní k NRTI, NNRTI a proteázovým inhibitorům [32]. Jeho bezpečnostní profil je zcela srovnatelný s raltegravirem s výhodou dávkování jednou denně. Jelikož je EVG primárně metabolizován enzymatickým systémem CYP3A, může být jeho plazmatická hladina a koncentrace ovlivněna induktory nebo inhibitory CYP3A.

COBI je specifický silný inhibitor CYP3A enzymů, zlepšuje farmakokinetické vlastnosti některých léčiv, včetně elvitegraviru, a nevykazuje žádnou aktivitu vůči HIV [33]. Touto vlastností umožňuje podání kombinovaného léčiva v jedné denní dávce [34]. COBI inhibuje aktivní tubulární sekreci kreatininu, čímž dochází ke zvýšení jeho sérové hladiny a ke snížení kreatininové clearance, bez poklesu glomerulární filtrace. Tyto změny se typicky objevují v prvních dnech užívání COBI. Po vysazení léku dochází k jejich normalizaci [14].

Studie GS-US-236-0104 byla historicky první studií, kde byla srovnávána účinnost a bezpečnost dvou STR režimů – EVG/COBI/TDF/FTC pod označením QUAD a EFV/TDF/FTC [35]. U subjektů, kteří užívali EVG/COBI/TDF/FTC, byl zaznamenán rychlejší pokles HIV-1 RNA a u většího počtu bylo dosaženo virové suprese < 50 kopií/ml ve srov-

nání s těmi, kteří užívali EFV/TDF/FTC. Obdobně i v dalších studiích byla prokázána non-inferiorita QUAD k režimu EFV/TDF/FTC nebo atazanavir/ritonavir (ATV/r) + TDF/FTC. Z hlediska imunologické odpovědi počet CD4+ lymfocytů dosáhl vyšších hodnot při režimu QUAD než při režimu EFV/TDF/FTC. Bezpečnostní profil a toxicita byla u všech režimů srovnatelná, ale typické nežádoucí projevy, které se objevují u EFV (abnormální sny, nespavost, bolesti hlavy, exantém), byly u QUAD signifikantně méně četnější. Nausea byla však častější u QUAD [14].

QUAD signifikantně méně ovlivňuje hladinu krevních lipidů než EFV (celkový cholesterol, HDL-cholesterol a LDL-cholesterol) a triglyceridy než ATV/r. Poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol zůstává nezměněn [36]. Index celkový cholesterol/HDL-cholesterol zohledňuje fakt, že na vyšší 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 snižovat kardiovaskulární riziko, což bylo také vyjádřeno v hodnotě poměru celkový cholesterol/HDL-cholesterol, který zůstal nezměněn [25].

Limitujícím faktorem tohoto STR režimu je jeho potenciál pro vznik tubulopatie a pokles renálních funkcí. V případě poklesu kreatininové clearance pod 50ml/min je nutné jeho podání ukončit a nahradit jiným terapeutickým režimem, který nevykazuje nepříznivý vliv na funkce ledvin [23].

### Závěr

Jedno-tabletové léčebné režimy představují zejména pro dosud neléčené HIV-pozitivní pacienty zjednodušení léčebných schémat a zvýšení pacientova komfortu. To se bezprostředně odráží v lepší adherenci, která je naprosto zásadní pro dosažení setrvalé virové suprese a plného efektu antiretrovirové terapie. Pro jednoduchost STR je tento způsob léčby oficiálně doporučován k léčbě HIV-infikovaných jako preferovaný režim první linie také Světovou zdravotnickou organizací [37].

Kromě primárního hlediska medicínského se současně ukazuje pozitivní dopad ekonomický na nižší počet hospitalizací a nižší náklady na zdravotní péči u pacientů užívajících příslušné terapeutické režimy ve formě STR [38].

### Literatura

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Together we will end AIDS. Geneva: UNAIDS; 2012. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/togetherwewillendhiv/unaidreport>.
2. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1387–1396.
3. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*. 2012;26(3):335–343.
4. Lima VD, Bangsberg DR, Harrigan PR, et al. Risk of viral failure declines with duration of suppression on highly active antiretroviral therapy irrespective of adherence level. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(4):460–5.
5. Reynolds NR. Adherence to antiretroviral therapies: state of the science. *Curr HIV Res*. 2004;2(3):207–14.
6. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2012;308(4):387–402.
7. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(5):529–36.



8. Bangsberg D, Perry S, Charlebois E, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001;15(9):1181–3.
9. Gonzalez-Garcia J, Cohen D, Johnson M, et al. Short communication: Comparable safety and efficacy with once-daily versus twice-daily dosing of lopinavir-ritonavir tablets with emtricitabine + tenofovir DF in antiretroviral-naïve, HIV type 1-infected subjects: 96 week final results of the randomized trial M05-730. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26(8):841–5.
10. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, et al. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One*. 2012;7(2):e31591. doi:10.1371.
11. Parienti J, Bangsberg D, Verdon R, et al. Better adherence with once-daily antiretroviral regimen: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):484–8.
12. Llibre J, Schapiro J, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):872–81.
13. Llibre J, Arribas J, Domingo P, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS*. 2011;25(14):1683–90.
14. Llibre J, Clotet B. Once-daily single-tablet regimens: A long and winding road to excellence in antiretroviral treatment. *AIDS Rev*. 2012;14(3):168–78.
15. Boyd S. Management of HIV infection in treatment-naïve patients: a review of the most current recommendations. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(11):991–1001.
16. Lennox J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9692):796–806.
17. Riddler S, Haubrich R, DiRienzo A, et al. Class-sparing regimen for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2095–106.
18. Cassetti I, Madruga JV, Etzel A, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and Efavirenz (EFV) in antiretroviral-naïve patients through seven years. Paper presented at: 17<sup>th</sup> International AIDS Conference. 2008. Mexico City, Mexico.
19. Hoffmann C. Overview of Antiretroviral Agents. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. *HIV 2012/2013*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2012. s. 64–108.
20. Novak RM, Chen L, MacArthur RD, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naïve patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40(3):468–474.
21. Wyen C, Hendra H, Vogel M, et al. Impact of CYP2B6 983>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(4):914–8.
22. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of Efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2011;25(18):2301–4.
23. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, February 12, 2013. Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
24. Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(1):39–46.
25. Snopková S, Havlíčková K, Polák P, et al. Rilpivirine – nový nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy. *Klin mikrobiol inf lék*. 2013;19(1):10–22.
26. Saanford M. Rilpivirine. *Drugs*. 2012;72(4):525–541.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Summary of Product Characteristics, November 2011. Available from: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25490/SPC/Edurant+25+mg>.
31. Garvey L, Winston A. Rilpivirine: a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(7):1035–1041.
32. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):1–5.
33. Mathias A, German P, Marray B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GS-9350: a novel pharmacokinetic enhancer without anti-HIV activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(3):322–9.
34. Mathias AA, West S, Hui J, et al. Dose-response of ritonavir on hepatic CYP3A activity and elvitegravir oral exposure. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):64–70.
35. Cohen C, Elion R, Ruane P, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS*. 2011;25(6):F7–12.
36. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9835):2429–38.
37. 15 facts on HIV treatment scale-up and new WHO ART guidelines 2013: Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/15facts/en/index.html>.
38. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and cost in a US Medicaid population with HIV. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003028. doi:10.1136/bmjopen-2013-003028.

## Vzpomínka na MUDr. Jana Galského, Ph.D., MBA (\*1. 11. 1950 †5. 12. 2013)



Jan Galský ukončil studia na Lékařské fakultě UK v Praze v roce 1976. Jeho profesní kariéra je spojena s mělnickou nemocnicí, kde pracoval zpočátku jako sekundární lékař na infekčním oddělení, od roku 1984 jako primář. Dlouhodobě působil v managementu Nemocnice Mělník jako ředitel, později jako náměstek ředitele. V roce 2005 získal akademický titul Ph.D. na VLA JEP v Hradci Králové. Odborně

se zabýval zejména problematikou antibiotik, virovými hepatitidami a chlamydiovými infekcemi. Přednášel, publikoval, byl autorem nebo spoluautorem řady doporučených postupů.

Po tři funkční období zastával funkci vědeckého sekretáře Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. Ve výboru patřil k nejpracovitějším členům. Z poslední doby si dovoluujeme připomenout např. jeho zásluhy při vzniku pohotovostní zásoby neregistrovaných léků, které budou k dispozici v Toxikologickém informačním středisku, práci ve skupině pro léčbu virových hepatitid. Velmi těžko nahraditelný bude při jednáních se zdravotními pojišťovnami a s Ministerstvem zdravotnictví, při kterých se vždy snažil působit ve prospěch oboru a ze všech sil bojoval za zachování stávajícího počtu infekčních oddělení.

Jan Galský nebyl jen zdatným odborníkem, ale i všestranně vzdělaným člověkem s nevšedními znalostmi z oblasti umění a historie. Byl moudrý, gentleman, bonviván, estét, citlivý a empatický, velký doktor se smyslem pro humor, krásný chlap, přítom férový kamarád, vždy připravený pomoci.

Tato vzpomínka je zčásti poskládána z Vašich kondolenčních vzpomínek na našeho milého přítele Jana.

Čest jeho památce.

Za Společnost infekčního lékařství  
Marie Staňková a Slávek Plíšek

P.S.

Milý Honzo,

dovol mi, prosím, ještě osobní vzpomínku na společně strávené chvíle, kterých bylo za 25 let, co jsme se znali, nepočítaně. Ať už jsme se bavili o pracovních problémech, hráli tenis, popíjeli víno, vždy byla tato setkání pro mě milá, obohacující. Byl jsi člověk, který přinášel radost a měl schopnost kultivovat všechny kolem sebe.

S velkou pokorou a obdivem vzpomínám na to, jak jsi se vyrovnal se svou nemocí a s jakou statečností jsi s ní bojoval. Pořád si budu vážit Tvého přátelství.

Tvůj Slávek

## 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 rubru s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba na ně na příslušných místech uvádět odkazy. Digitální fotografie, tabulky, grafy a další ilustrace v elektronické podobě je vhodné zasílat v příloze textového souboru vždy jako samostatné dokumenty v původním formátu.

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

- Standardní článek v časopisu:  
Dlouhý P, Herold I, Kolář M, et al. Postavení linezolidu v léčbě rezistentních gram pozitivních infekcí. *Klin Mikrobiol Inf Lek.* 2006;12(1):4–9.
- Článek v suplementu časopisu:  
Křemen st J, Stříbrná J, Pavlíková A, et al. Metody molekulární biologie v dermatovenerologické diagnostice. *Prakt 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