21. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2017

Infekce v pediatrii

SBORNÍK PŘEDNÁŠEK

Pořadatelé

TRIOS, spol. s r.o.
vydavatel časopisu
Klinická mikrobiologie a infekční lékařství

Organizační agentura

Produkce BPP s.r.o.
K Dálnici 593, 760 01 Zlín 1
tel.: 577 219 803, fax: 577 001 465
e-mail: prochazka@bpp.cz

21. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2017

Infekce v pediatrii

Sborník přednášek

Výkonný redaktor
prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Vydala
Produkce BPP s.r.o.
K Dálnici 593, 760 01 Zlín

Vytiskl
Tigris s.r.o.
Tovární 1839, 769 01 Holešov

Zlín 2017
Vydání I.

Editor © Milan Kolář, 2017
© Produkce BPP s.r.o., 2017

Tato publikace neprošla redakční jazykovou úpravou
Neprodejné

ISBN 978-80-906549-7-6

21. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2017

OBSAH

MIKROBIOTA V RANÉ FÁZI ŽIVOTA ČLOVĚKA - NÁŠ OSUD, NÁŠ DAR? 5
Buchta V.

RACIONÁLNÍ PŘÍSTUP MIKROBIOLOGA K RESPIRAČNÍM INFEKCÍM, kazuistika 7
Horová B.

INFEKCE U DĚTÍ S HEMATO-ONKOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM 9
Pospíšilová D.

ANTIBIOTICKÁ LÉČBA DĚTÍ S CYSTICKOU FIBRÓZOU 13
Holčíková A.

FARMAKOLOGIE ANTIBIOTIK V DĚTSKÉM VĚKU 15
Matalová P.

ZOONÓZY V DĚTSKÉM VĚKU 19
Bardoň J.

BAKTERIÁLNÍ PŮVODCI A PROBLÉM INTERPRETACE KULTIVAČNÍCH NÁLEZŮ SUSPEKTNÍCH UROINFKECÍ (nejen) V DĚTSKÉM VĚKU 23
Horníková M.

INFEKCE MOČOVÝCH CEST U NOVOROZENCŮ 25
Hanzl M.

CO SE SKRÝVÁ ZA INFEKCÍ MOČOVÝCH CEST (IMC) U DĚTÍ 27
Hladík M.

MOČOVÉ PATOGENY U DĚTÍ S AKUTNÍ PYELONEFRITIDOU A JEJICH REZISTENCE 31
Zatloukalová L.

DĚTSKÝ UROLOG A MOČOVÉ INFEKCE OD PORODU DO PUBERTY 33
Šmakal O.

NEPHROPATHIA EPIDEMICA U DĚTSKÝCH PACIENTŮ 35
Smrčka V.

ORIGINÁLNÍ VS. GENERICKÁ ANTIBIOTIKA 37
Vetchý D.

DATABÁZE FIND - INVAZIVNÍ MYKOTICKÉ INFEKCE U HEMATOONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ SE ZAMĚŘENÍM NA DĚTSKÝ VĚK 39
Kocmanová I.

MYKOTICKÉ INFEKCE U HEMATOONKOLOGICKÝCH DĚTSKÝCH PACIENTŮ – NAŠE ZKUŠENOSTI 41
Chrenková V.

21. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2017

OBSAH

INVAZIVNÍ MUKORMYKÓZA: KAZUISTIKA ÚSPĚŠNÉ LÉČBY INFEKCE U PACIENTA S LEUKÉMIÍ **43**
Hamal P.

JAK HODNOTIT A KDY LÉČIT NÁLEZ KANDID V MOČI **45**
Mallátová N.

DERMATOMYKÓZY V DĚTSKÉM VĚKU **49**
Mencl K.

ETIOLOGIE INFEKČNÍCH ONEMOCNĚNÍ A RUTINNÍ INFEKČNÍ DIAGNOSTIKA VČETNĚ MOLEKULÁRNÍCH TESTŮ **51**
Janečková J.

MOŽNOSTI TERAPIE VIROVÝCH INFEKCÍ U DĚTÍ **53**
Zelená H.

VROZENÝ ZARDĚNKOVÝ SYNDROM – KAZUISTIKA **55**
Bartoníková N.

ZRÁDNÁ ENTEROVIROVÁ NEUROINFEKCE **57**
Mihál V.

SEPSE DĚTSKÉHO VĚKU Z POHLEDU MIKROBIOLOGA **59**
Kučová P.

NEURAMINIDÁZOU INDUKOVANÝ HUS U PNEUMOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ **63**
Bébrová E.

NĚKOLIK OTÁZEK K LÉČBĚ NEUROBORELIÓZY U DĚTÍ **65**
Mihál V.

MIKROBIOTA V RANÉ FÁZI ŽIVOTA ČLOVĚKA - NÁŠ OSUD, NÁŠ DAR?

Buchta Vladimír

Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Lidská mikrobiota je nedílnou a nepostradatelnou součástí našeho těla. Rozvoj moderních molekulárních metod, zvláště pyroskvenace nové generace, umožnil zkoumat mikrobiotu v nových souvislostech a přináší nepřeberné množství nových informací, které mění náš pohled na její význam pro zdraví a nemoci člověka. Mikrobiota není pouze úzce navázána na infekční nemoci, ale zasahuje do vývoje a fungování mnoha důležitých systémů od vyladění imunity, přes metabolismus až k ovlivnění centrálního nervového systému.

Klíčové období pro ustanovení mikrobioty jsou přibližně první dva roky života, ale ve skutečnosti začíná již během prenatálního vývoje a odvíjí se od životního stylu matky. Ukazuje se, že místa resp. klinické materiály, které byly dříve považovány za sterilní, jako je děloha, amniotická tekutina, plodové obaly či mateřské mléko, jsou osídleny specifickou skupinou mikroorganismů. Zároveň je zřejmé, že mikrobiota jako celek stejně jako u jednotlivých kompartmentů se vyznačuje vysokou dynamikou. Složení, počty a proporce mikroorganismů jsou ovlivňovány celou řadou faktorů, z nichž nejdůležitější je složení stravy, způsob života, geografické a etnické vlivy, ale také, například, působení antibiotik. Výsledkem je nejenom změna mikrobioty během života, ale i přirozené každodenní odolávání a přizpůsobování se měnícím se podmínkám pod vlivem vnějších i vnitřních faktorů. Odolnost i obnova původní mikrobioty ne vždy probíhá dostatečně rychle a přesně a může vyústit v dysbiotické stavy tak, že některé změny se mohou projevit zvýšeným rizikem či sklonem k určitým nemocem.

Vývoj lidské mikrobioty v ranné fázi můžeme rozdělit do několika etap – prenatální, porod, kojení a přechod na pevnou stravu. Během těhotenství je plod vystaven prvním kontaktům s mikroorganismy přicházejících ascendentně z cervikovaginálního prostoru nebo hematogenní cestou z orální dutiny. Některé z těchto bakterií mohou stát za porodnickými komplikacemi, zejména předčasným porodem. Samotný způsob porodu významně určuje jakou mikrobiotou budeme přednostně kolonizováni a tím i míru rizika rozvoje astmatu, obezity či kožních onemocnění v pozdějším věku. Toto riziko je vyšší u dětí přicházející na svět císařským řezem. Zatímco v případě vaginálního porodu jsou novorozenci osídleni vaginálními a střevními mikroby matky, u císařského řezu převládají kožní a orální bakterie, včetně vyššího podílu kmenů nesoucích rezistenci k antibiotikům. Rovněž kojení plní významnou roli a představuje důležitý zdroj mikrobů, protože mateřské mléko obsahuje specifický ekosystém mikroorganismů, který je tak předáván novorozenci a podílí se na správném vývoji jeho střevní a orální mikrobioty. Mikrobiální složení mateřského mléka se navíc mění v průběhu laktace. V době, kdy dítě přechází na pevnou stravu, se jeho mikrobiota blíží svým složením dospělému člověku a její jádro se již podstatně do konce života nemění.

Jednou z otázek, které se vynořují z velkého množství informací a ze současného stavu poznání, je možnost manipulace se složením mikrobioty a tím napomáhání léčbě řady patologických stavů vyplývajících z nežádoucí změny mikrobioty – dysbiózy. Jedná se a intenzivně se studuje zejména podávání probiotik a prebiotik a přenos zdravé mikrobioty. Vztahy uvnitř mikrobioty jsou však velmi složité, komplexní, a proto výstupy nejsou prozatím vždy příliš uspokojivé, zejména na poli probiotických kmenů. Naopak v případě fekální či, nověji, vaginální transplantace, jsou výsledky podstatně příznivější a příslibem do budoucnosti.

Práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-29225A.

RACIONÁLNÍ PŘÍSTUP MIKROBIOLOGA K RESPIRAČNÍM INFEKCÍM, KAZUISTIKA

Horová Blanka

Centrální laboratoře Nemocnice Na Bulovce Praha, Oddělení klinické mikrobiologie

---

Problematika respiračních nákaz dětí si zasluhuje odůvodněnou velkou pozornost, neboť představují nejčastější příčinu jejich nemocnosti.
Etiologie respiračních nákaz je velmi pestrá. Kromě velkého podílu virových původců jsou stále přímými průkazy diagnostikovány mikroorganizmy rodu *Streptococcus, Haemophilus, Staphylococcus,* častá je *Moraxella catarrhalis* nebo díky molekulární biologii *Bordetella pertusis.*
V poslední době vidíme u onemocnění dýchacího traktu podíl *Legionella pneumophila,* atypická mykobakteria, u dětí vzácně i *Mycobacterium tuberculosis.*
Z mikroorganizmů s nekompletní bakteriální buněčnou stěnou prokazujeme *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae.* Zkušenosti ukazují, že na infekcích dýchacích cest horních, ale zvláště dolních, včetně pneumonií, u dospělých, ale i dětí se podílí právě tato zmíněná skupina patogenů, mnohdy intracelulárně uložených, tzv energetických parazitů buněk dýchacího traktu.
Mikrobiologická diagnostika je důležitou součástí infekční klinické diagnózy. Její nedílnou součástí je včasný a kvalitní odběr biologických materiálů s vyčerpávajícím spektrem indikovaných vyšetření, přesné laboratorní vyšetření a v neposlední řadě dialog klinika s laboratoří.
Laboratoř stojí vedle klinika s nabídkou vyšetření nespecifické i specifické bakteriální flóry klasickými metodami s přesnými testy citlivosti k antibiotikům, metodami molekulárně genetickými, rychlými metodami enzymochromatografickými, a to vše s následnou průběžnou kontrolou.
Nepřímá diagnostika infekčních onemocnění průkazem protilátek třídy IgM, A, G nebo i bez rozlišení tříd imunoglobulinů pomůže potvrdit infekci, doplnit obraz o infekci mikroorganizmem nebo určit diagnózu tam, kde bakteriologie přímého průkazu nebyla úspěšná.
Připomínka směřuje též k vlastnostem a virulenci původců infekčního procesu jejichž znalost je třeba promítnout do dialogu ošetřujícího lékaře s mikrobiologem.
V předloženém tematu upozorňuji opakovaně na včasné a vyčerpávající bakteriologické vyšetření, na vyšetření v průběhu léčby, na monitoraci zánětlivých parametrů a výběru zobrazovacích metod.

Doložená **kazuistika** popisuje onemocnění 2letého chlapce, normálně zdravého, který přichází na LSPP s teplotou 38-39 stupňů, kašlem a zažívacími potížemi dne 27. 2. 2017. Doporučen klid, antipyretika a bez laboratorních odběrů odchází do domácí péče.
Za 3 dny je přijímán pro celkovou alteraci stavu s teplotami, kašlem a vysokým CRP na dětské lůžkové oddělení naší nemocnice.
Fyzikální a poslechový nález byl obtížně hodnotitelný pro negativismus dítěte, ale byl nevýrazný.
Výsledky laboratorních vyšetření ukázaly enormní zvýšení zánětlivých parametrů, CRP 320 mg/l, PCT 25, leukocyty v KO 13 200 a spolu s klinickým stavem hodnoceno jako sepse.
Byla zahájena léčba Unasyn iv, hemokultura signalizuje pozitivitu za 15 hodin od vložení do hemokultivačního poloautomatu, je prokázán *Streptococcus pneumoniae* bez náznaku rezistence.
Léčba se změnila na Ceftriaxon iv, Unasyn byl vysazen.
RTG snímek hrudníku ukázal oboustrannou zánětlivou infiltraci, více vlevo, sono potvrdilo levostranný fluidotorax, k léčbě byly přidány kortikoidy.
Po 8 dnech léčby na snímku nadále výrazná infiltrace, zánětlivé parametry poklesaly, CRP 47, PCT 9, poslechový nález byl negativní.
Při léčbě Ceftriaxonem, 12 dní iv, je regrese na RTG velmi mírná. Při rozhovoru s ošetřujícím lékařem je doporučení k vyšetření CAP (komunitní pneumonie) metodou PCR. Výsledek ukazuje pozitivitu *Mycoplasma pneumoniae,* sérologicky slabě pozitivní komplement fixace, protilátku IgM a IgA negativní.

Změna antibiotik na Klacid iv plus Entizol per os pro pokrytí nejširšího spektra možných původců, Ceftriaxon se vysadil.
Chlapcův stav se rychle zlepšoval, zánětlivé parametry se normalizovaly.
Kontrolní RTG byl v regresi včetně výpotku, zůstalo reziduální hypoventilační ložisko.
Klinický stav v den propuštění, byl velmi dobrý, propuštěn do domácí péče za 3 týdny od přijetí k hospitalizaci.

Kazuistika ukázala **duální infekci** *Streptococcus pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae.* Klinický stav dítěte potvrzuje zmínku o **důležitosti vlastností a virulenci původce** onemocnění.
Mycoplasma pneumoniae, mikroorganizmus bez bakteriální buněčné stěny, zdůvodnilo to neúspěšnost léčby stěnovým antibiotikem, Ceftriaxonem. **Mykoplasma parazituje extracelulárně** na povrchu membrán infikovaných buněk, produkuje **cytotoxin a** membránový **endotoxin.** Způsobuje **rozsáhlý nález na RTG a malý fyzikální nález při pneumonii.**

Závěrem zdůrazňuji, že úspěšná léčba bakteriálních infekcí je efektivní za předpokladu racionálnosti dostupných laboratorních a zobrazovacích metod vyšetřování jako důležitých podkladů a podpor klinické diagnozy. Stejně důležité jsou indikace průběžných kontrol vyšetření a vyšetření při ukončení onemocnění.

INFEKCE U DĚTÍ S HEMATO-ONKOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM

Pospíšilová Dagmar

Dětská klinika Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Olomouci

---

Úvod

Hematologická maligní onemocnění tvoří 30 % zhoubných nádorů v dětském věku a jsou tak nejčastější malignitou ve věkovém rozmezí 1 – 15 let. U dospívajících mezi 15 a 19 lety se spolu s germinálními nádory dělí o druhé místo s maligními lymfomy. Nejčastějším hematologickým maligním onemocněním v dětském věku je akutní lymfoblastická leukémie (ALL), která tvoří 80 % všech leukémií a 25 % dětských nádorů. Akutní myeloidní leukémie (AML) tvoří 15 % leukémií, myelodysplastický syndrom (MDS) 5 % a chronická myeloidní leukemie (CML) 2 – 3 % leukémií. Incidence leukémie je v naší populaci 5 nových případů na 100 000 dětí ve věku 0 – 18 let za rok (1).

Zavedení protokolární léčby leukémií a lymfomů vedlo k významnému zlepšení přežití dětských pacientů. Nejlepších výsledků léčby je dosahováno u dětí mezi 2 a 10 lety s leukémií vznikající z prekurzorových buněk B-lymfocytů (70 % dětí s ALL), které mají šanci na vyléčení více než 80 % a tím pozitivně ovlivňují celkové výsledky léčby ALL. 65 % z nich má TEL-AML1+ALL nebo hyperdiploidii nad 50 chromozomů s šancí na vyléčení více než 90 %. Některé formy ALL, především leukémie u kojenců s nepříznivým genotypem nebo Ph1+ALL mají přežití výrazně nižší: kolem 50 %. Nižší je i přežití dospívajících starších 15 let: 60 – 70 %. Děti s T-ALL mají v současné době již stejné výsledky léčby jako děti s BCP-ALL. Přežití dětí s AML je významně horší, je udáváno kolem 60 – 70 % (+).

Infekční komplikace u dětí s hematoonkologickým onemocněním

Protokolární léčba má však i svá úskalí. Myelosupresívní a imunosupresívní léčba vede k rozvoji selhání kostní dřeně s pancytopenií v periferní krvi a poškození tkání obsahujících rychle se dělící buňky jako jsou například sliznice. I v dnešní době podléhá 2 – 8 % pacientů infekčním komplikacím, které jsou důsledkem sekundárních poruch imunity vznikajících v průběhu léčby. Na vzniku infekce se podílí nejen samotné základní onemocnění, ale i rozvoj defektů humorální i buněčné imunity v důsledku léčby, porušení slizničních bariér při používání invazívních vstupů (centrální žilní katetry, sondy, cévky apod.), malnutrice, dlouhodobé podávání parenterální výživy i účinek širokospektré antibiotické léčby. Nejzávažnější sekundární imunodeficit se vyvíjí u dětí indikovaných k transplantaci kmenových buněk krvetvorby (2).

Na rozvoji závažných infekcí v průběhu léčby se podílí především neutropenie, tj. pokles leukocytů pod $1,5 \times 10^9$/l. Pro pokles absolutního počtu neutrofilních granulocytů (ANC) pod 500/µl), je používán termín agranulocytóza. (synonymum těžká neutropenie), při poklesu ANC pod 100/µl používají někteří autoři termín velmi těžká neutropenie (3).

Důležitou roli při vzniku infekce hraje časový faktor trvání neutropenie. Prolongovaná velmi těžká neutropenie (ANC pod 100/µl) trvající déle než 5 týdnů má udávanou incidenci infekce až ve 100 % (2).

Febrilní neutropenie

Pokud se u pacienta s neutropenií objeví teplota, hovoříme o **febrilní neutropenii. J**e nejčastější prezentací infekčních komplikací v hematoonkologii. Jako febrilní neutropenii označujeme stav, kdy u pacienta zjistíme vzestup teploty nad 38,5 °C jednorázově či opakovaný vzestup 38,0 – 38,5 °C třikrát po sobě v průběhu 24 hodin v situaci počtu leukocytů v krevním obrazu pod $1,0 \times 10^9$/l či poklesu absolutního počtu neutrofilů pod 500/µl. Teplota v neutropenii může signalizovat infekci, infekce je

příčinou teplot zhruba ve 40 %, často nemusíme prokázat příčinu (teploty nejasné etiologie, polékové, idiopatické). Infekce v neutropenii může znamenat závažný či život ohrožující stav.

Vyžaduje okamžitou empirickou terapii antibiotiky následovanou snahou o zobrazovací a mikrobiologickou diagnostiku umožňující cílenou terapii.

Etiologie febrilní neutropenie
Infekční agens postihující dětské pacienty s neutropenií zahrnují širokou škálu bakterií, virů, plísní a dalších oportunních mikroorganizmů. Z bakterií jsou zejména u těžce neutropenických pacientů původcem život ohrožující infekce gramnegativní kmeny bakterií (*Pseudomonas, Klebsiella, E.coli, Acinetobacter*), obvykle podílející se na etiologii infekce ve 20 – 30 %. Na významu získávají i kmeny grampozitivní, často spojené s infekcí centrálních žilních katetrů (*koaguláza negativní stafylokoky, Staphylococus aureus, enterokoky*), vyskytující se jako původce infekce v 70 – 80 %. Stoupají počty mykotických infekcí, zejména u pacientů s protrahovanou neutropenií či dlouhodobě léčených kortikoidy v důsledku snížení buněčné imunity. Přibývá infekcí kmenů *Candida non albicans*, kmenů rodu *Aspergillus*, v poslední době *Zygomyces* a dalších. Reálným rizikem je i infekce působená *Pneumocystitis carini, proto jsou* všichni pacienti podstupující chemoterapii či následně transplantaci jsou dlouhodobě na zajišťovací léčbě Trimetoprim-Sulfamethoxazol.

Léčba febrilní neutropenie
Mezi základní zásady terapie febrilní neutropenie patří včasné zahájení antibiotické léčby, a to ihned po odebrání biologického materiálu (hemokultury, výtěry, stěry). Je nutno zahájit léčbu širokospektrými antibiotiky. U vysoce rizikových pacientů je při zahájení empirické léčby dle současných doporučení používána monotherapie antipseudomonádovými β-lactamovými antibiotiky nebo carbapenem (4) – léčba je tedy směřována na gramnegativní kmeny bakterií. Kombinace s aminoglykosidy je vhodná v případě multirezistentních bakteriálních kmenů. I když nebyla prokázána výhoda použití kombinace s aminoglykosidy, je v dnešní době tato otázka nadále diskutována v souvislosti s nárůstem rezistence gramnegativních bakterií (5,6). Při delším trvání teplot jsou podávána antimykotika dle výsledku mykologického vyšetření. Při bakteriologické pozitivitě je vhodné cíleně upravit léčbu dle citlivosti prokázaného agens a s ohledem na klinický stav pacienta. Vzhledem k možnosti rychlé progrese závažného stavu je nutno velmi pečlivě sledovat klinický stav pacienta na jednotce intenzívní péče s monitorací vitálních funkcí. Zároveň je nutno monitorovat i bakteriologickou situaci a výskyt rezistentních kmenů bakterií na pracovišti, pravidelně ve spolupráci s mikrobiologickým centrem upravovat empirické antibiotické návody s ohledem na výskyt a citlivost infekčních agens, mikrobiální flóry a následně kolonizací či nosičstvím multirezistentních kmenů bakterií u jednotlivých pacientů.

Prevence febrilní neutropenie
Důležitou roli ve snaze o eliminaci rizika vzniku exogenní a endogenní infekce hrají u léčených dětí nezbytná ochranná režimová opatření. Při vysokodávkované chemoterapii není vhodný pobyt v kolektivu. Snahou snížit riziko infekce jsou vedena i dietní doporučení vynechání čerstvé zeleniny, mléčných výrobků s obsahem živých kultur i většinu čerstvého ovoce. Rodiče dětí musí být poučeni o nutnosti dostavit se do 2 hodin od vzestupu teploty přes 38 °C k přijetí a zahájení intravenózní léčby širokospektrými antibiotiky. Důvodem je vysoké riziko sepse u pacientů v neutropenii (neutrofily < 500/µl krve). Po skončení intenzívní léčby (cca po 8 měsících) navazuje již méně intenzívní léčba udržovací (kombinací dvou perorálních cytostatik merkaptopurinu a metotrexátu), intervaly kontrol se prodlužují, funkce imunitního systému se zlepšuje, dítě se „vrací do života“ (návrat do školy, do kolektivu dětí, uvolnění diety, vynětí CŽK atd.). Přesto po celou dobu chemoterapie i po jejím bezprostředním skončení (do 6 měsíců po léčbě) je nutné zachovat maximální ostražitost a rychlé reakce na počínající infekci. Děti užívají preventivně po celou dobu udržovací léčby cotrimoxazol dva dny v týdnu v prevenci pneumocystové pneumonie. Rodiče jsou poučeni, aby v případě kontaktu s varicelou (tj. od 2 dnů před výsevem do krust) ihned nahlásili tuto skutečnost lékaři. Riziko infekce

sníží aplikace imunoglobulinu se zvýšeným obsahem protilátek proti viru neštovic (Varitect) a aplikace acikloviru per os od 7. do 21. dne inkubační doby. Při úrazu dodržujeme zásady protitetanové prevence. Běžná očkování zahajujeme více než 6 měsíců po skončení chemoterapie (2,5 roku od diagnózy). Doporučujeme pravidelné očkování proti chřipce každý podzim.

Závěr

Infekce dětí s hematoonkologickým onemocněním i dnes zůstávají závažným problémem dětské hematologie, který může vést k ohrožení života dítěte s jinak dobře léčitelným onemocněním. V době narůstající incidence multirezistentních agens nabývá na důležitosti ochrana epidemiologické situace hematoonkologických oddělení prostřednictvím rozumné antibiotické politiky. Ke zvládnutí infekčních komplikací je rovněž zcela nezbytná úzká spolupráce hematologa s mikrobiologem. Pouze pečlivé sledování stavu pacienta, přesná identifikace rizikových stavů a jejich vyvolávající příčiny umožňuje cílenou léčbu a volbu mezi eskalačním a deeskalačním principem léčby.

Literatura

1. Starý J. Leukemie v dětském věku. http://www.linkos.cz/leukemie-c91-c95-1/leukemie-v-detskem-veku/
2. Mihál V. Neutropenie u dětí. Pediatrie pro praxi, 2010, 11(2): 87-90
3. Mayer J, Starý J a kol. Leukémie: Infekční komplikace. Praha: Grada, 2002, 143-163.
4. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 29;(6):CD003038.
5. Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R. Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. Future Microbiol. 2015;10(3):357-64.
6. Lee JH, Kim SK, Kim SK, Han SB, Lee JW, Lee DG, Chung NG, Cho B, Jeong DC, Kang JH, Kim HK. Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children. Chemother. 2016 Sep;48(3):181-189
7. Vedi A, Pennington V, O'Meara M, Stark K, Senner A, Hunstead P, Adnum K, Londall W, Maurice L, Wakefield C, Cohn RJ. Management of fever and neutropenia in children with cancer. Support Care Cancer. 2015 Jul;23(7):2079-87.

ANTIBIOTICKÁ LÉČBA DĚTÍ S CYSTICKOU FIBRÓZOU

Holčíková Alena, Homola L.

Klinika dětských infekčních nemocí FN Brno

Cystická fibróza (CF) je nejčastější závažné autozomálně recesivní onemocnění u evropských populací. Obecně se udává výskyt narození jednoho dítěte s CF na 2500 - 4500 novorozenců. Projevy onemocnění spojené se slaným potem a končící fatálně byly známy od středověku. Teprve výrazný pokrok v molekulární genetice od 80. let minulého století umožnil lokalizovat gen zodpovědný za CF. Ten se nachází na dlouhém raménku 7. chromozomu a je zván CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator). Gen kóduje CFTR protein, který je zodpovědný za funkci chloridového kanálu. Při poruše funkce dochází k abnormálnímu transportu chloridových a sodíkových iontů přes epiteliální membrány, čímž je porušena hydratace mukoidních sekretů a vývodu pankreatu. CFTR protein rovněž funguje jako receptor pro oportunní mikroorganizmy. Důsledkem poruchy je především postižení dýchacích cest, zahlcených hustým vazkým hlenem se sklonem k chronickému zánětu způsobeného mikroorganizmy, z nichž nejobávanější jsou *Pseudomonas aeruginosa a Burkholderia cepacia.* Většina CF nemocných trpí i nedostatečnou funkcí slinivky břišní, což je provázeno průjmy a neprospíváním. Základem léčby je trojitý pilíř:

1. péče o průchodnost dýchacích cest – inhalace mukolytik a fyzioterapie
2. prevence a léčba osídlení dýchacích cest patogeny
3. péče o stav výživy, úbytek na váze se projeví na poklesu plicních funkcí.

Prevence a léčba osídlení dýchacích cest patogeny

Léčbu bakteriální infekce předchází celoživotní prevence bakteriálního osídlení, spočívající ve vzájemné izolaci nemocných, a četných hygienických opatřeních v domácnosti i ve zdravotnických zařízeních.

Prognóza onemocnění je přímo závislá na chronické respirační infekce. Dominantní patogen CF nemocných je *Pseudomonas aeruginosa*. Během posledních desetiletí byly vypracovány četné strategie antibiotické léčby, které pak měly výrazný vliv na délku přežití nemocných. V rozvinutých zemích stoupl průměrný věk přežití ze 14 let v roce 1969 na současných více jak 30. Na délku přežití nemocných má výrazný pozitivní vliv novorozenecký screening, ke kterému se ČR připojila v roce 2009. Již v časném kojeneckém věku tak lze začít s prevencí bakteriálního osídlení dýchacích cest a s včasnou a cílenou antibiotickou terapií, případně podat antibiotika i preventivně. U infekce dýchacích cest nemocných s CF lze zachytit četné environmentální bakterie jako je *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Stenotropomonas maltophilia, Burkholderia cepacia komplex,* atypická mykobakteria, zatím *co Streptococcus pneumoniae*, *Haemophillus* i*nfluenzae* či *Moraxela catarrhalis* jsou méně často příčinou plicního zánětu u CF. Infekce u CF nemocných je často polybakteriální a je třeba použít selektivní agary. Obtížně se hodnotí plicní infekce u malých dětí, které sputum neprodukují. Používají se tak metody jako nasofaryngeální aspirát, výtěr při kašli či indukované sputum. Nemocné děti jsou dispenzarizovány a pravidelně kontrolovány. Jedenkrát měsíčně vyšetřujeme kultivačně odsátý sekret z dýchacích cest, a co 3 měsíce děti kontrolujeme klinickým komplexním vyšetřením. Exacerbace onemocnění, manifestující se teplotou, zhoršeným poslechovým nálezem, větší expektorací a tmavšího sputa než obvykle, či zhoršením plicních funkcí, vždy léčíme antibiotiky a to s ohledem na aktuální kolonizaci, v maximální doporučované dávce a nejméně po dobu 14 dní.

Staphylococcus aureus je zpravidla prvním patogenem, kterým se malé děti osídlí. Od preventivního podávání antistafylokokového antibiotika po celý první rok po záchytu diagnózy se již upustilo. Na první

záchyt stafylokoka reagujeme antistafylokokovým antibiotikem a v případě přetrvávání nálezu pak již léčíme jen exacerbace.

Pseudomonas aeruginosa **j**e u CF nemocných obávaný patogen, neboť chronická infekce zhoršuje prognózu onemocnění. O intermitentní infekci se hovoří, pokud je *P. aeruginosa* zachycována v méně jak 50% kultivací během roku a kmen není mukózní. U chronické infekce je pseudomonáda mukózní a je zachycována ve více jak 50% kultivací během roku. *P. aeruginosa* free je situace, kdy byla v minulosti sice pseudomonáda izolovaná, nyní je pacient více jak 12 měsíců negativní. Pacienti neinfikovaní jsou ti, u kterých nebyla infekce pseudomonádou nikdy zachycena. Měsíční kultivační vyšetření doplňujeme, nejlépe 4x ročně, PCR vyšetřením na identifikaci pseudomonády. Při prvním záchytu *P. aeruginosa,* i bez klinických symptomů exacerbace, reagujeme bezodkladně a zahájíme léčbu ciprofloxacinem v dávce 30mg/kg/den ve 2 denních dávkách a po dobu 3 týdnů. Současně zahájíme inhalací tobramycinem, 2x denně 300mg ve 2 cyklech s měsíční pauzou. Pokud při prvním záchytu patogena je patrné klinické zhoršení, nebo se jedná o kojence či batole, zahájíme léčbu intravenózně, kombinací amikinu (15 mg/kg/den v jedné denní dávce), s ceftazidimem (200-300 mg/kg/den ve 3 denních dávkách), nebo meronemem (150 mg/kg/den ve 3 denních dávkách). Po intravenosní léčbě navážeme inhalací tobramycinu, případně ještě i perorálně ciprofloxacinem. U dětí do 6 let místo tobramycinu lze podat inhalačně kolistin v dávce 2 x 1 MIU po dobu 3 měsíců. Pokud pozitivita i po této léčbě přetrvává, pokračuje se v inhalačních cyklech tobramycinem nadále. Pokud se eradikace pseudomonády nezdaří a zánět se stává chronickým, pokračujeme trvale v intermitentní inhalaci tobramycinem a v exacerbacích přidáváme ciprofloxacin, nebo lépe 14denní intravenosní aplikaci dvojkombinace antibiotik.

Burkholderia cepacia compex (dříve známá pod jménem *Pseudomonas cepacia**)*** je skupina příbuzných bakterií, které jsou nejobávanějšími patogeny posledních desetiletí u CF. *Burkhoderia cepacia* genomovar III., nyní nazývána *Burkholderia cenocepacia* je vysoce přenosný a virulentní patogen, spojený s výrazně kratší délkou přežití. Tvz. B. cepacia syndrom je charakterizován vysokou teplotou, bakteriémií, rychlou plicní deteriorací a následně smrtí.

Stenotrophomonas maltophilia, Alcaligenes xylosoxidans, patogeny detekovány ze sputa CF nemocných, jsou mnohdy široce resistentní na běžná antibiotika. Jsou v současnosti velmi diskutovanými patogeny, jejich patogenicita je spíše nejasná a antibiotická terapie nejednotná.

Netuberkulózní mykobakteria (NTM) mohou při opakovaném osídlení dýchací cest vyvolat klinické známky zánětu a zhoršení. Pro jejich charakteristickou antimikrobní resistenci je léčba obtížná a vleklá. U dětí sputum na kultivaci mykobakterií rovněž simultánně vyšetřujeme, vídáme naštěstí jen nečasté a jednorázové záchyty, které netřeba léčit, nicméně u dospělých nemocných terapeutickým problémem jsou.

Aspergilus fumigatus vyvolává u CF nemocných častěji než fugální plicní infekci alergickou bronchopulmonální aspergilózu. Onemocnění koreluje se zhoršením plicních funkcí a léčí se kortikoidy a antimykotiky.

FARMAKOLOGIE ANTIBIOTIK V DĚTSKÉM VĚKU

Matalová Petra

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Lidský růst a vývoj zahrnuje řadu biologických pochodů. Vliv vývojových změn při lékové expozici bývá odvislý od tělesné a funkce orgánů důležitých při metabolizaci nebo exkreci léčiv. V první dekádě života jsou tyto změny poměrně dynamické a nelineární, což může způsobovat obtíže při volbě vhodné dávky léčiva. V období růstu/vývoje mohou být také reakce na řadu léčiv odlišné. Volba správného léčiva a stanovení adekvátní dávky pro dítě je proto zcela zásadní. Tohoto cíle můžeme dosáhnout jen pokud budeme mít znalosti o tom, jak ontogeneze ovlivňuje farmakokinetiku (FK) léčiv.

Absorpce

Řada faktorů ovlivňujících absorpci léčiva je závislá na věku. Žaludeční pH je u donošeného dítěte při porodu neutrální a v průběhu následujících 24–48 hodin dosáhne hodnot pH dospělého. Potom žaludeční sekrece opět klesá a u novorozence do 1 měsíce života je pH vyšší než 5. Mezi 1. měsícem a 2. rokem života se postupně snižuje k hodnotám pH dospělého. Ve věku 3 let se produkce kyseliny již vyrovná produkci u dospělých.

Vyprazdňování žaludku je u dětí do 6 měsíců výrazně pomalejší než u starších a intestinální motilita je u novorozenců také zpomalená. Absorpce léčiv obecně ze žaludku je nevalná a probíhá až ve střevech. Určitou úlohu hraje i povaha léčiv, „šanci“ na resorpci již v žaludku mohou mít léčiva kyselé povahy. Až ve 3 měsících věku by měla být absorpce přibližně srovnatelná s absorpcí u dospělých. Pankreatické a biliární funkce, bakteriální mikroflóra a aktivita enzymatických transportérů jsou u novorozenců nezralé. Mikroflóra zažívacího traktu kvalitativně odpovídá mikroflóře dospělého člověka teprve ve 4. roce věku. Všechny tyto odlišnosti mají vliv na absorpci léčiv, a proto je u novorozenců a kojenců třeba počítat se zpožděním nástupu účinku perorálně podávaných léčiv.

Distribuce

U novorozenců a kojenců je nutno počítat se sníženým množstvím tělesného tuku a svaloviny a s větším objemem celkové tělesné vody, která po narození zaujímá 70–75 % hmotnosti novorozence. Také extracelulární komponenta je větší (40 % vs. 20 % u dospělého). Distribuční objem (V_d) hydrofilních léčiv je zde proto větší. Příkladem může být gentamicin nebo amikacin, které mají u novorozenců větší V_d a ten má během dětství tendenci se postupně snižovat. Jelikož se aminoglykosidy na plazmatické proteiny váží jen minimálně, bývají tyto odlišnosti vysvětlovány zejména změnami v procentuálním zastoupení tělesné vody.

Hodnot dospělého člověka dosahuje V_d přibližně kolem 9. měsíce postnatálního života. Změny V_d jsou pro FK léčiv zásadní, proto je tento parametr součástí vzorců pro přesný výpočet dávkování pro nejmladší děti. Větší V_d u nejmenších dětí znamená, že stejná dávka (vztaženo ke hmotnosti dítěte) může způsobit, že maximální plazmatická koncentrace bude nižší než u dospělého. Nicméně průměrné plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou na V_d nezávislé.

Metabolismus

Po narození jsou enzymy metabolizující léčiva nezralé. Naopak u dětí mezi 1. - 6. rokem je enzymatická aktivita relativně vyšší než u dospělých. Clearance léčiv je u této věkové skupiny zvýšená a jejich poločas zkrácený. Adolescenti pak již mají enzymatickou aktivitu stejnou jako dospělí. Zajímavé je, že zvýšený metabolismus v tomto období se u některých léčiv jeví jako protektivní a do jisté míry chrání organismus před jejich toxickými účinky. Částečně lze tento fakt přičíst na vrub tomu, že poměr váhy jater k váze těla je u dětí vyšší, a tudíž i metabolismus je intenzivnější.

Metabolismus léčiv probíhá ve dvou fázích. I. fáze má za cíl přeměnit léčivo na polárnější metabolity schopné eliminace nebo další reakce ve 2. fázi. II. fáze metabolismu léčiv je fáze konjugační. Metabolity v ní podléhají konjugačním dějům, jejichž výsledkem je relativně polární molekula transportovaná z buňky do extracelulárního prostoru prostřednictvím přenašečových systémů. Následně jsou vylučovány žlučí nebo močí nebo podléhají další metabolické transformaci.

Nejdůležitějšími enzymy první fáze metabolismu xenobiotik jsou bezesporu cytochromy P450 (CYP). Tyto enzymy metabolizují více než 50 % používaných léčiv. V prenatálním vývoji dochází k hepatobiliární morfogenezi v prvních 10 týdnech. Hladké endoplazmatické retikulum, kde se nachází většina CYP, se začíná tvořit po 10. týdnu.

Mezi nejdůležitější formy CYP, účastnící se přeměny cizorodých látek, patří CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a u novorozenců a dětí též CYP3A7. Jednotlivé formy se liší svou specificitou k různým substrátům, ale i svým ontogenetickým vývojem. Enzymy druhé fáze mají za úkol konjugovat metabolit vzniklý v první fázi s produktem endogenního metabolismu. Jelikož je metabolismus léčiv u novorozenců nezralý, je třeba metabolizovatelná antibiotika podávat s opatrností. Vzhledem k nezralé 2. fázi metabolismu může být zvýšená toxicita látek vylučovaných žlučí.

Exkrece

Exkrece léčiv se uskutečňuje zejména ledvinami, ale také žlučí, stolicí, plícemi atp. Rychlost exkrece je značně variabilní a může být ovlivňována mnoha faktory. Řada léčiv, včetně penicilinů, cefalosporinů a aminoglykosidů jsou ledvinami vylučovány v nezměněné podobě. Všechny jsou filtrovány glomeruly a některé jsou také reabsorbovány a vylučovány tubulárními buňkami (např. peniciliny a cefalosporiny).

Dozrávání renálních funkcí je dynamický proces začínající 9. týden gestačního vývoje a je ukončen ve věku 2 let a je podmíněn správným vývojem ledvin, který je ukončen ve 36. týdnu. Při narození je jak glomerulární filtrace (GF), tak tubulární sekrece snížená, nicméně filtrace je vyvinuta relativně více. U předčasně narozených novorozenců je počet glomerulů nižší než u donošených, kteří mají počet glomerulů stejný jako dospělí. GF je nedostatečně vyvinutá zejména v prvních šesti měsících života. Nejrychlejší vývoj nastává v prvních 2 týdnech postnatálního života a pokračuje v průběhu 8–12 měsíců po porodu. Hodnoty odpovídající 50 % GF dospělých je dosaženo přibližně v 6. týdnu života. V prvním roce věku GF dítěte odpovídá 90 % GF dospělého.

Tubulární sekrece je po narození také nedostatečná, a to zejména z důvodu špatné perfúze a nevyvinutého zásobování energií. Hodnot srovnatelných s dospělým organizmem je dosaženo až od 24. měsíce života.

Klasická představa je, že léky, které jsou metabolicky inaktivovány v játrech, nejsou ovlivněny sníženými renálními funkcemi. Nicméně ve většině případů je metabolit (ať už aktivní nebo neaktivní) eliminován prostřednictvím GF nebo tubulární sekrece právě ledvinami. Redukovaná tubulární sekrece u nedonošených novorozenců může vyústit v nárůst plazmatických koncentrací neaktivního metabolitu, ale díky enterohepatálnímu cyklu může dojít ke zvýšení koncentrace původního léku.

Znalost těchto dynamických principů je klíčová v plánování a nastavování léčby u novorozenců. S rizikem kumulace léčiv nebo aktivních metabolitů vylučovaných ledvinami a také s jejich prodlouženým eliminačním poločasem musíme tedy počítat až do dvou let věku dítěte, přičemž největší riziko existuje v prvních třech měsících života. V tomto období se proto u většiny léčiv doporučuje prodloužit dávkovací intervaly nebo redukovat udržovací dávky. Obzvláště opatrní bychom měli být u nedonošených novorozenců.

U jednotlivých antibiotických skupin nejsou změny ve FK u dětí stejně významné. Betalaktamy dosahují vyšších plazmatických koncentrací u novorozenců vlivem nezralosti ledvinových funkcí, u kojenců je často třeba vyšších dávek vlivem zvětšeného distribučního objemu. Velká variabilita plazmatických koncentrací u aminoglykosidů a vankomycinu vede k potřebě terapeutického monitorování (TDM) těchto antibiotik a individualizací dávkování. U některých makrolidů je potřeba vzít v úvahu vysoký potenciál lékových interakcí a závislost na funkcích jaterního metabolismu.

Závěr

V dětském věku mají ze změn ve FK největší význam změny exkrece a metabolismu. Největší praktický význam má znalost těchto změn u toxických antibiotik, jako jsou aminoglykosidy nebo vankomycin. U nich je doporučeno provádění TDM s cílem zajistit maximální účinnost a bezpečnost léčby.

Literatura

1. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev. 2003;55(5): 667–686.
2. Brion LP, Fleischman AR, Schwartz GJ. Gentamicin interval in newborn infants as determined by renal function and postconceptional age. Pediatr Nephrol. 1991;5(6): 675–679.
3. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boréus LO. Age diff erences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. Eur J Clin Pharmacol. 1971;3(4): 189–193.
4. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010;154(2):103-16.
5. Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. Toxicology. 2003;192(1): 37–48.
6. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauff man RE. Developmental pharmacology-- -drug disposition, action, and therapy in infants and children.N Engl J Med. 2003; 18; 349(12): 1157–1167.
7. Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem. 1997; 43(1): 222–227.
8. Matalová P, Urbánek K, Anzenbacher P. Specific features of pharmacokinetics in children. Drug Metab Rev. 2016;48(1):70-9
9. Rodbro P, Krasilnikoff PA, Christiansen PM. Parietal cell secretory function in early childhood. Scand J Gastroenterol. 1967; 2: 209–213.
10. Seyberth HW, Rane A, Schwab M. Pediatric Clinical Pharmacology. Heidelberg: Springer, 2011.
11. Silvers J, Poole JW. Serum concentrations of ampicillin in newborn infants after oral administration. Pediatrics 1973; 51: 578–580.
12. Van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, van der Heijden BJ, Weber A, Sauer PJ, Neijens HJ, de Groot R. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: eff ects of renal function and gestational age. Clin Pharmacol Ther. 1995;58(6): 650–659.
13. Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and Pediatric Pharmacology. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

ZOONÓZY V DĚTSKÉM VĚKU

Bardoň Jan

Státní veterinární ústav Olomouc
Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty UP v Olomouci

ÚVOD

Četná infekční onemocnění v humánní populaci jsou způsobena agens přenosnými přímo nebo nepřímo z různých druhů zvířat na člověka. Dnes je známo více než 800 onemocnění vyskytujících se u lidí i zvířat, která jsou takto vzájemně přenosná. Tato onemocnění, označovaná jako zoonózy, představují pro zdraví člověka vážná rizika, včetně život ohrožujících infekcí. V případě nově se objevujících infekčních agens se v 75 % jedná právě o zoonózy (1). Infekční onemocnění způsobená zoonotickými agens se často vyskytují u dětí, a zejména v případě bakteriálních zoonóz, mají také těžší klinický průběh. Příčinou je nezralost imunitního systému a způsob obranné reakce na infekci, kterým se dítě liší od dospělého. Děti do dvou let disponují nižší reaktivitou k vybraným antigenům. U předškolních dětí pak jejich imunitní systém musí reagovat na kontakt s řadou virových a bakteriálních antigenů, se kterými se setkává při začleňování do dětského kolektivu. Vyšší nemocnost, charakteristická pro toto období, tak může být dalším z faktorů, které negativně ovlivňují vnímavost k zoonózám u dětí. Dalším faktorem jsou neustálené hygienické návyky při (a po) kontaktu se zvířaty, jakož i nižší schopnost vyhodnotit rizika při kontaktu se zvířetem. To je následně častou příčinou poranění (pokousání) dítěte. Nelze však pominout ani další fakt, který se podílí na vyšším výskytu hlášených alimentárních infekcí u dětí, a tím je skutečnost, že malé děti jsou ve srovnání s dospělou populací v případě alimentárních infekcí častěji laboratorně (kultivačně) došetřovány. To může částečně ovlivnit vyšší hlášenou prevalenci např. kampylobakteriózy nebo salmonelózy u nejnižších věkových kategorií.

V případě již zmíněných alimentárních zoonóz je největším problémem dětského věku kampylobakterióza a salmonelóza. Např. v Německu, ale i v EU (včetně ČR), je výskyt této infekce nejvyšší u dětí ve věku do čtyř let, a to zejména u jednoročních chlapců. To je v souladu s epidemiologií jiných gastrointestinálních zoonóz, které vykazují srovnatelný demografický vzorec, např. infekce *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella* spp. a *Escherichia coli* produkující Shiga toxiny (STEC), které vykazují nejvyšší incidenci u malých dětí (2,3). Za významný zdroj těchto alimentárních infekcí je považováno maso, masné výrobky, případně vejce a vaječné výrobky, které představují vhodný substrát pro přežívání a množení řady bakterií.

Další aspektem problematiky zoonóz je úzká míra kontaktu humánní a animální populace. V ČR vlastní psa cca 42 % a kočku cca 19 % domácností (4). Ve Spojených státech žije společně se zvířaty více než 60 % domácností. Vlastnictví domácích zvířat vzrostlo v této zemi během minulé dekády z 56 % na 62 %. Mezi majiteli psů považuje 53 % svého psa za člena rodiny. Překvapující je, že 56% majitelů psů spí se svým psem ve společné posteli. V 62 % se jedná o malé, ve 41 % o střední a v 32 % případů o velké psy (5). U psů je možno zmínit rizika související s např. infekcí *Leptospira* spp. Pes je vedle hlodavců významným hostitelem této nákazy a ani vakcinace psů tento problém uspokojivě neřeší. Epidemiologie této nákazy podléhá klimatickým změnám, jedná se vysoce nakažlivé onemocnění s těžkým průběhem. Infekce multirezistentními bakteriemi představují vzrůstající problém v humánní i veterinární medicíně. Při úzkém kontaktu člověk – zvíře, je zmiňováno riziko vzájemného přenosu např. MRSA, ESBL- *Enterobacteriaceae*, nebo MDR *Acinetobacter*, a to zejména v případě psů a koček. Specifické riziko kontaktu dětí s doma chovanými plazy představuje salmonelóza. Plazi jsou přirozeným rezervoárem salmonel a je u nich prokázána vysoká prevalence tohoto patogena.

V České republice je evidováno každoročně kolem 2000 případů poranění člověka zvířetem. Skutečný počet poranění bude ale asi výrazně vyšší. Nejčastěji jsou postiženy děti do 14 let; u dospělých je poranění častější ve věkové kategorii 45 až 64 let (6). Lokalizace poranění dětí je často ovlivněna jejich tělesnou výškou - obličej, krk, hlava, záda. Poranění člověka zvířetem představuje určité riziko infekce rány virovými a bakteriálními agens. Bakteriální infekce mají specifický charakter, jedná se často o polybakteriální etiologii, na které se současně podílí aerobní i anaerobní mikroflóra. K infekci rány dochází v cca 15-20 % případů po pokousání psem a až v 50 % případů pokousání kočkou. V případě poranění člověka psem nebo kočkou je poraněný ohrožen zejména infekcí *Pasteurella multocida, Pasteurella canis, Capnocytophaga canimorsus*, u pokousání nebo poškrábání kočkou navíc *Bartonella henselae* a dalšími druhy *Bartonella* spp. Pokousání hlodavci může vést ke vzniku infekce způsobené *Steptobacillus moniliformis* (Haverhillská horečka) a *Spirillum minus* (horečka z krysího kousnutí – sodoku), (7).

V dalším textu jsou stručně zmíněny dílčí výsledky sledování vybraných původců alimentárních zoonóz častých u dětí (*Salmonella* spp. a *Campylobacter* spp.) v potravinovém řetězci člověka. Druhá část je věnována výskytu salmonel izolovaných z klinického a sekčního materiálu plazů v rámci diagnostické činnosti SVÚ Olomouc.

DÍLČÍ VÝSLEDKY

Salmonella spp. a *Campylobacter* spp. v mase a masných výrobcích

V letech 2010 až 2016 bylo na SVÚ Olomouc vyšetřeno celkem 59 410 vzorků masa a masných výrobků na průkaz přítomnosti bakterií rodu *Salmonella*. Z tohoto souboru bylo 2,4 % pozitivních. Většina salmonel byla izolována z drůbežího masa a polotovarů. Z hlediska diagnostikovaných sérovarů u drůbežího masa byl patrný významný podíl *Salmonella* Infantis.

Tabulka č. 1 *Nevyhovující nálezy Salmonella spp. v potravinách, 2010 – 2016*

***Salmonella* spp.**	**Počty vyšetřených vzorků a nevyhovující mikrobiologické nálezy v % podle let**							
	2010	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**Celkem**
N	9 815	9 616	8 186	8 277	9 111	7 730	6 675	**59 410**
n%	1,1	0,8	2,3	3,3	3,6	4	2,5	**2,4**

N: počet vyšetřených vzorků
n% : procento pozitivních vzorků

Prevalence termotolerantních kampylobakterů ve slepých střevech drůbeže odebraných v roce 2016 na jatkách dosáhla v ČR 57 %. V roce 2015 byl v ČR proveden monitoring termotolerantních kampylobakterů i ve slepých střevech jatečných prasat. Výskyt termotolerantních kampylobakterů u prasat byl prokázán u 72 % vyšetřených vzorků. Majoritní postavení v tomto případě měl druh *C. coli*, který dosáhl ve sledovaném roce 98% podílu. Výsledky uplynulých let znázorňuje tabulka č. 2.

Tabulka č. 2 *Vývoj prevalence termotolerantních kampylobakterů v ČR v letech 2006 až 2016 ve sledovaných komoditách vzorků*

Rok	**Vyšetřovaný materiál**	**Místo odběru vzorků**	**N**	**n%**
2006	Kloakální výtěry brojlerů	jatka	189	49 %
2007	Kloakální výtěry brojlerů	jatka	246	45 %
2008	Slepá střeva brojlerů Kůže z krku brojlerů	jatka jatka	422 422	61 % 70 %
2009	Kůže z krku – chlazená drůbež Kůže z krku – mražená drůbež	supermarkety supermarkety	120 120	75 % 37 %

2010	Slepá střeva brojlerů Mléčné filtry	jatka mléčné farmy	134 252	72 % 3 %
2011	Slepá střeva brojlerů	jatka	145	63 %
2012	Slepá střeva brojlerů	jatka	125	60 %
2013	Slepá střeva brojlerů	jatka	119	55 %
2014	Slepá střeva brojlerů	jatka	281	56 %
2015	Slepá střeva brojlerů Slepá střeva prasat	jatka jatka	146 195	65 % 72 %
2016	Slepá střeva brojlerů	jatka	237	57 %

N: počet vyšetřených vzorků
n% : procento pozitivních vzorků

Salmonella spp. u plazů chovaných v zajetí

Pozitivní nálezy salmonel, včetně identifikovaných sérovarů z klinického a sekčního materiálu plazů vyšetřeného na SVÚ Olomouc v letech 2013 až 2016 dokumentuje následující tabulka č. 3. Z výsledku je patrné, že prevalence (vesměs exotických sérovarů) u plazů chovaných v zajetí dosahuje 35 %.

Tabulka č. 3 *Pozitivní nálezy salmonel z klinického a sekčního materiálu plazů vyšetřeného na SVÚ Olomouc v letech 2013 až 2016*

2013				
Zvíře	**N**	**n+**	**n%**	**Sérovary**
had	7	6	85,7	1x *S*. Infantis, 1x *S*. Skansen 2x *S*. Arizonae, 2x *S*. Disarizonae
ještěr	10	3	30,0	2x *S*. Salamae. 1x *S*. Arizonae
želva	10	1	10,0	1x *Salmonella* sp.
2014				
had	16	6	37,5	2x *S*. Arizonae, 2x *S*. Salamae 2x *Salmonella* sp.
ještěr	23	6	26,1	3x *S*. Arizonae, 1x *S*. Salamae 1x *S*. Houtenae, 1x *Salmonella* ser. sk B
želva	6	1	16,7	1x *S*. Abony
2015				
had	13	3	23,1	2x *S*. Arizonae, 1x *S*. Diarizonae
ještěr	23	8	34,8	2x *S*. Tennessee, 1x *S*. Sandiego 2x *S*. Arizonae, 2x *S*. Salamae 1x *S*. Bongori
želva	13	1	7,7	1 x *S*. Arizonae
2016				
had	17	9	52,9	3x *S*. Arizonae, 3x *S*. Labadi 1x *S*. Paratyphi, 1x *S*. Tennessee 1x *Salmonella* sp.
ještěr	24	12	50,0	4x *S*. Tennessee, 1x *S*. Montevideo 1x *S*. Manhattan, 1x *S*. Ackwepe 1x *S*. Kintambo, 1x *S*. Diarizonae 1x *S*. Arizonae, 1x *S*. Paratyphi, 1x *S*. Enteritidis
CELKEM	**162**	**56**	**34,6**	

N: počet vyšetřených vzorků
n+: počet pozitivních vzorků
n% : procento pozitivních vzorků

ZÁVĚR

Z alimentárních zoonóz dětského věku má v Evropě zásadní význam kampylobakterióza a salmonelóza. Přestože prevalence termotolerantních kampylobakterů kontaminujících drůbež je relativně vysoká, k infekci dětí dochází zejména díky sekundární kontaminaci předmětů a prostředí domácností při nesprávném skladování a manipulaci s drůbeží. Plazi chovaní v zajetí představují významný rezervoár bakterií rodu *Salmonella*, které mohou být při nedostatečném zajištění hygieny chovu a manipulace s plazy zdrojem onemocnění dětí i dospělých.

Práce byla podpořena Státní veterinární správou České republiky.

LITERATURA

1. Taylor L. H., Latham S. M., Woolhouse M. E. Risk factors for human disease emergence. Phil Trans R Soc Lond B 2001; 356:983-989.
2. Schielke A., Rosner B.M., Stark K. Epidemiology of campylobacteriosis in Germany – insights from 10 years of surveillance. . BMC Infect Dis. 2014; 14: 30.
3. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2016. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. EFSA Journal 2016;14(12):4634, 231 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4634
4. Pejčoch, M., Pavlíčková, Z., Klapušová, P. Epidemiologický potenciál zvířecích exkrementů v prostředí města Brna. Veterinářství 2009; 59:406–410.
5. Chomel B.B, Sun B. Zoonoses in the Bedroom. Emerg Infect Dis. 2011; 17: 167–172.
6. SZÚ, EPIDAT
7. Abrahamian F.M., Goldstein E.J.C.: Microbiology of Animal Bite Wound Infections. Clin Microbiol Rev. 2011; 24: 231–246.

Kontaktní adresa
Doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
Státní veterinární ústav Olomouc
Jakoubka ze Stříbra č. 1, 779 00 Olomouc
E-mail: *jbardon@svuol.cz*

BAKTERIÁLNÍ PŮVODCI A PROBLÉM INTERPRETACE KULTIVAČNÍCH NÁLEZŮ SUSPEKTNÍCH UROINFKECÍ (nejen) V DĚTSKÉM VĚKU

Horníková Magdalena

Antibiotické středisko Nemocnice České Budějovice, a.s.

Není náročné provést laboratorní kultivační vyšetření moči, ale mnohdy je přinejmenším problematické interpretovat nález, který může ve svém důsledku vést k nevhodné indikaci aplikace antibiotik. Správně odebrat vzorek moči tak, aby nebyl kontaminován běžně kolonizující komenzální mikroflórou zevního ústí uretry a peinea, je pro tento účel zcela zásadní. Při odběru moči ze středního proudu po omytí zevního ústí vlažnou vodou a mýdlem (nikoliv antiseptikem) slouží k odlišení případné kontaminace nález kvantitativně významné bakteriurie s hraniční hodnotou 10^5 bakterií v 1 ml moči. Při odběru jednorázovou katetrizací se hranice pozitivity posunuje na 10^3. V širších souvislostech je nutné si uvědomit, že toto schematické hodnocení nemá absolutní platnost a každý výsledek je třeba posoudit individuálně. S ohledem na dětský věk je velmi problematický validní odběr moči u malých dětí do odběrových sáčků přilepených na perineum děvčat, resp. penis chlapců, kde je nalézána častá kontaminace přítomnou kožní a rektální mikroflórou. Další faktor, ovlivňující výsledek kultivačního vyšetření, je případná přítomnost zavedeného permanentního močového katétru, nefrostomie, či urolitiáza, kde se často tvoří biofilm ve formě směsi několika bakteriálních druhů. Odlišení skutečného původce případné uroinfekce je pak velmi komplikované a obtížné. Součástí kultivačního vyšetření je proto bezpodmínečně nutné a významné důsledné hodnocení mikroskopického obrazu (přítomnost a množství leukocytů /případně s vyznačenou fagocytózou, popis počtu a morfologie přítomných bakteriálních druhů). Proto také vyšetření na pevných agarových půdách (Uricult) je nedokonalé - neumožňuje mikroskopické hodnocení. Nezbytnou součástí dosažení správného výsledku vyšetření je vedle odběru rovněž správné uchování a doba transportu ke zpracování moči v mikrobiologické laboratoři (tj. do jedné hodiny po odběru, max. po 18 hodinách s uchováním při 4 °C). Při nedodržení zásady teplotního optima a doby transportu dochází k pomnožení bakterií v moči podobně jako v kultivačním mediu s výsledkem nálezu falešně pozitivní bakteriurie. Bakteriurie může být z řady důvodů i falešně negativní (časné stadium infekce, nízké pH moči, ATB terapie, zředění moči výrazným přísunem tekutin, užití lokálních antiseptik při odběru, jiná etiologická agens než bakterie - význam mikroskopie). S ohledem na všechna výše uvedená fakta je třeba k interpretaci kultivačního nálezu přistupovat vždy komplexně, rozumně a kriticky (typickým příkladem jsou předoperační kultivační vyšetření močí bez klinických korelátů). Sporné kultivační nálezy je vhodné konzultovat.

Většina původců uroinfekcí pochází z gastrointestinálního traktu, přičemž některé druhy disponují faktory virulence, které usnadňují jejich patogenní uplatnění právě v močových cestách. Nejčastěji se jedná o uropatogenní kmeny *Escherichia coli* (UPEC) „vyzbrojené“ P-fimbriemi (adheze k uroepitelu, který je vybaven specifickými vazebnými receptory k fimbriím) a polysacharidovým pouzdrem (ochrana před imunitním systémem - uplatňuje se mj. často i u klebsiel). Častými vyvolavateli jsou také bakterie kolem rodu *Proteus* spp., *Providentia* spp. a *Morganella* spp., jejichž společným znakem je produkce enzymu *ureáza* za tvorby čpavku, který přímo poškozuje epitel močových cest a alkalizuje moč, čímž podporuje tvorbou močových kamenů. U pacientů s přítomností cizorodého materiálu není výjimkou nález *Pseudomonas aeruginosa.* Z grampozitivních bakterií má zvláštní afinitu k epitelu močových cest *Staphylococcus saprophyticus*, uplatňující se v patogenezi uroinfekcí převážně u mladých žen a dívek. Ostatní, často z moči kultivované koky (enterokoky a streptokoky sk. B),

jsou obvykle kontaminující mikroflórou a jejich nález vyžaduje opět komplexní klinicko-mikrobiologické hodnocení.

Problém interpretace kultivačních nálezů vyšetřovaných vzorků močí (stejně jako všech ostatních biologických materiálů) nejen dětských pacientů tedy tkví ve správném odběru, uchování, transportu, laboratorním zpracování, mikroskopickém hodnocení, doplnění dalších vyšetřovacích metod a hodnocení aktuálního klinického stavu. Výsledek kultivace a jeho hodnocení komplikuje přirozeně se vyskytující mikrobiom, který je nedílnou součástí každého makroorganizmu a který je v dané lokalitě poměrně hojný a mnohdy obtížně odlišitelný. Prostý pozitivní kultivační nález by proto nikdy neměl vést k automatickému podání antibiotika.

INFEKCE MOČOVÝCH CEST U NOVOROZENCŮ

Hanzl Milan

Neonatologické oddělení PCIP, Nemocnice České Budějovice a.s.

Infekce močových cest patří v praxi neonatologických pracovišť k méně častým. Nicméně, pokud se jedná o rozvoj septického stavu, mohou mít nepříznivé důsledky nejen pro uropoetický trakt, ale též na další, především neuropsychický vývoj dítěte.

Celková incidence IMC není v České republice přesně známa. Data České neonatologické společnosti systematicky sbíraná z 12 specializovaných neonatologických pracovišť uvádějí, že u novorozenců pod 1 500 g jde o pátou nejčastější infekční komplikaci. V roce 2013 byla incidence IMC 3,8 % a v roce 2016 se poněkud snížila na 1,7 %. Ve sdělení jsou též připomenuty nejvýznamnější imunologická specifika u novorozenců (nejen nedonošených), které tuto věkovou skupinu činí extrémně vulnerabilní z hlediska obranyschopnosti makroorganismu a rizika rozvoje systémové infekce. Dále je připomenuta role zánětlivé odpovědi z hlediska ovlivnění dlouhodobého vývoje, jak bylo již zmíněno, především v oblasti neuropsychické. Pokud se týká etiologie, laboratorní diagnostiky a léčby není u novorozenců zásadního rozdílu od dětí kojeneckého a předškolního věku. V oblasti laboratorní diagnostiky zmiňujeme známé obtíže týkající se odběru biologického materiálu, především s minimalizací invazivity při odběru moči. V časné diagnostice, zaujímá významnou úlohu využití zánětlivých markerů především v oblasti cytokínů.

Závěrem je krátce diskutovaná problematika prevence infekce močových cest u novorozenců. Jako neonatologové vnímáme důležitou preventivní roli ve všech krocích, které umožňují optimální imunologický vývoj novorozence a kojence. Především se to týká oblasti přirozené výživy a ve funkčního systému prenatálního i postnatálního vyhledávání vrozených vývojových vad. Jde hlavně o závažné subvezikální obstrukce a vady spojené s veziko-ureterálním refluxem.

CO SE SKRÝVÁ ZA INFEKCÍ MOČOVÝCH CEST (IMC) U DĚTÍ

Hladík Michal

Klinika dětského lékařství LF OU a FN Ostrava

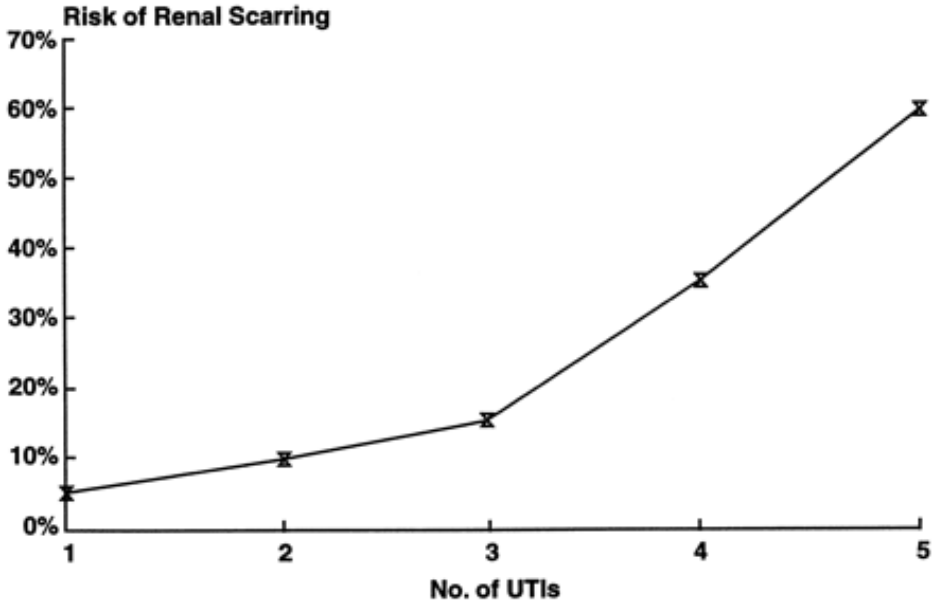
Infekce močových cest jsou v pediatrii stále diskutovanou problematikou. Pohledy na ní se vyvíjejí a oscilují jak v definici, tak i v léčebných postupech. Asi 7% děvčat a 2% chlapců do 6 let věku mají pozitivní bakteriurii se symptomatologií IMC. Prokazuje se u 7% febrilních novorozenců. Platí, že prevalence je u děvčat 2-4x vyšší než u chlapců. "Bílé" děti mají prevalenci IMC 2x - 4x vyšší než děti afroamerické (1).

Ke vzniku IMC výrazně přispívají rizikové faktory, které identifikuje a řeší urologie, gynekologie a pediatrie.

Základní laboratorní diagnostikou průkazu IMC je bakteriurie. U malých dětí je často problém v získání reprezentativního vzorku moči, v domácím prostředí se stává příčinou vypjatých rodinných situací. Je snaha získat střední proud moči buď do sterilní zkumavky, nebo do pečlivě vymytého talíře. Někdy není jiné řešení než vyšetřit moč z nalepeného odběrového sáčku nebo při nejistých nálezech získat cévkovanou moč. Kultivace moče z punkce močového měchýře je sice nejprůkaznější, u nás se ale nevžila. Pozitivní bakteriurie se nyní udává 10^4-10^5/ml, pouze ze suprapubické aspirace moče je každý kultivační nález považován za pozitivní (2, 3). Frekvence nejčastějších vyvolavatelů IMC je dobře známá.

Dlouhodobé riziko IMC je v možností tvorby jizev v renálním parenchymu (4). Vztah mezi počtem infekcí a tvorbou jizev je uveden na obrázku 1:

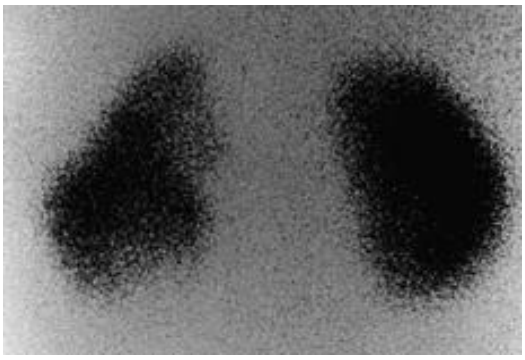
Obr. 1.: *Tvorba jizev renálního parenchymu v závislosti na počtu prodělaných bakteriálních zánětů ledvin*



American Academy of Pediatrics: Practice Parameter: the Diagnosis, Treatment, and evaluation
of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children.
Pediatrics. 1999;103:843-852

Základem diagnostiky renálních změn je sonografické vyšetření, na kterém lze identifikovat se 70% specifitou a 75% senzitivitou jizvu renálního parenchymu. Za "zlatý standard" k identifikaci zánětlivých jizev je dosud považována statická DMSA scintigrafie, která má specifitu a senzitivitu 90% (5). Jizvení káně ledviny je zachyceno na obrázku 2.

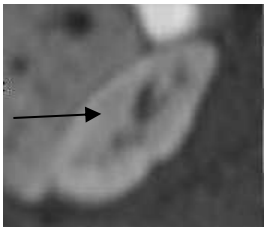
Obr.2.: *Jizvy horního a dolního pólu levé ledviny na statické DMSA scinti*



Počítačová tomografie (CT) může také odhalit jizvení parenchymu, ale z provedení CT z této indikace vykazuje nižší citlivost.

V poslední době se prosazuje jako preferovaná metoda identifikace parenchymových jizev ledvin nukleární magnetická resonance (NMR) (obr. 3.) (6). Její nevýhoda při vyšetření dítěte spočívá v časové náročnosti. U nespolupracujících dětí, nezávisle na věku, je nutná celková anestesie v podmínkách, které neumožňují komfort při zajištění pacienta (obr.4).

Obr. 3.: *Zobrazení jizvy ledviny na NMR (bez kontrastu, neostrost při rozdýchnutí)*



Obr. 4.: *Zařízení nukleární magnetické resonance*

Základem léčby infekce močových cest zůstává bezpochyby aplikace antibiotik. U kojenců a batolat jsou při febrilní symptomatologii minimálně v prvních 3 dnech podávána intravenózně. Zejména v dlouhodobé prevenci se ale snažíme nutnost podávání antibiotik snížit. Můžeme uplatnit několik postupů:

1. Imunoterapie
   v oblasti IMC se používá Uro-waxom. Jeho působení je založeno na specifické i nespecifické imunitní stimulaci celém slizničním systému. Stimuluje makrofágy, B- a T-lymfocyty a imunokompetentní buňky v Pajerských plátech. V močových cestách stimuluje sekreci T lymfocytů, endogenního interferonu a zvyšuje hladinu sIgA v moči. Má tedy charakter nespecifického očkování (7).

2. Vaccinium macrocarpon - kanadská brusinka
   obsahuje proanthocyanidiny a mannosu, které blokují fimbrie E Coli a brání jejich adhesi na epitel (8). Připomínka: Brusnice **brusinka** (Vaccinium vitis-idaea) má nespecifický protizánětlivý účinek, ale v močových cestách mnohem slabší než klikva.

3. Lokální působení probiotik
   využívá se u žen a vychází z působení laktobacilů na udržování kyselého prostředí a jejich schopnost produkovat hydrogen peroxyd (brání adherenci E. Coli)

4. Prevence vzniku IMC u adolescentek
   po sexu se co nedříve se vymočit. Zdánlivě jednoduché opatření sníží riziko častých souvisejících a obtěžujících IMC. Hormonální i lokální antikoncepce (spermicidy) riziko aktivace IMC zvyšují. Perorální antikoncepce její riziko zvyšuje až 3x (9).

Jako další cesta, kterou se může ochrana před IMC v budoucnu ubírat, je poznání produkce antimikrobiálních peptidů na různé úrovni močových cest. Hlavní zájem je zaměřen na dva: cathelicidin (brání adhesi bakterií na epitel) a neutrophil gelatinase - associated lipocalin (NGAL).

Prokazuje se, že závažnost a lokalisace IMC má genetický podklad. Jedná se minimálně o dosud známých 15 genů, které působí na úrobni močových cest a u kterých se na animálních modelech prokázala souvislost s IMC s různým vyjádřením závažnosti závažností. Například při absenci alel CXR 2, IRF 3 může vzniknout těžká pyelonefritida s abscesi, při absenci TLR 5 cystitida. Jsou ale prokázány i alely, u kterých delece působí proti vzniku IMC, tedy protektivně (Il 1β) (11,12).

Literatura

1. Vijayakumar, M. et al.: First Febrile Urinary Tract Infection – Clinico-Biological Correlation with Imaging Studies - A Prospective Study. J Nephrol Therapeutic, 2014, 4, 3
2. Khursheed A.W.: Paediatric Urinary Tract Infection: A Hospital Based Experience J Clin Diagn Res. 2016 Oct 10,10
3. Butler C, O'Brien K, Pickles T, et al.: Childhood urinary tract infection in primary care: a prospective observational study of prevalence, diagnosis, treatment, and recovery. Br J Gen Pract. 2015,65, 633
4. Ammenti, A., Cataldi, L., Chimenz,R. et al.: Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. Acta Paediatr. 2012, 101, 5
5. Hoberman, A., Charron, M., Hickey, R.W., et al.: Imaging Studies after a First Febrile Urinary Tract Infection in Young Children. N Engl J Med, 2003, 348.
6. Devang, J. D., Brent, G., Craig, A.: Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment Volume 45, 8, 2016
7. Meredith, M., Bauer, H.G.: Immunotherapy for Recurrent Urinary Tract Infections: Effects of an Escherichia coli Extract. Current Urology, 2009, 3, 1
8. Raz, R., Chazan, B., Dan, M.: Cranberry Juice and Urinary Tract Infection. Clin Infect Dis, 2004, 38, 10
9. Bruce,A.W., Reid, G.: Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections. Canadian Journal of Microbiology, 1988, 34, 3
10. Becknell B, Schwaderer A, Hains DS, Spencer JD .:Amplifying renal immunity: the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis. Nat Rev Nephrol. 2015 Nov;11, 11
11. Minardi, P. et al.: Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. Nature Reviews Urology 8, 8
12. Godaly, G., Ambite, I., Svanborg, C.: Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. Curr Opinion Infect Dis, 2015 Feb; 28,1

doc. MUDr. Michal Hladík, Ph.D.
E-mail: michal.hladik@fno.cz

MOČOVÉ PATOGENY U DĚTÍ S AKUTNÍ PYELONEFRITIDOU A JEJICH REZISTENCE

Zatloukalová Ludmila, Vágnerová I., Flögelová H.

Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
Ústav mikrobiologie LFUP a FN Olomouc

Úvod: Předpokládaným původcem první epizody komunitní akutní pyelonefritidy (APN) je E.coli, proto se v takových případech při volbě antibiotické terapie řídíme citlivostí E.coli na antibiotika. Ta se může regionálně lišit. Zatímco v zahraničí a také v pražském regionu se jako iniciální medikace při první epizodě akutní pyelonefritidy používá cefalosporin třetí generace, v olomouckém regionu začínáme léčbu u hospitalizovaných pacientů cefalosporinem druhé generace intravenózně.

Cíl: Ověření, zda cefuroxim je vhodným iniciálním antibiotikem při první atace komunitní akutní pyelonefritidy u dětí ve věku od 1 měsíce do 18 let.

Soubor a metody: Byla provedena retrospektivní studie, v níž byl hodnocen soubor dětí hospitalizovaných na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc pro první ataku APN v době od 1/2014 do 3/2017. Bylo hodnoceno vstupní kultivační vyšetření moči – etiologické agens a jeho citlivost na antibiotika. Vyšetření citlivosti bylo zaměřeno především na rezistenci hlavního patogenu E.coli.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 148 dětí s první atakou komunitní APN, bez anamnézy vrozené vývojové vady uropoetického traktu či jiné závažné osobní anamnézy. Celkem bylo analyzováno 138 pozitivních kultivací. U 131 pacientů byla prokázána pouze Escherichia coli, u 3 dětí Escherichia coli + Enterococcus faecalis, u 1 pacienta Escherichia coli + Klebsiella pneumoniae. U dalších pacientů byl původcem Proteus mirabilis a Klebsiella oxytoca. Citlivost na antibiotika byla hodnocena u 135 kmenů E.coli, ze kterých pouze 1 kmen (0,7%) vykazoval rezistenci na cefuroxim, rezistence k ampicilin/sulbaktamu byla u 12 kmenů (8,9%). Rezistence k dalším testovaným antibiotikům a chemoterapeutikům byla následující: cotrimoxazol 25 případů (18,5%), furantoin 1 kmen (0,7%), gentamicin 7 kmenů (5,2%). Celkem 68 kmenů (50,4%) bylo citlivých na všechna testovaná antibiotika a chemoterapeutika.

Závěr: V olomouckém regionu je cefuroxim vhodným iniciálním antibiotikem při léčbě první epizody akutní komunitní pyelonefritidy u dětí ve věku od 1 měsíce. Tato prezentace demonstruje potřebu tvorby pravidelných regionálních přehledů citlivosti bakterií na antibiotika.

DĚTSKÝ UROLOG A MOČOVÉ INFEKCE OD PORODU DO PUBERTY

Šmakal Oldřich

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Močové infekce v dětském věku jsou časté, jejich vyvolávající příčina se mění s věkem a pohlavím dítěte. V kojeneckém až batolecím věku jsou febrilní močové infekce často příznakem vrozených vývojových vad uropoetického traktu, později mohou být infekce spojeny s poruchou funkce dolních močových cest, u adolescentů může souviset nárůst močových infekcí s nástupem sexuálních aktivit.

Infekce močových cest postihne přibližně 11 % dívek a 3 % chlapců a recidivuje u 10–30 % pacientů. Podle současných znalostí je ataka akutní pyelonefritidy (APN) asi u 60 % novorozenců a 30 % starších dětí spojená s refluxní nebo obstrukční vývojovou vadou urogenitálního systému.

Vezikoureterální reflux (VUR) je prokázán u 21–57 % dětí s opakovanými močovými infekcemi. U dětí postižených akutní pyelonefritidou je podle současných zkušeností VUR přítomen v 50 až 83 % případů. Při průkazu vysokostupňového refluxu (4. – 5. stupeň pětistupňové mezinárodní klasifikace) by měl urolog individuálně posoudit riziko poškození ledviny a včas indikovat operační řešení. Podávání ATB profylaxe redukuje počet recidiv APN, ale nesnižuje nebezpečí jizvení renálního parenchymu.

Urodynamicky závažná vrozená porucha odtoku moče z horních nebo dolních močových cest – obstrukční uropatie, je asi v 5−15 % spojená s výskytem akutní pyelonefritidy. Nejméně častý výskyt febrilních močových infekcí je při izolované dilataci kalichopánvičkového systému (obstrukce pelviureterální junkce), kdy výskyt APN přibližně odpovídá incidenci akutní pyelonefritidy v běžné populaci. Výskyt febrilních močových infekcí narůstá při obstrukci ureterovezikální junkce (primární obstrukční megaureter) a nejvyšší je u obstrukčních vad zdvojené ledviny. Zde i přes podávání ATB profylaxe dojde při ureterokéle nebo ektopii močovodu ke vzniku APN ve 30−75 %. Výskyt močových infekcí u obstrukčních uropatií je jedním z důležitých indikačních kritérií provedení rekonstrukční nebo ablační operace.

Infekce močových cest postihuje v prvním roce života častěji chlapce, u dívek se frekvence infekcí zvyšuje po prvním roce života a je až ve 25 % spojena s poruchou funkce dolních močových cest. Zvýšená aktivita detruzoru a možný vývoj poruchy relaxace svěračů uretry si vyžádá komplexní léčbu dysfunkční mikce (režimová opatření, rehabilitační péče, podávání anticholinergik).

Pozdě nebo nevhodně léčená dysfunkce dolních močových cest se může dále zhoršovat až s 34% výskytem recidivujících močových infekcí. Na zvýšeném výskytu infekcí se podílí porucha evakuace měchýře s nárůstem postmikčního residua a s ischemizací stěny při dlouhodobě zvýšeném intravezikálním tlaku. Výše postmikčního residua a klinické obtíže si často vyžádají nutnost čisté intermitentní katetrizace močového měchýře.

Od porodu do puberty dětský urolog úzce spolupracuje s dětskými nefrology, podílí se na diagnostice a léčbě závažných nebo recidivujících močových infekcí. Měl by optimalizovat vyšetřovací proces s maximálním omezením invazivních vyšetření. Včasná operační léčba vývojových vad může minimalizovat vznik febrilních močových infekcí a zabránit poškození ledvinného parenchymu chronickou tubulointersticiální nefritidou. Včasná komplexní léčba dysfunkční mikce může zabránit závažnému poškození dolních močových cest, které při opakovaných močových infekcích a poruchách kontinence výrazně zhoršuje kvalitu života.

NEPHROPATHIA EPIDEMICA U DĚTSKÝCH PACIENTŮ

Smrčka Vladislav, Studenovská L.

Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.

Infekce vyvolané hantaviry (RNA virus čeledi *Bunyaviridae*) geograficky dělíme na hantavirózy Starého a Nového světa. Hantavirózy Starého světa, tedy Asie a Evropy, jsou nejčastěji vyvolány viry Hantaan, Puumala, Dobrava-Belgrade či Seoul a jsou spojovány s hemoragickou horečkou s renálním syndromem (HFRS - Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome) nebo mírnější variantou onemocnění nephropathia epidemica. Hantaviry Nového světa se objevují v Severní i Jižní Americe a řadíme k nim nejčastější virus Sin Nombre vyvolávající plicní onemocnění (HPS - Hantavirus Pulmonary Syndrome, také HCPS - Hantavirus Cardio-Pulmonary Syndrome). Všechny viry, kterých bylo do dneška dokumentováno několik desítek druhů, jsou přenášeny různými druhy hlodavců. Člověk se nakazí vdechnutím kontaminovaného prachu.

HFRS je akutně probíhající horečnaté onemocnění spojené se závažnými krvácivými projevy, s možným selháním ledvin. První zprávy o tomto onemocnění pocházejí z Číny před několika stoletími, podrobněji pak bylo popsáno během korejské války u amerických vojáků. Etiologické agens bylo zdokumentováno až v roce 1978. V současné době se udává až 200 000 onemocnění ročně, většinou v Číně. Vyvolavatel je hlavně virus Hantaan (Čína, Jižní Korea, Thajwan, Rusko) s letalitou až 15 %. V Rusku a jihovýchodní Evropě byl zaznamenán převážně virus Dobrava-Belgrade, infekce vyvolané tímto druhem byly zdokumentovány i v České republice. U tohoto viru je letalita podstatně nižší.

HPS byl poprvé popsán v roce 1993 v USA u indiánů Navajo, tento druh dostal jméno Sin Nombre. Jde o velmi závažné horečnaté plicní onemocnění s letalitou 30-50 %. Ročně bývá postiženo asi 300 osob. Postupně pak byly prokazovány další viry vyvolávající HPS i v ostatních státech amerického kontinentu až po Chile a Argentinu (např. Rio Mearim, Anajatuba).

Nephropathia epidemica je vyvolána virem Puumala (podle městečka ve Finsku) a je mírnější variantou HFRS. Jde o nejrozšířenější druh hantaviru v Evropě a také o nejčastější hantavirus prokazovaný v České republice. I klinický průběh případů svědčí pro infekci tímto virem, jehož přenašečem je hraboš norník rudý.

V naší práci prezentujeme 6 klinických případů nephropathia epidemica u pacientů hospitalizovaných na dětském oddělení v letech 2015 a 2016, sérologicky prokázaných jako infekce hantavirem.

ORIGINÁLNÍ VS. GENERICKÁ ANTIBIOTIKA

Vetchý David

Katedra farmacie, Farmaceutická fakulta, Univerzita veterinárních a farmaceutických věd, Brno

---

Generický lék v porovnání s originálním přípravkem musí mít stejné kvalitativní a kvantitativní složení účinných látek (soli, estery, ethery a jiné deriváty dané chemické látky jsou považovány za shodnou léčivou látku, pokud se neliší s ohledem na bezpečnost a účinnost), musí být zapracovaný ve stejné nebo obdobné lékové formě (za shodné lékové formy se považují různé perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním), musí mít stejnou cestu podání a být s originálním lékem bioekvivalentní (mít srovnatelnou biologickou dostupnost). Generický lék se může lišit kvalitativním nebo kvantitativním obsahem pomocných látek[1,2].

Bioekvivalence se nejčastěji prokazuje farmakokinetickou, zkříženou, jednodávkovou klinickou studií na minimálně 12 zdravých dobrovolnících starších 18 let s BMI (index tělesné hmotnosti) mezi 18,5 a 30 kg/m2. Bioekvivalence je pak prokázána, jestliže 90% interval spolehlivosti poměru průměrných logaritmických hodnot plochy pod křivkou plazmatické koncentrace léčiva v čase (AUC) a maximální koncentrace léčiva v plazmě (Cmax), leží v intervalu 0,80 – 1,25, tedy, že z devadesáti procent je zaručeno, že celkové vstřebané množství léčiva z generického přípravku a jeho maximální koncentrace dosahují 80 – 120 % hodnot referenčního přípravku[2].

Bioekvivalenční studie používají homogenní skupinu zdravých jedinců, kteří nemají žádnou souběžnou medikaci, nejsou kuřáci, jsou normální výšky a tělesné hmotnosti a dostávají dané množství a typ tekutin, případně stravy. Jedním z hlavních cílů použití vybrané části populace je, aby se minimalizovala velikost interindividuální variability. Zjištěná farmakokinetika generického léku u zdravých jedinců ale nemusí přesně předpovědět farmakokinetiku u podskupin pacientů, zejména těch starších. Ta může být ovlivněna řadou souběžných onemocnění, rozdílem v metabolismu, interakcemi se současnými léky, se stravou a gastrointestinální faktory, jako je žaludeční pH, průtok krve a bakteriální flóra[3]. V souladu s tím je třeba opatrnosti při zvažování generické substituce u léků, které vykazují vysokou interindividuální variabilitu nebo odlišné farmakokinetické vlastnosti v různých populacích pacientů[4].

Dalším omezením je to, že bioekvivalenční studie jsou většinou koncipované jako jednodávkové studie, protože tyto jsou citlivější na posouzení uvolňování léčivé látky z přípravku do systémové cirkulace[5]. Výsledky jednodávkových studií se tak používají k predikci výsledků po opakovaném užití léku a z toho pak vyplývají následující souvislosti. Za prvé, většina léků se nepodává jako jedna dávka a pro dosažení terapeutického účinku vyžadují dosažení ustálené plazmatické koncentrace. V mnoha případech je tato koncentrace vyšší, než jaká je získána po jediné dávce u zdravých dobrovolníků. Navíc, zdánlivě inertní pomocná látka použita v generické formulaci může mít vliv na distribuci léčivé látky, její metabolismus nebo absorpci v ustáleném stavu, aniž by se tyto rozdíly zjistily po jedné dávce. Například, je-li v generickém přípravku obsažena látka, která postupně zhoršuje eliminaci léčivé látky a tato pomocná látka není v originálním přípravku zastoupena, může se postupem času měnit vylučování léčiva, i když absorpce léčivé látky zůstane srovnatelná[6]. Za druhé, jednodávkové studie neposkytují žádnou informaci o možných účincích hromadění aktivních metabolitů, které mohou nastat při kontinuální léčbě[6].

Celosvětový nárůst rezistentních a multirezistentních kmenů mikroorganismů vyvolává i diskuzi ohledně generické substituce antimikrobiálních léčiv. Publikované studie zabývající se porovnáním originálních a generických antimikrobiálních léků popisují v souladu s uvedenými omezeními klinické

rozdíly zejména u přípravků určených k terapii kriticky nemocných pacientů v nemocničních zařízeních.

Literatura

1. Vetchý D, Frýbortová K, Rabišková M, et al. Bioekvivalenční studie léčivých přípravků v České republice. *Čas Lék Čes* 2007;146: 431–33.
2. Evropská léková agentura. Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010.
3. Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH, et al. Drug substitution in transplantation: A National Kidney Foundation White Paper. *Am J Kidney Dis* 1999;33: 389–397.
4. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003;25: 2875-90.
5. Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2002.
6. Besag FM. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf* 2000;23: 173–182.

DATABÁZE FIND - INVAZIVNÍ MYKOTICKÉ INFEKCE U HEMATOONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ SE ZAMĚŘENÍM NA DĚTSKÝ VĚK

Kocmanová Iva[1)], Weinbergerová B.[2)], Drgoňa L.[3)], Ráčil Z.[2)]

1) Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno
2) Interní hematoonkologická klinika LF MU a FN Brno
3) Klinika onkohematológie LFUK a NOÚ Bratislava

Je známou skutečností, že hematoonkologičtí pacienti jsou v absolutně nejvyšším riziku vzniku invazivní houbové infekce (IFD), což platí pro dospělé i dětské pacienty. V obojí populaci jsou nejčastějším původcem infekce kmeny rodu *Candida* a *Aspergillus,* nicméně epidemiologická situace se může lišit jak v různých částech světa, tak i v jednotlivých zdravotnických zařízeních. Důvodem pro to jsou zpravidla rozdílné protokoly profylaktické antimykotické léčby, skladba pacientů dle základní choroby, místní zvyklosti v užívání antibiotické terapie, způsoby používaní cévních katetrů apod. (1,2).

Znalost místní epidemiologické situace tedy napomáhá ke zlepšení a optimalizaci péče o nemocné v riziku IFD, což byl jeden z důvodů vzniku databáze FIND (Fungal Infection Database) pod hlavičkou České leukemické skupiny - pro život (*CELL*). K dnešnímu dni poskytuje do FINDu data 18 hematoonkologických center z České republiky, Slovenska a Chorvatska. Vzhledem k rozdílům v diagnostice i léčbě je databáze rozdělena na tři části dle původců – na FIND Aspergillus, FIND Candida a FIND rare fungi. Pro potřeby tohoto sdělení byla analyzována data pacientů, kteří prodělali IFD v rozmezí věku 0-18 let.

Do databáze FIND Aspergillus bylo v letech 2000-2016 zařazeno 52 dětí s hematologickou malignitou. Diagnóza pravděpodobné invazivní aspergilózy (IA) dle kritérií EORTC/MSG (3) byla stanovena u 36 z nich (69 %), prokázané u 16 (31 %). Skoro dvě třetiny z těchto pacientů měly uvedeny jako základní onemocnění akutní leukemii a u 77 % se jednalo o izolovanou plicní formu IA. V diagnostice se uplatnily zobrazovací metody (29 nemocných (56 %) mělo pozitivní RTG nález a v 94 % byla nalezena patologie při HRCT vyšetření), dále pak sérologická vyšetření (galaktomanan byl pozitivní ve 42 % případů (ze 47 vyšetřených), glukan byl vyšetřen jen u 9 pacientů a pozitivní byl u sedmi z nich). V empirické léčbě (pokud byla podána) převládal amfotericin B (45 %), následovaný echinokandiny a vorikonazolem (19 % resp. 17 %). Z preparátů použitých při cílené terapii v první linii dominuje amfotericin B (48 %) a vorikonazol (45 %). Mortalita v tomto souboru byla 42 % a více než dvě třetiny z těchto pacientů (68 %) zemřely v přímé souvislosti s invazivní aspergilózou nebo alespoň s jejím velkým přispěním.

FIND Candida obsahuje data od 80 dětí s invazivní kvasinkovou infekcí (IC). Stran základní diagnózy je tento soubor rozmanitější, než u IA – akutní leukémií trpělo 28 % nemocných, z ostatních uvedených diagnóz žádná další významně nepřevažuje. V naprosté většině případů (83 %) se infekce projevila jako kandidémie, zbytek tvořila disseminovaná forma IC. Vzhledem ke kritériím EORTC/MSG byly všechny případy spojeny s pozitivním kultivačním nálezem. *C. albicans* byla jako původce izolována ve 43 %, následována *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* (22 % resp. 10 %). V polovině případů byl stejný druh kvasinky nalezen také v kolonizačních stěrech. Antimykotickou profylaxi mělo 39 % pacientů, nejčastěji se jednalo o echinokandin nebo flukonazol, v cílené léčbě se nejvíce uplatnily echinokandiny, následované flukonazolem a amfotericinem B (30 %, 28 % resp. 19 %). Celkem zemřelo 36 % nemocných, méně než polovina z nich (42 %) v přímé souvislosti nebo s výrazným přispěním invazivní kandidózy.

Infekci vzácnou houbou (FIND rare fungi) prodělalo 26 pacientů do 18 let a většinou se jednalo o její diseminovanou formu (65 %). V 61 % byla jako etiologické agens identifikována mukormyceta, nejčastěji se vyskytovaly zástupci rodu *Rhizopus*. Více než polovina případů (54 %) byla uzavřena na základě laboratorního vyšetření odebraného materiálu (tekutina z BAL, tkáň) pomocí molekulárně biologických metod, ostatní byly pozitivní kultivačně. V cílené léčbě převazuje amfotericin B (58 %), a to buď jako monoterapie, nebo v kombinaci. Celková remise na konci cílené léčby byla konstatována u 69 % zařazených pacientů.

1. Perfect JR, Hachem R, Wingard JR. Update on epidemiology of and preventive strategies for invasive fungal infections in cancer patients. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 5:S352-355
2. Katragkou A, Roilides E. Best practice in treating infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(3):225-229.
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813-1821.

MYKOTICKÉ INFEKCE U HEMATOONKOLOGICKÝCH DĚTSKÝCH PACIENTŮ – NAŠE ZKUŠENOSTI

Chrenková Vanda[1)], Sedláček P.[2)], Keslová P.[2)], Hubáček P.[1,2)]

1) Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol Praha
2) Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol Praha

---

Invazivní mykotická onemocnění (IFD) u dětských hematoonkologických pacientů jsou závažnou komplikací léčby nádorového onemocnění. Podle agresivity léčebného protokolu a závažnosti indukovaného imunodeficitu lze klasifikovat pacienty podle míry rizika vzniku IFD na vysoce rizikové (výskyt > 10 %, alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby, léčba akutní myeloblastické leukémie a některé protokoly akutní lymfoblastické leukémie, relaps leukémie), středně rizikové (5 – 10 % non-hodgkinské lymfomy, akutní leukémie ostatní) a nízce rizikové (< 5 % solidní nádory, autologní transplantace kmenových buněk krvetvorby, Hodgkinova choroba apod.). U nízce rizikových pacientů se nejčastěji vyskytují infekce způsobené kvasinkovitými mikroorganismy a prakticky nedochází k úmrtí v souvislosti s IFD, u pacientů s vysokým rizikem převažují infekce způsobené vláknitými houbami a IFD se podílí až na 20 % úmrtí pacientů. IFD jsou klasifikovány podle kritérií EORTC/MSG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) na prokázané, pravděpodobné a možné podle jistoty diagnózy.

V období 01/2002 až 12/2016 bylo na Klinice dětské hematologie a onkologie FN Motol detekováno 94 případů IFD prokázaných nebo pravděpodobných podle kritérií EORTC/MSG. Ve skupině nízce rizikových pacientů jsme zaznamenali zejména kandidové sepse (31) a jednu infekci měkkých tkání způsobenou mukormycetou. U více rizikových pacientů bylo diagnostikováno 24 invazivních kandidových infekcí (z toho 18 diseminovaných). V celém souboru byla *Candida albicans* detekována v 55 % kandidémií, u dvou kandid jsme zaznamenali rozvoj rezistence k echinokandinům na léčbě (*C. albicans* a *C. dubliniensis)*. U 13 pacientů z 33 vyšetřených byl pozitivní antigen mannan. Bylo diagnostikováno 23 invazivních aspergilóz (18 x plíce, 4x diseminace, 1x CNS, 1x vedlejší dutiny nosní, 1x kůže a měkké tkáně). Mikroskopické vyšetření bylo pozitivní 10 pacientů, galaktomannan u 16 pacientů a kultivace u 14 pacientů. *A. fumigatus* byl identifikován v 7 případech, dále 2x *A. flavus*, 1x *A. niger, A. sydowii* a *A. versicolor*. 15 IFD bylo způsobených vzácnými houbami, z nichž v 9 případech se jednalo o mukormykózu (3x plíce, 3x diseminace, 1x játra, 1x GIT, 1x kůže a měkké tkáně, 1x CNS) a dále o infekce způsobené rody *Hormographiella/Coprinellus* (2x plíce), *Trichoderma* (1x plíce) a *Fusarium* (1x diseminace). Celkem zemřelo 9 pacientů v souvislosti s aspergilózou, 9 v souvislosti s kandidózou a 6 v souvislosti s mukormykózou nebo smíšenou infekcí.

Kazuistika

16letý chlapec, hledač pokladů, závodně motokros, byl léčen od 01/2013 pro T-lymfoblastickou leukémii podle protokolu AEIOM BFM 2009 se středním rizikem rozvoje IFD. Výrazně kachektizoval během intenzivní chemoterapie. V červenci 2013 byl přijat pro metabolický rozvrat, prekolapsový stav a mukozitidu s následným rozvojem horečky a generalizovaného erytema exsudativum multiforme. Léčen kombinací meropenem + amikacin + herpesin. Dodatečně signalizuje hemokultivace a nálezem *Bacillus subtilis* a mykotických fragmentů dourčených jako *Fusarium*. Antimikrobiální terapie proto změněna na meropenem + vankomycin + amfotericin B lipidový komplex a byl extrahován centrální žilní katétr. Na CT plic kavitace suspektní z mykotické etiologie a pneumotorax. Punktovány abscesy kůže, ve kterých také prokázáno Fusarium kultivačně i mikroskopicky. Radiologicky nález ukázal postižení kostí – zápěstí, loket, halux nohy. Amfotericin B byl podáván celkem 2 měsíce a dále byl pacient zajištěn vorikonazolem p. os. Scintigrafie a MRI skeletu dodatečně prokázala víceložiskovou spondylitis. Pacient ukončil léčbu ALL v prosinci 2015, vorikonazol v lednu 2016. Má zborcenou páteř a musí chodit pravidelně dlouhodobě na rehabilitaci, k motokrosu se již pravděpodobně nevrátí.

Fusarium je ubikvitní houba, jejím zdrojem je půda, voda, vzduch, je patogenem rostlin (užitkových i okrasných, bylin i dřevin). U člověka může způsobit keratitidu či onychomykózu. U imunokompromitovaných pacientů však dochází k rychlé diseminaci a úmrtnost dosahuje 50-80 % a až 100 % pokud je postižen mozek.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

INVAZIVNÍ MUKORMYKÓZA: KAZUISTIKA ÚSPĚŠNÉ LÉČBY INFEKCE U PACIENTA S LEUKÉMIÍ

Hamal Petr, Novák Z., Zálešák B., Hoza J., Michl P., Krahulík D., Svobodová L.

Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

---

Mukormykóza je oportunní invazivní houbová infekce, vyvolaná nejčastěji ubikvitně se vyskytujícími mikromycetami z rodů *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* a *Lichtheimia*. Zdroj nákazy je vždy exogenní, vstupní branou bývají nejčastěji dýchací cesty. U imunokompromitovaných pacientů se infekce v organismu rychle šíří, *per continuitatem* nebo hematogenně. Hyfy zmíněných mikromycet jsou silně angioinvazivní, proto v postižených tkáních vznikají trombózy, infarkty a ložiska ischemické nekrózy. Nejčastěji jsou postiženy plíce nebo paranazální dutiny s propagací do mozkové tkáně. Pulmonální forma infekce je sdružena zejména s hematologickými malignitami, rinocerebrální spíše s nekontrolovanou cukrovkou, případně jinými formami metabolické acidózy. Méně častá kožní forma vzniká nejčastěji v souvislosti s popáleninami nebo úrazy. U podvyživených dětí se vzácně objevuje postižení zažívacího traktu, konkrétně žaludku a střev.

Mortalita mukormykózy zůstává stále vysoká. Nutným předpokladem úspěšné léčby je kromě rychlé diagnostiky a intenzivní farmakoterapie korekce základního onemocnění pacienta a chirurgické odstranění nekrotické tkáně. Lékem volby jsou lipidové deriváty amfotericinu B, alternativou triazoly posakonazol a nově isavukonazol.

Protože jsou mukormycety poměrně běžnými laboratorními kontaminantami, je přímý mikroskopický průkaz hyf v nekrotické tkáni, bronchoalveolární laváži, případně sputu diagnosticky cennější než pozitivní kultivace. Typické je přitom široké, neseptované mycelium, téměř pravoúhle se větvící. Při identifikaci kolonií vyrostlých na Sabouraudově půdě jsou v mikrokultuře nalézána typická sporangia, v nichž dozrávají sporangiospóry. Sérologický průkaz antigenů ani protilátek není zaveden, je však možno využít detekci houbové DNA genetickými metodami.

Je popsán případ invazivní mukormykózy u šestnáctiletého pacienta s diagnózou akutní lymfoblastické leukémie. K jejímu rozvoji došlo po 10 měsících od zjištění zmíněného základního onemocnění, v té době byl nemocný v remisi po intenzivní chemoterapii. Rizikovými faktory vzniku houbové infekce byla zejména těžká, prolongovaná neutropenie, dlouhodobá terapie kortikoidy a v souvislosti s tím vzniklý diabetes mellitus. Metodou molekulární genetiky byl jako původce identifikován druh *Lichtheimia ramosa*. Nákaza postihla nejprve levou paranazální dutinu, odkud se postupně šířila do levé orbity, frontálního laloku CNS a do plic. Iniciálně byl pacient léčen vorikonazolem, po určení původce byla terapie změněna na kombinaci lipidových forem amfotericinu B spolu s radikálním chirurgickým zásahem (opakované sanace paranazální dutiny, exenterace levé orbity, odstranění ložiska v mozku, resekce horní čelisti s extrakcí zubů vlevo nahoře). K doléčení byl použit posakonazol, celková délka antimykotické léčby byla 12 měsíců. Díky uvedené intenzivní terapii pacient infekci přežil, byť s trvalými následky (ztráta levého oka, těžká destrukce splanchnokrania). Po více než čtyřech letech od vzniku infekce žije pacient normálním životem, studuje střední školu, stále je však dispenzarizován plastickým chirurgem (modelace orbity pro oční protézu), stomatochirurgem (náhrada resekované poloviny horní čelisti) a hematologem.

Tato práce byla podpořena projektem Interní grantové agentury LF UP v Olomouci č. IGA_LF_2017_031.

JAK HODNOTIT A KDY LÉČIT NÁLEZ KANDID V MOČI

Mallátová Naďa

Pracoviště parazitologie a mykologie, CL, Nemocnice Č. Budějovice, a.s.

Kandidy jsou běžnou součástí lidského mikrobiomu. Kolonizují gastrointestinální i urogenitální trakt, dýchací cesty a kůži. V prevalenčních studiích sledujících výskyt mikroorganismů v moči se kandidy u zdravých jedinců téměř nevyskytují, u hospitalizovaných pacientů patří k častěji izolovaným agens v moči po *E. coli* a *Enterococcus* spp. (1).

Kandidy kolonizují převážně pacienty na JIP, hlavním predispozičním faktorem u dospělých je zavedení močového katétru, onemocnění močového systému, léčba širokospektrými antibiotiky, imunosupresivní stavy a z jiných onemocnění diabetes mellitus (2,3,4). V dětském věku jsou kandidové močové infekce spojené hlavně s vrozenými vadami močového ústrojí, obstrukcí v močových cestách, imunosupresivními stavy, invazivními výkony na močovém ústrojí a dlouhodobým podáváním antibiotické léčby, zvláště cefalosporinů. Kandidy se nejčastěji dostanou do moče ascendentní cestou z okolí genitálu, perinea nebo kožního povrchu. K tomu predisponují hlavně ženy díky krátké uretře a časté kolonizaci genitálu i jeho okolí kandidami, a to i v dětském věku. Vzácně mohou být kandidy zaneseny do ledvin hematogenní cestou a odtud do moče. Většina kandidurií probíhá asymptomaticky. Jinak se klinická symptomatologie neliší od bakteriálních infekcí, u cystitidy se objevují dysurie, bolest v podbříšku, časté močení, u pyelonefritidy teplota a bolesti zad. K pyelonefritidám predisponují děti s vrozenými vadami ledvin léčení antibiotiky, hlavně cefalosporiny třetí generace.

Zvláštní rizikovou skupinou jsou nezralí novorozenci, kde hlavním predispozičním faktorem je nízká a velmi nízká porodní váha, nízký gestační věk a dále vaginální porod, prolongované podání antibiotik a mužské pohlaví (5, 6). U nezralých novorozenců bývá kandidurie prvním příznakem systémové kandidózy. Vzácnou komplikací kandidových uroinfekcí může být tzv. fungus ball, což je útvar vytvořený z invazivně rostoucích mikromycet a zánětlivých buněk blokující odchod moči.

Nejčastěji se vyskytujícím druhem je *Candida albicans*, následně *C. tropicalis* a *C. glabrata,* ta dominuje hlavně u hematoonkologických pacientů a pacientů léčených flukonazolem. Nález *C. parapsilosis* je typický pro novorozenecký věk. *C. krusei* se v moči vyskytuje hlavně u imunosuprimovaných pacientů. Vzácně jsou izolováni i zástupci jiných rodů jako např. *Trichosporon nebo Geotrichum*.

Základem laboratorní diagnostiky je mikroskopické a kultivační vyšetření (4,7). Kandidy rostou dobře i na krevním agaru, vhodnější je ale Sabouraud agar doplněný antibiotiky pro potlačení růstu bakterií. Kandidy rostou pomaleji než baktérie, zvláště *C. glabrata,* její drobné kolonie potřebují k nárůstu 48–72 hodin. Při hodnocení laboratorního nálezu kandid v moči není rozhodující kvantita a nelze jednoznačně stanovit hranici, kdy nález hodnotit jako významný (orientačně $\leq 10^4$). Rozhodující je klinický stav pacienta a jeho predispoziční faktory. Význam nálezu pomůže objasnit mikroskopie. Identifikace kandid je významná z epidemiologického i terapeutického hlediska. Sledování kolonizace pacienta patří k významným faktorům při rozhodování o nasazení preemptivní léčby u pacientů v riziku invazivní kandidózy. Pro stanovení citlivosti kandid k antimykotikům jsou k dispozici standardní metodiky (EUCAST i CLSI) a komerčně dostupné testy respektující tyto postupy. *C. krusei* je primárně rezistentní k flukonazolu, *C. glabrata* mívá sníženou citlivost k flukonazolu nebo je sekundárně rezistentní, rezistence může být zkřížená i s ostatními azoly. Ostatní druhy kandid jsou většinou dobře citlivé ke všem systémovým antimykotikům.

Při rozhodování o léčbě je třeba vždy ověřit laboratorní nález, vyloučit možnost kontaminace při odběru a kolonizace. Každý nález kvasinek v moči posuzujeme na základě klinického nálezu a predispozičních faktorů pacienta (8).

Při výběru terapeutického postupu je třeba lokalizovat probíhající infekt a vyloučit obstrukci. Doporučená léčba je shrnuta v tabulce č. 1 (4,9,10,11). Flukonazol dávkujeme v novorozeneckém a dětském věku v závislosti na váze (6-12 mg/kg/den), dávce 200 mg/den u dospělého odpovídá 6 mg/kg/den u dětí, neměla by však být překročena dávka 400 mg/den. V novorozeneckém věku je třeba z důvodů pomalejšího vylučování prodloužit dávkovací interval na 72 h. (do 14 dnů věku) a 48 h. (15-27 dní věku). Asymptomatickou kandidurií u imunokompetentních pacientů neléčíme. U nezralých novorozenců a neutropenických pacientů by měl být nález kandid v moči impulsem k zahájení systémové antimykotické léčby.

Literatura:

1. Bouza E, San Juan R, Munoz P, et al. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Reporton the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI_003 study). Clin Microbiol Infect 2001, 7:523–531.
2. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial Candiduria: A Review. Clin Inf Dis 2001, 32:1602-1607.
3. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, et al. Candida urinary tract infections-epidemiolgy. Clin Infect Dis 2011,52 (Suppl 6):S433-6.
4. Kauffman CA. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 2014, 28:61-74.
5. Arsenault AB, Bliss JM. Neonatal Candidiasis: New Insights into an Old Problem at a Unique Host-Pathogen Interface. Curr Fungal Infect Rep 2015, 9:246–252.
6. Wynn JL, Tan S, Gantz TM, et al. Outcomes Following Candiduria in Extremelly Low Birth Weight Infants. Clin Infect Dis 2012, 54:331-
7. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, et al. Candida urinary tract infections-diagnosis. Clin Infect Dis 2011, 52(Suppl 6):S452.
8. Hollenbach E. To treat or not to treat – critically ill patients with candiduria. Mycoses 2008, 51(Suppl. 2):12–24.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016, 62:409-417.
10. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect 2012, 18(Suppl. 7):38–52.
11. Lewis T, Chad RT. Treatment of Fungal Urinary Tract Infection. Urol Clin N Am 2015, 42:473–483.

Tabulka č.1: *Léčba kandidurie (upraveno dle 4,9,10,11)*

Klinická jednotka	**Pacient**	**Léčba**	**Poznámka**
Asymptomatická kandidurie	imunokompetentní pacient	neléčit	opakovat odběr k vyloučení kontaminace jednorázová katetrizace odstranit predispoziční faktory (např. katétr, upravit atb)
	neutropenický pacient	léčit jako systémovou kandidózu	echinokandin, deeskalace na flukonazol, viz Pappas 2016
	novorozenec s porodní hmotností ≤ 1500g	léčit jako systémovou kandidózu	viz Hope 2012 dávkování flukonazolu v závislosti na váze a věku
	pacient před urologickým zákrokem	flukonazol 400 mg/den, 7 dní alternativa AmB 0,3-0,6 mg/kg/den	
Cystitida	pacient s klinickými příznaky a citlivý kmen	flukonazol 200 mg/den, 14 dní alternativa AmB deoxycholat (50 mg/l aqua pro inj.) do močového měchýře, 5 dní	do močového měchýře lze instalovat i flukonazol dávkování flukonazolu u dětí v závislosti na váze (6-12 mg/kg/den)
	pacient s klinickými příznaky a rezistentní kmen (*C. glabrata* a *C. krusei*)	AmB deoxycholát 0,3-0,6 mg/kg/den, 7 dní alternativa AmB deoxycholat (50 mg/l aqua pro inj.) do močového měchýře, 5 dní	
Ascendentní pyelonefritida	pacienti s klinickými příznaky a citlivý kmen	flukonazol 400 mg/den, 14 dní	v přítomnosti fungus ball – překážku odstranit chirurgicky prostatitida léčit 2-4 týdny
	pacienti s klinickými příznaky a rezistentní kmen (*C. glabrata* a *C. krusei*)	AmB deoxycholát 0,5-0,7 mg/kg/den, 14 dní	
Descendentní pyelonefritida	infekce vzniklá hematogenní diseminací	léčit jako systémovou kandidózu	echinokandin, deeskalace na flukonazol, viz Pappas 2016 prolongovaná léčba 4-6 týdnů

Zkratky: AmB – amfotericin B deochycholát, atb – antibiotikum

DERMATOMYKÓZY V DĚTSKÉM VĚKU

Mencl Karel

OKM Pardubická nemocnice

Dětský věk je i v případě dermatomykóz velmi široký pojem, neboť vývoj jedince od 0 do 18 let věku představuje celou řadu vývojových etap a to přináší i velkou variabilitu pohledů na mykologickou problematiku. Při vyšetření postiženého jedince by z těchto důvodů měly být zohledněny jak věkové kategorie, tak anamnestické a zvláště pak epidemiologické údaje. Jejich znalost bývá v řadě případů zásadní jak pro mykologickou diagnostiku, tak pro terapii. Totéž platí i o údajích o rizikových faktorech, které mohou rozvoj mykózy podpořit (juvenilní diabetes, atopie, lupénka, poruchy imunity, aplikace kortikosteroidů apod.).

Mikroskopické houby se vyskytují ve dvou základních podobách a to jako kvasinky, a/nebo houby vláknité. Na rozdíl od vláknitých hub, které nejsou součástí mikrobiomu člověka, kvasinky se mohou nacházet zcela běžně na sliznicích i kůži a jejich záchyt tak nemusí svědčit pro potvrzení přímé etiologické účasti na postižení kůže. To ztěžuje laboratorní diagnostiku a interpretaci zjištěných nálezů. Kromě již uvedeného je při sledování a hodnocení dané problematiky vhodné zaměřit svoji pozornost nejen ke vztahu infekce k různým věkovým kategoriím, ale také k jejich topografii.

Od novorozenců po batolata jsou mykotické infekce kůže víceméně orientovány na perigenitální – plenkovou oblast, kde se můžeme setkat téměř výhradně s kvasinkami působícími afekce od zarudnutí až po mokvání a deskvamaci. V tomto období velmi intenzivního růstu a rychlé výměny kožního pokryvu mají vláknité houby na invadování kůže jen nepatrnou šanci, za normálních okolností je tedy v tomto věku dítěte nediagnostikujeme. V předškolním a mladším školním věku je stále rychlá obměna kůže, ale vzhledem k vřelému vztahu dětí k domácím mazlíčkům dochází často k jejímu skarifikování drápky morčat, koček či králíků a tím je usnadněn vstup mikromycet, zvláště se to týká zoofilních dermatofytů, kdy nějčastěji diagnostikovaným agens je *Microsporum canis* a z dalších pak *Arthroderma benhamiae*. Reakce kůže bývá výrazně zánětlivá a díky silnému svědění přichází riziko rozsevu infekce škrábáním kůže nehty. Problematika domácích mazlíčků a s nimi spojených mykotických infekcí přetrvává často i přes pubertu, v tomto období se však do spektra agens přidávají také antropofilní dermatofyta typu *Trichophyton rubrum, T. interdigitale* nebo *T. tonsurans*. Rovněž topografie je v období dospívání variabilní a většinou souvisí s aktivitami příslušného jednice zvláště v oblasti sportu. S obdobím dospívání souvisí také problematika vulvovaginální mykózy a kandidové balanitis, které jsou u prepubertálních jedinců velmi vzácné. Kromě zahájení aktivního pohlavního života však mohou tyto infekce signalizovat i přítomnost hlubšího problému dosud skrytých somatických či fyziologických onemocnění, takže ani ty by neměly zůstat bez povšimnutí, hlavně u chronických či rekurentních forem.

Zvláště u mladších ročníků bývá laboratorní diagnostika dosti problematická. Řada afekcí může imitovat ekzematická ložiska či stafylodermii a dermatologové ve snaze vyhovět nervózním rodičům rychlou terapeutickou reakcí takové ložisko lokálně zaléčí a na laboratoř si vzpomenou až při neúspěchu terapie. Často bývá také odběr vzorku velmi dramatický, pokud se dítě hystericky brání již při pohledu na odběrové instrumentarium. Zde je možné doporučit odběr na suchý vatový tampón na pevném nosiči (bývá dětmi více akceptován). Rychlými pohyby tampónu a jeho otáčením zvláště u šupících se lézí lze získat relevantní množství kožních šupinek alespoň pro kultivační vyšetření.

Pokud jde o terapii mykóz, jsou pediatři i dermatologové při výběhu vhodné léčby pro dítě v ambulantní praxi omezeni hlavně na externa a i ta mají svá omezení u jednotlivých věkových kategorií.

Základní látka	Použitelnost		Obchodní název	Poznámka
	lokální	celková		
Přípravky pouze pro lokální terapii				
genciánová violeť	+	-	magistaliter	soor u novorozenců
povidon-jód	+	-	Betadine, Jodisol	od 6 měsíců věku
acidum undecylenicum	+	-	Mykoseptin	děti od 2 let
tridecanamini undecylenas	+	-	Devilan, Myco-Decidin	děti do dvou let
ciclopiroxolamin	+	-	Batrafen, Dafnegin a dal.	děti od 6 let
Amorolfin	+	-	Loceryl	pro použití u dětí nejsou zkušenosti
Allylaminy				
terbinafin	+	+	Lamisil , Terbinafin, Actavis, Terfimed	lokálně od 12 let, celkově = nejsou údaje
naftifin	+	-	Exoderil	možno i u dětí
Polyenová antimykotika				
natamycin	+	-	Pimafucin, Pimafucort	u dětí nejsou údaje uvedeny
nystatin	+	-	Fungicidin,	i novorozenci
Azolová antimykotika				
bifonazol	+	-	Mycospor, Canespor	u kojenců a dětí do 3 let pod pravidelným lékařským dohledem
ekonazol	+	-	Gyno-pevaryl, Pevaryl	možno i u kojenců
flukonazol	-	+	Diflucan, Forcan, Mycomax a dal.	možno i u dětí, u zhoršených renálních funkcí redukce dávky
itrakonazol	-	+	Sporanox, Cladostad, Prokanazol a dal.	není dostatek informací pro podávání u dětí
clotrimazol	+	-	Canesten, Clotrimazol, Jenamazol a dal.	děti od 2 let
klotrimazol + hexamidin	+	-	Imazol Plus	i u kojenců
ketokonazol	+	ze systémových staženo 2013	Nizoral šampón, ketokonazol krém	bezpečnost u dětí nebyla dosud prokázána
oxikonazol	+	-	Myfungar	u dětí od 8 let
Flutrimazol			Micetal	od 10 let
Lokální biologická aplikace				
Pythium oligandrum	+	-	BioDeur a další	ekologická aplikace u všech věkových kategorií

ETIOLOGIE INFEKČNÍCH ONEMOCNĚNÍ A RUTINNÍ INFEKČNÍ DIAGNOSTIKA VČETNĚ MOLEKULÁRNÍCH TESTŮ

Janečková Jana

Oddělení infekční diagnostiky a ATB středisko, Litomyšlská nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

Ve 3. tisíciletí mají lékaři možnost mnohem lépe cíleně léčit pacienty, protože diagnostika zaznamenala veliký pokrok v možnosti odhalit příčinu onemocnění.

Avšak pouze racionální přístup je na místě. U nemocného s bolestí v krku nebo kašlem, rýmou, teplotou nemusí být vždy vhodné provést běžný výtěr z krku a odeslat do laboratoře. Jinak je příliš často výsledkem běžná fyziologická flora horních dýchacích cest.

Racionální postup v rozhodnutí spočívá na lékaři v ordinaci a jeho spolupráci s lékařem infekční diagnostiky. Jak je nastavena laboratoř, tak postupuje i klinik. Laboratoř edukuje klinika, informuje o zavedení diagnostických aktualit. Co bude v laboratoři zapotřebí objednat, zda základní kultivační standard, specifikovanou bakteriologickou kultivaci, u nekultivovatelných mikroorganismů testy imunologické odpovědi, ale kdy indikovat genetiku patogenů.

V informovanosti o možnostech molekulárních testů v rutinní diagnostice jsme my, kliničtí mikrobiologové ještě mnoho dlužni. Není to otázka ekonomická, ale odborná.
Větší ekonomickou zátěží je neadekvátní terapie.

Co potřebuje lékař od mikrobiologické laboratoře? Odpověď na otázku příčiny infekčního onemocnění a jakou antiinfekční terapii zahájit. Teprve bakteriologie kultivační v kombinaci s molekulární genetikou atypických bakterií a virů objasňuje skutečnou etiologii. Kultivační metoda odhalí typické kultivovatelné bakterie, genetická metoda nekultivovatelné atypické bakterie a viry.

Molekulární metody jsou nezbytnou součástí diagnostiky a každá mikrobiologická laboratoř by ji měla rutinně poskytovat.

MOŽNOSTI TERAPIE VIROVÝCH INFEKCÍ U DĚTÍ

Zelená Hana

Centrum klinických laboratoří, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

Většina běžných virových infekcí u zdravých imunokompetentních dětí nevyžaduje specifickou antivirovou léčbu. Často jsou však tyto infekce chybně diagnostikovány a pacientům jsou neindikovaně podávána antibiotika. Antivirová léčba je vyhrazena pro virové infekce, u nichž se předpokládá závažný průběh, a dále u osob imunokompromitovaných, u nichž i jinak banální virové infekce mohou probíhat pod těžkým obrazem. Antivirová léčba je limitována nedostatečným spektrem dostupných antivirotik, nedostupností léčiv ve vhodné lékové formě a poměrně závažnými nežádoucími účinky u řady z nich. Antivirotika mají pouze virostatický účinek, mohou tedy zasáhnout jen ve fázi virové replikace, proto jsou někdy označována jako virostatika. Dalším problémem je rychle vznikající rezistence na podávaná virostatika, jejíž detekce není v laboratořích běžně dostupná. V některých případech se virostatika podávají rovněž profylakticky. Pokud jde o preparáty s antivirovým účinkem u dětí, je zde ještě další omezení dané věkem, protože jen některá mají schválení pro pediatrickou populaci.

Vedle antivirotik (virostatik) se v léčbě virových infekcí uplatňují rovněž imunomodulátory (např. interferon), specifické monoklonální protilátky (např. rituximab) nebo látky ovlivňující patofyziologické děje způsobené virovou infekcí (např. icatibant).

Podle spektra účinku můžeme antivirotika rozdělit do několika skupin. Jde o antivirotika používaná v léčbě hepatitidy B a C, dále antivirotika pro léčbu infekcí HIV, pro léčbu a profylaxi herpetických infekcí, pro léčbu a profylaxi chřipky, pro léčbu a profylaxi infekcí RS virem a některých dalších závažných RNA virových infekcí, zejména virových hemoragických horeček. Léčba infekcí HIV a hepatitid B a C je vyhrazena pro specializovaná centra, proto tyto infekce nejsou předmětem mého sdělení.

Antivirotika určená pro léčbu infekcí vyvolaných **herpetickými viry**. Mezi alfa-herpesviry patří lidské herpetické viry typu 1 a 2 (tedy HSV-1 a HSV-2) a virus varicella-zoster (VZV). K terapii a profylaxi infekcí těmito viry se používají nukleosidová analoga **aciclovir, valaciclovir a brivudin**, které působí jako kompetitivní inhibitory virové DNA polymerázy. Aciclovir je k dispozici k perorální, intravenózní i lokální aplikaci a je schváleno jeho podávání dospělým i dětem všech věkových skupin. Zbývající 2 jsou jen v tabletové formě, valaciclovir je schválen pouze pro dospělé a děti nad 12 let, brivudin je určen pouze pro dospělé. Nejdůležitější indikací léčby aciclovirem u dětí je herpetická meningoencefalitida, u které je včasné podání antivirotika zásadní pro přežití. Z toho důvodu se léčivo podává i při pouhém podezření na možnou herpetickou etiologii neuroinfekce. Dalšími indikacemi jsou slizniční nebo kožní infekce vyvolané viry HSV-1 nebo HSV-2, herpetická infekce novorozenců nebo infekce varicella-zoster u imunodeficitnách pacientů a u osob s recidivujícím pásovým oparem. Problémem jsou časté rezistence herpetických virů na tyto preparáty, které vznikají nejčastěji mutací v genu pro virovou thymidinkinázu nebo virovou polymerázu, a to zejména u imunosuprimovaných jedinců. Alternativním antivirotikem v případě rezistence je analog pyrofosfátu **foscarnet**, který však není schválen pro použití u dětí a v ČR není dostupný.

Pro léčbu infekcí vyvolaných lidským cytomegalovirem (CMV) náležejícím do skupiny betaherpesvirů je u nás k dispozici **ganciclovir** a jeho valylesterový derivát **valganciclovir**. Oba preparáty jsou účinné i na HSV-1 a HSV-2 infekce, nespolehlivý je účinek na infekce vyvolané VZV, HSV-6, 7 a EBV, ačkoliv in vitro vykazují jistou aktivitu i na tyto viry. Oba preparáty jsou dostupné pouze v perorální formě a jen valganciclovir je schválen pro použití u dětí všech věkových skupin včetně novorozenců. Ganciclovir lze podávat až od 12 let věku. U imunodeficitních osob se poměrně často vyskytují mutanty CMV

rezistentní na tyto preparáty způsobené mutací genu pro virovou thymidinkinázu nebo virovou polymerázu. V těchto případech je jako alternativa doporučován **foscarnet** nebo **cidofovir**, jejichž účinnost není závislá na virové thymidinkináze. Novým slibným antivirotikem s účinkem na CMV je **maribavir**, který funguje jako kompetitor ATP v místě jeho vazby na virovou thymidinkinázu, jedná se tedy o zcela odlišný mechanismus účinku než u ostatních antivirotik určených pro léčbu herpetických infekcí. Pro léčbu infekcí virem HHV-6 u imunosuprimovaných osob se používá nejčastěji ganciclovir nebo valganciclovir, ačkoliv jejich klinická účinnost není zcela přesvědčivá. I u HHV-6 se vyskytují rezistentní mutanty.

Pro léčbu a profylaxi **chřipky** se dříve používal **rimantadin** působící jako blokátor vodíkového kanálu membránového proteinu M. V současné době je většina kmenů chřipky rezistentních vůči tomuto preparátu, proto se již v léčbě nepoužívá. Dnes se používají antivirotika na bázi selektivních inhibitorů virové neuraminidázy. Jedná se o **oseltamivir, zanamivir** a **peramivir**. Jsou účinné proti chřipce typu A i B. U nás jsou dostupné pouze oseltamivir a zanamivir. Oba lze použít jak pro léčbu tak i pro profylaxi chřipky. Oseltamivir existuje pouze jako perorální preparát, lze jej podávat dospělým i dětem všech věkových skupin, zatímco inhalační zanamivir je určen pro děti od 5 let věku. Jediným antivirotikem proti chřipce pro parenterální podání je peramivir, je však určen pouze pro dospělé od 18 let věku a v ČR není dostupný. Antivirotika podáváme v případech těžkého průběhu chřipky nebo u imunosuprimovaných, a to nejlépe do 48 hodin od prvních příznaků. V reálných situacích se však setkáváme s případy těžké chřipkové pneumonie, kdy příznaky respirační infekce předcházely rozvoj chřipkové pneumonie o několik dní, týden i déle. U těchto pacientů bývá významně prodloužena doba přítomnosti viru v sekretu z dýchacích cest oproti běžnému nekomplikovanému průběhu chřipky. Proto u osob s chřipkovou pneumonií s průkazem chřipkového viru v dýchacích cestách podáváme antivirotika i v případech, kdy od prvních příznaků uplynula doba delší než 48 hodin.

Pro léčbu infekcí **respiračním syncitiálním virem (RSV)** i některých dalších respiračních RNA virových infekcí se u dětí i dospělých používá **ribavirin**. Tento preparát je určen především pro kombinovanou léčbu virové hepatitidy C, ačkoliv původně byl vyvinut jako lék na respirační virové infekce. Jedná se o nukleosidový analog, má účinnost především na RNA viry a vedle HCV a RSV infekcí se experimentálně využívá např. v léčbě virových hemoragických horeček. V současné době je u nás dostupný pouze v perorální formě. Mezi rizikové skupiny dětí ohrožených těžkým průběhem RSV infekce patří nedonošené děti do 2 let života, děti mladší 2 let s chronickým onemocněním plic, bronchopulmonální dysplazií nebo cystickou fibrózou, děti s vrozenou vývojovou vadou srdce, imunosuprimovaní jedinci. Pro děti s vysokým rizikem RSV infekce je určeno profylaktické podávání lidské monoklonální protilátky proti fúznímu proteinu RS viru s názvem **palivizumab.** V případě rozvinuté RSV pneumonie u rizikových dětí se osvědčilo podávání ribavirinu s palivizumabem. V indikacích jiných než je kombinovaná léčba infekcí HCV je nutno ribavirin používat v režimu off label.

Závěr

Ačkoliv spektrum a bohužel i účinnost antivirotik je nižší ve srovnání s antibiotiky na bakteriální infekce, v některých případech se podávání antivirotik nevyhneme ani v pediatrické populaci. Pomineme-li léčbu virových hepatitid B, C a infekcí HIV, u ostatních virových infekcí nemáme mnoho možností, jak účinně zasáhnout a navíc je léčba často komplikována vznikem rezistentních mutant, při kterých nemáme k dispozici vhodné alternativy. Dalším problémem je stanovování rezistencí na antivirotika, které se provádějí jen v některých specializovaných laboratořích. Infekce herpetickými viry, RS viry, chřipkou a dalšími respiračními viry představují nevětší riziko pro děti imunokompromitované, po transplantacích orgánů, kostní dřeně, s malignitami. U těchto dětí především je na místě včasné podávání antivirotik, která mohou zabránit fatálnímu průběhu virových infekčních komplikací.

VROZENÝ ZARDĚNKOVÝ SYNDROM – KAZUISTIKA

Bartoníková Nataša

Oddělení lékařské mikrobiologie, KNTB a.s., Zlín

Cílem přednášky je popsat vzácný případ vrozeného zarděnkového syndromu v České republice a zároveň zdůraznit význam očkování proti zarděnkám. Zarděnky samy o sobě probíhají většinou v dětském věku u vnímavých jedinců jako nezávažné exantémové onemocnění. Souvislosti s potraty a závažnými postiženími novorozenců v návaznosti na proběhlé epidemie zarděnek si lékaři všimli ve 40. letech 20. století. Od té doby se datovala snaha o vývoj vakcíny, jejímž hlavním úkolem je snížení výskytu vrozeného zarděnkového syndromu u dětí.

Literatura

1 Jiří Beran, Jiří Havlík, Vladimír Vonka, *Očkování – Minulost, přítomnost, budoucnost,* 1.vyd., Praha, Galén, 2005, s. 59 - 62, ISBN 80-7262-361-3

2 Ilmar Lazovskis, *Přehled klinických symptomů a syndromů,* 2.vyd. Praha, Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 1990, s. 228, ISBN 80-201-0043-1

3 Miroslav Votava a kol., *Lékařská mikrobiologie speciální,* 1. vyd., Brno, Neptun, 2003, s. 289, ISBN 80-902896-6-5

4 http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/rubella/en/index.html
http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileresult.cfm?C=vnm

5 http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tsincidencecrs.htm

6 Surveillance Guidelines for Measles, Rubela and Congenital Rubella syndrome in the WHO European Region, Annex 3, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/79020/E93035.pdf

ZRÁDNÁ ENTEROVIROVÁ NEUROINFEKCE

Mihál Vladimír, Michálková K.

Dětská klinika a Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Enteroviry (EV) jsou častou příčinou aseptické meningitidy a mívají benigní průběh na rozdíl od EV encefalitidy, která může mít za následek dlouhodobé neurologické problémy. Nemáme aktivní léčbu ani profylaktické možnosti – terapie je čistě podpůrná. Pozitivní genomický (PCR) průkaz EV infekce z mozkomíšního moku obvykle dovolí ukončit iniciální antimikrobiální léčbu.

Autoři upozorňují na některé „zrádné“ likvorologické nálezy při diagnostice enterovirové meningitidy (přítomnost bakteriálního profilu pleocytózy), které mohou v prvních hodinách infekce vést až k mylné interpretaci výsledků vyšetření. Celkové bylo zpracováno 24 zdravotnických záznamů dtí, u kterých byla stanovena diagnóza enterovirové meningitidy, potvrzená PCR vyšetřením. Zpracovány byly údaje získané z krve a likvoru. Výsledky profilu mozkomíšního moku jsme korelovali s nástupem prvních klinických příznaků neuroinfekce až po vykonání diagnostické lumbální punkce.

V druhé části autoři prezentují kazuistiku 4letého chlapce, který byl hospitalizovaný pro náhle vzniklou chabou plegii pravé horní končetiny, která se vyvinula v průběhu třídenního respiračního infektu, ve kterém dominovala výrazná bolest hlavy frontálně a lehké rýma a kašel. Celý průběh byl afebrilní bez zvýšené únavnosti. Na základě likvorologického nálezu, EMG nálezu na pravé horní končetině (postižení předních rohů míšních se zachováním senzitivního neurogramu), MR nálezu (v oblasti krční páteře v C3-C6 nehomogenita a hypersignální změny v T2 a STIR sekvencích) a průkazu rhinovirů (PCR RNA) z nosohltanu jsme stav uzavřeli jako akutní chabou myelitidu (**acute flaccid myelitis** – AFM), která byla ve zvýšené míře (Colorado) potvrzena v letech 2014-2016 v USA a ve sporadických případech ve Francii, Norsku, Německu, Irsku, Itálii, Holandsku a jiných státech Evropy. Nález byl konzultován s US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pacientovi jsme podávali kromě antibiotik a antivirotik venózně vysoce dávkovány imunoglobuliny a kortikosteroidy (methylprednisolon) bez klinického zlepšení.

SEPSE DĚTSKÉHO VĚKU Z POHLEDU MIKROBIOLOGA

Kučová Pavla, Kolář M.

Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

---

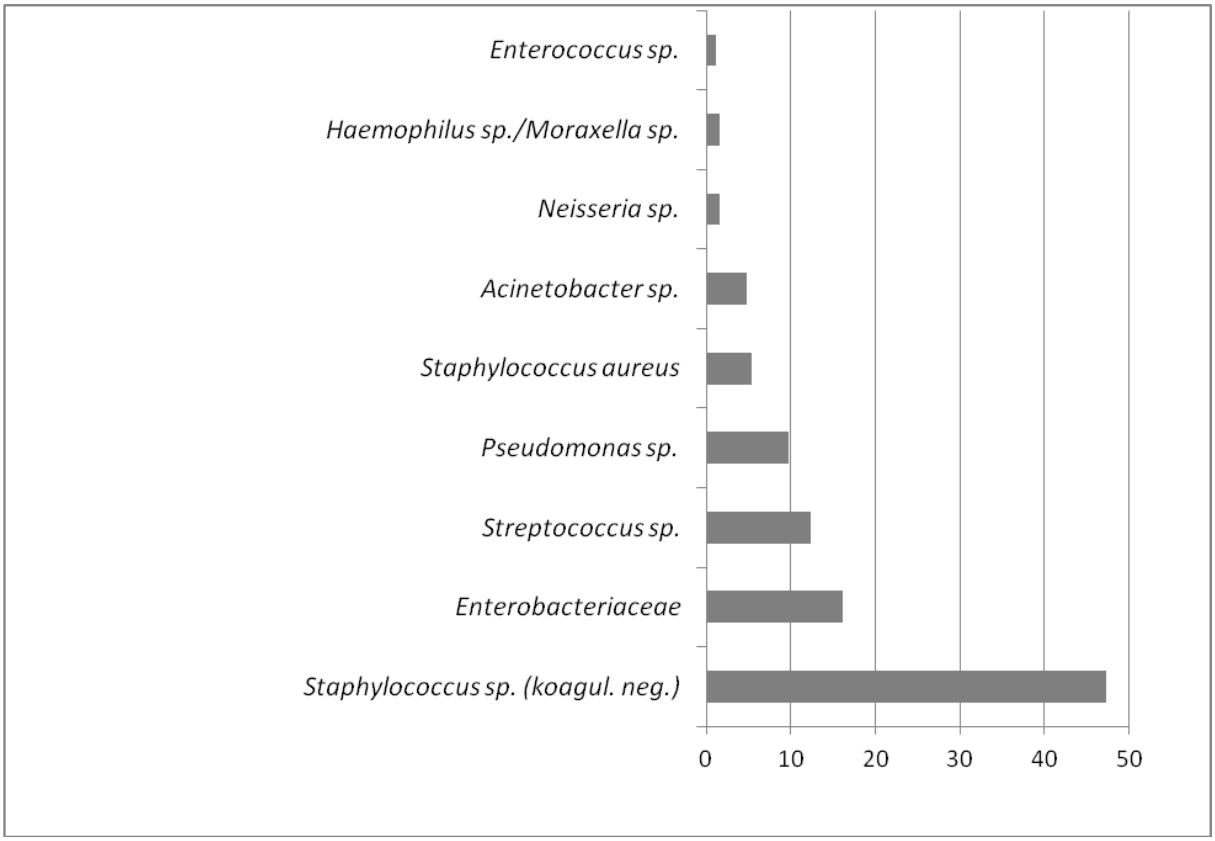
K významným problémům současné medicíny patří bezesporu septické stavy, a to i v dětském věku. Sepse je v současné době definována jako život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená aberantní odpovědí makroorganismu na infekci (1). Sepse může vyústit do septického šoku, který lze charakterizovat jako sepsi se závažnými cirkulačními, buněčnými a metabolickými abnormalitami významně zvyšujícími smrtnost (1). Za velmi důležitý předpoklad úspěšné léčby je považována včasná identifikace pacientů se sepsí a rizikem vývoje orgánového selhání. V případě dospělých pacientů lze pro tento účel použít nový systém skórování, tzv. „quick SOFA“, založený na event. přítomnosti poruchy vědomí, poklesu systolického tlaku a tachypnoe (1). Jako rizikový se hodnotí pacient, který má přítomny alespoň dva ze tří výše uvedených parametrů. Jakákoliv nevysvětlitelná orgánová dysfunkce musí vzbudit podezření na infekci a je tedy nutné posoudit možný rozvoj sepse. K diagnóze mohou přispět další nespecifická kriteria, například horečka, leukocytóza, vzestup CRP, hodnoty prokalcitoninu nebo presepsinu. Otázkou však zůstává platnost uvedených informací pro dětský věk.

V případě pozitivní diagnózy sepse či infekce s možnou progresí do sepse je nutné bezodkladně odebrat adekvátní klinický materiál k mikrobiologickému vyšetření a zahájit antibiotickou léčbu. Jednotlivé kroky lze definovat následovně:

- odběr hemokultury před nasazením antibiotik (minimálně dva páry hemokultur v časovém intervalu 20 minut),
- odběr příslušného materiálu souvisejícího s předpokládaným zdrojem infekce (pokud je znám),
- nasazení adekvátní iniciální antibioterapie (do 1 hodiny).

Je zřejmé, že iniciální antibiotická léčba není ve většině případů cílená z důvodu neznalosti etiologického agens. Jako původci dětských sepsí se mohou uplatnit grampozitivní i gramnegativní bakterie. Graf 1 uvádí pro názornost frekvenci jednotlivých bakteriálních species v hemokulturách od pacientů Dětské kliniky Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL). Z výsledků vyplývá, že s nejvyšší frekvencí (v 47 %) byly izolovány koaguláza-negativní stafylokoky, které však velmi často představují kožní kontaminaci bez klinického významu. Téměř třetinu (31 %) tvoří enterobakterie, pseudomonády a acinetobakteři, a tyto bakterie jsou klinicky významné především u sepsí nozokomiálního charakteru. Streptokoky, *Staphylococcus aureus*, neisserie a hemofily představují zhruba 20 % a jsou významné spíše u sepsí komunitního charakteru.

Graf 1: *Frekvence jednotlivých bakteriálních species v hemokulturách od pacientů Dětské kliniky FNOL (v procentech)*



V diferenciálně diagnostické rozvaze o etiologii sepse u konkrétního pacienta je nutné posoudit příčinu, resp. primární infekci. V případě určení základního zdroje sepse lze s větší pravděpodobností předpokládat etiologické agens v souladu se znalostí nejčastějších bakteriálních původců příslušných infekcí (2). Jako příklad jsou v tabulce 1 a 2 uvedena možná schémata léčby dětských pacientů se sepsí nebo možným rozvojem sepse komunitního charakteru. Uvedené režimy však nelze považovat za jediné možné a je nutné vycházet z výsledků surveillance bakteriální rezistence k antimikrobním přípravkům v konkrétních epidemiologických jednotkách.

Tabulka 1: *Sepse komunitního charakteru (klinicky prokázaná nebo pacient se susp. rozvojem sepse) - zřejmý zdroj sepse*

Primární infekce	*Režim antibiotické léčby*
komunitní infekce horních cest dýchacích	amoxicilin/kys. klavulanová cefotaxim
komunitní infekce horních cest dýchacích s možnou etiologickou rolí toxinu (např. *Streptococcus pyogenes* s produkcí streptokokového pyrogenního exotoxinu)	amoxicilin/kys. klavulanová + klindamycin cefotaxim + klindamycin
komunitní infekce dolních cest dýchacích	amoxicilin/kys. klavulanová + klaritromycin cefotaxim + klaritromycin
komunitní abscedující pneumonie	cefotaxim + klindamycin

komunitní uroinfekce	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin piperacilin/tazobaktam
komunitní nitrobřišní infekce s perforací GIT	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin + metronidazol imipenem + gentamicin
infekce kůže a měkkých tkání infekce kůže a měkkých tkání s možnou etiologickou rolí toxinu (např. *Streptococcus pyogenes* s produkcí streptokokového pyrogenního exotoxinu, *Staphylococcus aureus* s produkcí TSST1)	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin amoxicilin/kys. klavulanová + klindamycin cefazolin + klindamycin
infekce CNS	ceftriaxon cefotaxim

Tabulka 2: *Sepse komunitního charakteru (klinicky prokázaná nebo pacient se susp. rozvojem sepse) - zdroj sepse není znám*

Primární infekce – není zřejmá	*Režim antibiotické léčby*
	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin cefotaxim + gentamicin meropenem + vankomycin

Antibiotická léčba dětských pacientů vychází z údajů, které jsou většinou získány extrapolací dat ze studií s dospělými. Je však nutné si uvědomit, že farmakokinetika antibiotik je u dětí odlišná. Tuto skutečnost je nutné vzít v úvahu především u sepsí, kde dochází k přesunu tekutin z intravaskulárního do intersticiálního prostoru, následné hypovolémii a hypotenzi. Porucha mikrocirkulace může způsobit snížení průniku antimikrobního přípravku do cílových tkání a podmínit selhání antibiotické léčby. Velmi důležitým parametrem pro účinnost antibioterapie je farmakokineticko-farmakodynamický (PK/PD) index beta-laktamových antibiotik, které jsou v případě dětských sepsí velmi často aplikovány. PK/PD index lze definovat jako dobu, resp. procento dávkovacího intervalu, po kterou je koncentrace nevázané frakce antibiotika v plasmě nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC) daného antibiotika. Zůstává však otázkou, jaká hodnota tohoto indexu by měla být u sepsí v dětském věku. Tabulka 3 uvádí některé možnosti v případě beta-laktamových antibiotik, které jsou dále k diskuzi.

Tabulka 3: *Hodnoty farmakokineticko-farmakodynamického indexu beta-laktamových antibiotik pro sepse v dětském věku*

Antibiotická skupina	*PK/PD index (v %)* *(T > MIC)*
peniciliny	50
cefalosporiny	60-70
karbapenemy	40
obecně beta-laktamová antibiotika	100 %
obecně beta-laktamová antibiotika u sepsí (změny distribučního objemu, zhoršený průnik, závažný stav, atd.)	50-100 % T > 4-5x MIC

Je však nutné současně zdůraznit, že MIC není konstanta a nabízí se velmi důležitá otázka - lze tuto skutečnost objektivizovat v terapeutickém přístupu na základě PK/PD indexu? Další, ještě složitější podotázky lze charakterizovat následovně:

- jak do tohoto přístupu začlenit mechanismy bakteriální rezistence k antibiotikům, například MIC imipenemu u konkrétní enterobakterie je 1 mg/l, ale tento kmen je producent serinové karbapenemázy,
- jak se vypořádat s termíny tolerance a perzistence podle Braunera et al. (3).

Literatura

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016, 315:801-810.
2. Kolář M. Volba antibiotik v intenzivní péči. Postgraduální medicína 2012, 14:510-513.
3. Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. Nature Reviews Microbiology 2016, 14: 320-330.

Podpořeno grantem IGA_LF_2017_031

NEURAMINIDÁZOU INDUKOVANÝ HUS U PNEUMOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ

Bébrová Eliška, Pavlíček P., Kozáková J.

Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha
NRL pro streptokokové nákazy při Oddělení bakteriálních vzdušných nákaz, SZÚ Praha

---

Hemolyticko–uremický syndrom (HUS) je charakterizovaný triádou, mikroangiopatickou hemolytickou anemií, trombocytopenií a akutním selháním ledvin. Rozvoj HUSu dětí navazuje obvykle na průjmovité onemocnění vyvolané Shiga – toxigenními kmeny *E.coli* (STEC). *Streptococcus pneumoniae* (SP) je vzácným induktorem tohoto onemocnění u malých dětí. HUS vyvolaný kmeny SP je v odborné literatuře označován jako atypický HUS (aHUS) nebo pneumokokem asociovaný HUS (pHUS), popř. pneumokokovou neuraminidázou indukovaný HUS.

Precizní patofyziologie onemocnění není objasněna, přesto je významná role přisouzena Thomsen–Friedenreich antigenu(TF), kryptantigenu, disacharidu, komponentě povrchových struktur erytrocytů, destiček a buněk endotelu glomerulů, překrytému kyselinou neuraminidovou. Neuraminidáza produkovaná pneumokokem štěpí N-acetylneuraminidovou kyselinu. Exponovaný TF antigen reaguje s anti TF immunoglobulinem v plazmě. Tato vazba iniciuje kaskádu jevů vedoucích k obrazu HUSu. Vazba na erytrocyty → hemolýza, anémie,vazba na buňky endotelu a trombocytů → poškození endotelu, agregace trombocytů →TMA → trombocytopenie, mechanické poškození erytrocytů (schistocyty), poškození ledvin - akutní tubulární nekróza. Pro klinický obraz HUSu vyvolaném pneumokokovou neuraminidázou na rozdíl od STEC HUSu, je rozvoj 3 – 13 dní (nejčastěji 7 – 9 dní) od prvních projevů pneumokokové infekce (pneumonie, pneumonie a současný empyém, meningitida, sepse), obvykle nižší věk pacientů, závažnější projevy, akutní renální selhání s delší periodou oligurie/anurie, s potřebou dlouhodobější dialýzy 82% vs 42%), delší doba hospitalizace (33 dní oproti 16), větší potřeba transfuzí (erytrocyty, trombocyty), extrarenální postižení nejčastěji následkem agregace trombocytů (TMA ,játra – hepatopatie, srdce – kardiomyopatie), vyšší mortalita, mortalita až okolo 30%. Většina sérotypů SP má schopnost TF antigen demaskovat, i když produkce neuraminidázy i u invazivních sérotypů je variabilní a významný podíl na rozvoji HUSu může hrát velikost bakteriální nálože a individuální riziko na straně pacienta. Nejčastěji uváděné sérotypy v souvislosti s výskytem pHUSu jsou 1,3, 6A,7F,12F,14,19A,22F,23F. Pro odlišení HUSu vyvolaného pneumokokovou neuraminidázou od jiných klinicky obdobných jednotek (např. DIC při sepsi, jiné příčiny TMA) je nezbytné, vedle prokázaného kmene SP a řady patologických laboratorních ukazatelů, pneumokokovou neuraminidázovou aktivitu prokázat testem na přítomnost TF-kryptantigenu v krvi. Test je vysoce senzitivní, udává se ve 100% u pHUSu, v 67% u hemolytické anemie související s pneumokokovou infekcí, ve 43% u nekomplikovaných pneumokokových onemocnění.

Uvádíme tři kazuistiky hemolyticko – uremického syndromu indukovaného pneumokokovou neuraminidázou, u dvou chlapců ve věku,1 a 3 roky a jednoho děvčete, 5,5 roku starého, které byly hospitalizovány na ARKu FN v Praze-Motole. U všech třech došlo k rozvoji HUSu při pneumonii a následnému MODS, ve dvou případech s kultivačně prokázaným kmenem *S.pneumoniae* v hemokultuře (sérotypy 3 a19F, dobře citlivé k penicilinu), v jednom případě byl pozitivní pouze pneumokokový antigen v moči, kultivačně pneumokok prokázán nebyl. Při typickém klinickém obrazu pro HUS byl u všech třech dětí v krvi prokázán TF–kryptantigen (ÚHKT Praha).

Komplexní terapie je symptomatická a podpůrná

- dialýza (PD, intermitentní HD, CVVHD, CVVHDF)
- plazmaferézy s albuminem
- korekce anémie, korekce trombocytopénie
- UPV – indikace při neurologických, plicních nebo oběhových komplikacích
- oběhová podpora
- antibiotická terapie

Pro trvalé poškození ledvin u jednoho chlapce po 2,5 letech došlo k Tx ledviny, druhý chlapec je v přípravě k zařazení k Tx ledviny. Děvče bylo propuštěno, t.č. bez obtíží, do domácí péče.

Vzhledem k tomu, že invazivní pneumokokové onemocnění může být příčinou HUSu, je nezbytné při podezření na toto onemocnění promptně přistoupit k adekvátní diagnostice a terapii.

Literatura

Copelovitch L, Kaplan B.S. Streptococcus pneumoniae – associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol (2008); 23:1951-1956

Song YS et al. Clinical Implications of Pneumococcal Serotypes: Invasive Disease Potential, Clinical Presentations,and Antibiotic Resistance. J.Korean Med 2013;

Vandekooi O.G.et al.Invasive *Streptoccocus pneumoniae* infection causing hemolytic uremic syndrome in children:Two recent cases. Can J Infect Dis 2013;14:(6)

Coats M.T. et al.Exposure of Thomsen-Friedenreich Antigen *in Streptococcus pneumoniae* Infection is Dependent on Pneumococcal Neuraminidase A . Microb Pathog 2011; 50 (6): 343-349

Strobel E.et al.Rapid diagnosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced haemolytic uremic syndrom. Blood Transfus 2014;12:425-7

NĚKOLIK OTÁZEK K LÉČBĚ NEUROBORELIÓZY U DĚTÍ

Mihál Vladimír, Neklanová M.

Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

Navzdory existujícím doporučeným postupům farmakologické léčby lymské neuroboreliózy u dětí existuje mnoho otázek pro intensivní debatu, týkající se výběr léků, jejich dávek a délky podávání, které mohou vést k nejistotě rodičů pacientů, ale i provozovatelů zdravotnické péče.

Za účel posouzení současných dostupných důkazů, které byly základem při konstrukci stávajících guidelinů byl v roce 2016 publikován systematický přehled. Rozsáhlé systematické vyhledávání literatury zahrnovalo zejména randomizovné kontrolované studie (RCT) i nerandomizované kontrolované studie (NRS) dětí do věku 18 let. Do systematického přehledu mohly být zařazeny **pouze dvě RCT (!)** čtyři NRS (!). Autoři podle Cochranovych rizik hodnotili rizika podjatosti publikovaných prací a také posuzovali kvalitu důkazů použitím metody GRADE (**G**rading of **R**ecommendation **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation). Kvalit důkazu posouzena podle této metodiky byla **velmi nízká**, stejně jako podpora stávajících antibiotických léčebných protokolů! Autoři prezentace předkládají výsledky systematického přehledu a diskutují jak přispět k získání přesvědčivých důkazů.

Neuroinfekce zapříčiněna lymskou boreliózou pro děti do 9 let je dnes založena na intravenózním podávání cefalosporinů 3. generace, které jsou spojeny i když vzácně, ale i s fatálním průběhem léčby. Autoři prezentují vlastní pozorování indukce autoimunitní pancytopenie při léčbě neuroboreliózy Ceftriaxonem. Dále seznamují i s fatální komplikací 11leté dívky s lymskou artritidou léčenou Ceftriaxonem, který byl zřejmě příčinou vzniku autoimunitní hemolytické anémie (publikovaná kazuistika v roce 2011). Autoři vyzývají k zahájení diskuze o provedení RCT, která by mohla rozšířit antibiotickou paletu pro tuto nemoc se zvyšujícím se výskytem i agresivitou, ale i vzhledem k narůstající rezistenci na širokospektrální antibiotika.