

Farmakoterapie antibiotiky u pacientů vyšších věkových skupin vzhledem k bakteriální rezistenci

Pavel Čermák, Miroslav Förstl

Ústav klinické mikrobiologie FN Hradec Králové

Cíl práce: Cílem této retrospektivní studie bylo zjištění incidence infekčních komplikací u pacientů vyšších věkových skupin, citlivosti bakteriálních patogenů na antibiotika a možností antibiotické terapie.

Materiál a metody: Z databáze bakteriologických vyšetření provedených v letech 2000–2001 byly vybrány všechny výsledky pacientů o stáří 60 let a více s infekční diagnózou. Data byla zpracována programovým systémem vylučujícím opakování stejných nálezů u téhož pacienta při více vyšetřeních.

Výsledky: V letech 2000–2001 bylo vyšetřeno 18 618 pacientů. Nejčastěji zachycovanými patogeny byly enterobakterie, z grampozitivních koků stafylokoky a enterokoky. Infekce kvasinkami s věkem klesaly. Nejčastěji izolovaný patogen *Escherichia coli* si zachovával velmi dobrou citlivost na aminoglykosidy, fluorované chinolony, cefalosporiny III. generace a potencionované aminopeniciliny. Kmeny *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* byly velmi rezistentní. Ve vyšších věkových skupinách výskyt těchto multirezistentních kmenů klesal. Enterokoky byly citlivé na aminopeniciliny, vankomycin a teikoplanin. V moči byly nejčastěji zachyceny kmeny *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Enterococcus sp.* Rezistence klebsiely a pseudomonád byla vysoká, enterokoky byly citlivé na aminopeniciliny a nitrofurantoin.

Závěr: Infekce starších pacientů jsou často způsobeny multirezistentními kmeny. S postupujícím věkem se mění jejich spektrum patogenů a více se uplatňují méně rezistentní kmeny. Diskutovány možnosti terapie.

Klíčová slova: starší pacienti, infekce, bakteriální patogeny, četnost, rezistence, terapie.

ANTIBIOTIC PHARMACOTHERAPY OF ELDERLY PATIENTS CONSIDERING THE ANTIBIOTIC RESISTANCE

Aim of the study: The goal of this retrospective study was a infectious complication incidence, bacterial pathogens sensitivity and antibiotic therapy possibilities assessment in the elderly patients.

Materials and methods: From the database of microbiological investigations all results from patients 60 and more years old and diagnosis of infection were collected. The computer program excluding the same results of individual patient in repeated investigations processed the data.

Results: In the period of 2000–2001, 18 618 patients were investigated. The most frequent pathogens were Enterobacteriaceae and of Gram positive cocci a Staphylococci and Enterococci. A yeast infection incidence declined with age increasing. The most often isolated pathogen, *Escherichia coli*, retained its sensitivity to aminoglycosides, fluoroquinolones, IIIrd generation cephalosporines and aminopenicillins with beta-lactamase inhibitors. *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were highly resistant. The number of these multiresistant stains decreased with age. Enterococci were sensitive to aminopenicillins, vancomycin and teicoplanin. A urine most isolated pathogens were *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus sp.* The resistance of *Klebsiella sp.* and *Pseudomonas* was high and Enterococci were sensitive to aminopenicillins and nitrofurantoin.

Conclusion: The infections of elderly patients are often caused by multiresistant strains. The spectrum of pathogens changes with age and less resistant stains are being involved. The possibilities of therapy are discussed.

Key words: elderly patients, infection, bacterial pathogens, incidence, resistance, therapy.

Úvod

Infekční komplikace jsou stále závažným problémem. Pokroky v medicíně, zvyšování životní úrovně a hygieny způsobily, že se podařilo v rozvinutých zemích prakticky eliminovat striktní bakteriální patogeny, jako jsou *Vibrio cholerae*, *Yersinia pestis* nebo *Salmonella typhi*. Neznamená to ale, že jsme se zbavili bakteriálních původců infekčních onemocnění. Jejich místo zaujaly podmíněně patogenní mikroorganizmy z našeho prostředí (například příslušníci rodů *Pseudomonas* a *Acinetobacter*) a bakterie tvořící běžnou flóru lidského těla (enterobakterie, enterokoky, stafylokoky). U oslabených jedinců se šíří do oblastí, které normálně nejsou výrazně osídleny (dolní cesty dýchací, močový trakt) nebo se usídlují v biofilmech (stafylokoky) vznikajících na povrchu plasto-

vých materiálů zavedených do organismu (katétry, chlopně, kloubní náhrady). Infekční komplikace výrazně zhoršují prognózu základního onemocnění. Značná část těchto infekcí je nozokomiálního původu. Zejména u pacientů vyšších věkových skupin mohou být příčinou velmi těžkých klinických stavů. S postupujícím věkem ubývá tělesná výkonnost, dochází k oslabování imunitního systému, stoupá výskyt chronických a nádorových onemocnění. Kardiovaskulární onemocnění, diabetes a chronické obstrukční choroby plic jsou zásadními rizikovými faktory pro rozvoj infekce u pacientů vyšších věkových skupin. Většina prací zabývajících se bakteriálními infekcemi je zaměřena na závažné stavy, pacienty jednotek intenzivní péče a nezabývá se jejich věkovým rozdělením. Lidé vyšších věkových skupin mají fyziologicky sníženou

reaktivitu, dochází ke změnám metabolismu a orgánových funkcí. Při farmakoterapii je nutné brát zřetel na všechny tyto okolnosti. Zvládnutí infekčních komplikací velmi záleží na včasném zahájení adekvátní antibiotické terapie. U pacientů s nozokomiální pneumonií, kteří již byli v předchozím období léčeni antibiotiky, byla zjištěna podstatně vyšší úmrtnost oproti pacientům s nozokomiální pneumonií bez předcházející aplikace antibiotik a pacientům s nasazenou cílenou antibiotickou terapií⁽¹⁾. To jenom potvrzuje již známý fakt, že účinná farmakoterapie infekcí je závislá na tom, zda je znám infekční původce. Mikrobiologická vyšetření jsou zatím časově náročná a výsledky jsou dostupné nejdříve za 48 hodin. V řadě případů není možné aplikovat cílenou antibiotickou terapii. To však neznamená, že lze aplikovat antibiotika bez úvahy. Naopak, je nutné důsledně dodržovat základní principy^(2,3), které lze definovat následujícími body:

- charakteristika prokázané nebo pravděpodobné bakteriální infekce (např. lokalizace, klinická forma)
- znalosti o mikrobiálním osídlení místa infekce, o mikrobech, které se při postižení daného orgánu nejčastěji uplatňují
- informace o epidemiologické a nozokomiální situaci, o rezistenci nejčastějších a nejdůležitějších bakteriálních patogenů
- znalosti o mikrobiologických a farmakologických vlastnostech antibiotik, která přicházejí v úvahu (spektrum účinku, typ účinku, biologická dostupnost atd.)
- znalosti o pacientovi (věk, funkce ledvin a jater, alergická predispozice, délka hospitalizace, stav imunitního systému, předcházející antibiotická léčba, výsledky bakteriologického monitorování pacienta).

Z uvedeného vyplývá, že znalost výskytu nejčastějších bakteriálních patogenů a jejich rezistence na antibiotika je jedním ze základních předpokladů racionální antibiotické terapie.

Material a metody

Kultivační vyšetření byla prováděna na standardních kultivačních půdách vlastní produkce. Zachycené bakteriální kmeny byly identifikovány pomocí zkumavkových biochemických testů popřípadě identifikačním systémem Crystal (Becton Dickinson). Rezistence na antimikrobiální látky byla prováděna diskovou difúzní metodou (disky OXOID) dle metodiky Národní referenční laboratoře pro antibiotika, SZÚ Praha⁽⁴⁾.

Byla analyzována data Ústavu klinické mikrobiologie FN v Hradci Králové, který provádí rutinní vyšetřování vzorků od pacientů z fakultní nemocnice, okolních nemocnic (Chlumeck nad Cidlinou, Rychnov nad Kněžnou, Jaroměř, Hořice, Dvůr Králové nad Labem) a přibližně poloviny praktických lékařů a ambulantních specialistů v okrese Hradec Králové.

Tabulka 1. Počet pacientů podle věkových skupin

60–70 let	8 357	4 406	836
70–80 let	7 500	4 771	870
80–90 let	2 386	1 557	206
90–100 let	375	226	16
celkem	18 618	10 960	1 928

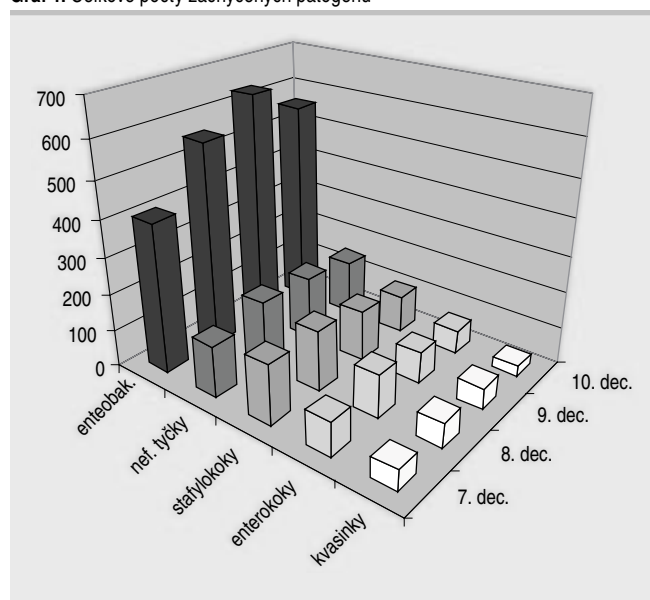
Z databáze všech bakteriologických vyšetření provedených v letech 2000 až 2001 byly vybrány všechny výsledky kultivačních vyšetření pacientů stáří 60 let a více s diagnózou bakteriální infekce. Do analyzovaného souboru byli zařazeni vždy výsledky prvních nálezů jednotlivých bakteriálních patogenů pacientů odpovídajících kritériím nozokomiální infekce (pacienti hospitalizovaní déle než 48 hodin) i komunitní infekce (ambulantní pacienti a hospitalizovaní do 48 hodin) výše uvedených zdravotnických zařízení.

Data byla zpracována vlastním programovým systémem vylučujícím opakování stejných nálezů u téhož pacienta při více vyšetřeních.

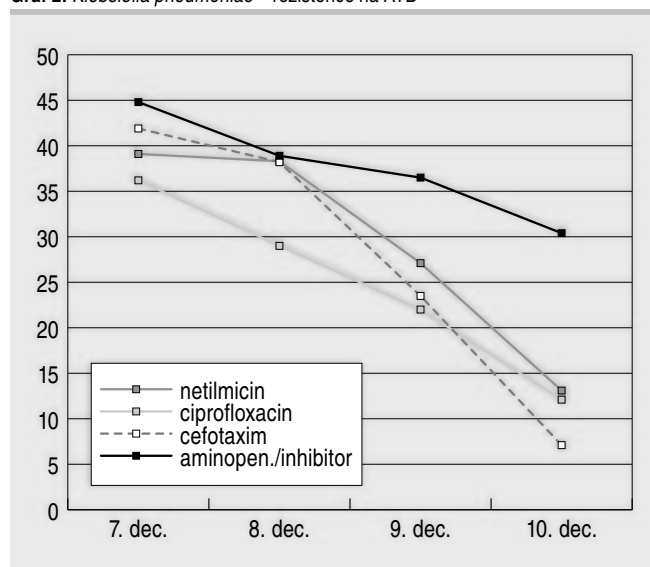
Výsledky

V letech 2000–2001 bylo bakteriologicky vyšetřeno 18 618 pacientů ve stáří 60 až 99 let. Vzhledem k rozdílnému množství vyšetřených pacientů v jednotlivých věkových skupinách (tabulka 1) byly počty zachycených patogenů přepočítány na

Graf 1. Celkové počty zachycených patogenů

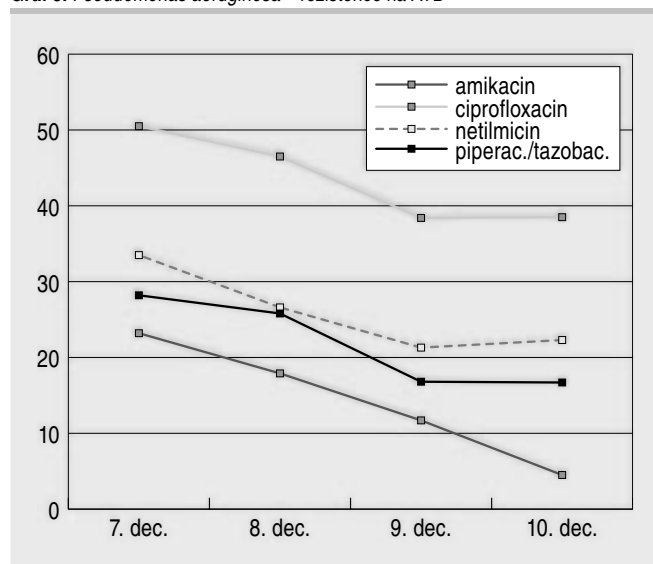


Graf 2. *Klebsiella pneumoniae* – rezistence na ATB

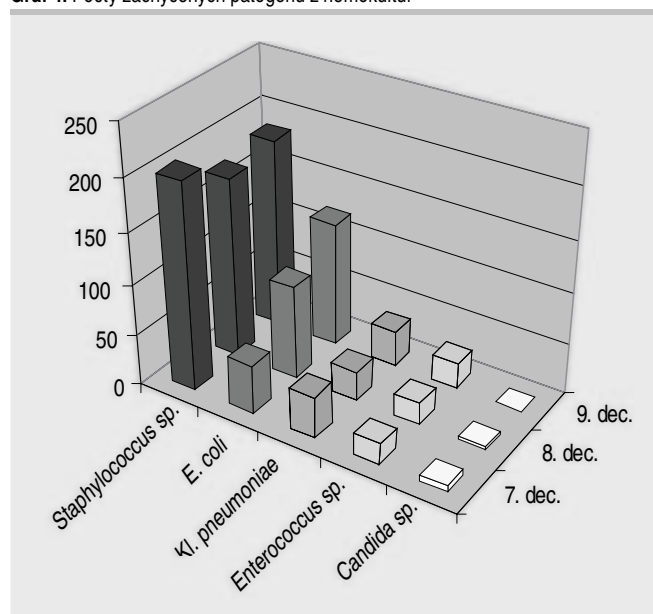


1 000 pacientů (graf 1). Nejčastěji zachycovanými patogeny byly enterobakterie. Jejich počet stoupal s postupujícím věkem a nejvyšší byl ve věkové skupině 80–89 let (634 nálezů). Druhou největší skupinou byly nefermentující tyčky, jejichž výskyt byl naopak největší ve věkové skupině 70–79 let (180 nálezů) a s postupujícím věkem klesal. Z grampozitivních kůk byly nejčastější infekce způsobené stafylokoky a enterokoky. Jejich výskyt rovněž ve vyšších věkových skupinách klesal. Infekce kvasinkovitými mikroorganismy byly nejčastější ve věkové skupině 70–79 let (66 nálezů). V nejvyšší věkové skupině 90–99 let došlo k jejich prudkému poklesu (29 nálezů). Nejčastěji izolovaný patogen *Escherichia coli* si zachovával velmi dobrou citlivost na aminoglykosidy a fluorované chinolony. Z betalaktamových antibiotik byly vysoce účinné cefalosporiny III. generace a potencované aminopeniciliny. Výjimku tvořil pouze ampicilin s rezistencí, která klesla pod 40 % pouze v nejvyšší věkové skupině. Kmeny *Klebsiella pneumoniae* byly naopak velmi rezistentní (graf 2) se zachovanou citlivostí pouze na amikacin, cefoperazon/sulbactam a karbapenemy. Podobně u kmenů *Pseudomonas aeruginosa* (graf 3) byla rezistence menší než 25 % pouze u amikacinu, ceftazidimu a cefoperazon/sulbactamu. Ve vyšších věkových skupinách byl výskyt těchto multirezistentních kmenů klebsií a pseudomonád výrazně nižší. Enterokoky byly velmi dobře citlivé na aminopeniciliny, vankomycin a teikoplanin. Nejvíce zachycovanými patogeny v hemokulturách byly stafylokoky, mezi nimiž převažovaly plazmakoaguláza negativní (PK-) druhy. Druhým nejčastěji zachycovaným patogenem byla *Escherichia coli* (graf 4). Rezistence stafylokoků na oxacilin se pohybovala okolo 60 %, v případě linkomycinu dosahovala míra rezistence 40 %. Kmeny *E. coli* byly kromě ampicilinu citlivé na většinu antibiotik. V nejvyšší věkové

Graf 3. *Pseudomonas aeruginosa* – rezistence na ATB

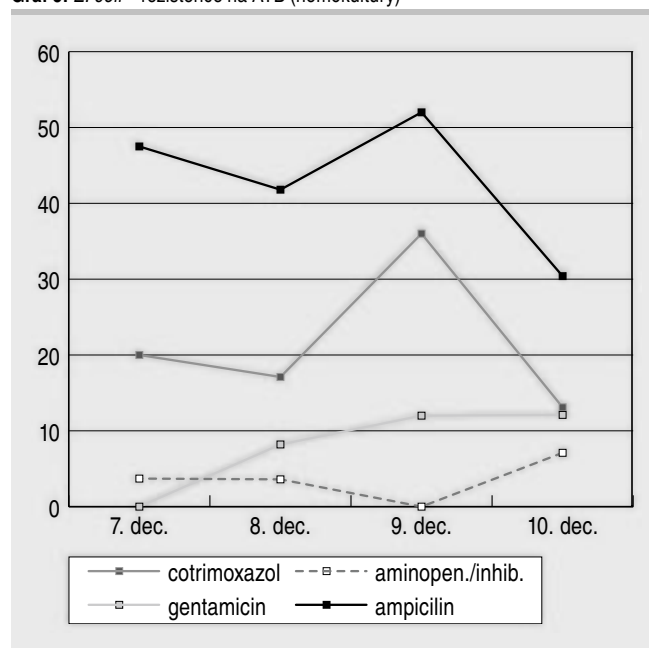


Graf 4. Počty zachycených patogenů z hemokultur

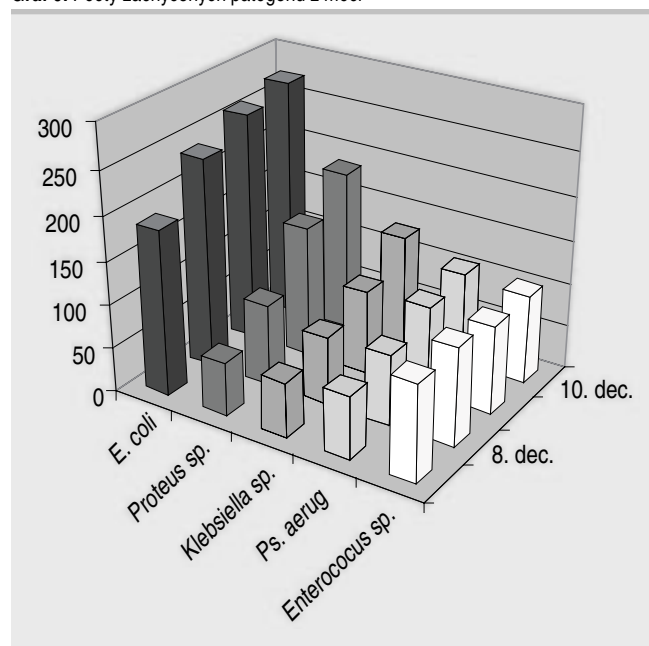


vanou citlivostí pouze na amikacin, cefoperazon/sulbactam a karbapenemy. Podobně u kmenů *Pseudomonas aeruginosa* (graf 3) byla rezistence menší než 25 % pouze u amikacinu, ceftazidimu a cefoperazon/sulbactamu. Ve vyšších věkových skupinách byl výskyt těchto multirezistentních kmenů klebsií a pseudomonád výrazně nižší. Enterokoky byly velmi dobře citlivé na aminopeniciliny, vankomycin a teikoplanin. Nejvíce zachycovanými patogeny v hemokulturách byly stafylokoky, mezi nimiž převažovaly plazmakoaguláza negativní (PK-) druhy. Druhým nejčastěji zachycovaným patogenem byla *Escherichia coli* (graf 4). Rezistence stafylokoků na oxacilin se pohybovala okolo 60 %, v případě linkomycinu dosahovala míra rezistence 40 %. Kmeny *E. coli* byly kromě ampicilinu citlivé na většinu antibiotik. V nejvyšší věkové

Graf 5. *E. coli* – rezistence na ATB (hemokultury)



Graf 6. Počty zachycených patogenů z moči



skupině byl zaznamenán vzestup rezistence na cotrimoxazol (graf 5). V moči byla nejčastěji zachycena *Escherichia coli*, příslušníci rodů *Proteus* a *Klebsiella*, kmeny *Pseudomonas aeruginosa* a enterokoky (graf 6). Infekce gramnegativními bakteriemi (zejména proteové) stoupaly s věkem. Zachycené kmeny *Escherichia coli* vykazovaly velmi dobrou citlivost na většinu antibiotik a chemoterapeutik včetně sulfonamidů a kys. oxolinové. Výjimku tvořil pouze ampicilin (graf 7). Rezistence klebsií a pseudomonád byla velmi vysoká, rezistence pod 30 % byla zaznamenána v případě klebsií pouze u amikacinu, v případě pseudomonád u ceftazidimu, amikacinu, cefoperazon/sulbaktamu a piperacilin/tazobaktamu. V nejvyšší věkové skupině prudce poklesl výskyt těchto multirezistentních kmenů. Enterokoky byly kromě glykopeptidů dobře citlivé pouze na aminopeniciliny a nitrofurantoin.

Diskuze

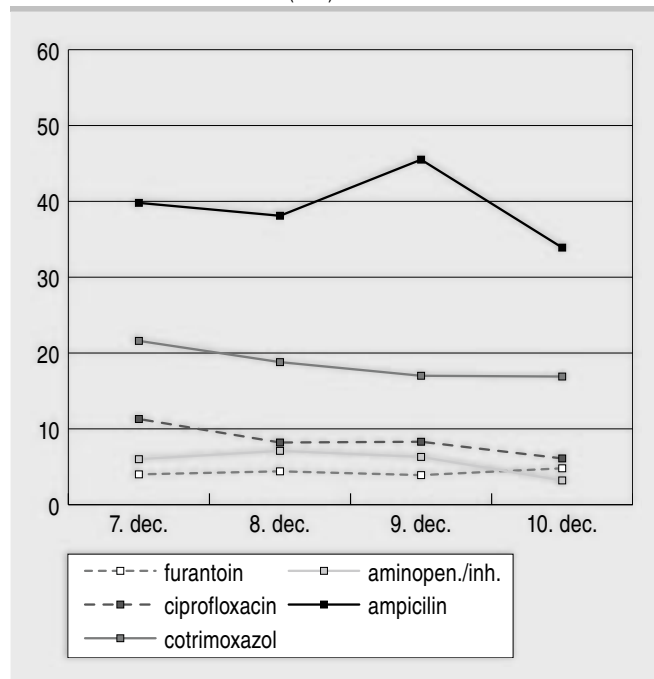
Retrospektivní studie jsou významným zdrojem poznatků, jejich zpracování ale bývá zatíženo řadou omezení. Zkoumané údaje jsou poplatné době svého vzniku a často nejsou homogenní. V této studii byly z hodnocení vyřazeny opakované nálezy stejného patogenu u jednoho pacienta. Kritériem bylo určení druhu, rezistence na antibiotika, datum odběru materiálu a infekční diagnóza. Za stejný nález byly považovány patogeny stejného bakteriálního druhu dle současně platné klasifikace s rezistencí odlišnou maximálně v jednom antibiotiku, mezi jejichž zachycením neuplynula doba delší než jeden měsíc. Některá antibiotika musela být z hodnocení vyřazena, protože byla testována jen u některých, většinou rezistentních kmenů. Počty vyšetřených pacientů a zachycených patogenů jsou dostatečně vysoké, aby z nich bylo možné dělat obecné závěry o bakteriálních infekcích pacientů vyšších věkových skupin.

Rozbor nálezů přinesl některé zajímavé výsledky. Pokud se týče nejčastěji zachycovaných patogenů, odpovídají výsledky

literárním údajům^(5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Nejvíce vyšetřovaných pacientů s multirezistentními kmeny bylo v nejnižší věkové skupině šedesátiletých. S postupujícím věkem počty pacientů i rezistentních kmenů klesaly, nejnižší byly ve skupině devadesátiletých. V této věkové skupině se poněkud změnila i druhová skladba patogenů. Zejména v moči se prudce zvýšily počty infekcí způsobených gramnegativními tyčkami, zejména proteovými kmeny. Tento jev úzce souvisí se stoupajícím výskytem onemocnění způsobujících stagnaci moči (močové kameny, nádorová onemocnění) a funkčními a anatómickými změnami močového traktu⁽¹²⁾. Podobně v hemokulturách stouply počty infekcí způsobených *Escherichia coli*. Nízká rezistence těchto kmenů ukazuje na to, že se jedná ve většině případů o endogenní infekci, kde zdrojem infekce je vlastní mikroflóra pacienta.

Vše nasvědčuje tomu, že soubor starších pacientů není homogenní a skládá se ze dvou značně odlišných skupin. První, podstatně početnější skupinu tvoří pacienti, kteří již v relativně nízkém věku trpí závažnými chorobami nebo prodělali vážný úraz. Tito pacienti podstupují náročné terapeutické výkony a jsou dlouhodobě hospitalizováni na odděleních intenzivní péče. Jsou vystaveni podstatně vyššímu riziku nozokomiálních infekcí způsobených zejména rezistentními bakteriálními patogeny. Jejich terapie je velmi náročná a nákladná. Terapii infekčních komplikací těchto pacientů není možné (s výjimkou naprosto základních pravidel) řídit obecnými schémata. Vždy je nutné vycházet z výsledků mikrobiologických vyšetření a znalostí konkrétní epidemiologické situace. Výskyt nozokomiálních infekcí, které jsou u těchto pacientů základním problémem, závisí na mnoha faktorech. Tím prvním je selekční tlak antibiotik v dané lokalitě, který způsobuje selekci rezistentních bakteriálních kmenů. Druhým faktorem jsou možnosti jejich šíření. Ty jsou dány celou řadou podmínek, z nichž nejdůležitější je nedostatečná úroveň hygienických pravidel. S postupujícím věkem se počet takovýchto pacientů přirozenou cestou snižuje. Druhou skupinu tvoří „dlouhověcí“ pacienti. V kritické sedmé, osmé dekádě svého věku se těší dobré fyzické kondici a povětšinou aktivnímu způsobu života. Jako pacienti jsou léčeni spíše praktickými lékaři. Vzhledem k tomu, že onemocní závažným způsobem až ve vysokém věku, nepodrobují se většinou náročným operativním zákrokům a bývají hospitalizováni více v léčebnách pro dlouhodobě nemocné. Nejsou vystaveni tak vysokému antibiotickému tlaku a infekčním komplikacím způsobeným rezistentními bakteriálními druhy. V případě vzniku infekční komplikace je tato většinou způsobena kmeny jejich vlastní bakteriální flóry nebo z prostředí komunity, ve které žijí. Velmi malý pokles rezistence *Escherichia coli* na aminopeniciliny a cotrimoxazol u této nejvyšší věkové kategorie neodporuje výše uvedené teorii a odpovídá již dříve publikované studii týkající se močových infekcí⁽¹³⁾. Je důsledkem častější aplikace těchto preparátů v terénní praxi a následnou selekci rezistentních kmenů na ampicilin a jeho deriváty. Překvapující je výskyt kvasinek, jejichž nálezy se snižovaly s postupujícím věkem. Příčina bude pravděpodobně v počtech těžce imunosuprimovaných pacientů (hematoonkologická onemocnění), pro které jsou infekce kvasinkami typické. Močové infekce u těchto pacientů tvoří dvě vyhraněné skupiny. První nekomplikované kolibacilární infekce jsou citlivé na základní močová antibiotika a chemoterapeutika. Komplikované a chronické

Graf 7. *E. coli* – rezistence na ATB (moč)



močové infekce jsou způsobeny především kmeny *Proteus sp.* a jsou spojeny se stagnací v močovém traktu. Terapie je problematická a roste počet rezistentních kmenů. S postupujícím věkem se počet komplikovaných uroinfekcí zvyšuje.

Závěr

Data o bakteriálních patogenech a jejich rezistencích na antibiotika byla získána v přesně definované oblasti z hlediska geografické lokalizace a věkové struktury pacientů. Vzhledem k vysokému počtu vyšetřených pacientů a získaných výsledků je možné některé výsledky zevšeobecnit.

Pro terapii infekčních komplikací je nutné odlišit komunitní infekce od nozokomiálních. Nozokomiální infekce jsou nejčastější u pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče. Většinou se jedná o pacienty v sedmém a osmém deceniu. Jako původci se uplatňují velmi často rezistentní nozokomiální kmeny bakterií. Jejich frekvence závisí na konkrétní epidemiologické situaci a mnoha dalších faktorech. Nelze proto stanovovat obecně platná pravidla. Racionální terapie musí vycházet z konkrétního zdravotního stavu pacienta a výsledků validních mikrobiologických vyšetření.

S postupujícím věkem se snižují počty zachycených patogenů a mění se jejich spektrum. Jako nejčastější patogeny se uplatňují gramnegativní tyčky, většinou endogenního původu

(*Escherichia coli*). Podstatným způsobem klesá rezistence zachycených patogenů na antibiotika a chemoterapeutika. Naprostou většinu těchto infekcí lze úspěšně léčit potencovanými aminopeniciliny. Pro gramnegativní infekce lze ještě využít cefalosporiny a chinolony. Výhodou těchto preparátů je jejich nízká toxicita. Možnost perorálního podávání je rovněž velmi výhodná pro terapii komunitních infekcí. Aminopeniciliny (ampicilin, amoxicilin) je možné indikovat pouze na základě výsledku citlivosti a u enterokokových infekcí. Kotrimoxazol stále zůstává účinným lékem, u některých pacientů může však dojít k selhání terapie z důvodu rezistence infekčního původce (20 % *Escherichia coli*, 70 % *Enterococcus sp.*).

Močové infekce jsou nejčastější komplikací pacientů starších osmdesáti let. Nekomplikované, většinou komunitní infekce nepředstavují terapeutický problém. Je nutné odlišit komplikované a chronické infekce způsobené kmeny rodů *Proteus*, *Klebsiella* a *Pseudomonas*. Zde se neobejdeme bez mikrobiologického vyšetření. Dále je nutné vzít v úvahu renální funkce, které jsou u těchto pacientů často sniženy z důvodů různých onemocnění. Terapie aminoglykosidy ve zdravotnických zařízeních je u těchto pacientů často riskantní (nefrotoxicita). Jako nejvhodnější se jeví fluorochinolony a potencované aminopeniciliny, které se koncentrují v moči, popřípadě dle citlivosti cefalosporiny vyšší generace nebo karbapenemy.

Literatura

1. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146–155.
2. Kolář M, Látal T, Čermák P. Klinicko-mikrobiologické podklady racionální antibiotické léčby. Trios s.r.o. Praha 2002: 110.
3. Kolář M. Zásady antibiotické politiky. *Interní medicína pro praxi* 1999; 3: 16–18.
4. Urbášková P. Rezistence bakterií k antibiotikům – vybrané metody. Trios Praha 1998.
5. Vincent JL, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639–644.
6. Jindrák V. Nozokomiální infekce a současná medicína. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2000; 6: 166–171.
7. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887–892.
8. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584–602.
9. Kolář M, Látal T, Čermák P. Frekvence gramnegativních patogenů u infekcí krevního řečiště a jejich rezistence k antibiotikům v České republice. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2002; 2: 61–67.
10. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Nosocomial urinary tract infections: secular trends, treatment and economics in a university hospital. *J Urology* 1983; 130: 102–106.
11. Gower PE. Urinary tract infections in men. *Brit Med J* 1989; 298: 1596–1596.
12. Bendall MJ. A review of urinary tract infections in the elderly. *J Antimicrob Chemother Suppl B* 1984; 13: 69–78.
13. Čermák P, Veselský Z. Infekce močového traktu – stále aktuální problém. *Časopis lékařů českých* 2000; 14: 426–431.

MUDr. Pavel Čermák, CSc.

Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice
Sokolská ul. 581, 500 05 Hradec Králové
cermakp@lfhk.cuni.cz