

**Univerzita Karlova v Praze
2. lékařská fakulta**

Autoreferát dizertační práce



**Klinické a epidemiologické charakteristiky
nejčastěji importovaných horečnatých nákaz
a možnosti prevence**

MUDr. Milan Trojánek

Praha (2016)

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Preventivní medicína

Předseda oborové rady: Doc. MUDr. Alexander Martin Čelko, CSc.

Školící pracoviště: Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce

Autor: MUDr. Milan Trojánek

Školitel: Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Konzultant: MUDr. et RNDr. František Stejskal, PhD.

Oponenti:

Prof. MUDr. Roman Chlábek, PhD.

Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne:vhod.
kde:

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu
2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Obsah

Souhrn v českém jazyce	3
Summary	4
1. Úvod	5
2. Cíle práce	6
3. Materiál a metodika	7
4. Výsledky	8
5. Diskuze	14
6. Závěr	27
7. Použitá literatura	29
8. Seznam publikací	33

Souhrn v českém jazyce

Cílem předkládané dizertační práce bylo popsat klinické a epidemiologické charakteristiky nejčastěji importovaných tropických horečnatých nákaz, které v našich podmínkách představují horečka dengue, chikungunya, malárie a břišní tyfus.

Retrospektivně-prospektivní studie zahrnovala celkem 292 pacientů s horečnatým stavem po návratu z tropů, kteří byli ošetřeni v letech 2006 až 2014 na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce.

Nejčastější nákazou byla horečka dengue (52,1 %), následovaná malárií (37,3 %), břišním tyfem či paratyfy (6,2 %) a horečkou chikungunya (4,4 %). Nejčastější destinací pacientů s horečkou dengue byla jihovýchodní a jižní Asie (88,2 %), zatímco nejvíce nemocných s malárií udávalo pobyt v subsaharské Africe (63,3 %).

Typické klinické a laboratorní nálezy u pacientů s horečkou dengue byly bolesti hlavy (72,4 %), vyrážka (71,7 %), bolesti svalů (67,6 %) či kloubů (62,1 %), leukocytopenie (26,5 %), trombocytopenie (22,4 %) a nízká hodnota CRP (57,1 %). Studie prokázala, že laboratorní nálezy u pacientů s horečkou dengue se významně odlišují v akutní a časně rekonvalescenční fázi nákazy. V případě malárie udávalo 62,7 % nakažených bolesti hlavy a mezi ostatní symptomy patřily dyspeptické obtíže (45,1 %), dehydratace (30,4 %) a tachykardie (28,4 %). Typické laboratorní nálezy zahrnovaly zvýšenou hodnotu CRP (71,4 %), trombocytopenii (52,4 %) a hyperbilirubinémii (12,4 %). Vzhledem k možnému komplikovanému průběhu horečky dengue a malárie byly v této studii u obou infekcí identifikovány nezávislé prediktory závažného průběhu. U pacientů s horečkou chikungunya v klinickém obraze dominovaly intenzivní stěhovavé bolesti kloubů chronického charakteru a dyspeptické obtíže u nemocných s břišním tyfem a paratyfy.

V diagnostice horečky dengue by měly být upřednostněny metody přímého průkazu a bylo prokázáno, že detekce NS1 antigenu (89,0 %) má vyšší senzitivitu v porovnání s RT-PCR (72,5 %). Naopak Widalova reakce není pro diagnostiku břišního tyfu a paratyfů vzhledem k její nízké senzitivě v akutní fázi nákazy vhodná.

Antimalarickou chemoprophylaxi, která chrání před závažným průběhem malárie, užívalo řádně pouze 5,8 % pacientů s tropickou malárií. Značný problém i z právního hlediska představuje nízká adherence k profylaxi u pacientů, kteří jsou do tropických oblastí vysíláni pracovně. Význam očkování proti břišnímu tyfu je omezený, neboť účinnost polysacharidové vakcíny není optimální a dostupná očkovací látka nechrání proti paratyfům.

Předkládaná dizertační práce hodnotí dosud nejucelenější soubor pacientů s tropickými horečnatými infekcemi importovanými do České republiky. Studie přispívá ke zlepšení diferenciální diagnostiky horečnatých stavů po návratu z tropů, stratifikaci průběhu onemocnění vyvolaných závažnými tropickými nákazami a zároveň hodnotí dostupné diagnostické a léčebné metody a preventivní opatření.

Summary

The objective of the presented thesis was to evaluate epidemiological and clinical characteristics of the most significant tropical febrile infections imported to the Czech Republic, which include dengue and chikungunya fever, malaria and enteric fever.

This retrospective-prospective study included a total of 292 patients with fever after a stay in the tropics who were treated at the Department of Infectious, Parasitic and Tropical Diseases of Hospital Na Bulovce in the years 2006-2014.

The most common illnesses were dengue fever (52.1%), followed by malaria (37.3%), enteric fever (6.2%) and chikungunya fever (4.4%). Dengue fever was imported in 88.2% cases from Southeast or South Asia and malaria in 63.3% from Sub-Saharan Africa.

Typical clinical and laboratory findings in dengue fever included headache (72.4%), rash (71.7%), muscle (67.6%) and joint pain (62.1%), leukocytopenia (26.5%), thrombocytopenia (22.4%), and low CRP (57.1%). Presented study confirmed that laboratory parameters differ in the acute and early convalescent phase of dengue fever. A total of 62.7% patients with malaria reported headache and other frequent symptoms were dyspepsia (45.1%), dehydration (30.4%) and tachycardia (28.4%). Laboratory findings included high CRP (71.4%), decreased platelet count (52.4%) and hyperbilirubinemia (12.4%). This study identified independent predictors of severe clinical course in patients with dengue fever and malaria. Dominant symptoms in patients infected with chikungunya virus were intensive migratory polyarticular joint pain and dyspeptic problems in case of enteric fever (88.9%).

Methods of direct detection should be preferred in the diagnostics of dengue fever and the detection of NS1 antigen (89.0%) proved to be superior to RT-PCR (72.5%) in terms of sensitivity. On the contrary, Widal reaction is unreliable in the diagnostics of enteric fever due to its low sensitivity in the acute phase.

Only 5.8% patients with tropical malaria used antimalarial chemoprophylaxis properly. Low adherence to antimalarial chemoprophylaxis in business travellers represents a significant issue. The benefit of vaccination against enteric fever is limited due to its suboptimal effectiveness. In addition Vi vaccine does not confer protection against paratyphoid fever.

Submitted thesis analyzed the most comprehensive group of patients with tropical febrile infections imported to the Czech Republic. The study contributes to the improvement of differential diagnostics in patients with fever after stay in the tropics, stratification of clinical course in patients with severe tropical infections and evaluates available diagnostic methods, treatment and preventive measures.

1. Úvod

Infekční onemocnění významně ovlivnila vývoj celé lidské společnosti. Rovněž v současném moderním a dynamicky se měnícím světě se setkáváme s nově identifikovanými či dříve popsányými infekčními agens, která vyvolávají epidemie významné svým zdravotním či ekonomickým dopadem. K šíření celé řady infekčních onemocnění přispívá cestovní ruch, intenzivní letecká doprava, mezinárodní obchod se zbožím či zvířaty, změny přírodního prostředí a v neposlední řadě i klimatické změny (Morens D.M., Fauci A.S., 2013).

V posledních desetiletích byl zaznamenán významný celosvětový nárůst počtu cestovatelů, přičemž data Světové organizace cestovního ruchu (UNWTO) uvádí, že počet osob, které v roce 2014 překročily hranice mateřské země, již přesáhl 1,1 miliard. Předpokládá se, že toto číslo bude každoročně narůstat o 3 až 4 % až v roce 2030 dosáhne 1,8 miliardy. Z výše uvedeného počtu přibližně 80 milionů představují osoby, které cestují z vyspělých do rozvojových zemí nacházejících se v epidemiologicky či klimaticky rizikových oblastech světa (World Travel Organization, 2016).

S nárůstem počtu cest do tropických oblastí souvisí i zvyšující se incidence importovaných infekčních onemocnění. Riziko infekce je závislé na celé řadě faktorů včetně místa a délky pobytu, způsobu ubytování a stravování nebo preventivních opatřeních (Steffen R. et al., 2003). Jednu z nejčastějších příčin zdravotních obtíží u osob po návratu z epidemiologicky rizikových destinací představují horečnaté stavy. Diferenciální diagnostika febrilních stavů po návratu z tropů zahrnuje endemicky se vyskytující infekce, běžné kosmopolitní nákazy i neinfekční onemocnění. Mezi nejčastěji importované tropické horečnaté nákazy do vyspělých zemí patří malárie, horečka dengue, chikungunya, břišní tyfus a paratyfy, rickettsiízy a akutní schistosomóza (Boggild A.K. et al., 2014; Schlagenhauf P. et al., 2015). Značná část importovaných horečnatých infekcí probíhá nekomplikovaně a mnohdy samoúzdravně, avšak některé mohou vést k rozvoji závažných až život ohrožujících komplikací. U některých nákaz existuje riziko dalšího šíření v populaci (D'Acromont V. et al., 2003; Wilson M.E., Freedman D.O., 2007).

Rovněž v České republice byl zaznamenán nárůst počtu případů importovaných nákaz. V systému surveillance infekčních nemocí v ČR (EPIDAT) bylo v letech 2006 až 2014 hlášeno celkem 220 případů horečky dengue, 198 případů malárie a 56 případů břišního tyfu a paratyfů (Státní zdravotní ústav, 2016). Vzhledem k četnosti výše uvedených infekčních onemocnění a jejich významu v klinické praxi je předkládána dizertační práce zaměřena na podrobnou charakterizaci případů horečky dengue a chikungunya, malárie, břišního tyfu a paratyfů diagnostikovaných na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce.

2. Cíle práce

Cílem předkládané disertační práce je popsat klinické a epidemiologické charakteristiky nejčastěji importovaných tropických horečnatých nákaz, které v našich podmínkách představují horečka dengue, chikungunya, malárie a břišní tyfus.

Mezi další cíle studie patří srovnání výskytu nejčastějších příznaků a laboratorních nálezů u výše uvedených infekcí, což usnadní diferenciální diagnostiku importovaných horečnatých stavů v klinické praxi a tím i včasnou léčbu a účinná epidemiologická opatření.

Vzhledem k riziku rozvoje závažných forem onemocnění u vybraných tropických nákaz, zejména malárie a horečky dengue, studie identifikuje příznaky a laboratorní parametry, které by umožnily v klinické praxi stratifikovat pacienty s rizikem komplikovaného průběhu infekce.

Studie dále srovnává dostupné a nově zavedené diagnostické metody (dengue, břišní tyfus), které umožní časnou diagnostiku onemocnění. Získaná data mohou pomoci ve správné interpretaci výsledků klinických a laboratorních vyšetření u nově se šířících tropických nákaz.

Významnou součástí disertační práce představuje analýza epidemiologických charakteristik nejčastěji importovaných infekcí v podmínkách České republiky a zhodnocení adherence cestovatelů k dostupným preventivním opatřením, zejména očkování a antimalarické chemoprophylaxi.

3. Materiál a metody

Do retrospektivně-prospektivní studie bylo zařazeno celkem 292 pacientů s horečnatým stavem po návratu z tropů, kteří byli ošetřeni v letech 2006 až 2014 na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce (KIPTN NNB) a u kterých byla laboratorně potvrzena horečka dengue, chikungunya, malárie nebo břišní tyfus. Pacienti, kteří byli ambulantně vyšetřeni nebo hospitalizováni od 1. ledna 2012 do 31. prosince 2014, byli do studie zařazeni prospektivně.

Laboratorně potvrzený případ horečky dengue byl definován průkazem sérokonverze IgM a IgG protilátek detekovaných metodou ELISA, průkazem virové RNA (RT-PCR) či záchytem NS1 antigenu v séru (ELISA). Nákaza virem chikungunya byla diagnostikována sérologicky (ELISA, KFR), průkazem virové RNA metodou PCR nebo typických virionů v séru a moči elektronovou mikroskopií. Diagnostika malárie byla založena na mikroskopickém průkazu malarických plazmódií v nátěru z periferní krve. Součástí vyšetření bylo určení druhu plazmódia a stanovení parazitémie. Do studie byli dále zařazeni pacienti s kultivačním záchytem *S. Typhi* nebo *Paratyphi* v hemokultuře či ve stolici. Doplňkovou metodou byl průkaz protilátek Widalovou reakcí.

U všech pacientů byly ze zdravotnické dokumentace dohledány dostupné demografické, anamnestické, klinické a laboratorní údaje. Anamnestická data zahrnovala věk, pohlaví, dobu, místo a účel pobytu, expozici rizikovým faktorům a údaje o adhezenci k dostupným preventivním opatřením, tj. užívání antimalarické profylaxe a očkování proti břišnímu tyfu. Z klinických dat byla sledována symptomatologie, fyzikální nález, terapie a případné komplikace onemocnění. Ve studii byly dále hodnoceny laboratorní hodnoty, které zahrnovaly parametry krevního obrazu a koagulace, CRP, minerály, ukazatele funkce či poškození ledvin a jater. Výše uvedená hematologická a biochemická vyšetření byla provedena při ambulantním vyšetření či do 48 hodin od přijetí k hospitalizaci. V případě, že zdravotní stav nemocného vyžadoval opakované sledování vybraných parametrů, byly ve studii hodnoceny výsledky prvního vyšetření.

Získaná data byla hodnocena pomocí standardních statistických postupů. Spojité proměnné jsou ve studii prezentovány jako medián s mezikvartilovým rozpětím (IQR). Pro srovnání spojitých proměnných mezi jednotlivými skupinami byl použit Mannův-Whitneyův test a v případě srovnání více než dvou skupin bylo využito Kruskalova-Wallisova testu. Kategoriální proměnné jsou vyjádřeny v absolutních počtech a procentech a k jejich srovnání byl využit Fisherův exaktní test či chí-kvadrát test. Pro srovnání senzitivity detekce NS1 antigenu a RT-PCR u pacientů s horečkou dengue byl užit McNemarův test. K určení nezávislých prediktorů nutnosti hospitalizace u pacientů s akutní horečkou dengue a rizika rozvoje maligní malárie byla provedena multivariátní logistická regresní analýza. Všechny statistické testy byly prováděny na hladině významnosti 0,05. Data byla analyzována softwarem GraphPad PRISM 6 for Mac (GraphPad Software, USA) a Stata 9.2 (Stata Corp LP, USA).

4. Výsledky

4.1 Charakteristika studovaného souboru

V letech 2006 až 2014 bylo na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce diagnostikováno 152 případů horečky dengue (52,1 %), 13 případů horečky chikungunya (4,4 %), u 109 pacientů (37,3 %) byla prokázána malárie a u 18 nemocných břišní tyfus (6,2 %). Z celkového počtu 292 pacientů bylo 152 (52,1 %) sledováno v prospektivní větvi studie (2012-2014) a u 140 nemocných (47,9 %) byla klinická a laboratorní data získána retrospektivně (2006-2011). Z celkem 1972 pacientů s rizikovou cestovatelskou anamnézou ošetřených v průběhu prospektivního sledování tvořily případy horečky dengue 5,1 % (100 pacientů), malárie 2,2 % (44), břišního tyfu a horečky chikungunya shodně 0,2 % (4). Počet mužů v souboru byl 196 (67,1 %) a poměr mužů a žen byl 2,04:1. Věkový medián nemocných zařazených do studie byl 34 let (IQR 29-42), z toho mužů 35 let (IQR 30-45) a žen 30 let (IQR 26-39), $p < 0,001$.

Celkem 188 (64,4 %) nemocných v tropech pobývalo jako turisté. Pracovní pobyt jako důvod cesty udalo 71 (24,3 %) osob, 16 (5,5 %) pacientů navštívilo své známé či příbuzné a v 17 (5,9 %) případech byla některá z importovaných nákaz diagnostikována u migrantů nebo cizinců pocházejících z endemické oblastí. Medián délky pobytu v endemické oblasti byl 22 dnů (IQR 15-41), z toho 21 dnů (IQR 14-28) u turistických pobytů, 35 dnů (IQR 14-80) u pracovních pobytů a 30 dnů (IQR 21-61) u osob, které navštívily své příbuzné ($p < 0,001$).

Pacienti, kteří cestovali jako turisté, pobývali nejčastěji v jihovýchodní Asii a Oceánii (106 osob; 56,4 %), jižní Asii (27; 14,4 %) a subsaharské Africe (25; 13,3 %). Cílové destinace pacientů, kteří cestovali z pracovních důvodů, se nacházely převážně v jižní Asii (34 případů; 47,9 %) a subsaharské Africe (30; 42,3 %). Osoby, které cestovaly, aby navštívily své příbuzné, nejčastěji pobývaly v subsaharské Africe (9 případů; 56,3 %), jihovýchodní Asii (5; 31,3 %) a v jižní Asii (2; 12,5 %). Migranti nejčastěji pocházeli ze subsaharské Afriky (8 osob; 47,1 %), Číny (5; 29,4 %) a jižní Asie (4; 23,5 %).

4.2 Horečka dengue

Ve sledovaném období bylo diagnostikováno celkem 152 případů horečky dengue. Medián věku pacientů s horečkou dengue byl 34 let (IQR 29-40), z toho 35 let (31-41) u mužů a 30 let (27-39) u žen, $p = 0,002$. Poměr mužů a žen v souboru byl 1,53:1.

Nejvíce případů onemocnění bylo importováno z jihovýchodní (86 pacientů; 56,6 %) nebo jižní Asie (48; 31,6 %). Medián doby pobytu v zahraničí byl 21 dnů (IQR 14-30). Celkem 113 (74,3 %) nemocných pobývalo v tropech jako turisté, 34 pacientů (22,4 %) pracovní a v 5 případech (3,3 %) byla důvodem cesty návštěva rodiny nebo příbuzných.

Všichni nemocní udávali horečku a délka trvání febrilního stavu byla 5 dnů (IQR 4-6). Mezi nejčastější příznaky patřily bolesti hlavy (105 pacientů; 72,4 %), vyrážka či jiné kožní projevy (104; 71,7 %), bolesti svalů (98; 67,6 %) a kloubů (90; 62,1 %), svědění kůže (64; 44,1 %) a dyspeptické obtíže (63; 43,3 %). Leukocytopenie (definována jako počet leukocytů pod $3,0 \times 10^9/l$) byla zaznamenána u 39 ze 147 (26,5 %) nemocných a výraznější trombocytopenie (počet trombocytů pod $100 \times 10^9/l$) u 33 (22,4 %) pacientů. Sérová aktivita AST vyšší než 2 $\mu\text{kat/l}$ byla prokázána u 28 (19,0 %) a více než 10 $\mu\text{kat/l}$ u 3 (2,0 %) pacientů. Pacienti v akutní horečnaté fázi onemocnění (≤ 4 dny od začátku příznaků) měli signifikantně nižší celkový počet leukocytů, absolutní počet lymfocytů a draslíku, avšak sérové hodnoty CRP a kreatininu byly vyšší. Naopak u pacientů v časně rekonvalescenci (5-10 dnů od začátku příznaků) byly prokázány nižší hodnoty trombocytů a vyšší sérová aktivita AST, ALT a GGT než v počáteční febrilní fázi infekce.

Diagnóza onemocnění byla ve 38 případech (25,0 %) stanovena pouze na základě sérologického vyšetření. Avšak většina případů horečky dengue byla diagnostikována kombinací metod přímé detekce viru (NS1 antigen a RT-PCR) a sérologie. NS1 antigen byl zachycen u 108 ze 130 vyšetřených (83,1 %) a virová RNA byla prokázána metodou RT-PCR u 65 z 93 nemocných (69,9 %), $p=0,023$. Z celkového počtu 91 vzorků akutních sér, u kterých byla provedena zároveň detekce virové RNA metodou RT-PCR a NS1 antigenu, byla v 62 případech (68,1 %) prokázána virová RNA i NS1 antigen, v 19 (20,9 %) pouze NS1 antigen, ve 4 (4,4 %) pouze virová RNA a v 6 (6,6 %) případech byla obě vyšetření negativní ($p=0,004$).

Celkem 55 pacientů (36,2 %) vyžadovalo hospitalizaci a 97 (63,8 %) bylo léčeno ambulantně. Medián délky hospitalizace byl 5 dnů (IQR 4-8). Hospitalizaci častěji vyžadovali pacienti, kteří udávali zvracení a při vyšetření jevíli klinické známky dehydratace. Z laboratorních parametrů byl u hospitalizovaných pacientů v krevním obraze prokázán nižší počet leukocytů, lymfocytů, trombocytů, hemoglobinu a hematokritu. Z biochemických parametrů měli hospitalizovaní signifikantně nižší hodnoty natriémie a kalémie, zároveň vyšší hodnoty sérového kreatininu a aktivity aminotransferáz. U hospitalizovaných pacientů byly dále prokázány prodloužené hodnoty koagulačních časů. Klinický průběh onemocnění byl převážně nekomplikovaný.

4.3 Horečka chikungunya

V letech 2006 až 2014 bylo v Nemocnici Na Bulovce diagnostikováno celkem 13 případů horečky chikungunya. Věkový medián souboru byl 40 let (IQR 33-49) a poměr mužů a žen 0,44:1. Nákaza byla v roce 2006 importována z ostrova Mauritius, v letech 2009 až 2014 z jižní a jihovýchodní Asie a v roce 2014 byla infekce diagnostikována u tří osob navracějících se z Latinské Ameriky. Medián doby pobytu v oblasti výskytu nákazy byl 15 dnů (IQR 12-27) a ve všech případech se jednalo o turistický pobyt.

Všichni pacienti byli febrilní a medián délky horečky byl 4 dny (IQR 3-6). Nejčastějším příznakem, mimo horečky, byly artralgie, které udávali všichni nemocní, z čehož protrahovaný charakter obtíží a otoky kloubů popisovalo 9 pacientů (69,2 %). Mezi další příznaky patřil výsev makulopapulózního exantému (11 nemocných; 84,6 %) a bolesti svalů (6; 46,2%).

Diagnóza byla stanovena vzestupem titru protilátek komplement-fixační reakci při vyšetření párových vzorků séra v 5 případech (38,5 %). U 8 pacientů (61,5 %) byla nákaza prokázána stanovením specifických protilátek v párových vzorcích metodou ELISA, z toho IgM protilátky byly v akutním vzorku prokázány u 4 z 8 (50,0 %) pacientů a IgG u 2 z 8 (25,0 %). Virová RNA byla prokázána pomocí RT-PCR ve všech 3 vyšetřených vzorcích (100,0 %). V jednom případě byla diagnóza onemocnění stanovena pomocí elektronové mikroskopie a průkazem typických alfavirů v séru a moči.

Z celkového počtu 13 pacientů bylo 6 hospitalizováno (46,2 %) a 7 (53,8 %) ošetřeno ambulantně. Medián délky hospitalizace byl 4 dny (IQR 3-6) a mimo protrahovaných artralgií nedošlo v průběhu onemocnění k rozvoji jiných komplikací.

4.4 Malárie

Ve sledovaném období byla malárie diagnostikována u 109 pacientů. Poměr mužů a žen v souboru byl 4,74:1 a medián věku 34 let (IQR 29-48). Nákaza byla v 64 případech vyvolána *Plasmodium falciparum* (58,7 %), *Pl. vivax* u 33 nemocných (30,3 %), *Pl. ovale* a *Pl. malariae* shodně u 3 pacientů (2,8 %). Smíšená infekce byla prokázána u 6 zaražených (5,5 %), z toho *Pl. falciparum/Pl. ovale* ve 4 případech (3,7 %), *Pl. falciparum/Pl. vivax* a *Pl. ovale/Pl. malariae* shodně v 1 případě (0,9 %). Maligní malárii prodělal 16 (14,7 %) pacientů, z toho u 1 z nich se jednalo o koinfekci *Pl. falciparum/Pl. ovale*.

Infekce byla v 69 případech (63,3 %) importována ze subsaharské Afriky, u 24 pacientů (22,0 %) z jihovýchodní Asie nebo Oceánie a v 16 případech (14,7 %) z jiné oblasti. Nákaza *Pl. falciparum* byla importována převážně ze subsaharské Afriky, zatímco ostatními druhy se pacienti nejčastěji nakazili v jihovýchodní Asii či Oceánii. Medián doby pobytu v tropech byl 27 dnů (IQR 18-110).

Turistický pobyt udávalo 53 pacientů (48,6 %), pracovní pobyt 35 nemocných (32,1 %), v 9 případech (8,3 %) byla nákaza diagnostikována u osob, které navštívily své příbuzné, a ve 12 případech (11,0 %) u cizinců pocházejících z endemické oblasti. Pacienti, kteří tropické oblasti navštívili jako turisté, pobývali ve 23 (43,4 %) případech v subsaharské Africe, ve 22 (41,5 %) v jihovýchodní Asii, ve 3 (5,7 %) případech shodně v Jižní a Střední Americe a ve 2 (3,8 %) v jižní Asii. U pacientů, kteří cestovali z pracovních důvodů, byla infekce nejčastěji importována ze subsaharské Afriky (29 nemocných; 82,9 %), u 2 nakažených shodně (5,7 %) z jižní a jihovýchodní Asie a u 1 pacienta (2,9 %) ze Střední Ameriky. Zbylý případ představovala letištní malárie získaná v Portugalsku.

Nejčastější příznaky a fyzikální nálezy byly bolesti hlavy (64 pacientů; 62,7 %), dyspeptické obtíže (46; 45,1 %), bolesti kloubů (37; 36,3 %) a svalů (31; 30,4 %), klinické známky dehydratace (31; 30,4 %) a tachykardie (29; 28,4 %). Pacienti s tropickou malárií častěji udávali dyspeptické obtíže, celkovou slabost až zchvácenost a při klinickém vyšetření byla častější tachypnoe, tachykardie a známky dehydratace. U pacientů s tropickou malárií komplikovaného průběhu při srovnání s nekomplikovaným průběhem byla z výše uvedených parametrů signifikantně častější pouze tachykardie ($p=0,031$). Typické laboratorní nálezy zahrnovaly elevaci CRP (75 nemocných; 71,4 %), trombocytopenii (55; 52,4 %), obvyklou hodnotu leukocytů (76; 72,4 %) a hyperbilirubinémii (13; 12,4 %). Pacienti s malárií vyvolanou *Pl. falciparum*, kteří splnili kritéria maligní malárie, měli častěji nižší iniciální absolutní hodnoty lymfocytů, monocytů, vyšší hodnotu CRP, bilirubinu, AST a prodloužené APTT. Multivariátní analýza jako nezávislé prediktory maligní malárie identifikovala absolutní počet lymfocytů a CRP.

Hospitalizováno bylo celkem 52 (98,1%) pacientů s tropickou malárií nekomplikovaného průběhu, 16 pacientů (100,0 %) s maligní malárií a 31 pacientů (77,5 %) s jinou malárií. Medián délky hospitalizace v případě nekomplikované tropické malárie byl 5 dnů (IQR 4-7), u pacientů s maligní malárií 11 (IQR 7-17) a 5 (IQR 3-5) u pacientů s jiným druhem malárie ($p<0,001$). Nejčastěji užívané přípravky v iniciální léčbě onemocnění byly: meflochin (52; 48,6 %), atovachon/proguanil (29; 27,1 %) a v případě terciány či kvartány chlorochin (18; 16,8 %). Změnu antimalarika vyžadovalo celkem 10 pacientů (9,3 %), nejčastěji nemocní s maligní malárií.

Celkem 14 (87,5 %) pacientů s maligní malárií vyžadovalo intenzivní péči. Medián doby hospitalizace na JIP byl 8 dnů (IQR 5-12). Z celkového počtu 16 pacientů s maligní malárií došlo u 4 (25,0 %) pacientů k rozvoji ALI/ARDS, z toho 2 (12,5 %) vyžadovali umělou plicní ventilaci. U 3 (18,8 %) pacientů bylo nezbytné v důsledku akutního renálního selhání zahájit náhradu renálních funkcí pomocí dialýzy. K rozvoji šokového stavu s nutností aplikace vazoaktivních aminů došlo u 4 (25,0 %) pacientů. Kvantitativní porucha vědomí byla popsána v průběhu hospitalizace u 5 (31,3 %) pacientů. Relaps onemocnění byl zaznamenán u 8 pacientů (24,2 %) nakažených *Pl. vivax*, 6 z nich bylo předtím zajištěno antirelapsovou léčbou primachinem. K rekrudescenci došlo u 1 (1,4 %) pacienta s tropickou malárií.

Antimalarickou profylaxi užívalo řádně 17 pacientů (15,9 %), z toho u žádného nedošlo k rozvoji závažné formy nákazy a 13 z nich (76,5 %) onemocnělo terciánou či kvartánou. Nejčastěji užívaným antimalarikem v této skupině pacientů byl meflochin (10 pacientů; 58,8 %) a atovachon/proguanil (5 pacientů; 29,4 %). Celkem 15 pacientů chemoprofylaxi zahájilo, avšak užívání následně přerušilo či antimalarika užívalo nepravidelně. Rovněž v této skupině byl nejčastěji užívaným přípravkem meflochin (8 nemocných; 53,3 %). Nevhodná profylaxe (chlorochin a chlorochin/proguanil) byla zaznamenána celkem u 2 (1,9 %) pacientů, z toho v obou případech došlo k rozvoji tropické malárie. Většina pacientů (73; 68,2 %) však antimalarickou chemoprofylaxi neužívala vůbec. Z celkem 51 pacientů s dostupnými anamnestickými údaji, kteří cestovali jako turisté, antimalarickou chemoprofylaxi užívalo řádně pouze 16 nemocných (31,4 %).

Antimalarika neužívalo 26 osob (51,0 %), u 8 (15,7 %) nebyla dostatečná adherence a v 1 případě (1,9 %) byla předepsána nevhodná profylaxe. V případě pacientů, kteří cestovali z pracovních důvodů, antimalarika řádně užíval pouze jeden pacient (2,9 %), u 6 (17,1 %) osob byla nedostatečná adherence a v 1 (2,9 %) případě byl doporučen nevhodný přípravek. Celkem 27 (77,1 %) osob neužívalo antimalarika vůbec. Z osob, které cestovaly, aby navštívily své rodiny a příbuzné, neužíval antimalarika nikdo (9; 100,0 %).

4.5 Břišní tyfus a paratyfy

Ve studijním období byla nákaza břišním tyfem či paratyfem diagnostikována u 18 osob. Věkový medián v souboru byl 29 let (IQR 24-38) a poměr mužů a žen 1,25:1. V 11 (61,1 %) případech byla jako původce nákazy určena *Salmonella* Typhi, v 6 (33,3 %) případech *S. Paratyphi* A a v 1 (5,6 %) případě *S. Paratyphi* B.

Břišní tyfus a paratyfy byly nejčastěji importovány z jižní Asie (8 pacientů; 44,4 %). V 9 případech (50,0 %) pobývali nemocní v rizikových oblastech jako turisté, ve 2 (11,1 %) pracovně a 2 pacienti (11,1 %) uvedli jako důvod pobytu návštěvu příbuzných. Nákaza byla v 5 (27,8 %) případech diagnostikována u uprchlíků z Číny. Délka pobytu v endemické oblasti byla 31 dnů (IQR 21-57).

Všichni pacienti byli febrilní, délka trvání horečky byla 14 dnů (IQR 9-18). Většina pacientů si stěžovala na průjem (16; 88,9 %). Nemocní dále udávali bolesti hlavy (9; 50,0 %), respirační příznaky (8; 44,4 %), bolesti břicha a svalů (6; 33,3 %). Mezi časté nálezy při klinickém vyšetření patřila hepato- či splenomegalie a známky dehydratace. V laboratorních vyšetřeních byl u většiny nemocných popsán normální počet leukocytů (14; 82,4 %) a zvýšená hodnota CRP (14; 82,4 %).

Infekce byla ve všech případech prokázána kulturačním vyšetřením. U 12 (66,7 %) pacientů byl kmen izolován pouze z hemokultury, u 2 (11,1 %) nakažených z hemokultury a zároveň ze stolice a u 4 (22,2 %) infikovaných pouze ze stolice. U všech pacientů byla provedena Widalova reakce, avšak v akutním vzorku séra byly specifické protilátky prokázány pouze u 13 pacientů (72,2 %).

Léčba byla v 9 případech zahájena fluorochinolonovým antibiotikem, nejčastěji ciprofloxacinem, a zároveň u 5 nemocných byla antibiotická terapie na fluorochinolon změněna krátce po stanovení diagnózy. Nicméně u 7 pacientů ze 14 (50,0 %) léčených ciprofloxacinem došlo ke klinickému selhání této terapie. U 9 z 18 (50,0 %) kmenů byla retrospektivně vyšetřena citlivost na antibiotika v NRL pro antibiotika (SZÚ). Celkem u 6 (66,7 %) z nich byla prokázána snížená citlivost k ciprofloxacinu. Jeden z izolovaných kmenů importovaný z Angoly splnil kritéria multirezistence.

Celkem 17 z 18 pacientů bylo hospitalizováno. Medián délky hospitalizace byl 28 dnů (IQR 20-34). U 5 (27,8 %) pacientů došlo k rozvoji pneumonie. U ostatních pacientů byl klinický průběh onemocnění nekomplikován.

Celkem 5 (38,5 %) pacientů ze 13 cestovatelů bylo proti břišnímu tyfu očkováno, z toho 4 pacienti byli očkováni před méně jak 2 lety a ve všech případech došlo k rozvoji paratyfu A. Jeden pacient byl očkován s delším časovým odstupem a nakazil se břišním tyfem.

4.6 Srovnání klinických a laboratorních nálezů u jednotlivých diagnóz

Rozvoj příznaků během pobytu udávalo 49,7 % a 61,5 % pacientů s horečkou dengue a chikungunya, zatímco v případě malárie pouze 12,1 %. Nejčastější příznaky arbovirových infekcí, tj. horečky dengue a chikungunya, představovaly kožní projevy, bolesti kloubů a svalů. U pacientů infikovaných virem dengue byly častější bolesti hlavy, zatímco nakažení virem chikungunya spíše udávali bolesti kloubů. Pacienti s malárií ve srovnání s jinými diagnózami častěji trpěli bolestmi hlavy a při klinickém vyšetření byla u 28,4 % popsána tachykardie a u 30,4 % klinické známky dehydratace. U nemocných s břišním tyfem a paratyfy v klinickém obraze dominovaly dyspeptické obtíže, avšak časté byly i respirační příznaky. Z fyzikálních nálezů byla frekventní hepato- či splenomegalie a známky dehydratace.

Při porovnání výskytu jednotlivých příznaků a klinických nálezů u pacientů s nejčastějšími diagnózami, tj. horečkou dengue a malárií, byly v případě horečky dengue častější kožní projevy, bolesti svalů a kloubů, zatímco u malárie zvracení, respirační obtíže, tachykardie, dehydratace a hepatomegalie.

U pacientů nakažených viry dengue či chikungunya byla ve srovnání s ostatními diagnózami častěji prokázána leukocytopenie a normální hodnota CRP. U osob s malárií byla prokázána významná trombocytopenie a vyšší hodnota absolutního počtu neutrofilů oproti virovým infekcím. Z biochemických parametrů byla dále zachycena elevace CRP, bilirubinu, renálních parametrů a častější průkaz proteinu, urobilinogenu a bilirubinu v moči. U pacientů s břišním tyfem byla rovněž vyšší hodnota CRP a absolutního počtu neutrofilů.

U nemocných s horečkou dengue byla ve srovnání s malárií častější leukocytopenie, fyziologická hodnota hemoglobinu, zvýšení sérové aktivity AST nad 2 μ kat/l, zatímco u malárie byla častější trombocytopenie, elevace CRP a hyperbilirubinémie.

5. Diskuze

Dizertační práce analyzovala klinické a epidemiologické charakteristiky nejčastěji importovaných tropických horečnatých infekcí, které byly diagnostikovány u pacientů Kliniky infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce. Přínosem dizertační práce pro klinickou praxi je srovnání příznaků a laboratorních nálezů u jednotlivých nálezů, což usnadní diferenciatně diagnostickou rozvahu u nemocných s horečnatým stavem po návratu z tropů. Identifikace prediktorů závažného průběhu u horečky dengue a malárie umožní předvídat komplikace těchto infekcí a včas jim předcházet. Studie v neposlední řadě hodnotila adhezenci cestovatelů k vybraným metodám prevence. Nárůst počtu případů sledovaných tropických infekcí v prospektivní fázi studie svědčí o narůstajícím významu této problematiky v současné medicínské praxi.

Počty diagnostikovaných případů vybraných horečnatých tropických nálezů v České republice uvádí celonárodní systém hlášení infekčních nemocí EPIDAT. V letech 2006 až 2014 bylo v ČR hlášeno celkem 220 případů horečky dengue a 198 případů malárie (Státní zdravotní ústav, 2016). V dizertační práci byly k podrobnému zhodnocení vybrány případy horečky dengue, chikungunya, malárie a břišního tyfu, které podle výsledků mezinárodních studií představují nejčastěji importované horečnaté tropické nákazy. Výše uvedené endemicky se vyskytující infekce tvořily 7,7 % z celkového počtu 1972 ambulantně ošetřených či hospitalizovaných pacientů s rizikovou cestovatelskou anamnézou v průběhu prospektivního sledování (2012-2014) na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce.

V předkládané studii byla nejčastěji diagnostikována horečka dengue (152 pacientů; 52,1 %). Nárůst počtu případů této infekce, který byl ve studii popsán, může být částečně zapříčiněn arteficiálně zavedením vhodnějších přímých metod detekce viru (NS1 antigen, RT-PCR), avšak vliv na vzestupu incidence má i proběhlá epidemie nákazy u českých pracovníků na Maledivách, nárůst počtu výjezdů do rizikových destinací a zhoršující se epidemiologická situace v postižených oblastech. Na rozdíl od rozsáhlých mezinárodních studií bylo v našem souboru v porovnání s horečkou dengue diagnostikováno méně případů malárie (109; 37,3 %) (Bottieau E. et al., 2006; Harvey K. et al., 2013; Leder K. et al., 2013; Schlagenhauf P. et al., 2015), což lze vysvětlit odlišným zastoupením jednotlivých typů cestovatelů a navštívených destinací, neboť významné riziko pro nákazu malárií představuje zejména pobyt v subsaharské Africe a návštěva známých či příbuzných jako důvod výjezdu (Leder K. et al., 2004; Smith A.D. et al., 2008; Pavli A., Maltezou H.C., 2010).

U všech diagnóz, které byly v předkládané studii sledovány, s výjimkou horečky chikungunya, bylo zastoupení mužů vyšší než žen. Významný rozdíl byl pozorován zejména u malárie, neboť poměr mužů a žen činil 4,74:1, což je ve shodě s publikovanými údaji (Stienlauf S. et al., 2005). Ve studii sítě GeoSentinel bylo prokázáno, že muži častěji onemocní závažnější horečnatou infekcí, včetně nálezů přenášených komáry jako např. malárií, horečkou dengue či jinými arbovirózami, což autoři vysvětlují tím, že ženy spíše vyhledávají předvýjezdové poradenství, vyhýbají se rizikovým aktivitám a dodržují

doporučená preventivní opatření (Schlagenhauf P. et al., 2010). Na rozdíl od ostatních diagnóz bylo v případě horečky chikungunya opakovaně popsáno vyšší zastoupení žen, které však dosud není zcela jednoznačně objasněno (Paquet C. et al., 2006; Lakshmi V. et al., 2008; Gibney K.B. et al. 2011).

Z uváděných dat je zřejmé, že k nákaze viry dengue a chikungunya došlo nejčastěji během turistického pobytu (76,4 %), což souvisí s tím, že postižené oblasti patří mezi oblíbené turistické destinace. V případě malárie a břišního tyfu byl turistický pobyt udáván pouze přibližně u poloviny nemocných. Z pohledu preventivní medicíny představuje významný poznatek, že zhruba jedna třetina pacientů s malárií pobývala v tropech pracovně, na což upozorňují i jiné evropské studie (Weber R. et al., 2003; Unger H.W. et al., 2011; Pinsent A. et al., 2014). Avšak rovněž v případě horečky dengue bylo 22,4 % případů této nákazy prokázáno u osob po návratu z pracovního pobytu, což je podstatně více než uvádí obdobné studie (Schwartz E. et al., 2008; Tavakolipoor P. et al., 2016). Většinu představovali pacienti, kteří se nakazili horečkou dengue během epidemického výskytu na atolu Fushivelavaru na Maledivách v letech 2012 a 2013 (Trojáněk M. et al., 2013). Na rozdíl od výše uvedených arboviróz bylo v případě malárie a břišního tyfu zaznamenáno více případů onemocnění u migrantů a osob navštěvujících své známé a příbuzné.

Ze srovnání délky pobytu u jednotlivých diagnóz vyplývá, že nemocní, u kterých byla diagnostikována malárie či břišní tyfus, pobývali v tropech podstatně delší dobu než pacienti s horečkou dengue nebo chikungunya, což potvrzují i dříve publikované studie (Schwartz E. et al., 2008). Výše uvedená zjištění u českých cestovatelů mají význam pro cestovní poradenství, neboť u malárie i břišního tyfu lze využít specifických preventivních opatření.

5.1 Horečka dengue

Ve studijním období bylo na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce diagnostikováno 152 případů horečky dengue, což představuje 69,1 % všech akutních případů hlášených ve sledovaném období v ČR (Státní zdravotní ústav, 2016). Výše uvedená infekce představuje nejčastěji importovanou tropickou horečnatou nákazu u českých cestovatelů.

Nákaza byla dominantně importována z jihovýchodní a jižní Asie. Z celkového počtu 152 pacientů pobývalo pouze 18 (11,8 %) v jiných oblastech, nejčastěji v Latinské Americe. Ze subsaharské Afriky byly importovány 2 případy infekce. Obdobné rozložení uvádí i souhrnná data získaná z klinických pracovišť mezinárodní sítě GeoSentinel (Schwartz E. et al., 2008). Nověji publikované studie však upozorňují na nárůst počtu importovaných případů ze subsaharské Afriky (Tavakolipoor P. et al., 2016).

Nejčastějším příznakem horečky dengue byl febrilní stav (u všech nemocných), přičemž medián délky trvání horečky byl 5 dnů. Mezi další udávané příznaky a fyzikální nálezy v našem souboru patřily bolesti hlavy, výsev exantému, myalgie a artralgie. V recentní

německé studii bylo popsáno obdobné zastoupení jednotlivých příznaků, přičemž horečku mělo 97,5 % pacientů, bolesti hlavy 49,6 %, kožní projevy 47,5 %, bolesti kloubů a svalů shodně 42,0 % nakažených. Mezi další příznaky popsané v této studii patřila únava až pocit celkové vyčerpanosti, dyspeptické obtíže a u 7,6 % infikovaných byly pozorovány krvácivé projevy (Tavakolipoor P. et al., 2016). Teichmann D. et al. (2004) jako nejčastější klinické příznaky a nálezy mimo horečky uvádí zchvácenost u všech nakažených, bolesti hlavy (85,9 %), bolesti kloubů (78,8 %), výsev exantému (66,2 %), lymfadenopatii (29,6 %), faryngitidu (26,8 %), konjunktivitidu (15,5 %) a krvácivé projevy (14,1 %). Vzhledem k poměrně vysoké četnosti respiračních či dyspeptických příznaků u pacientů s horečkou dengue může být diagnóza ošetřujícím lékařem prvního kontaktu chybně uzavřena jako akutní infekce horních cest dýchacích či gastrointestinální infekce, na což shodně upozorňují i zahraniční studie (Tavakolipoor P. et al., 2016).

V krevním obraze byla prokázána leukocytopenie u 26,5 % a trombocytopenie u 22,4 % nemocných. Hodnota CRP byla ve fyziologickém rozmezí u 57,1 %. Avšak laboratorní nálezy u pacientů s horečkou dengue se významně odlišovaly v akutní horečnaté fázi a v časně rekonvalescenci. V horečnaté fázi byl u nakažených prokázán signifikantně nižší absolutní počet leukocytů a lymfocytů, zatímco v časně rekonvalescenci byl nižší počet trombocytů a vyšší sérová aktivita aminotransferáz. Tato zjištění mají význam při diferenciálně diagnostické rozvaze u pacientů s horečnatým stavem po návratu z tropů, neboť v případě horečky dengue nejsou parametry krevního obrazu a vybrané biochemické ukazatele konstantní, ale závisí na fázi onemocnění, což shodně popsal i Itoda I. et al. (2006). Vzhledem k tomu, že komplikace onemocnění obvykle nastávají v době ústupu horečky, je výhodné pomocí dynamiky laboratorních ukazatelů predikovat rizikové období. Zvýšená sérová aktivita ALT a AST bývá zejména v období rekonvalescence a může nezkušeného lékaře mylně vést k podezření na akutní virovou hepatitidu.

V diagnostice horečky dengue byly dříve užívány především sérologické metody detekce virově specifických protilátek, které však mají nízkou senzitivitu v počátečních fázích nákazy, a při interpretaci výsledků musí být zvažována možná nespecifická přítomnost IgM protilátek a zkřížená protilátková reakce ve třídě IgG u osob, které byly očkovány či prodělaly jiné onemocnění vyvolané flaviviry (Wichmann O. et al., 2006). Proto byly do klinické praxe zavedeny metody přímé detekce viru (RT-PCR a průkaz NS1 antigenu), které významně přispěly ke zlepšení diagnostiky akutní nákazy. Na našem pracovišti jsou výše uvedené metody užívány od roku 2008. Obě metody byly vzájemně porovnány na vzorku 91 sér od pacientů s akutní infekcí, přičemž byla prokázána signifikantně vyšší senzitivita průkazu NS1 antigenu (89,0 %) v porovnání s detekcí virové RNA metodou RT-PCR (72,5 %). Virová RNA byla častěji prokázána ve vzorcích sér, které byly odebrány v časnější fázi infekce. Naopak NS1 antigen přetrvával v séru po delší dobu od začátku příznaků, což je výhodné u cestovatelů, u kterých k rozvoji infekce došlo ještě během pobytu v endemické oblasti. Vzhledem k vyšší senzitivitě a zároveň nižší ceně představuje v současnosti detekce NS1 antigenu metodou ELISA zlatý standard diagnostiky akutní horečky dengue na našem pracovišti.

Přestože horečka dengue probíhá u většiny nemocných bez komplikací, byly i v Evropě prokázány případy závažně probíhající dengue s fatálním průběhem (Vainio K. et al., 2010; Schmidt-Chanasit J. et al., 2012). Dle poslední klasifikace Světové zdravotnické organizace rozlišujeme nekomplikovanou horečku dengue, horečku dengue s varovnými příznaky a závažně probíhající dengue (World Health Organization, 2009). Průběh onemocnění u pacientů zařazených do této studie byl převážně nekomplikovaný, u žádného z pacientů nedošlo k úmrtí, avšak 36,2 % pacientů bylo hospitalizováno.

Vzhledem k riziku rozvoje závažně probíhající dengue byly Světovou zdravotnickou organizací stanoveny tzv. rizikové příznaky, které mohou předcházet rozvoji komplikací a mezi které patří bolesti břicha, zvracení, krvácivé projevy, otoky, rozvoj hepatomegalie, letargie či motorický neklid a náhlý vzestup hematokritu (Ashley E.A., 2011). Tyto symptomy však byly identifikovány u populace žijící v endemických oblastech a není zcela jasné, zda jsou aplikovatelné pro péči o pacienty ve vyspělých neendemických zemích. Proto jedním z cílů studie bylo srovnání příznaků a laboratorních nálezů u osob, které vyžadovaly hospitalizaci, a u ambulantně ošetřených pacientů. Z univariátní analýzy vyplynulo, že mezi rizikové příznaky patří zvracení, klinické známky dehydratace, konjunktivitida a faryngitida. Z laboratorních parametrů byl u osob vyžadujících hospitalizaci prokázán nižší absolutní počet leukocytů, lymfocytů, monocytů, trombocytů, nižší sérové koncentrace hemoglobinu, sodíku, draslíku, zvýšená hodnota CRP, kreatininu, aktivita aminotransferáz a prodloužené koagulační parametry. Logistickou regresí byly jako nezávislé prediktory přijetí k hospitalizaci prokázány absolutní počet lymfocytů a trombocytů, hodnota hemoglobinu, CRP a aktivita AST. Wichmann O. et al. (2006) jako rizikové laboratorní parametry pro krvácivé komplikace u cestovatelů uvádí nižší počet trombocytů a zvýšení sérové aktivity AST, ALT. Přestože na rozdíl od výše citované studie hodnotila předkládaná dizertační práce rizikové faktory pro přijetí k hospitalizaci, byly identifikované rizikové klinické a laboratorní parametry obdobné.

V současné době je zaznamenáván významný nárůst počtu případů horečky dengue u cestovatelů, přičemž většina je importována z regionů, které představují oblíbené turistické destinace. V předkládané studii byly popsány nejčastější klinické příznaky a laboratorní nálezy, včetně jejich závislosti na stádiu infekce. Zároveň byly identifikovány prediktory pro přijetí k hospitalizaci v podmínkách vyspělé neendemické země, což přispěje k optimalizaci péče o pacienty nakažené virem dengue. Významnou součástí předkládané práce představuje srovnání nově zavedených metod přímé detekce viru (detekce NS1 antigenu a RT-PCR).

5.2 Horečka chikungunya

Do studijního souboru bylo zařazeno celkem 13 pacientů, u kterých byla v letech 2006 až 2014 diagnostikována nákaza virem chikungunya. V prospektivní části studie tvořily případy horečky chikungunya celkem 0,2 % ze všech pacientů se zdravotními obtížemi po návratu z tropů vyšetřených na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí

Nemocnice Na Bulovce. Obdobné zastoupení (0,3 % a 0,1 %) udávají rovněž mezinárodní studie z klinických pracovišť sítě GeoSentinel a EuroTravNet (Leder K. et al., 2013; Warne B. et al., 2014).

V Nemocnici Na Bulovce byly první případy onemocnění diagnostikovány v roce 2006 u 4 žen, které pobývaly na ostrově Mauritius. V letech 2009, 2011 a 2014 bylo importováno celkem 6 případů z jižní a jihovýchodní Asie. Zbylé 3 případy nákazy byly zachyceny u osob, které pobývaly v roce 2014 v Latinské Americe. Zastoupení jednotlivých geografických regionů, kde došlo k nákaze, odpovídá šíření infekce v turistických oblastech.

Onemocnění probíhá u většiny pacientů symptomaticky. Nejčastější příznaky v této studii představovaly shodně horečka a bolesti kloubů (u všech nakažených), vyrážka (84,6 %) a bolesti svalů (46,2 %). Četnost příznaků v naší studii odpovídá publikovaným údajům, kdy horečka byla popsána u 76-100 % nakažených, polyartralgie u 71-100 % a výsev exantému u 30-77 % nemocných (Montero A., 2015). Studie z německého Hamburгу uvádí jako nejčastější obtíže horečku a bolesti kloubů (100,0 %), avšak na rozdíl od našeho souboru byly kožní projevy pozorovány pouze u 55,0 % nakažených (Taubitz W. et al., 2007). Vyšší zastoupení pacientů s výsevem exantému popisuje obdobná italská studie, ve které byly kožní projevy popsány u 76,5 % pacientů (Beltrame A. et al., 2007). Mezi méně časté projevy nákazy patří slizniční léze, krvácivé příznaky či neurologické symptomy, které však v našem souboru pozorovány nebyly (Kucharz E.J., Cebula-Byrska I., 2012).

Na rozdíl od horečky dengue dominovaly u pacientů nakažených virem chikungunya intenzivní artralgie, které byly u více než dvou třetin nemocných doprovázeny mírnými otoky. Nejčastěji postižené byly drobné klouby ruky, nohy a hlezna. Protrahované bolesti kloubů přetrvávající déle jak 3 měsíce udávalo 69,2 % nakažených. Taubitz W. et al. (2007) popisuje protrahované artralgie trvající více než 2 měsíce shodně u dvou třetin nakažených, přičemž mezi nejčastěji postižené patřily především akrální klouby. Z výše uvedeného vyplývá, že protrahované polyartralgie představují častý příznak, který významně ovlivňuje kvalitu života pacientů po proděláním horečky chikungunya. Prodělaná horečka chikungunya by neměla být zároveň opomenuta v diferenciální diagnostice protrahovaných artralií a při revmatologickém vyšetření by měl být pacient dotázan na pobyt v oblastech výskytu této arbovirózy.

V laboratorních nálezech byla prokázána u 30,8 % nakažených leukocytopenie, avšak na rozdíl od horečky dengue nebyla u žádného pacienta zachycena signifikantní trombocytopenie či významnější vzestup sérové aktivity sledovaných aminotransferáz. Obdobná data uvádí italská studie, ve které byla leukocytopenie popsána u 33,3 % nakažených a trombocytopenie u 8,3 % (Beltrame A. et al., 2007). Německá studie uvádí souhrnně přítomnost některé z abnormalit krevního obrazu (leukocytopenie, trombocytopenie) či zvýšení aktivity sérových aminotransferáz u 25,0 % nakažených (Taubitz W. et al., 2007).

Většina případů onemocnění byla diagnostikována průkazem virově specifických protilátek komplement-fixační reakcí či metodou ELISA. Limitací sérologických metod je možná negativita v časně fázi nákazy a falešná pozitivita IgM protilátek při vyšetření metodou ELISA, naopak výhodou představuje jejich možné využití k retrospektivnímu průkazu infekce u pacientů po prodělaní infekce (Kucharz E.J., Cebula-Byrska I., 2012). Z celkového počtu 8 pacientů vyšetřených v této studii byly v akutním vzorku séra protilátky třídy IgM zachyceny metodou ELISA pouze u poloviny z nich, proto v případě klinického podezření na nákazu virem chikungunya je nezbytné doplnit vyšetření párového vzorku séra za 2 až 4 týdny od prvního odběru. V průběhu studie byla do klinické praxe zavedena metoda přímé detekce viru pomocí RT-PCR. Virová nukleová kyselina byla zachycena ve všech 3 případech, kdy bylo RT-PCR provedeno. Avšak pacienti k vyšetření přichází často v době, kdy virus již v séru není možné zachytit, což limituje užití této metody u cestovatelů. Virovou nukleovou kyselinu lze prokázat i v moči, kde nález v porovnání se sérem přetrvává delší dobu (Gibney K.B. et al., 2011; Burt F.J. et al., 2012; Kucharz E.J., Cebula-Byrska I., 2012; Montero A., 2015).

Celkem 46,2 % pacientů v našem souboru bylo hospitalizováno, přičemž nejčastější indikací k přijetí byl horečnatý stav po návratu z tropů k provedení diferenciální diagnostiky nebo celková alterace stavu při febrilním infektu. Průběh infekce byl u všech pacientů mimo chronických polyartralgii nekomplikovaný a žádný z pacientů nevyžadoval intenzivní péči.

Horečka chikungunya představuje jednu z nejvýznamnějších arboviróz, která se v posledních letech rozšířila do většiny tropických oblastí. Riziko nákazy pro turisty je spojeno především s epidemickým výskytem, což bylo potvrzeno i v našem souboru. Nejvýznamnějším klinickým příznakem jsou intenzivní bolesti kloubů, které přetrvávají i řadu měsíců. Laboratorní nálezy ve srovnání s horečkou dengue či malárií byly u většiny pacientů ve fyziologických mezích. Diagnostika infekce u cestovatelů je založena především na průkazu virově specifických protilátek v párových vzorcích séra. Využití molekulárně-biologických metod limituje krátká virémie.

5.3 Malárie

Ve studijním období bylo na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí NNB diagnostikováno celkem 109 případů malárie, což představuje 55,1 % všech případů hlášených ve sledovaném období v ČR (Státní zdravotní ústav, 2016). V prospektivní části studie byla malárie prokázána u 2,2 % pacientů se zdravotními obtížemi vyšetřených po návratu z epidemiologicky rizikových oblastí. Obdobné zastoupení uvádí kanadská studie z let 2009 až 2011, ve které byla malárie diagnostikována u 2,5 % cestovatelů (Boggild A.K. et al., 2014). Naopak v evropské studii, která analyzovala nejčastější infekce u cestovatelů ošetřených na pracovištích sítě EuroTravNet v roce 2011, byla malárie prokázána u 8,1 % nemocných a představovala nejčastěji importovanou nákazu, což potvrdila i souhrnná studie z let 2008 až 2012 (Warne B. et al., 2014; Schlagenhaut P. et al., 2015).

Nejčastějším původcem malárie (mimo smíšených infekcí) bylo *Plasmodium falciparum* prokázané u 58,7 % nemocných, následované *Pl. vivax*, které bylo diagnostikováno u 30,3 % pacientů, zatímco infekce vyvolané *Pl. ovale* a *Pl. malariae* byly vzácné (shodně 2,8 %). Obdobné zastoupení jednotlivých druhů malárie u cestovatelů popisuje i studie sítě GeoSentinel, kde první dva z výše uvedených druhů vyvolaly 59,3 % a 23,3 % všech infekcí (Leder K. et al., 2004). Rovněž studie, která hodnotila případy malárie importované do Velké Británie v letech 1987 až 2006, uvádí jako nejčastějšího původce *Pl. falciparum* (63,3 %), následovaného *Pl. vivax* (27,7 %), *Pl. ovale* (6,2 %) a *Pl. malariae* (1,5 %). Smíšené infekce byly shodně jako v zahraničních studiích prokázány relativně vzácně a ve většině případů bylo jedním z druhů *Pl. falciparum* (Van Rijckevoersel G.G. et al., 2010; Leder K. et al., 2013; Cullen K.A. et al., 2016).

Nižší incidenci malárie a odlišné zastoupení jednotlivých druhů v naší studii v porovnání s citovanými zahraničními studii lze vysvětlit rozdíly v cílových destinacích a důvodech pro cestu. Vliv má i užívání antimalarické chemoprophylaxe, která chrání zejména proti nákazám vyvolaným *Pl. falciparum*, avšak není účinná proti jaterním hypnozoitům, a proto nechrání proti relapsu terciány.

Nejvíce případů infekce bylo importováno ze subsaharské Afriky (63,3 %) a jihovýchodní Asie či Oceánie (22,0 %). Vzhledem k tomu, že k nákaze malárií v subsaharské Africe došlo nejčastěji během pracovních pobytů, je žádoucí na toto riziko upozornit zejména lékaře poskytující poradenství a zdravotní prohlídky u zaměstnanců, kteří jsou vysíláni na služební cesty do malarických oblastí.

Nejčastějšími příznaky malárie byla horečka (100,0 %), bolesti hlavy (62,7 %), dyspeptické obtíže (45,1 %), bolesti kloubů (36,3 %), svalů (30,4 %), zchvácenost (29,4 %) a respirační příznaky (27,5 %). Při fyzikálním vyšetření byly častými příznaky klinické známky dehydratace (30,4 %), tachykardie (28,4 %) subikterus (20,6 %) a hepatomegalie (16,7 %). Pacienti s tropickou malárií v porovnání s jinými druhy častěji udávali celkovou zchvácenost, dyspeptické obtíže, průjem a při klinickém vyšetření byli častěji hypotenzní a jevíli klinické známky dehydratace. V retrospektivní francouzské studii představovaly nejčastější příznaky horečka (80,2 %), zimnice (64,9 %), bolesti hlavy (60,4 %), nauzea či zvracení (46,8 %). Z fyzikálních nálezů byla popsána splenomegalie u 25,2 % pacientů, hepatomegalie u 13,5 %, arteriální hypotenze v 11,7 % případech a porucha vědomí u 9,0 % nakažených (Alfandari S. et al., 1996). V japonské studii z roku 2015 byly jako nejčastější příznaky mimo horečky shodně uváděny bolesti hlavy (65,1 %), bolesti kloubů (28,0 %), průjem (20,9 %) a zvracení (19,8 %) (Kutsuna S. et al., 2015). Vzhledem k tomu, že poměrně vysoké procento pacientů udávalo průjem, zvracení, bolesti břicha, rýmu, kašel a bolesti v krku může být diagnóza malárie méně zkušeným lékařem mylně považována za běžnou kosmopolitní střevní či respirační infekci, což může mít pro pacienta fatální důsledky (Walker N.F et al., 2014).

Typickým laboratorním nálezem u pacientů s malárií byla trombocytopenie (52,4 %), zvýšená hodnota CRP (71,4 %) a hyperbilirubinémie (12,4 %). Naopak absolutní

počet leukocytů byl ve fyziologickém rozmezí u 72,4 % nakažených, rovněž sérová aktivita AST a ALT byla v normě shodně u 56,2 % nemocných. Cooper E.C. et al. (2014) prokázali zvýšenou hodnotu CRP u 75,0 % pacientů s malárií, trombocytopenii ve 47,6 % případů, avšak leukocytopenii pouze u 14,1 % nakažených. Shodné nálezy uvádí i Kutsuna S. et al. (2015), kteří popisují mimo výše uvedených nálezů hyperbilirubinémii a zvýšenou aktivitu LDH.

Nejzávažnější klinický průběh měly případy malárie vyvolané *Pl. falciparum*, což souvisí s tím, že původce tropické malárie je schopen infikovat všechna vývojová stádia erytrocytů, a proto parazitémie dosahuje vyšších hodnot. Klinická a laboratorní diagnostická kritéria maligní malárie v našem souboru splnilo celkem 23,2 % pacientů nakažených *Pl. falciparum*, což je podstatně více než obvykle udávaných 10 %. Možným vysvětlením je relativně nízké zastoupení semiimunních osob, které pochází či dlouhodobě žily v endemických oblastech (Nilles E.J., Arguin P.M., 2012).

V předkládané studii byly srovnány klinické příznaky a laboratorní nálezy v souboru pacientů s nekomplikovanou tropickou a maligní malárií s cílem identifikovat možné rizikové faktory svědčící pro závažný průběh onemocnění. Univariátní analýzou byla jako signifikantně odlišný parametr u výše uvedených skupin malárie identifikována tachykardie, absolutní počet lymfocytů a monocytů, CRP, bilirubin, AST a APTT. Logistickou regresí byly jako nezávislé prediktory závažného průběhu určeny hodnota CRP a absolutní počet lymfocytů. Námi provedená identifikace parametrů závažného průběhu u pacientů léčených v podmínkách neendemické evropské země může přispět k sestavení skórovacího systému pro odlišení maligní a nekomplikované tropické malárie.

Převážná většina pacientů s malárií (90,8 %) byla hospitalizována. Délka hospitalizace se významně odlišovala v závislosti na vyvolávajícím druhu a byla delší u pacientů s maligní malárií v porovnání s nekomplikovanou tropickou malárií nebo terciánou či kvartánou. Převážná většina (87,5 %) pacientů s maligní malárií vyžadovala intenzivní péči, přičemž kvantitativní porucha vědomí byla popsána u 31,3 % nemocných, u 25,0 % došlo k rozvoji šokového stavu s nutností podání vazoaktivních aminů, 18,8 % vyžadovalo náhradu renálních funkcí pomocí dialýzy a ve 12,5 % byla nezbytná umělá plicní ventilace. V naší studii nebyl zaznamenán žádný případ úmrtí. Prognóza pacientů se závažnou malárií závisí na věku, etnickém původu nemocného a zkušenostech klinického pracoviště s péčí o pacienty s malárií. Smrtnost na malárii byla v publikovaných studiích z vyspělých neendemických oblastí přibližně 0,1 až 0,8 % (Luthi B., Schlagenhauf P., 2015). Avšak v případě tropické malárie komplikovaného průběhu vzrůstá na 5 až 29 %, přičemž mezi nepříznivé prognostické faktory patří rozvoj poruchy vědomí a hyperparazitémie (Bruneel F. et al., 2010; Marks M. et al., 2014).

Lék první volby v případě závažně probíhající malárie již od 70. let minulého století představuje parenterálně aplikovaný chinin. Počátkem 21. století byly do terapie malárie zavedeny artemisininové deriváty. Avšak ve většině rozvojových a v řadě vyspělých zemí je ve shodě s doporučením WHO lékem volby u komplikované malárie artesunát (Walker N.F.

et al., 2014). Tento přípravek však není v České republice dostupný. V terapii nekomplikované tropické malárie byl na našem pracovišti užíván meflochin a atovachon/proguanil. V případech terciány či kvartány byla terapie přibližně v polovině případů zahájena chlorochinem. Avšak vzhledem k doporučením Světové zdravotnické organizace je od roku 2014 na našem pracovišti u nekomplikované tropické malárie užívána tzv. artemisininová kombinační terapie (artemether/lumefantrin) (Askling H.H. et al., 2012; Jelinek T. et al., 2013). U většiny pacientů nebylo nutné z důvodu klinického selhání terapie či nežádoucích účinků provést změnu antimalarika, výjimku představovali pacienti s tropickou malárií, u kterých byla mnohdy zahájena terapie meflochinem a při splnění kritérií maligní malárie následně změněna za chinin.

U většiny pacientů v předkládané studii byly dohledány údaje o užívání antimalarické chemoprophylaxe. Řádně užívaná chemoprophylaxe zabránila rozvoji závažné formy infekce, která nebyla zaznamenána u žádného pacienta. U převážné většiny pacientů (76,5 %), kteří antimalarika řádně profylakticky užívali, byla diagnostikována terciána či kvartána. Proti relapsu terciány však antimalarická chemoprophylaxe nechrání. U zbylých 23,5 % byla prokázána tropická malárie nekomplikovaného průběhu. Z výše uvedeného vyplývá, že antimalarická profylaxe chrání především před rozvojem závažné probíhající malárie, avšak klienta je nezbytné během předvýjezdového poradenství upozornit na možnost onemocnění malárií vyvolanou původci terciány (Fernando S.D. et al., 2011). Poměrně značná část pacientů antimalarickou chemoprophylaxi začala užívat, avšak preventivní užívání antimalarik předčasně ukončila či přípravky užívala nepravidelně a následně onemocněla malárií. Nepřekvapivě největší část pacientů antimalarika neužívala vůbec. Pro potřeby klinické praxe z výše uvedeného vyplývá, že klienta je nezbytné řádně poučit o nutnosti dodržování stanoveného schématu antimalarické profylaxe a v případě netolerance zvoleného léku jej včas nahradit jiným. Za zásadní pochybení je však nutné označit preskripci chlorochinu či chlorochinu s proguanilem do oblastí s výskytem rezistence. Výběr antimalarické profylaxe by měl být součástí komplexního předvýjezdového poradenství, které by měl vést kompetentní a řádně vzdělaný lékař obeznámený s problematikou cestovní medicíny. Problémem zasluhujícím pozornost lékařů věnujících se cestovnímu poradenství je nízká adherence k antimalarické chemoprophylaxi u osob, které cestují do vysoce rizikových oblastí z pracovních důvodů či aby navštívili své známé nebo příbuzné.

Malárie v našem souboru představuje jednoznačně nejzávažněji probíhající onemocnění, které je zároveň druhou nejčastější ze sledovaných importovaných nákaz. Převážná většina případů byla importována ze subsaharské Afriky a mezi ohrožené skupiny patří zejména osoby, které do tropů vyjíždí pracovně či za účelem návštěvy známých a příbuzných. Klinické a laboratorní nálezy se odlišují podle druhu plazmódia a závažnosti onemocnění. Ve studii byly identifikovány rizikové příznaky a laboratorní parametry, které jsou častější u nemocných s maligní malárií. Antimalarická terapie představuje účinný prostředek prevence závažně probíhající malárie a její užití by mělo být doporučeno všem osobám cestujícím do rizikových oblastí. V předkládaném souboru bylo prokázáno, že možné

riziko představuje i nízká adherence k předepsané antimalarické chemoprophylaxi či výběr nevhodného přípravku.

5.4 Břišní tyfus a paratyfy

Břišní tyfus a paratyfy byly v letech 2006 až 2014 diagnostikovány celkem u 18 pacientů. Počet nemocných v této studii představuje 32,1 % z celkového počtu 56 hlášených případů v České republice (Státní zdravotní ústav, 2016). Relativně nízké zastoupení počtu nemocných v tomto souboru pravděpodobně souvisí s tím, že do studie byly zařazeny pouze kultivačně prokázané případy. V době prospektivního sledování byl břišní tyfus či paratyfus zachycen pouze u 0,2 % vyšetřených.

Nákaza byla v 11 případech (61,1 %) vyvolána *Salmonella* Typhi, u 6 nemocných (33,3 %) byl jako původce infekce diagnostikován paratyfus A a v 1 (5,6 %) paratyfus B. Udává se, že v endemických oblastech bývá onemocnění asi v 80 % vyvoláno břišním tyfem, zatímco u očkováných cestovatelů obvykle převládají případy paratyfů. Tento trend se vysvětluje užíváním polysacharidové vakcíny, která cestovatele chrání proti břišnímu tyfu, avšak neposkytuje ochranu proti paratyfům (Connor B.A., Schwartz E., 2005).

Nejvíce nakažených pobývalo v jižní Asii (44,4 %), zejména v Indii a Nepálu. Riziko onemocnění břišním tyfem či paratyfem v zemích indického subkontinentu bylo stanoveno na 81,2 případů na 100 000 cestovatelů (Mermin J.H. et al., 1998). Izraelská studie shodně uvádí, že nejvíce případů (74,4 %) bylo importováno z Indie a riziko onemocnění bylo 24 případů na 100 000 cestovatelů, což je přibližně 100krát více než v jihovýchodní Asii či na Blízkém východě (Meltzer E. et al., 2005). Z uvážených dat vyplývá, že preventivní opatření ve formě očkování je vhodné především pro cestovatele plánující pobyt v této oblasti.

Mezi nejčastěji uváděné příznaky onemocnění patřila horečka (všichni pacienti), průjem (88,9 %), bolesti hlavy (50,0 %), respirační příznaky (44,4 %) a bolesti břicha či svalů (shodně 33,3 %). Mezi časté obtíže patřily i respirační příznaky, přičemž u 27,8 % byly prokázány infiltrativní změny v plicním parenchymu. Obvyklými nálezy při fyzikálním vyšetření byla spleno- (38,9 %) či hepatomegalie (33,3 %) a klinické známky dehydratace (33,3 %). Roseola typhi byla pozorována pouze u 2 pacientů (11,1 %). Obdobné výsledky uvádí i recentně publikované zahraniční studie. (Patel T.A. et al., 2010; Clark T.W. et al., 2010). V naší studii bylo zjištěno, že dyspeptické obtíže představují jeden z nejčastějších příznaků břišního tyfu i paratyfu, přestože v učebnicové literatuře nebývají uváděny jako obvyklý příznak. Naopak kožní projevy bývají pozorovány pouze výjimečně.

Laboratorní nálezy u pacientů s břišním tyfem či paratyfy bývají velmi často nespecifické. V našem souboru byl normální počet leukocytů a trombocytů zaznamenán u 82,4 % a 64,7 % nemocných. Pouze u 5,9 % a 17,6 % byla zjištěna leukocytopenie. Hodnota CRP více než 40 mg/l byla zachycena u 82,4 % pacientů. Celkem u 35,3 % a 23,5 % nakažených byla zjištěna zvýšená sérová aktivita ALT a AST.

Nákaza byla u všech pacientů prokázána kultivačním záchytem salmonel, přičemž v převážné většině případů (77,8 %; 14/18) byl kmen izolován z hemokultury a ve 33,3 % (6/18) ze stolice. Dříve publikované studie uvádí, že kultivační průkaz salmonel ve stolici je relativně méně častý a k jejich vylučování dochází obvykle až v pozdějším stádiu onemocnění, což potvrzuje i studie z Hospital for Tropical Diseases v Londýně, kdy pozitivní hemokultivace byla u 91 % nakažených, zatímco ze stolice byl kmen izolován pouze ve 40 % (Patel T.A. et al., 2010). V naší studii bylo rovněž prokázáno, že Widalova reakce není vhodná u pacientů v akutním stádiu onemocnění, neboť specifické protilátky byly neprůkazné u 27,8 % pacientů v akutní fázi nákazy. Toto zjištění je v souladu s dříve publikovanými studiemi (Olopoenia L.A., King A.L., 2000).

V minulosti byl břišní tyfus či paratyfus léčen především ampicilinem, chloramfenikolem či ko-trimoxazolem. Avšak vzhledem k nárůstu rezistence na tato antibiotika se v 90. letech minulého století stávají lékem volby fluorochinolony (Butler T., 2011). Rovněž tak v této studii bylo 77,8 % (14/18) pacientů léčeno ciprofloxacinem. Avšak v současné době významně narůstá výskyt kmenů se sníženou citlivostí či rezistencí na toto chemoterapeutikum a jeho užití je spojeno s častým klinickým selháním terapie (Hassing R.J. et al., 2013). I v tomto souboru bylo selhání terapie ciprofloxacinem s nutností změny antibiotické terapie zaznamenáno u poloviny léčených pacientů. Ve spolupráci s laboratořemi Státního zdravotního ústavu se podařilo u poloviny izolátů určit citlivost na běžně užívaná antibiotika, z čehož u 66,7 % byla prokázána snížená citlivost na ciprofloxacín a v 1 případě (11,1 %) byla splněna kritéria multirezistence (Trojánek M. et al., 2015). Z výše uvedeného vyplývá, že rezistence či snížená citlivost kmenů břišního tyfu a paratyfů na běžně užívaná antibiotika představuje značný problém. S ohledem na výskyt výše uvedených kmenů je v současnosti antibiotická terapie preferenčně zahajována cefalosporinem 3. generace, na který byly i v tomto souboru všechny izoláty dobře citlivé (Butler T., 2011; Trojánek M. et al., 2015).

Průběh onemocnění byl u všech nemocných nekomplikovaný a ve studii nebyl zaznamenán žádný případ úmrtí. Rovněž tak nikdo z nakažených nevyžadoval intenzivní péči. Přesto břišní tyfus představoval zejména v době před zavedením antibiotické terapie závažné onemocnění, které nezdědka končilo smrtí nakaženého. Mezi nejčastější komplikace patří perforace střeva, krvácení do gastrointestinálního traktu či encefalopatie. Smrtnost nákazy se v současnosti udává méně než 1 % (Bhan M.K. et al., 2005).

V současné době je v České republice k dispozici Vi polysacharidová vakcína, kterou lze užít v prevenci onemocnění u osob starších 2 let. Tato vakcína chrání pouze proti břišnímu tyfu, avšak její účinnost je pouze asi 64 až 72 % a přeočkování je vyžadováno každé 2 až 3 roky (Guzman C.A. et al., 2006). V našem souboru bylo celkem 5 cestovatelů proti břišnímu tyfu očkováno, z čehož u 4 z nich došlo k rozvoji paratyfu A, proti kterému vakcína nechrání, a u jednoho pacienta, který byl očkován s delším odstupem, byl diagnostikován břišní tyfus. Obdobné výsledky uvádí i zahraniční literatura. Clark T.W. et al. (2010) uvádí, že u 9 % pacientů bylo dokumentováno očkování proti břišnímu tyfu před méně než 3 lety, přičemž u převážné většiny očkových byl prokázán

paratyfus (88,9 %). Rovněž Patel T.A. et al. (2010) udává, že v jejich souboru bylo proti břišnímu tyfu v posledních 3 letech očkováno 55 % pacientů, z čehož 77,3 % onemocnělo paratyfem. Vzhledem k relativně nízké účinnosti vakcíny a absenci ochrany proti paratyfu je její podání indikováno zejména u osob, které míří do oblastí s vysokým výskytem onemocnění.

Břišní tyfus představuje relativně vzácně importované onemocnění, přičemž nejrizikovější destinací jsou země indického subkontinentu. V klinickém obrazu nákazy dominovala horečka a dyspeptické obtíže. Laboratorní nález není charakteristický a onemocnění může být méně zkušeným lékařem snadno zaměněno za epizodu nezávažného cestovatelského průjmu. V prevenci onemocnění je k dispozici polysacharidová vakcína, která však nechrání proti paratyfům a má pouze omezenou účinnost proti břišnímu tyfu.

5.5 Srovnání klinických a laboratorních nálezů u jednotlivých diagnóz

Významnou součástí předkládané studie představuje srovnání nejčastějších příznaků a laboratorních nálezů u pacientů s jednotlivými diagnózami, což je přínosné pro běžnou klinickou praxi, neboť získaná data usnadní diferenciatně diagnostickou rozvahu u pacientů s horečnatými stavy po návratu z tropických oblastí.

Z klinických příznaků byly u horečky dengue a chikungunya na rozdíl od malárie či břišního tyfu častější kožní projevy, bolesti kloubů a svalů. Kutsuna S. et al. (2015) shodně uvádí jako častější příznaky u nemocných s dengue ve srovnání s malárií a břišním tyfem výsev exantému a bolesti kloubů. Při vzájemném srovnání obou arboviróz byly u pacientů s dengue častěji udávány bolesti hlavy a naopak u horečky chikungunya artralgie.

Téměř jedna třetina nakažených malárií jevila klinické známky dehydratace či měla tachykardii, čímž se tyto pacienti odlišovali od ostatních nemocných. V porovnání s horečkou dengue a chikungunya byly u pacientů s malárií v předkládaném souboru častěji popsány respirační obtíže, zvracení, tachykardie, dehydratace a hepatomegalie. Ve studii z Francouzské Guyany byla u pacientů s malárií častější tachykardie, hyperpyrexie, zimnice, celková zchvácenost, splenomegalie a naopak u pacientů s horečkou dengue retroorbitální bolesti, faryngitida a výsev exantému (Epelboin L. et al., 2013). Bottieau E. et al. (2006) uvádí jako významný symptom asociovaný s malárií splenomegalii a výsev exantému u horečky dengue.

V případě břišního tyfu udávala většina nemocných dyspeptické obtíže, což potvrzuje i Kutsuna S. et al. (2015). Mezi další časté příznaky patřily bolesti hlavy a respirační obtíže. V porovnání s horečkou dengue a chikungunya byla u pacientů s břišním tyfem signifikantně častější hepato-, splenomegalie a bolesti břicha. Pacienti s břišním tyfem rovněž udávali delší dobu trvání febrilního stavu.

Typickým laboratorním nálezem u pacientů s horečkou dengue a chikungunya v této studii byla leukocytopenie, nízké CRP a fyziologická sérová koncentrace bilirubinu.

U pacientů s malárií byly typickými laboratorními nálezy fyziologická hodnota leukocytů, trombocytopenie, zvýšená hodnota CRP a hyperbilirubinémie. Nemocní s břišním tyfem měli obvykle normální počet leukocytů a trombocytů, normální hodnotu hemoglobinu a zvýšené CRP. Významně zvýšená sérová aktivita aminotransferáz byla popsána především u pacientů s břišním tyfem a horečkou dengue.

Při vzájemném srovnání dvou nejčastějších diagnóz, které představují horečka dengue a malárie, byla u pacientů s dengue signifikantně častější leukocytopenie a zvýšená sérová aktivita AST a u nemocných s malárií trombocytopenie, elevace CRP a hyperbilirubinémie. Kutsuna S. et al. (2015) shodně uvádí jako odlišné parametry počet leukocytů, trombocytů, hodnotu hematokritu, bilirubinu, CRP a aktivitu LDH. Rovněž Bottieau E. et al. (2006) zjistil, že mezi laboratorní nálezy asociované s malárií patří trombocytopenie a hyperbilirubinémie a u horečky dengue leuko- a trombocytopenie. Epelboin L. et al. (2013) popisují u pacientů s malárií ve srovnání s dengue častější záchyt trombocytopenie, hyponatrémie, hypokalémie, acidózy, hyperbilirubinémie a naopak u nakažených dengue prodlouženou hodnotu APTT a elevaci sérové aktivity ALT.

Z výše prezentovaných dat vyplývá, že přestože klinické a laboratorní nálezy bývají u řady tropických nákaz nespecifické, podařilo se u sledovaných nákaz identifikovat klinické příznaky a laboratorní nálezy, kterými se dané infekce odlišují, což může napomoci při diferenciatně diagnostické rozvaze u pacientů s horečnatými stavy.

6. Závěr

V předkládané dizertační práci byl zpracován dosud nejucelenější a nejrozsáhlejší soubor pacientů se závažnými importovanými tropickými nákazami v České republice. Cílem práce bylo popsat a zhodnotit vybrané epidemiologické a klinické charakteristiky nejčastějších tropických horečnatých nákaz, které byly diagnostikovány na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce.

Na rozdíl od většiny obdobných studií z vyspělých evropských zemí představovala nejčastěji importovanou tropickou nákazu v našem souboru horečka dengue, což souvisí s odlišným zastoupením cílových destinací a důvodů výjezdu u českých cestovatelů. V průběhu studijního období byl zároveň zaznamenán významný nárůst počtu případů této infekce.

V předkládané práci byly popsány specifické epidemiologické, klinické a laboratorní charakteristiky nejčastějších tropických horečnatých nákaz, což má značný význam při diferenciálně diagnostické rozvaze u osob se zdravotními obtížemi po návratu z tropů.

U pacientů s horečkou dengue a malárií byly identifikovány rizikové klinické příznaky a laboratorní nálezy, které byly přítomny u nemocných se závažným průběhem infekce, jejichž zdravotní stav vyžadoval hospitalizaci, případně u kterých došlo k rozvoji maligní malárie. Zjištěné údaje mohou být využity ke stratifikaci průběhu obou nákaz, což přispěje ke zlepšení zdravotní péče o tyto pacienty.

Předkládaná dizertační práce prokázala, že v diagnostice akutní horečky dengue jsou velmi užitečné metody přímého průkazu infekce, zejména detekce NS1 antigenu, která měla vyšší senzitivitu ve srovnání s RT-PCR. Naše zkušenosti s péčí o pacienty s importovanými arbovirovými nákazami, především horečkou dengue a chikungunya, i úzká spolupráce s pracovišti laboratorní diagnostiky představovaly počátkem roku 2016 značný přínos při komplexní péči o pacienty s infekcí virem Zika včetně zavedení specifických diagnostických testů tohoto onemocnění.

Tato studie, i při omezeném počtu pacientů s břišním tyfem a paratyfy, potvrdila široké rozšíření kmenů *Salmonella* Typhi a Paratyphi se sníženou citlivostí k ciprofloxacinu. Podání tohoto antibiotika vedlo u většiny nemocných ke klinickému selhání terapie, proto by fluorochinolony neměly být u těchto infekcí užívány. Léky volby v současné době představují cefalosporiny 3. generace. V diagnostice břišního tyfu a paratyfů představuje zlatý standard hemokultivace, zatímco přínos Widalovy reakce je vzhledem k nízké senzitivitě v akutní fázi onemocnění omezený.

Bylo zjištěno, že převážná většina pacientů s importovanou tropickou malárií, která představuje nejzávažnější formu malarické nákazy, neužívala antimalarika nebo je užívala nepravidelně či jejich užívání přerušila. Značný problém představuje minimální adherence k antimalarické chemoprophylaxi u osob, které cestovaly z pracovních důvodů či navštívily své známé a příbuzné. Ve studii však byly popsány i případy malárie u cestovatelů, kterým byl lékařem doporučen nevhodný přípravek, na který se v dané oblasti vyskytuje rezistence.

Tato zjištění mají význam pro zlepšení předvýjezdového poradenství.

Význam cestovní medicíny se zvyšuje vzhledem k nárůstu počtu turistických a pracovních cest do rizikových oblastí a migraci obyvatelstva. Podrobné sledování epidemiologických charakteristik importovaných infekcí má značný přínos nejen pro populaci žijící ve vyspělých zemích, kde surveillance probíhá, ale i pro osoby žijící v tropických oblastech, odkud se cestovatelé navrací. Pomocí sentinelového sledování této skupiny pacientů lze identifikovat a popsat infekční rizika v dané oblasti.

7. Použitá literatura

- 1) Alfandari S, Santre C, Chidiac C, Senneville E, Leroy O, Beuscart C, Gerard Y, Georges H, Beaucaire G, Mouton Y. Imported malaria: presentation and outcome of 111 cases. *Clin Microbiol Infect.* 1996;2(2):86-90.
- 2) Ashley EA. Dengue fever. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2011;1:39-41.
- 3) Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, Lopez-Velez R, Paul M, Petersen E, Popescu C, Ramharter M, Schlagenhaut P, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology. Management of imported malaria in Europe [online]. *Malar J.* 2012;11:328 [cit. 5.11.2015]. Dostupné z: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-11-328>.
- 4) Beltrame A, Angheben A, Bisoffi Z, Monteiro G, Marocco S, Calleri G, Lipani F, Gobbi F, Canta F, Castelli F, Gulletta M, Bigoni S, Del Punta V, Iacovazzi T, Romi R, Nicoletti L, Ciufolini MG, Rorato G, Negri C, Viale P. Imported chikungunya infection, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(8):1264-6.
- 5) Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet.* 2005;366(9487): 749-62.
- 6) Boggild AK, Geduld J, Libman M, Ward BJ, McCarthy AE, Doyle PW, Ghesquiere W, Vincelette J, Kuhn S, Freedman DO, Kain KC. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. *Open Med.* 2014;8(1):e20-32.
- 7) Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, van den Enden E, Wouters R, van Esbroeck M, Vervoort T, Demey H, Colebunders R, van Gompel A, van den Ende J. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1642-8.
- 8) Bruneel F, Tubach F, Corne P, Magarbane B, Mira JP, Petel E, Camus C, Schortgen F, Azoulay E, Cohen Y, Georges H, Meybeck A, Hyvernart H, Trouillet JL, Frenoy E, Nicolet L, Roy C, Durand R, Le Bras J, Wolff M, Severe imported malaria in adults (SIMA) study group. Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults [online]. *PLoS One.* 2010;5(10) [cit. 5.11.2015]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0013236>.
- 9) Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet.* 2012;379(9816):662-71.
- 10) Butler T. Treatment of typhoid fever in the 21st century: promises and shortcomings. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(7):959-63.
- 11) Caumes E, Ehya N, Nguyen J, Bricaire F. Typhoid and paratyphoid fever: a 10-year retrospective study of 41 cases in a Parisian hospital. *J Travel Med.* 2001;8(6):293-7.
- 12) Clark TW, Daneshvar C, Pareek M, Perera N, Stephenson I. Enteric fever in a UK regional infectious diseases unit: a 10 year retrospective review. *J Infect.* 2010;60(2):91-8.
- 13) Cooper EC, Ratnam I, Mohebbi M, Leder K. Laboratory features of common causes of fever in returned travelers. *J Travel Med.* 2014;21(4):235-9.
- 14) Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(10):623-8.
- 15) Cullen KA, Mace KE, Arguin PM. Malaria surveillance-United States, 2013. *MMWR Surveill Summ.* 2016;65(2):1-22.
- 16) D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B, Genton B. Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers and migrants. *J Travel Med.* 2003;10(Suppl 2):S25-52.
- 17) Epelboin L, Boule C, Ouar-Epelboin S, Hanf M, Dussart P, Djossou F, Nacher M, Carme BL. Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: a retrospective matched-pair study in French Guiana [online]. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(9):e2420 [cit. 10.12.2015]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002420>.
- 18) Fernando SD, Rodrigo C, Rajapakse S. Chemoprophylaxis in malaria: drugs, evidence of efficacy and costs. *Asian Pac J Trop Med.* 2011;4(4):330-6.
- 19) Gibney KB, Fischer M, Prince HE, Kramer LD, St George K, Kosoy OL, Laven JJ, Staples JE. Chikungunya fever in the United States: a fifteen year review of cases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e121-6.
- 20) Guzman CA, Borsutzky S, Griot-Wenk M, Metcalfe IC, Pearman J, Collioud A, Favre D, Dietrich G. Vaccines against typhoid fever. *Vaccine.* 2006;24(18):3804-11.

- 21) Harvey K, Esposito DH, Han P, Kozarsky P, Freedman DO, Plier DA, Sotir MJ, CDC. Surveillance for travel-related disease - GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. *MMWR Surveill Summ.* 2013;62:1-23.
- 22) Hassing RJ, Goessens WH, Mevius DJ, van Pelt W, Mouton JW, Verbon A, van Genderen PJ. Decreased ciprofloxacin susceptibility in *Salmonella* Typhi and Paratyphi infections in ill-returned travellers: the impact on clinical outcome and future treatment options. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(10):1295-301.
- 23) Itoda I, Masuda G, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A, Yamada K, Yabe S, Takasaki T, Kurane I, Totsuka K, Negishi M. Clinical features of 62 imported cases of dengue fever in Japan. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(3):470-4.
- 24) Jelinek T. Artemisinin based combination therapy in travel medicine. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(1):23-8.
- 25) Kucharz EJ, Cebula-Byrska I. Chikungunya fever. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):325-9.
- 26) Kutsuma S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Kanagawa S, Ohmagari N. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *Kansenshogaku Zasshi.* 2015;Suppl 13:34-8.
- 27) Lakshmi V, Neeraja M, Subbalaxmi MV, Parida MM, Dash PK, Santhosh SR, Rao PV., et al., Clinical features and molecular diagnosis of Chikungunya fever from South India. *Clin Infect Dis.* 2008;46(9):1436-42.
- 28) Leder K, Black J, O'Brien D, Greenwood Z, Kain KC, Schwartz E, Brown G, Torresi J. Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1104-12.
- 29) Leder K, Torresi J, Brownstein JS, Wilson ME, Keystone JS, Barnett E, Schwartz E, Schlagenhauf P, Wilder-Smith A, Castelli F, von Sonnenburg F, Freedman DO, Cheng AC, GeoSentinel Surveillance Network. Travel-associated illness trends and clusters, 2000-2010. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(7):1049-73.
- 30) Luthi B, Schlagenhauf P. Risk factors associated with malaria deaths in travellers: a literature review. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13(1):48-60.
- 31) Marks M, Armstrong M, Walker D, Doherty T. Imported falciparum malaria among adults requiring intensive care: analysis of the literature [online]. *Malar J.* 2014;13:79 [cit. 6.11.2015]. doi: 10.1186/1475-2875-13-79. Dostupné z: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-13-79>.
- 32) Marks M, Gupta-Wright A, Doherty JF, Singer M, Walker D. Managing malaria in the intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):910-21.
- 33) McGill PE. Viral infections: alpha-viral arthropathy. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1995;9(1):145-50.
- 34) Meltzer E, Sadik C, Schwartz E. Enteric fever in Israeli travelers: a nationwide study. *J Travel Med.* 2005;12(5):275-81.
- 35) Mermin JH, Townes JM, Gerber M, Dolan N, Mintz ED, Tauxe RV. Typhoid fever in the United States, 1985-1994: changing risks of international travel and increasing antimicrobial resistance. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):633-8.
- 36) Montero A. [Chikungunya fever - A new global threat]. *Med Clin (Barc).* 2015;145(3):118-23.
- 37) Morens DM, Fauci AS. Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability [online]. *PLoS Pathog.* 2013;9(7):e1003467 [cit. 12.2.2016]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003467>.
- 38) Nilles EJ, Arguin PM. Imported malaria: an update. *Am J Emerg Med.* 2012;30(6):972-80.
- 39) Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test - 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med J.* 2000;76(892):80-4.
- 40) Paquet C, Quatresous I, Solet JL, Sissoko D, Renault P, Pierre V, Cordel H, Lassalle C, Thiria J, Zeller H, Schuffnecker I. Chikungunya outbreak in Reunion: epidemiology and surveillance, 2005 to early January 2006 [online]. *Euro Surveill.* 2006;11(2):E060202 3 [cit. 13.11.2015]. Dostupné z: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2891>.
- 41) Patel TA, Armstrong M, Morris-Jones SD, Wright SG, Doherty TA. Imported enteric fever: case series from the hospital for tropical diseases, London, United Kingdom. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(6):1121-6.
- 42) Pavli A, Maltezou HC. Malaria and travellers visiting friends and relatives. *Travel Med Infect Dis.*

- 2010;8(3):161-8.
- 43) Pinsent A, Read JM, Griffin JT, Smith V, Gething PW, Ghani AC, Pasvol G, Hollingsworth TD. Risk factors for UK Plasmodium falciparum cases [online]. *Malar J*. 2014;13:298 [cit. 3.10.2015]. Dostupné z: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-13-298>.
 - 44) Schlagenhauf P, Chen LH, Wilson ME, Freedman DO, Tcheng D, Schwartz E, Pandey P, Weber R, Nadal D, Berger C, von Sonnenburg F, Keystone J, Leder K, GeoSentinel Surveillance Network. Sex and gender differences in travel-associated disease. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):826-32.
 - 45) Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, von Sonnenburg F, Lopez-Velez R, Jensenius M, Cramer JP, Field VK, Odolini S, Gkrania-Klotsas E, Chappuis F, Malvy D, van Genderen PJ, Mockenhaupt F, Jaureguiberry S, Smith C, Beeching NJ, Ursing J, Rapp C, Parola P, Grobusch MP, EuroTravNet. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):55-64.
 - 46) Schmidt-Chanasit J, Tenner-Racz K, Poppert D, Emmerich P, Frank C, Dinges C, Penning R, Nerlich A, Racz P, Gunther S. Fatal dengue hemorrhagic fever imported into Germany. *Infection*. 2012;40(4):441-3.
 - 47) Schwartz E, Weld LH, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, Keystone JS, Kain KC, Torresi J, Freedman DO, GeoSentinel Surveillance Network. Seasonality, annual trends, and characteristics of dengue among ill returned travelers, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1081-8.
 - 48) Smith AD, Bradley DJ, Smith V, Blaze M, Behrens RH, Chiodini PL, Whitty CJ. Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006 [online]. *BMJ*. 2008;337:a120 [cit. 13.6.2015]. Dostupné z: <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a120.long>.
 - 49) Státní zdravotní ústav. Infekce v ČR - EPIDAT. 2015 [online]. Praha: Státní zdravotní ústav; 2016 [cit. 13.4.2016]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr>.
 - 50) Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M. Health risks among travelers - need for regular updates. *J Travel Med*. 2008;15(3):145-6.
 - 51) Steffen R, deBernardis C, Banos A. Travel epidemiology - a global perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21(2):89-95.
 - 52) Stienlauf S, Segal G, Sidi Y, Schwartz E. Epidemiology of travel-related hospitalization. *J Travel Med*. 2005;12(3):136-41.
 - 53) Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, Burchard GD, Loscher T. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(1):e1-4.
 - 54) Tavakolipoor P, Schmidt-Chanasit J, Burchard GD, Jordan S. et al., Clinical features and laboratory findings of dengue fever in German travellers: A single-centre, retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14(1):39-44.
 - 55) Teichmann D, Gobels K, Niedrig M, Grobusch MP. Dengue virus infection in travellers returning to Berlin, Germany: clinical, laboratory, and diagnostic aspects. *Acta Trop*. 2004;90(1):87-95.
 - 56) Trojánek M, Dědičová I, Žemličková H, Jakubů V, Malíková E, Reisingerová M, Gabrielová A, Papagiannitsis C. C, Hrabák J, Horová B., Urbášková P., Marešová V, Stejskal F. Enteric fever imported to the Czech Republic: Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial susceptibility. *Folia microbiol*. 2015;60(3):217-24.
 - 57) Trojánek M, Maixner J, Sojková N, Kyncl J, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. Dengue fever in Czech travellers: a 10-year retrospective study in a tertiary care centre. *Trav. Med. Inf. Dis*. 2016;14(1):32-8.
 - 58) Trojánek M, Marešová V, Stejskal F. Vývoj vakcín proti viru dengue. *Vakcinol*. 2014;8(1):89-92.
 - 59) Trojánek M, Roháčová H, Zelená H, Stejskal F. První případy infekce virem Zika byly prokázány v České republice. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*. 2016;25(2):57-58.
 - 60) Trojánek M, Tomičková D, Roháčová H, Kosina P, Gebouský J, Dvořák J, Chmelík V, Batistová K, Husa P, Maixner J, Sojková N, Zelená H, Marešová V, Stejskal F. Případy horečky dengue u českých pracovníků zaměstnaných na Maledivách. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol*. 2013;62(3):100-5.
 - 61) Unger HW, McCallum AD, Ukachukwu V, McGoldrick C, Perrow K, Latin G, Norrie G, Morris S, Smith CC, Jones ME. Imported malaria in Scotland - an overview of surveillance, reporting and trends. *Travel Med Infect Dis*. 2011;9(6):289-97.

- 62) Vainio K, Noraas S, Holmberg M, Fremstad H, Wahlstrom M, Anestad G, Dudman S. Fatal and mild primary dengue virus infections imported to Norway from Africa and south-east Asia, 2008-2010 [online]. *Euro Surveill.* 2010;15(38) [cit. 12.12.2015]. Dostupné z: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19666>.
- 63) Van Rijckevoersel GG, Sonder GJ, Geskus RB, Wetssteyn JC, Ligthelm RJ, Visser LG, Keuter M, van Genderen PJ, van den Hoek AGG. Declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000-2007 [online]. *Malar J.* 2010;9:300 [cit. 5.10.2015]. Dostupné z: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-9-300>.
- 64) Walker NF, Nadjim B, Whitty CJM. *Malaria. Medicine.* 2014;42(2):100-6.
- 65) Warne B, Weld LH, Cramer JP, Field VK, Grobusch MP, Caumes E, Jensenius M, Gautret P, Schlagenhauf P, Castelli F, Laloo DG, Ursing J, Chappuis F, von Sonnenburg F, Lopez-Velez R, Rapp C, Smith KC, Parola P, Gkrania-Klotsas E, EuroTravNet Network et al., Travel-related infection in European travelers, EuroTravNet 2011. *J Travel Med.* 2014. 21(4): p. 248-54.
- 66) Weber R, Schlagenhauf P, Amsler L, Steffen R. Knowledge, attitudes and practices of business travelers regarding malaria risk and prevention. *J Travel Med.* 2003;10(4):219-24.
- 67) Wichmann O, Stark K, Shu PY, Niedrig M, Frank C, Huang JH, Jelinek T. Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers [online]. *BMC Infect Dis.* 2006;6:120 [cit. 6.11.2015]. Dostupné z: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-6-120>.
- 68) Wilson ME, Freedman DO. Etiology of travel-related fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20(5):449-53.
- 69) World Health Organization. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - New edition.* Geneva: WHO Press; 2009 [cit. 12.6.2015]. Dostupné z: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19666>.
- 70) World Travel Organization (UNWTO). *UNWTO Annual Report 2015* [online]. Madrid: UNWTO; 2016 [cit. 15.4.2016]. Dostupné z: http://cf.cdn.unwto.org/sites/all/files/pdf/annual_report_2015_lr.pdf.

8. Seznam publikací

8.1 Seznam publikací k tématu dizertace s IF:

- 1) Trojáněk M, Tomíčková D, Roháčová H, Kosina P, Gebouský J, Dvořák J, Chmelík V, Batistová K, Husa P, Maixner J, Sojková N, Zelená H, Marešová V, Stejskal F. **Případy horečky dengue u českých pracovníků zaměstnaných na Maledivách.** Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2013;62(3):100-5. **IF = 0,306**
- 2) Trojáněk M, Dědičová D, Žemličková H, Jakubů V, Malíková E, Reisingerová M, Gabrielová A, Papagiannitsis CC, Hrabák J, Horová B., Urbášková P, Marešová V, Stejskal F. **Enteric fever imported to the Czech Republic: Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial susceptibility.** Folia microbiol. 2015;60(3):217-224. **IF = 1,145**
- 3) Trojáněk M, Maixner J, Sojková N, Kynčl J, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. **Dengue fever in Czech travellers: a 10-year retrospective study in a tertiary care centre.** Trav. Med. Inf. Dis. 2016;14(1):32-8. **IF = 1,538**

8.2 Seznam publikací k tématu dizertace bez IF:

- 1) Stejskal F, Trojáněk M. **Chikungunya a další arbovirózy vyvolané alfaviry.** In: Stejskal F. ed. Cestovní medicína. Odborný rádce lékaře s praktickými informacemi při cestách do zahraničí. 6. aktualizace. Praha: Dr. Josef Raabe; únor 2011.
- 2) Trojáněk M, Stejskal F. **Japonská encefalitida a další významné arbovirózy encefalitidy.** In: Stejskal F. ed. Cestovní medicína. Odborný rádce lékaře s praktickými informacemi při cestách do zahraničí. 7. aktualizace. Praha: Dr. Josef Raabe; květen 2011.
- 3) Trojáněk M, Stejskal F. **Mor.** Kap. C 2.15, s. 1-16. In: Stejskal F. ed. Cestovní medicína. Odborný rádce lékaře s praktickými informacemi při cestách do zahraničí. 12. aktualizace. Praha: Dr. Josef Raabe; srpen 2012.
- 4) Stejskal F, Trojáněk M. **Importované případy břišního tyfu: možnosti léčby a prevence.** Vakcinol. 2012;6(3):118-24.
- 5) Trojáněk M, Marešová V, Stejskal F. **Horečka dengue.** Prakt. Lék. 2013;93(4):163-8.
- 6) Trojáněk M, Maixner J, Sojková N, Roháčová H, Stejskal F. **Horečka dengue – epidemiologie, možnosti diagnostiky a nová WHO klasifikace.** Vakcinol. 2013;7(4):186-91.
- 7) Trojáněk M, Marešová V, Stejskal F. **Vývoj vakcín proti viru dengue.** Vakcinol. 2014;8(1):89-92.
- 8) Trojáněk M, Marešová V, Stejskal F. **Importované zarděnky u cestovatele.** Vakcinol. 2014;8(4):183-7.
- 9) Trojáněk M, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. **Virové hemoragické horečky.** Prakt. Lék. 2015;95(1):4-11.
- 10) Trojáněk M, Herrmannová K, Sojková N, Marešová V, Stejskal F. **Horečka dengue a chikungunya.** Vox paediatricae. 2015;15(1):23-25.
- 11) Trojáněk M, Marešová V, Stejskal F. **Zdravotní rizika cestování s dětmi: Očkování, antimalarická profylaxe, cestovatelský průjem a jiná infekční onemocnění.** Pediatr. Praxi. 2015;16(5):320-6.
- 12) Trojáněk M, Roháčová H, Zelená H, Stejskal F. **První případy infekce virem Zika byly prokázány v České republice.** Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2016;25(2):57-8.

8.3 Seznam publikací nesouvisejících s tématem dizertace s IF:

- 1) Blechová Z, Trojánek M, Kynčl J, Částková J, John J, Malý M, Herrmannová K, Marešová V. **Clinical and laboratory features of viral hepatitis A in children.** Wien Klin Wochenschr. 2013;125(3-4):83-90. **IF = 0,86**
- 2) Vančíková Z, Trojánek M, Žemličková H, Blechová Z, Motlová J, Matějková J, Nyč O, John J., Malý M, Marešová V. **Pneumococcal urinary antigen positivity in healthy colonized children: is it age dependent?** Wien Klin Wochenschr. 2013;125(17-18): 495-500. **IF = 0,86**
- 3) Vančíková Z, Freiberger T, Vach W, Trojánek M, Janda A. **X-linked agammaglobulinemia in community-acquired pneumonia cases revealed by immunoglobulin level screening at hospital admission.** Klin Padiatr. 2013;225(6):339-42. **IF = 1,77**
- 4) Herrmannová K, Trojánek M, Havlíčková M, Jiřincová H, Nagy A, Blechová Z, Marešová V, Kynčl J, Džupová O. **Klinické a epidemiologické charakteristiky pacientů hospitalizovaných pro těžký průběh chřipky v sezóně 2012-2013.** Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2014;63(1):4-9. **IF = 0,306**
- 5) Nagy A, Jiřincová H, Havlíčková M, Džupová O, Herrmannová K, Trojánek M, Kynčl J, Blechová Z, Marešová V. **Fylogenetická a molekulární analýza virů chřipky A/H1N1PDM izolovaných v epidemické sezóně 2012/2013 od pacientů hospitalizovaných s příznaky ILI.** Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2014;63(2):83-7. **IF = 0,306**

8.4 Seznam publikací nesouvisejících s tématem dizertace bez IF:

- 1) Nagy A, Jiřincová H, Havlíčková M, Džupová O, Herrmannová K, Trojánek M, Marešová V, Nováková L, Kynčl J. **Fylogenetická analýza a genotypizace virů chřipky A/H3N2 izolovaných od pacientů hospitalizovaných s příznaky ILI v Nemocnici Na Bulovce v sezóně 2011/2012.** Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2013;62(1):4-8.
- 2) Trojánek M. **10valentní konjugovaná pneumokoková vakcína (Synflorix).** Vakcinol. 2015;9(2):86-91