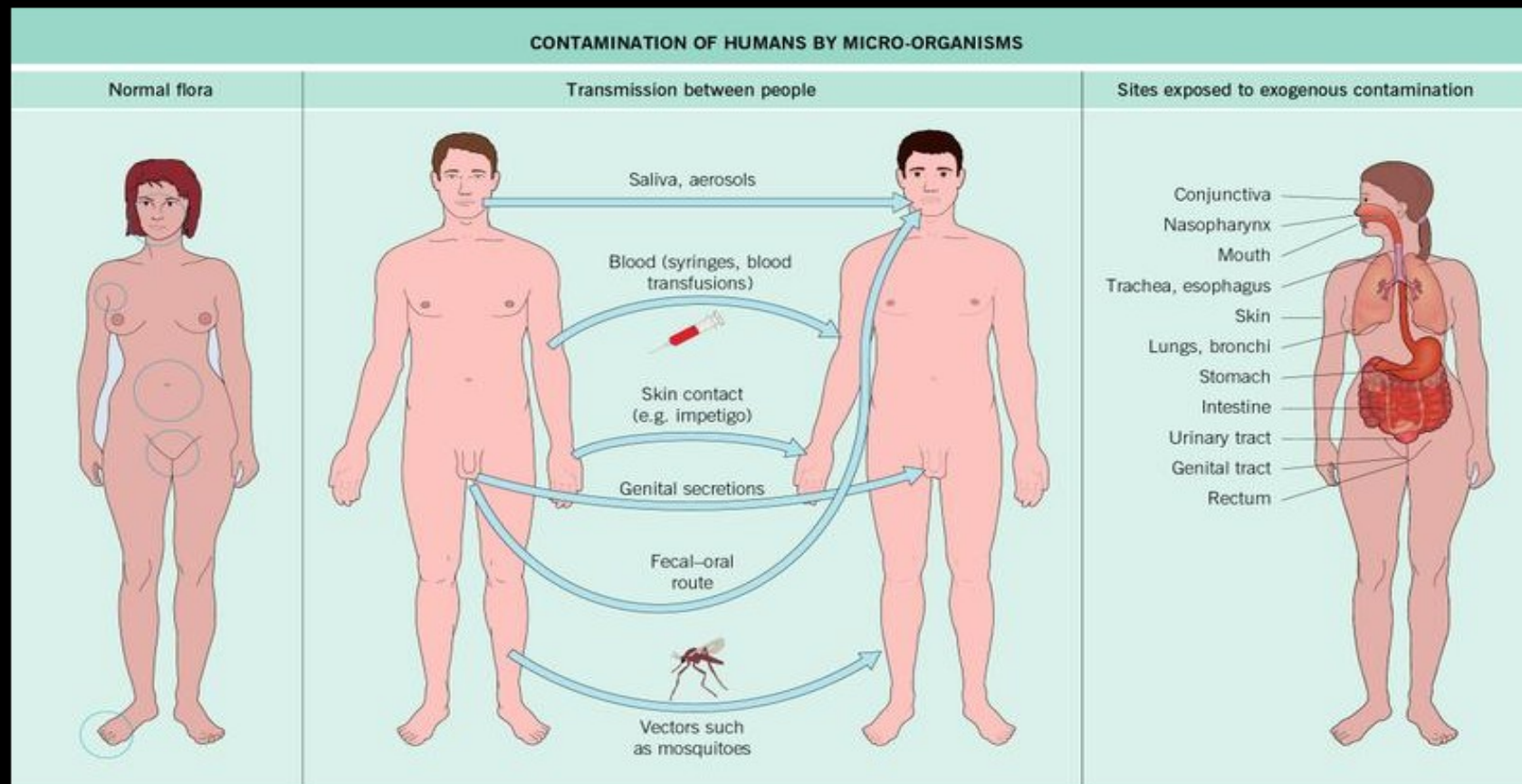


# Aktuálna problematika infekčných ochorení



# **Priekopník mikroskopie**

## **Anton van Leeuwenhoek (1632 – 1723)**



- **Zdokonalenie mikroskopu**
- **Prvý popísal jednobunkové mikroorganizmy, svalové vlákna, kapiláry, krvné bunky**

# **Otec mikrobiológie**

## **Luis Pasteur (1822 - 1895)**



- **Objasnenie príčiny infekčných chorôb**
- **Vakcinácia proti besnote**
- **Pasteurizácia**
- **Princíp profylaxie proti baktériám**

# Otec bakteriologie

## Robert Koch (1843 - 1910)



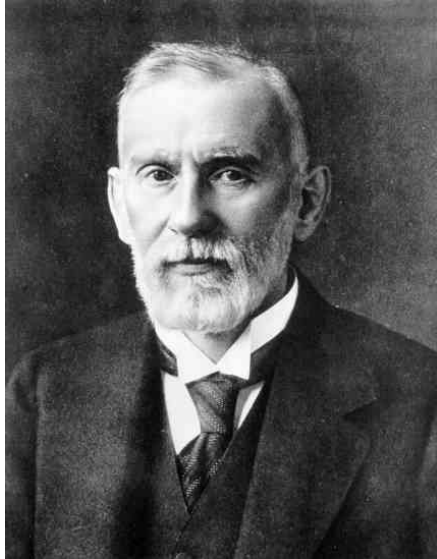
*R. Koch.*

- **Bacillus anthracis**
- **Mycobacterium tuberculosis**
- **Vibrio cholerae**
- **Nobelova cena za objav pôvodcu TBC**



# **Otec chemoterapie**

## **Paul Ehrlich (1854- 1915)**



- **Zakladatel' chemoterapie**
- **Prvý liek proti syphylisu**
- **Sérum proti záškrtu**
- **Nobelova cena za imunológiu**

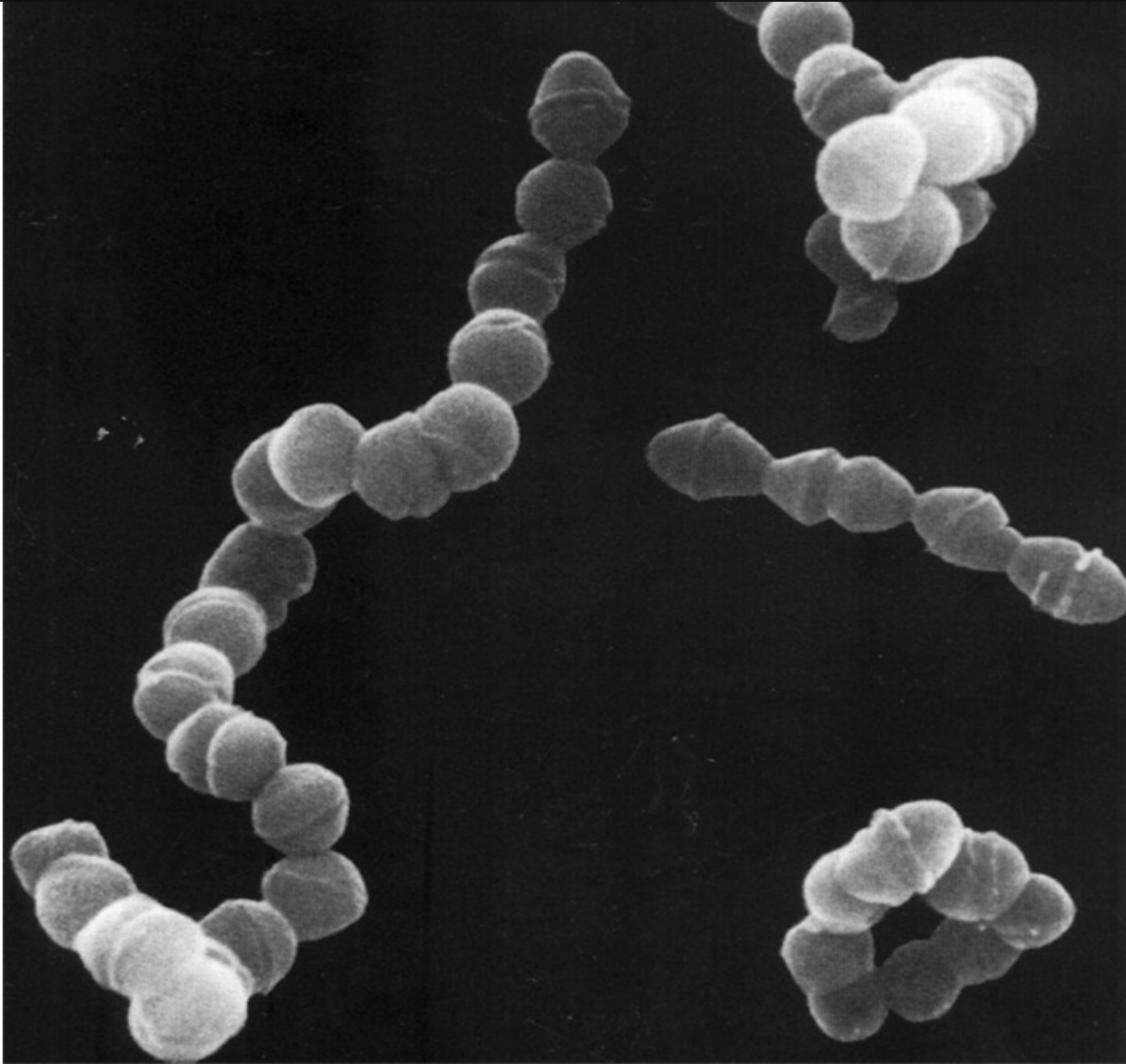
# Objavitel' penicilínu

## Alexander Fleming (1881- 1955)



- *1928: Penicillium notatum – produkuje betalaktámové ATB penicilín*
- *Dokázal účinok PNC proti grampozitívnym baktériám*

# Streptococcus pneumoniae



# Escherichia coli



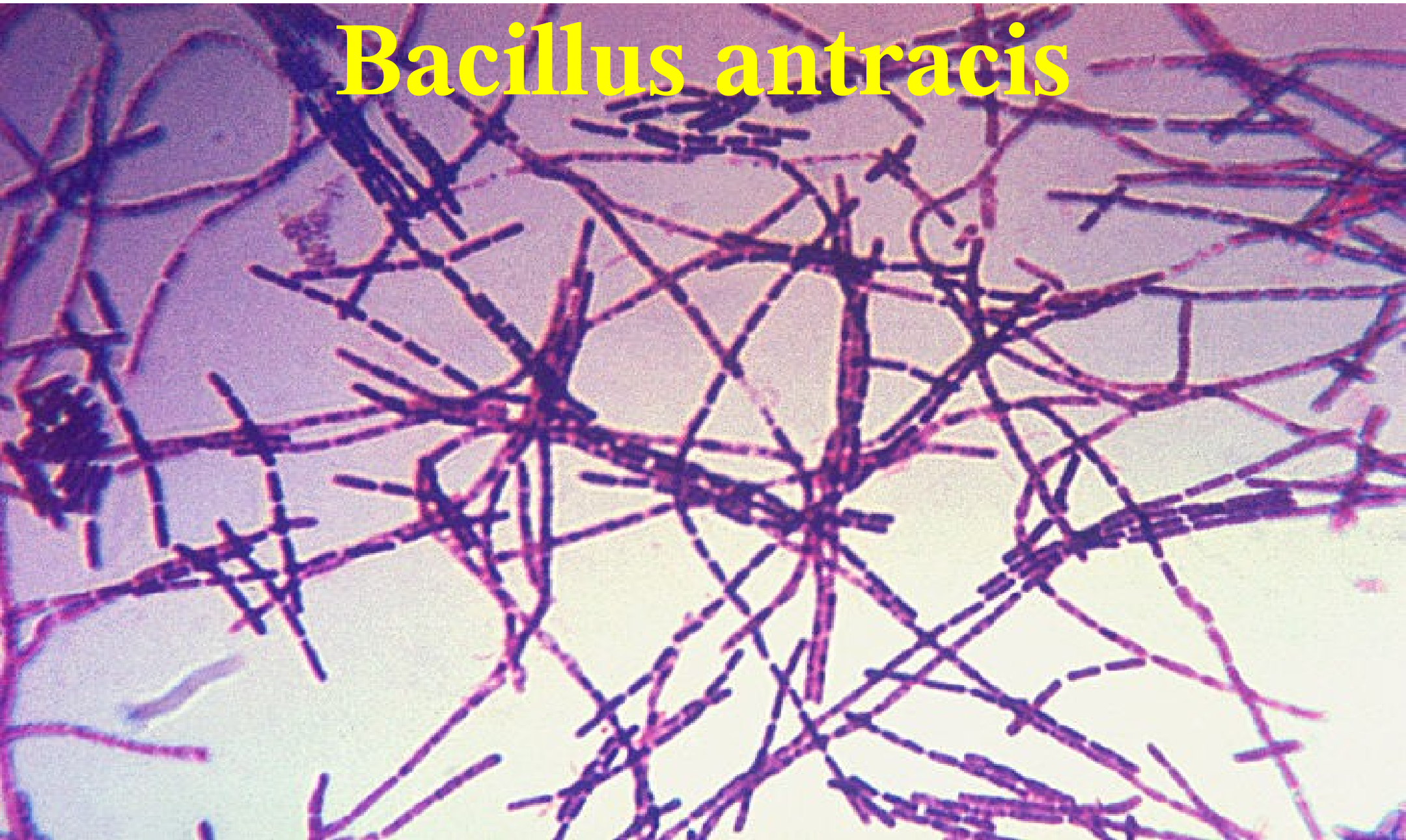
EF6691 5.0 kV X15.0K 2.00µm



# Escherichia coli

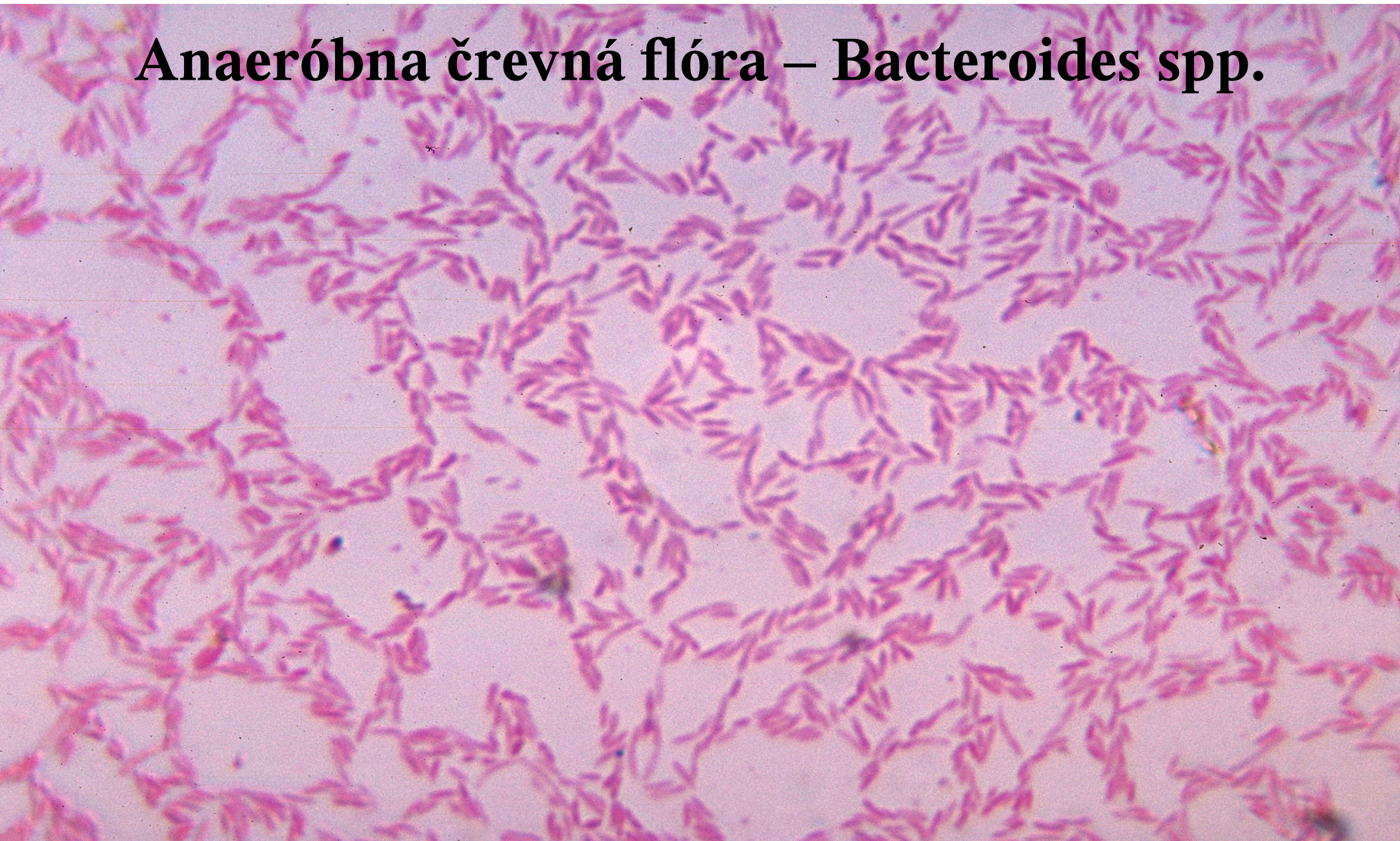


# Bacillus anthracis





# Anaeróbna črevná flóra – Bacteroides spp.



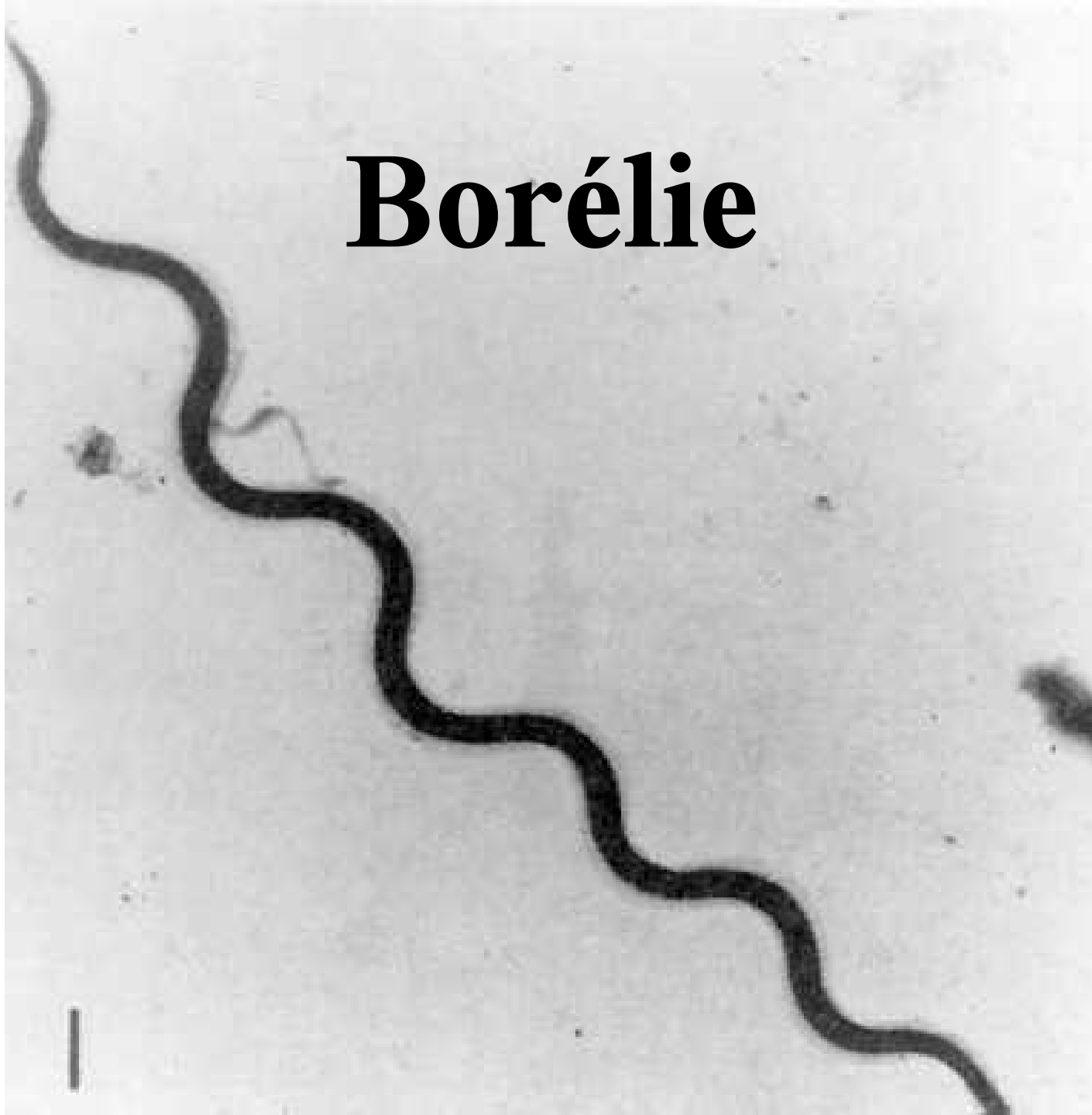


# Anaeróbna črevná flóra – Clostridium spp.

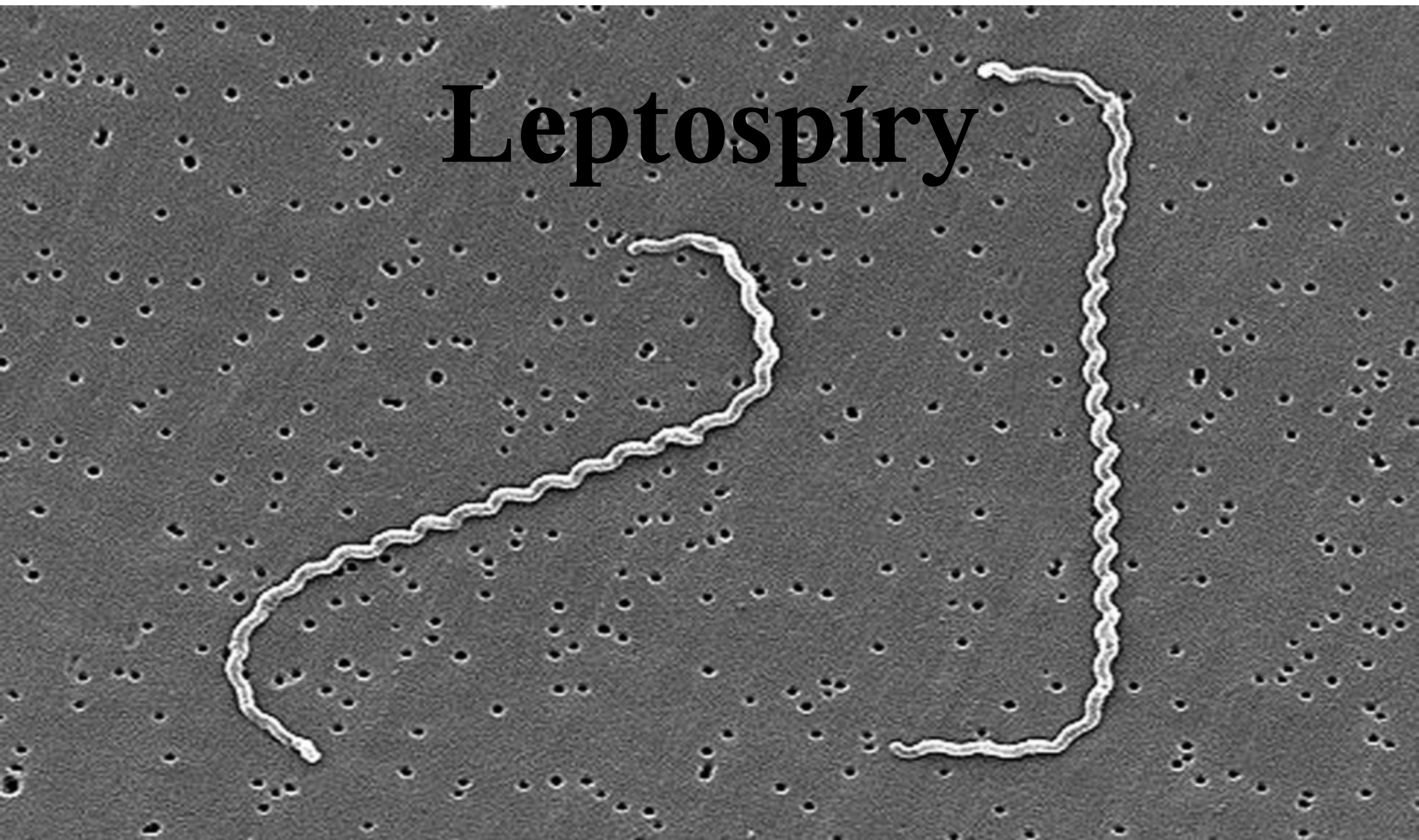




# Borélie



# Leptospíry

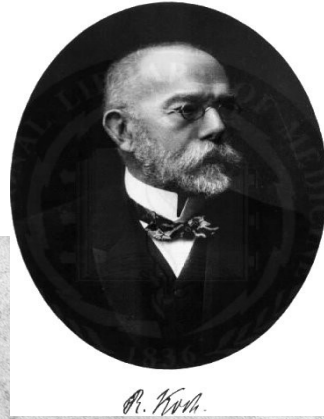


# Legionella spp.





# Mycobacterium tuberculosis

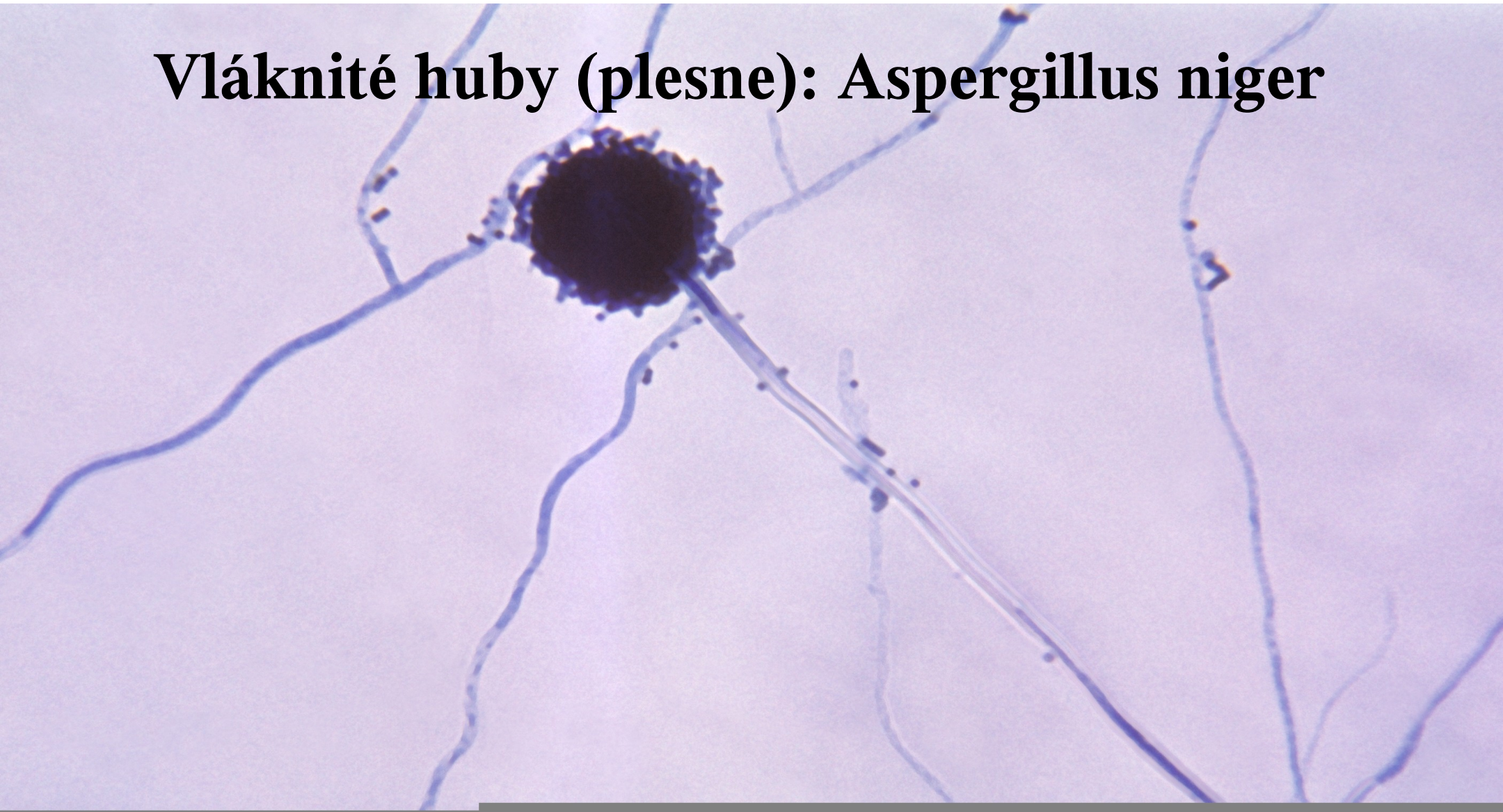


# Kvasinkové huby: *Candida albicans*





# Vláknité huby (plesne): *Aspergillus niger*





# Parazity – Enterobius vermicularis



# Parazity – *Ascaris lumbricoides*





# Parazity – „Scolex“ – hlavička pásomnice



# Vírusové genómy

## VIRAL GENOMES

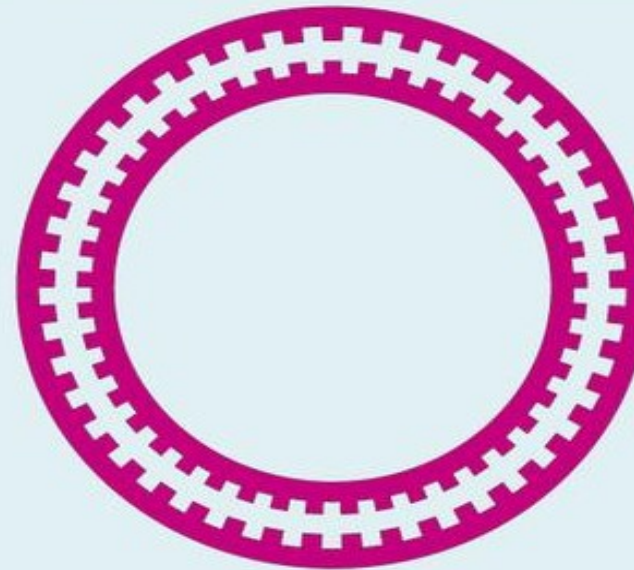
Single-stranded  
(e.g. poliovirus)



Double-stranded  
(e.g. herpes simplex virus)



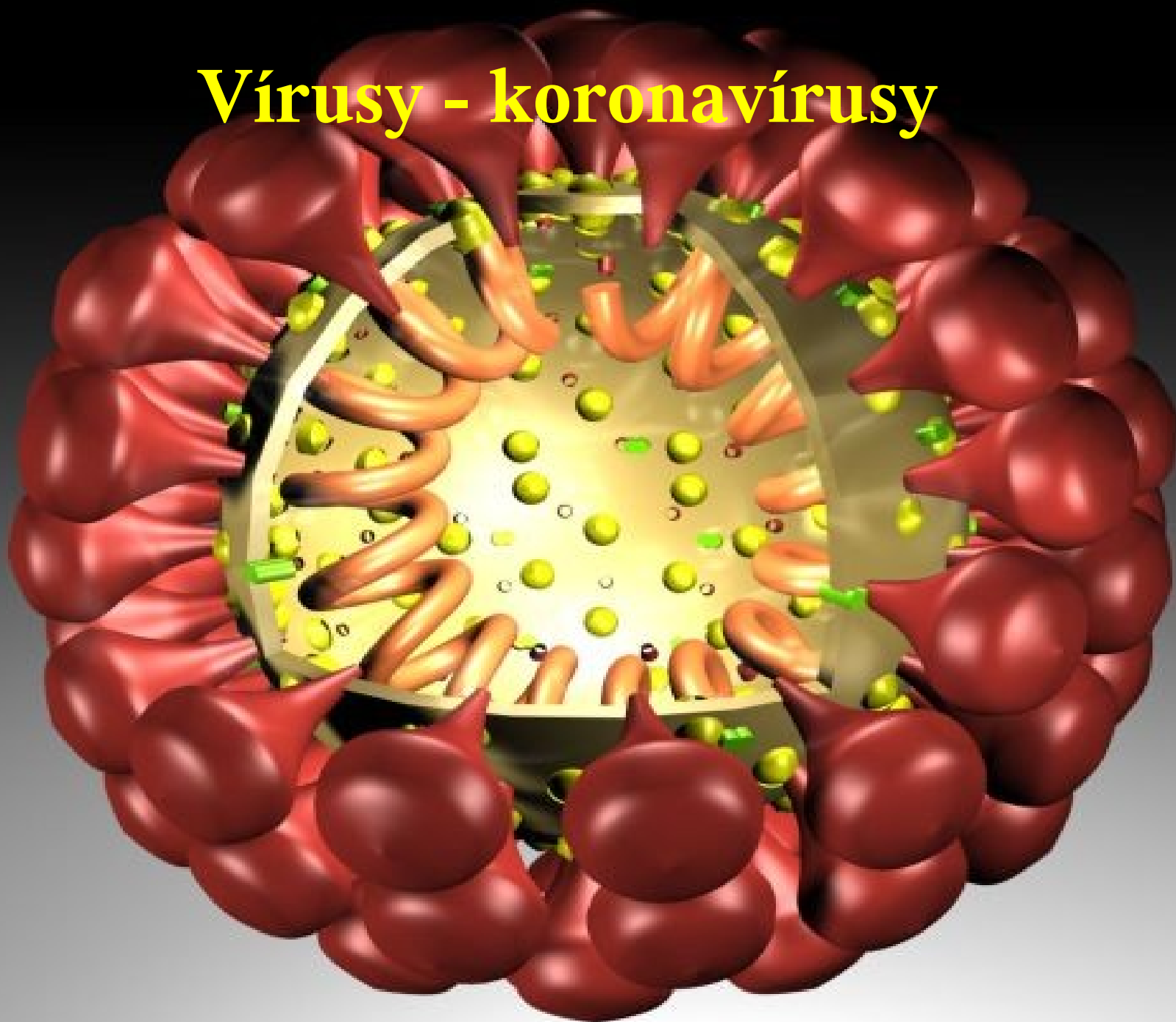
Double-stranded circular  
(e.g. hepatitis B virus during replication)



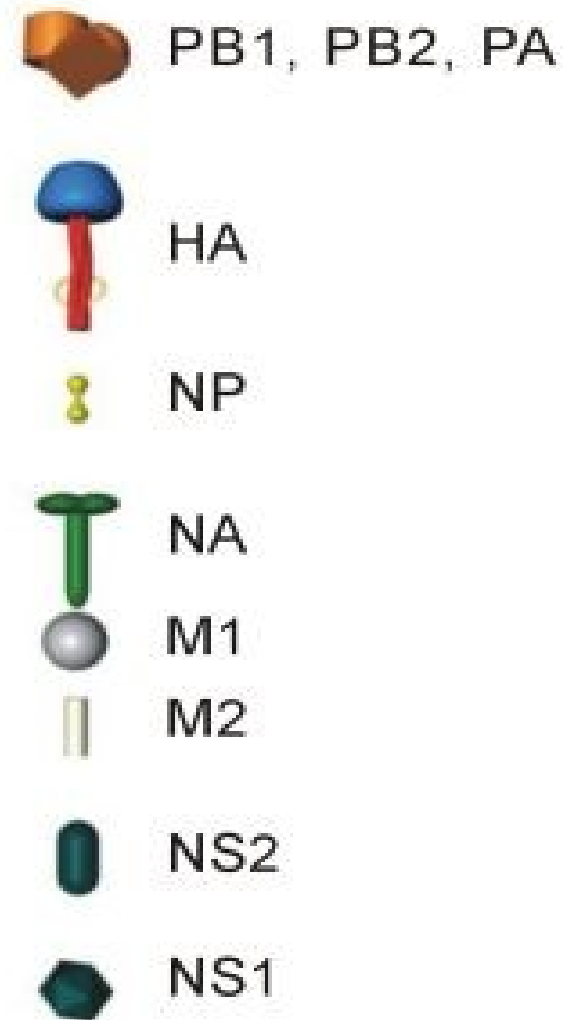
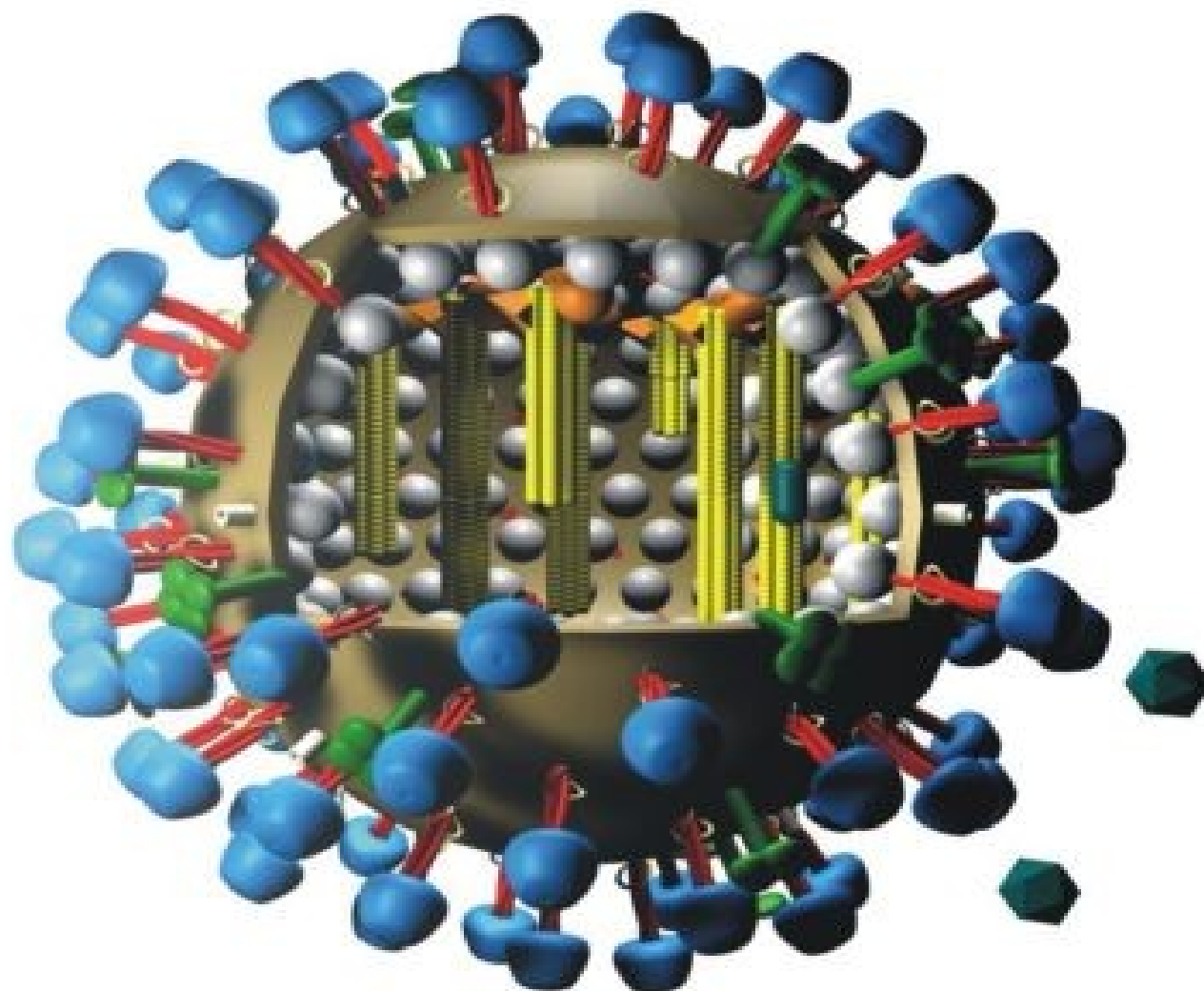
Double-stranded fragmented  
(e.g. rotavirus)



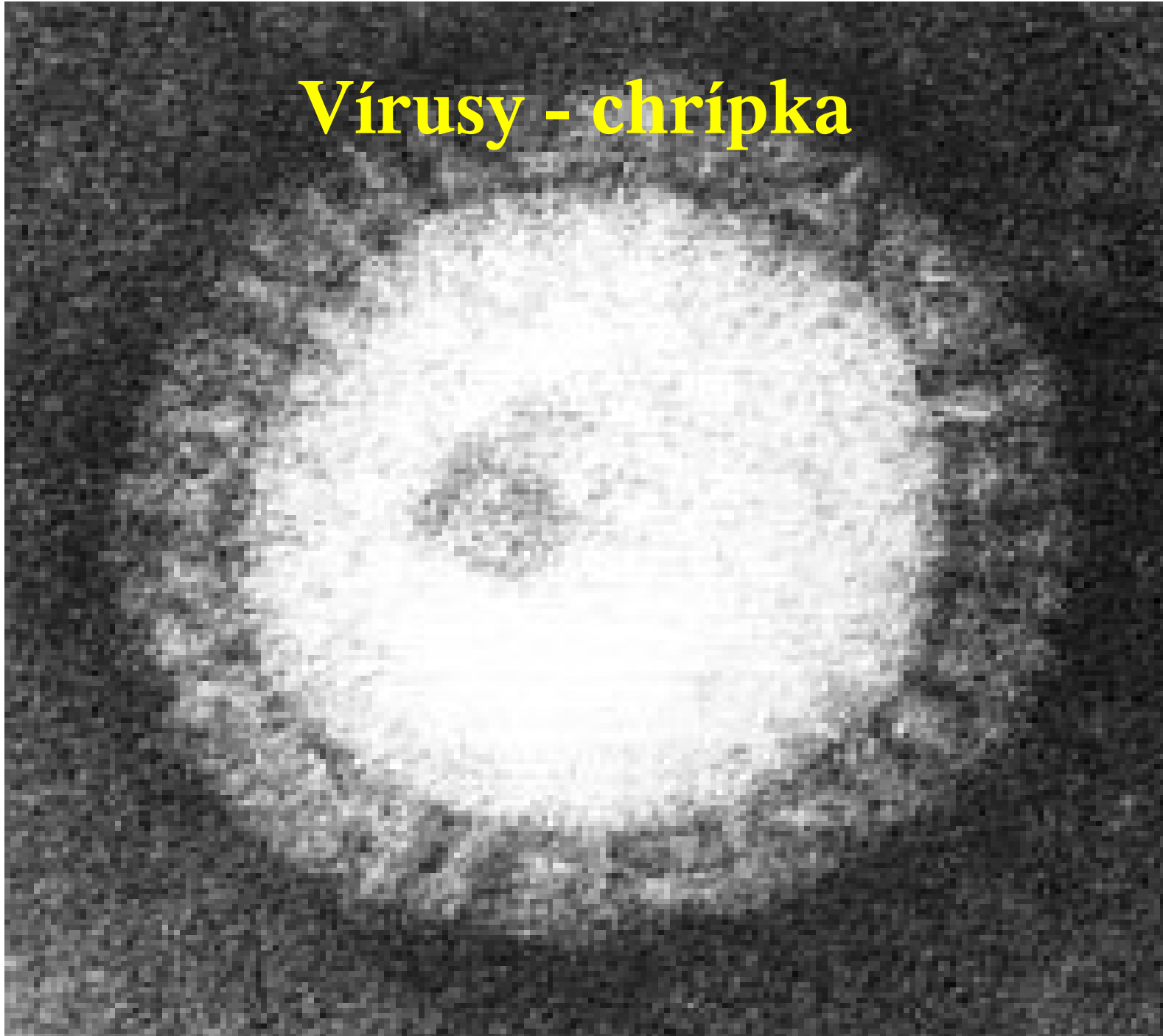
# Vírusy - koronavírusy



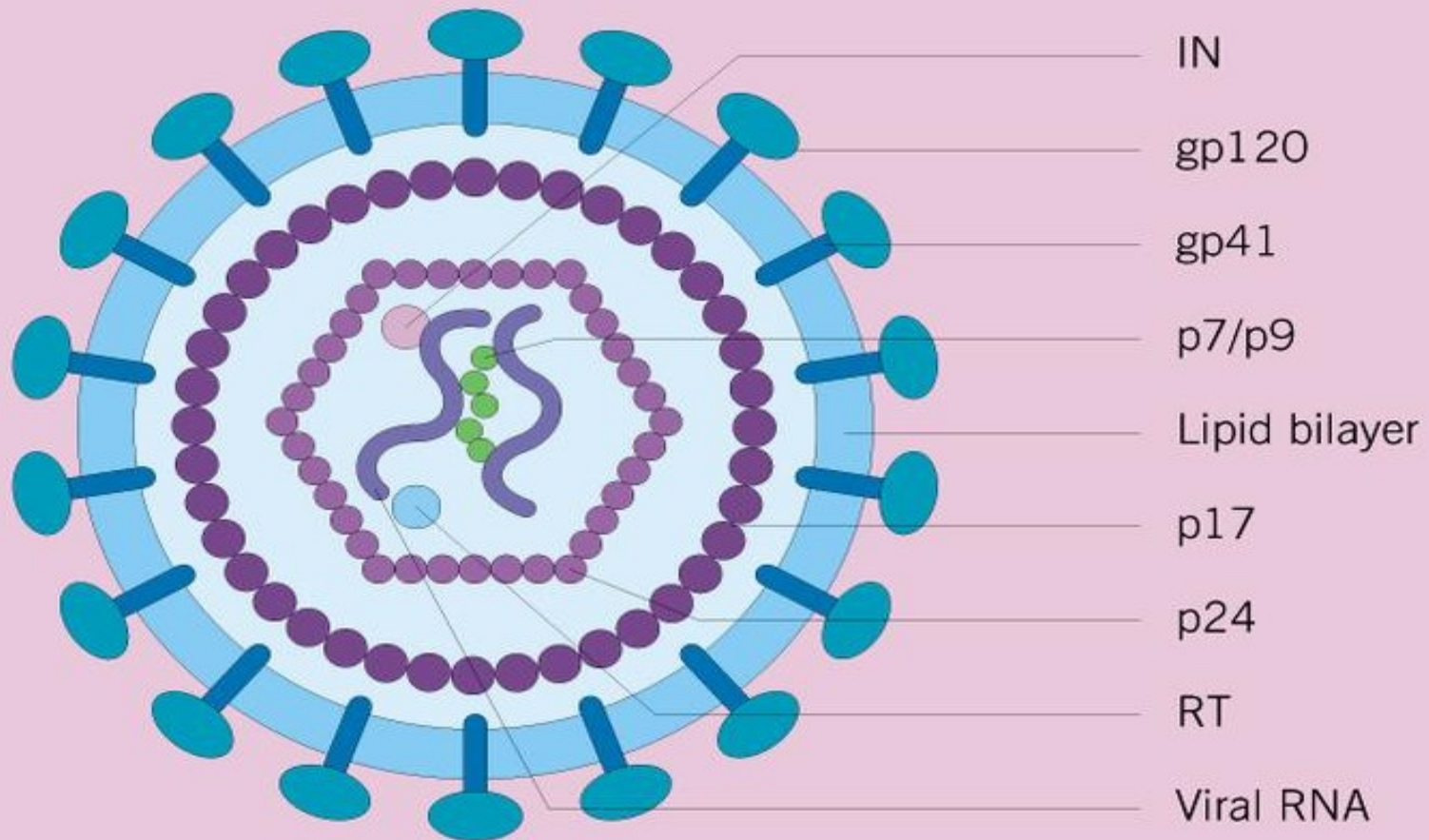
# Vírussy - chrípka



# Virusy - chrípka

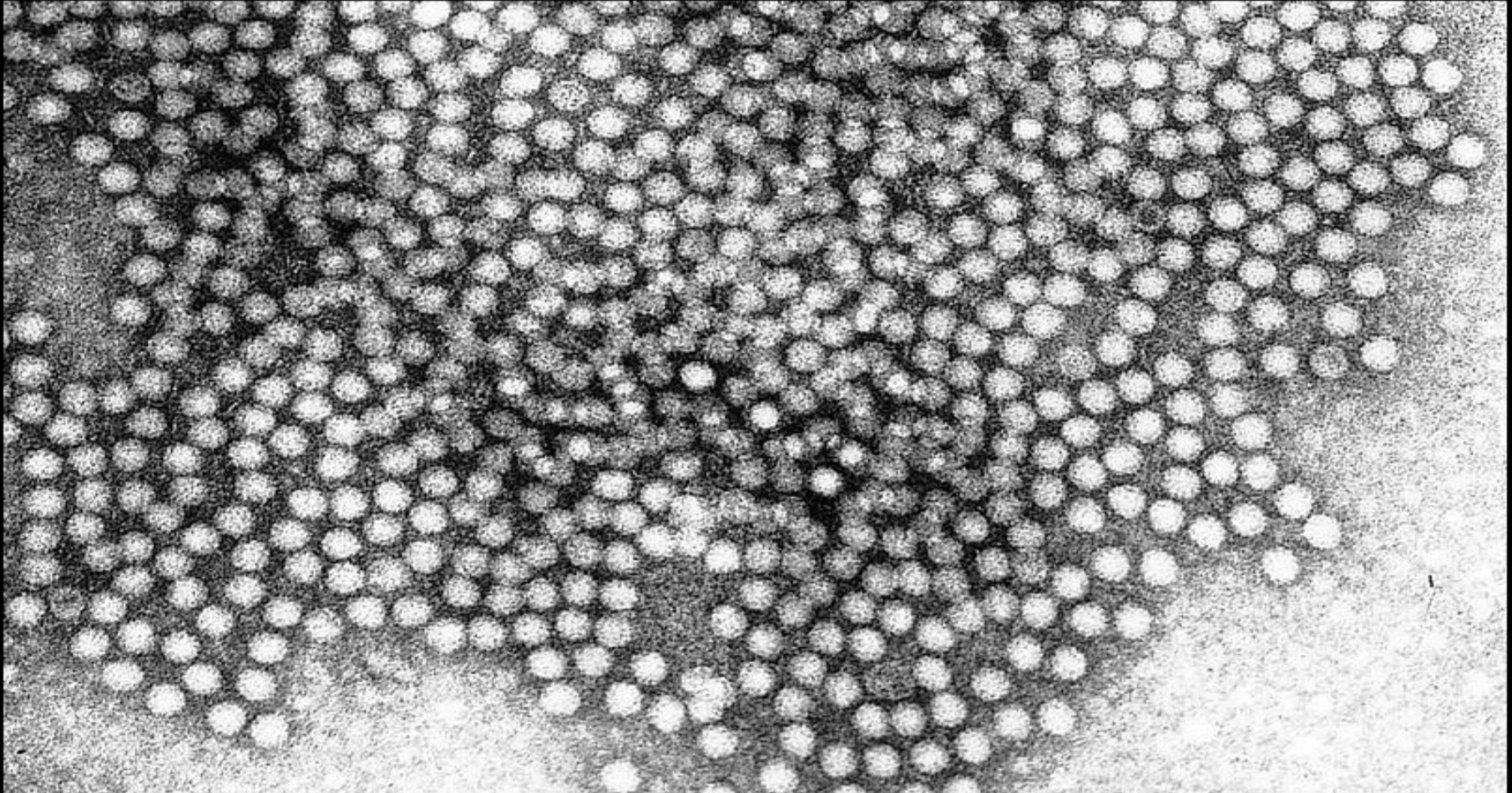


## THE HIV-1 VIRION

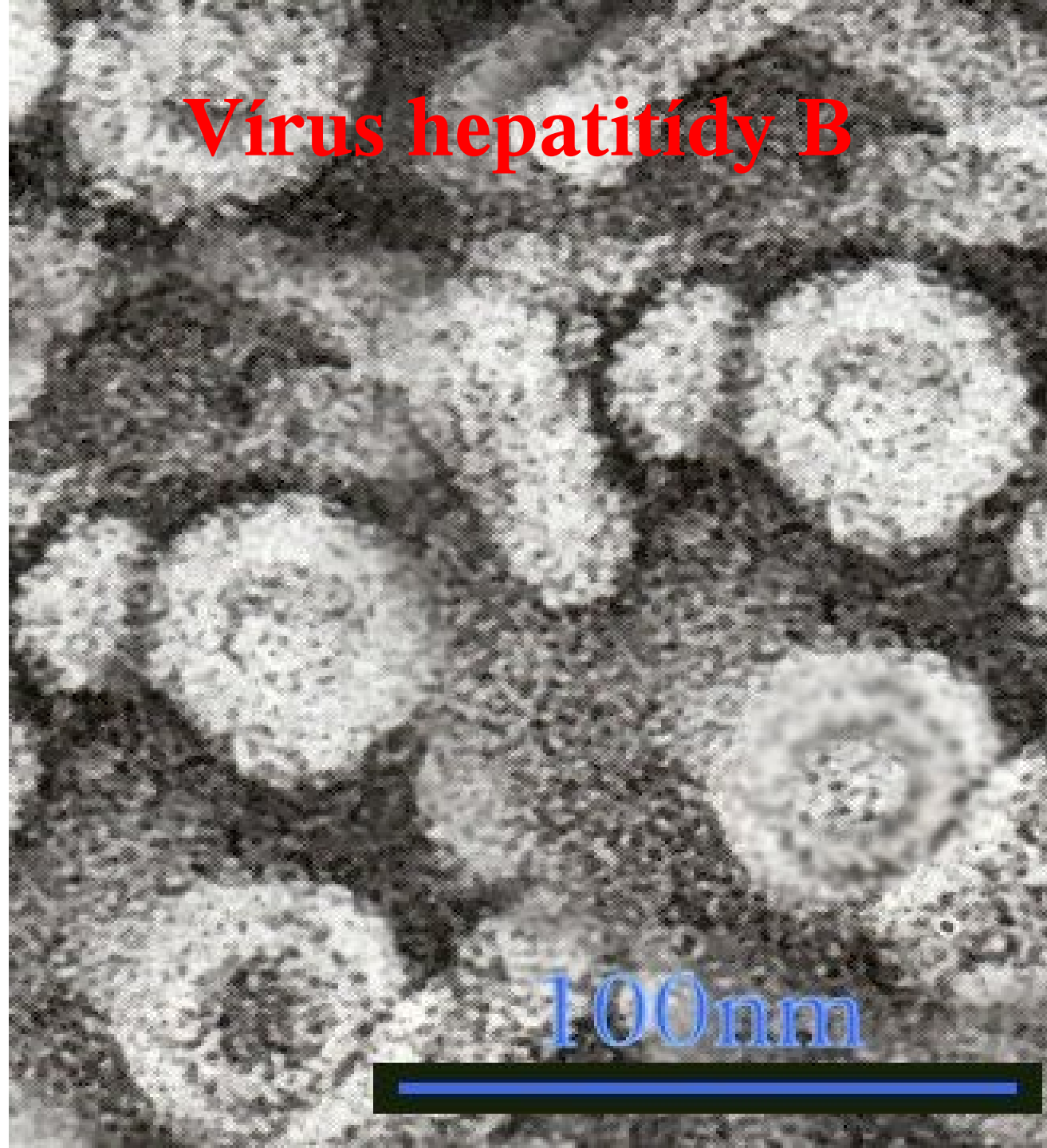




# Hepatitis A

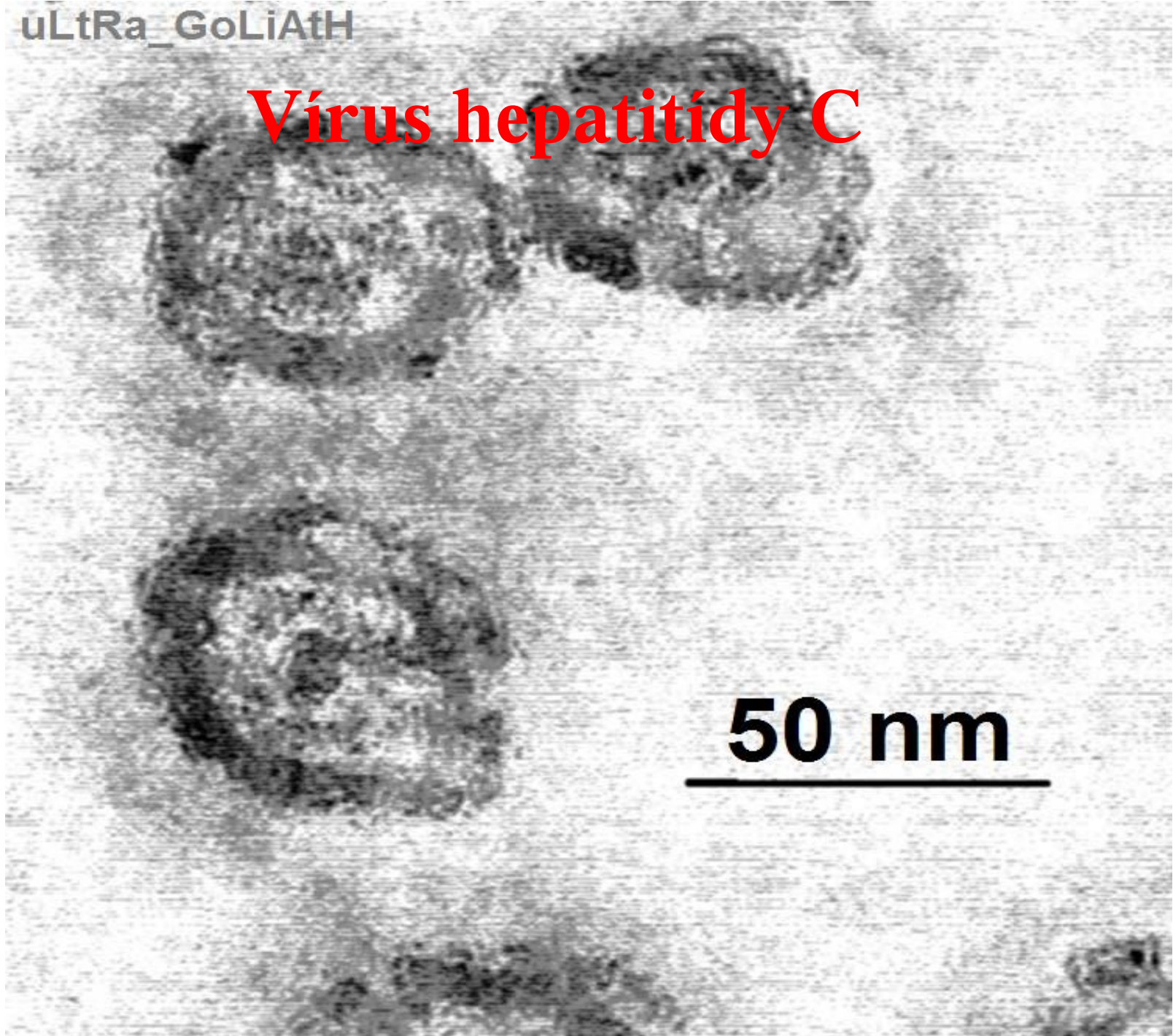


# Virus hepatitidy B



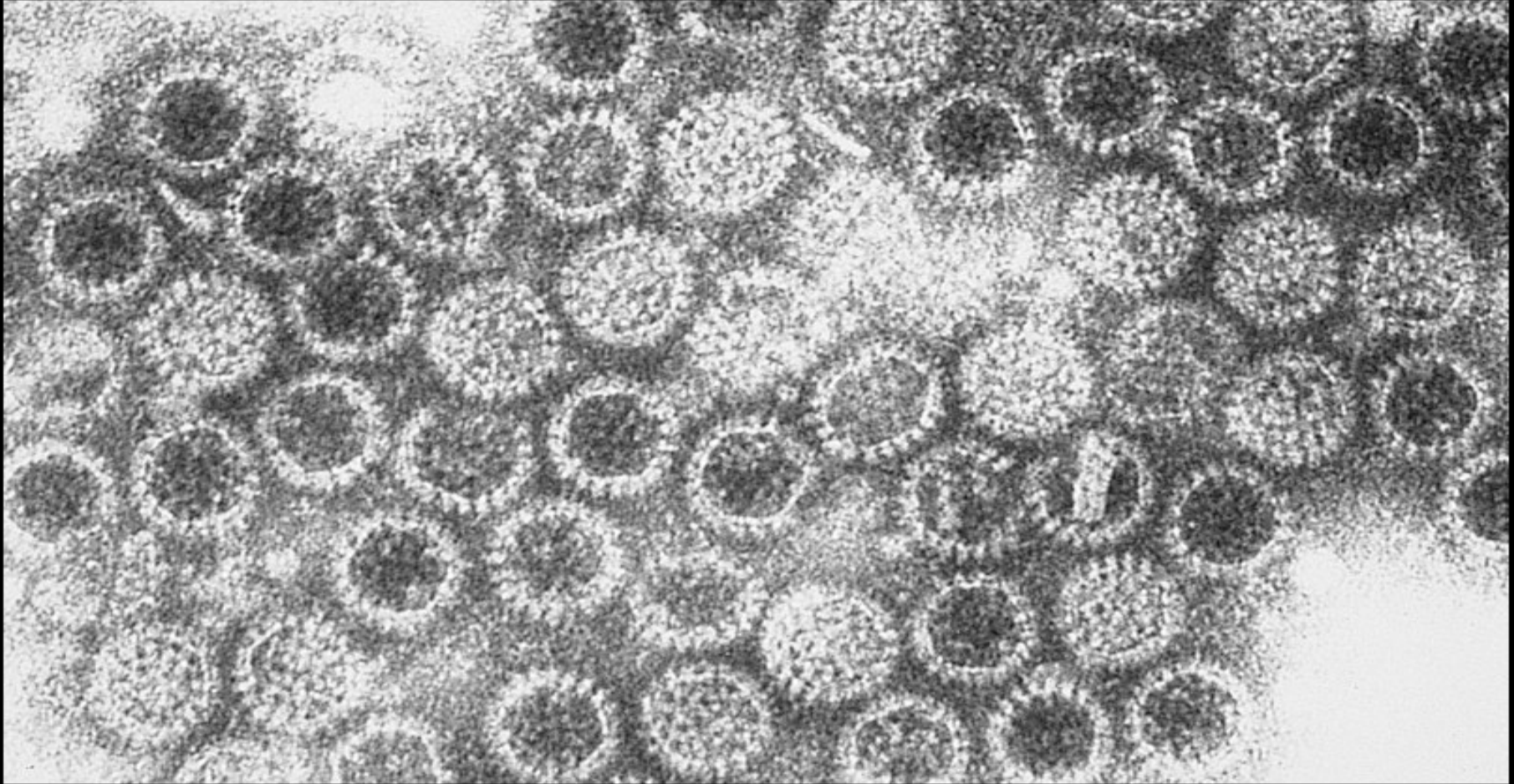


# Virus hepatitidy C



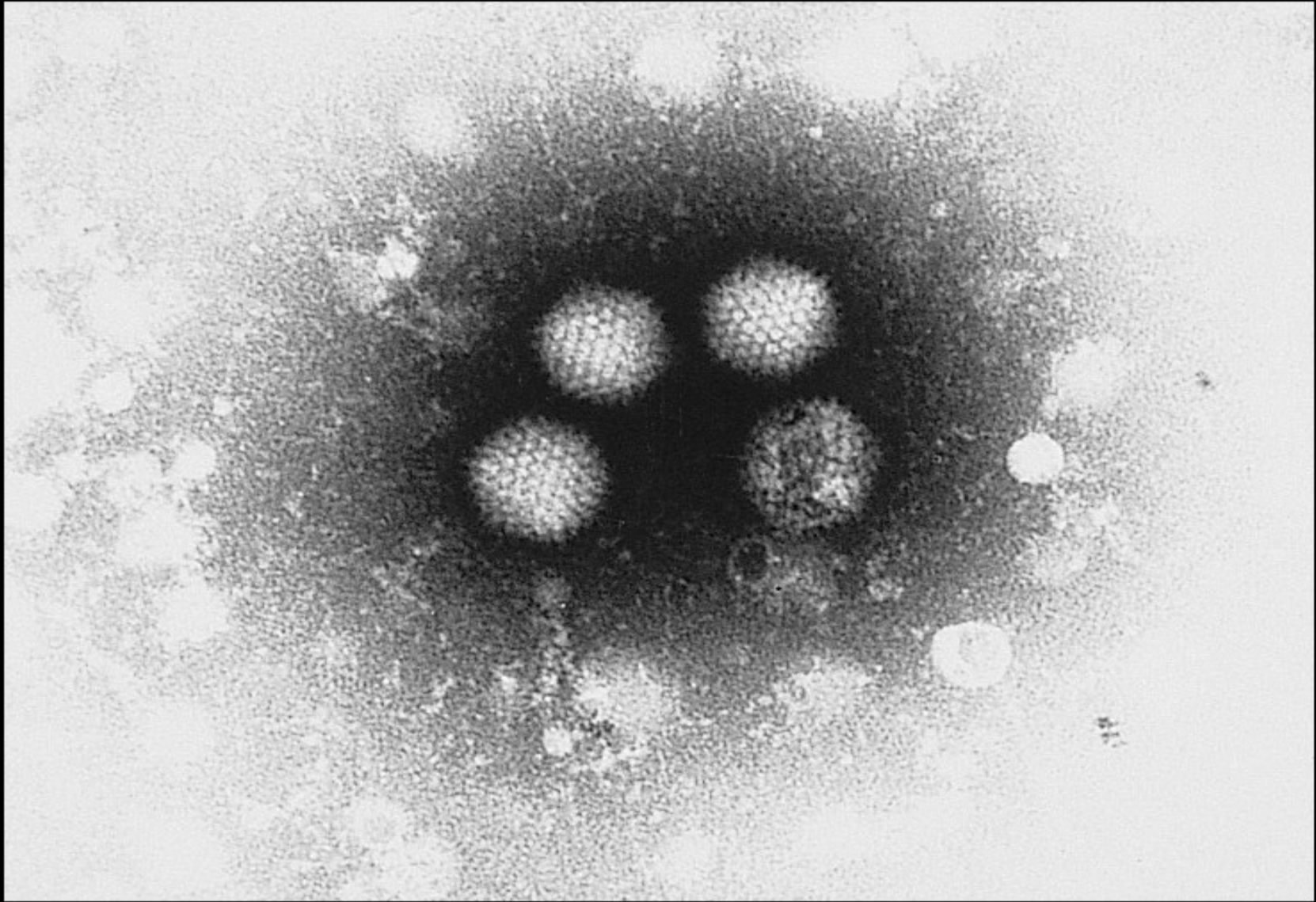
**50 nm**

# Rotavírussy



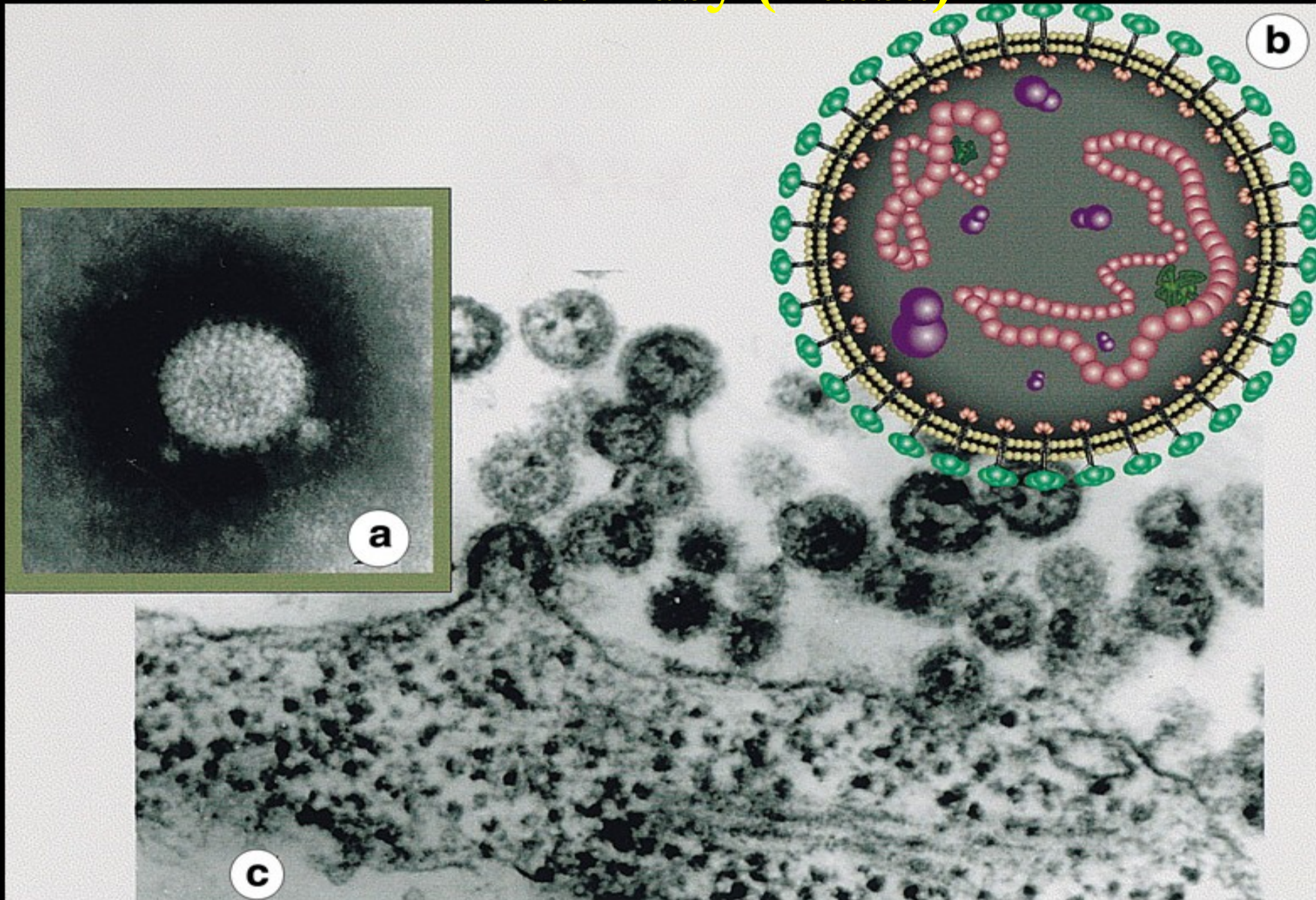


# Adenovírusy





# Arenavírusy (Lassa)



# **Antiinfektíva v klinickej a ambulantnej praxi**

# Ideálna infekcia

- Diagnóza jasná už podľa klinického obrazu
- Kultivačný záchyt jednoznačný
- Citlivosť na ATB vyšetrená do niekoľkých hodín
- Dostupná efektívna ATB liečba bez vedľajších účinkov

# Infekčné ochorenia: história

- „Nastal čas, keď učebnice infektológie môžeme zatvoriť. Infekčné ochorenia v USA boli vykorenéné...”

*-William H. Stewart, Surgeon General, [1967](#)*

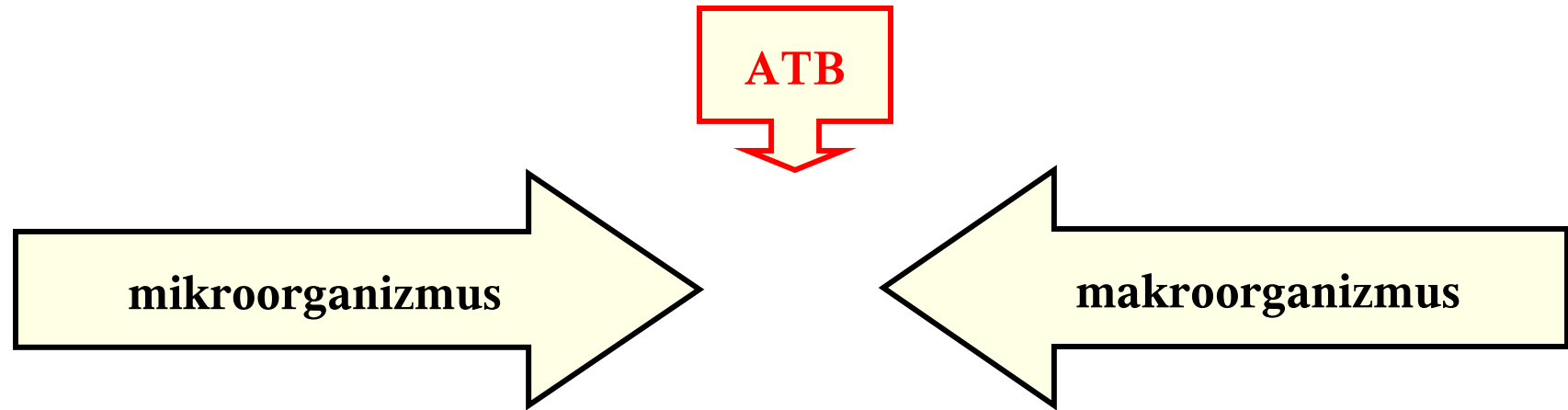
# Infekčné ochorenia: súčasnosť

- **Staphylococcus aureus**
  - PRSA -MRSA -VISA
- **Enterococcus faecium**
  - AREF -VREF
- **Streptococcus pneum.**
  - PRSP -ERSP
- **Klebsiella pneumoniae**
  - ESBL
- **Tuberkulóza**
- **Malária**
- **Salmonelóza**
- **Campylobacter**
- **Helicobacter**
- **Huby**
- **HIV**



# **Všeobecná problematika antiinfekčnej terapie**

# Zásah do interakcie medzi mikroorganizmom a makroorganizmom



# **Dôsledky indikácie ATB - priaznivé**

- Zabránenie vzniku infekcie**
- Vyliečenie**

# **Dôsledky indikácie ATB - nepriaznivé**

- ① Nárast rezistencie mikroorganizmov**
- ② Nepriaznivý dopad na ekológiu prostredia**
- ③ Poškodzovanie pacienta**

# **Dôsledky indikácie ATB – nepriaznivé:**

## **❶ nárast rezistencie mikroorganizmov**

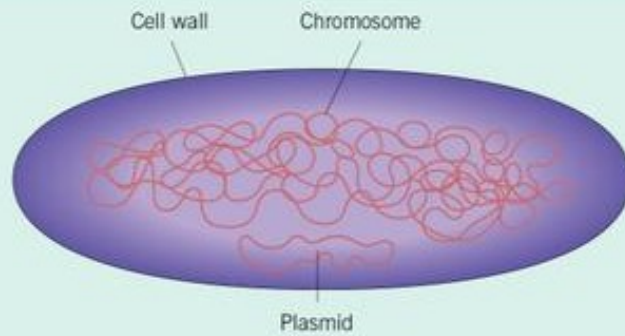
⇒ **selekcia**

⇒ **indukcia**

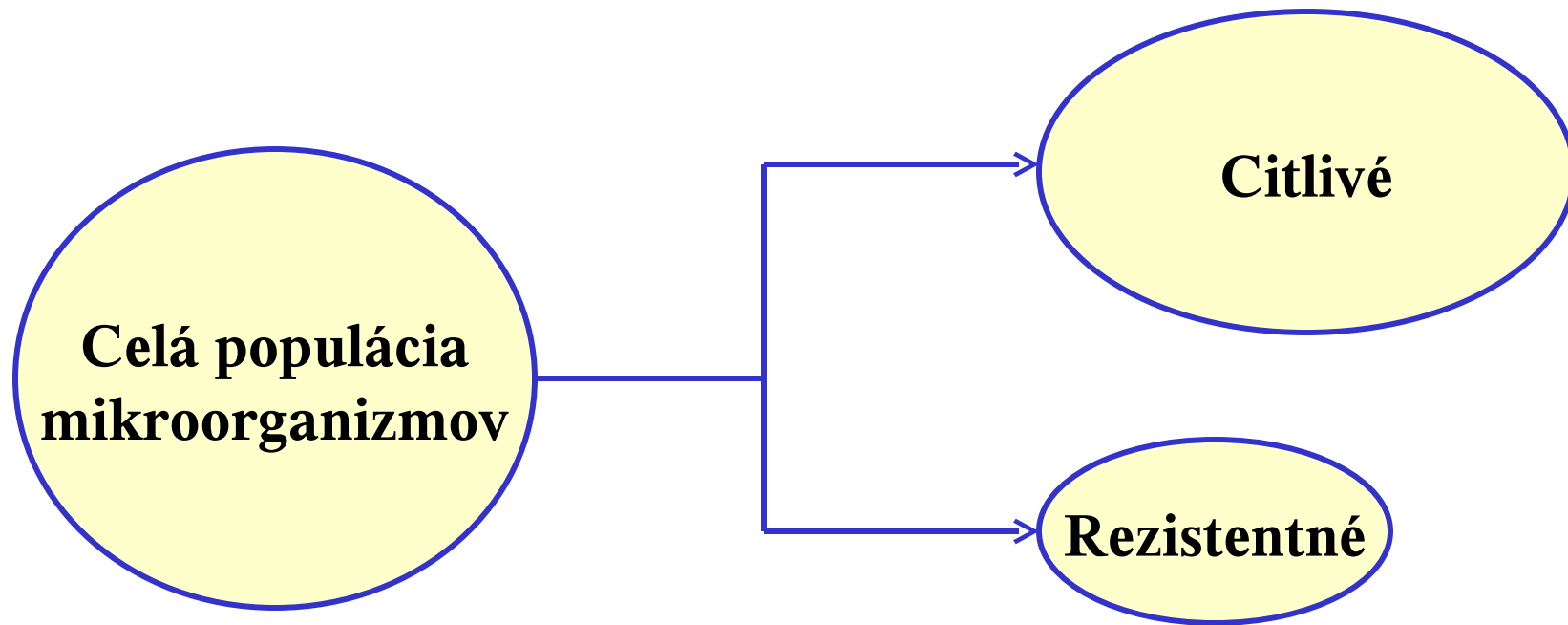
⇒ **rezistencia kódovaná v R-plazmidoch**  
**( epidemiologický význam )**



# GENETIC INFORMATION IN BACTERIA (*E. COLI*)



# Rôzne subpopulácie odpovedajú na ATB liečbu rôznym spôsobom



# **Dôsledky indikácie ATB – nepriaznivé:**

## **② nepriaznivý dopad na ekológiu prostredia**

**⇒ dopad na celú populáciu**

**⇒ v nemocničnom prostredí - prameň vzniku NN**

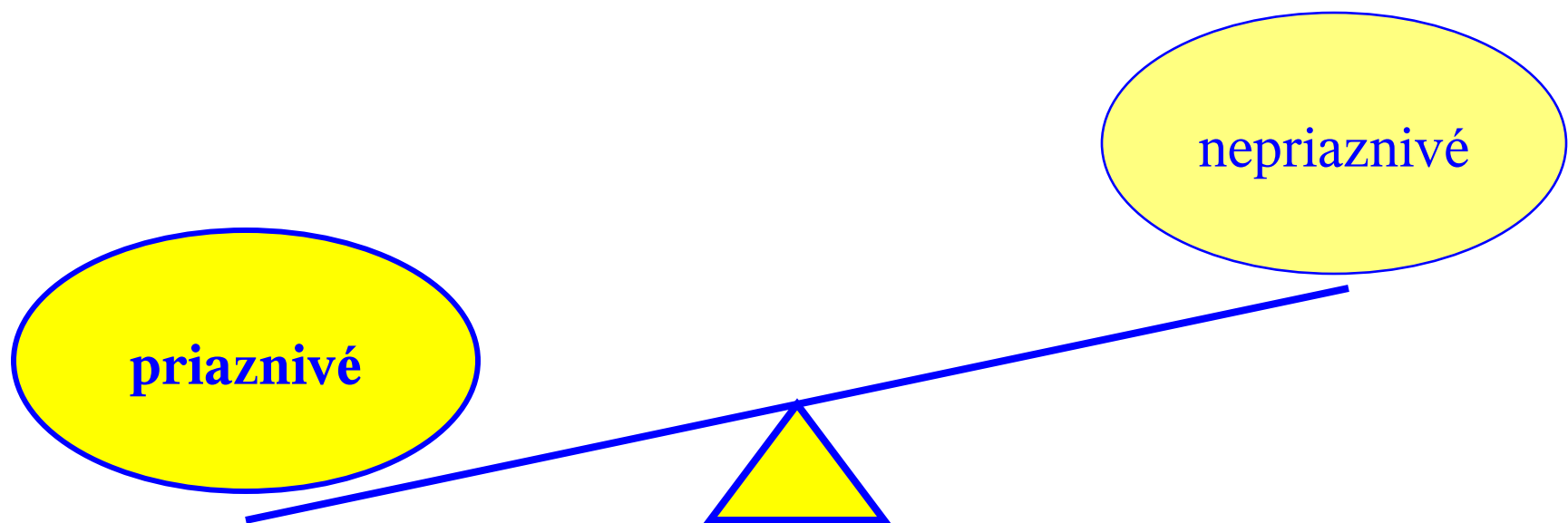
# **Dôsledky indikácie ATB – nepriaznivé:**

## **③ poškodzovanie pacienta**

- ⇒ **alterácia mechanizmov špecifickej aj nešpecifickej imunity**
- ⇒ **narušenie metabolizmu poškodenie pečene, obličiek, kostnej drene...**
- ⇒ **zmena mikrobiálnej flóry pacienta**  
**(dysmikróbia, superinfekcia, abnormálna kolonizácia )**



# Optimálna ATB liečba: prevaha priaznivých účinkov!



# **Zásady racionálneho používania ATB**

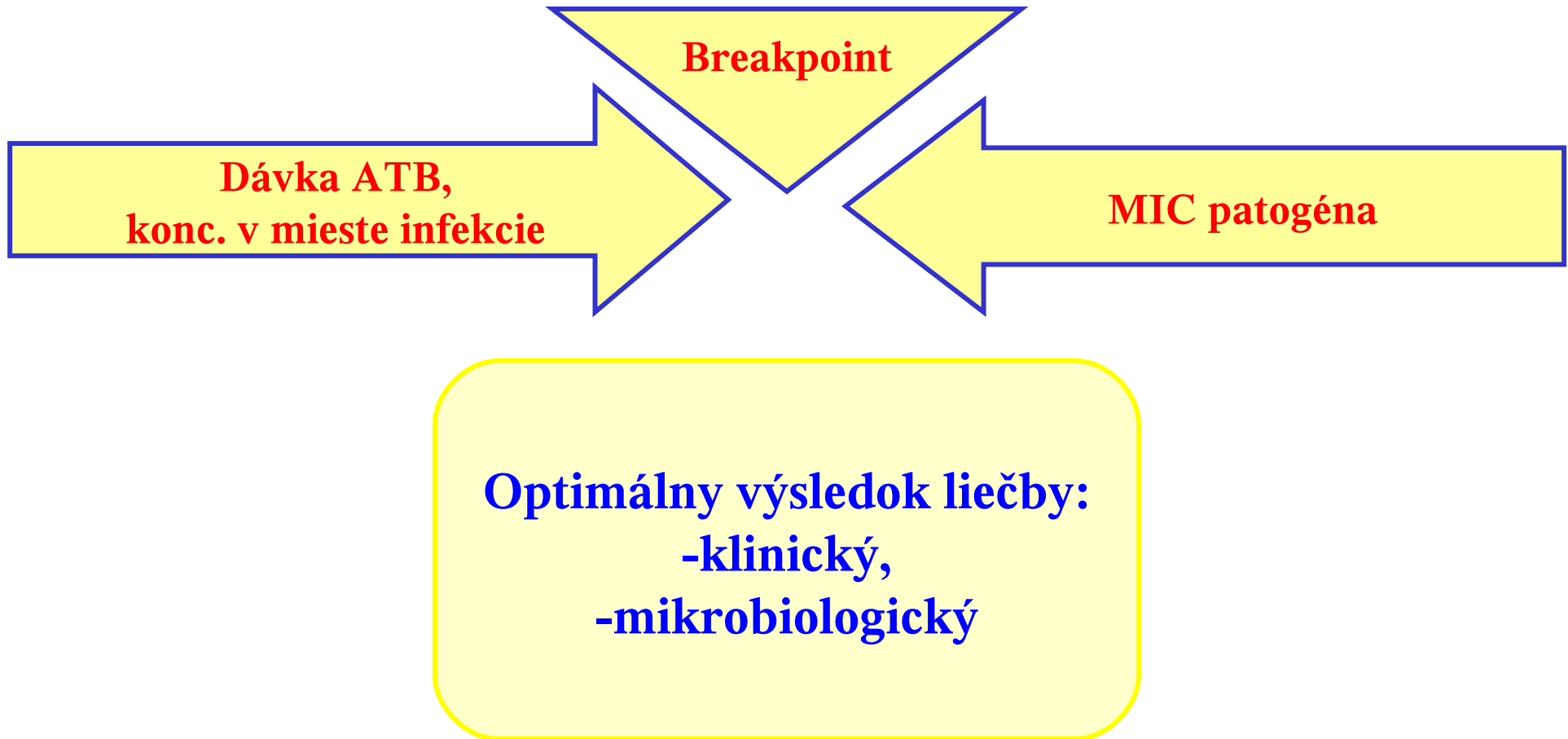
- **Používať striktné diagnostické kritériá!**
- **Je ATB liečba skutočne nutná?**
- **Dávkovanie - podľa najnovších poznatkov FK a FD**
- **Dĺžka liečby**
  - **skrátene kúry len u definovaných skupín**
- **ATB profylaxia**
  - **presné indikácie, režim, trvanie**
  - **vyhnúť sa „pseudoindikáciam“**
- **Edukácia - študenti, lekári, pacienti, rodičia, ...**

# Minimalizácia vzniku rezistencie



- **Hit hard and hit early ...**
  - **Paul Ehrlich**

# Optimalizácia dávkovania - farmakokinetika





# Optimalizácia dávkovania - farmakodynamika

## Time-dependent: $T > MIC$

- ⇒ **betalaktámy**
- ⇒ **linkosamidy**
- ⇒ **makrolidy /okrem AZI/**
- ⇒ **glykopeptidy**
- ⇒ **linezolid**

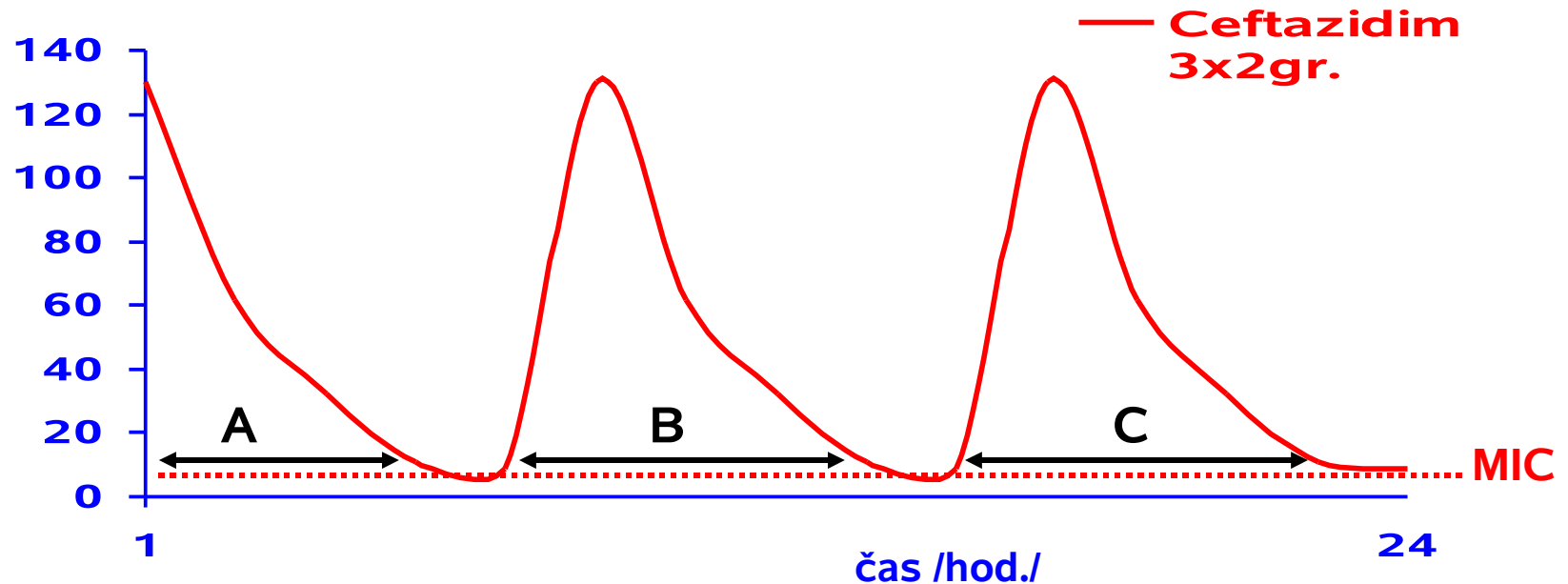
## Concentration-dependent: $C_{max} / MIC$ , $AUC_{0-24} / MIC$

- ⇒ **aminoglykozidy**
- ⇒ **fluorochinolóny**
- ⇒ **nitroimidazoly**

# Betalaktámy

G-negat. koky:  $T > MIC$  90 až 100%

Sérum  
mg / L

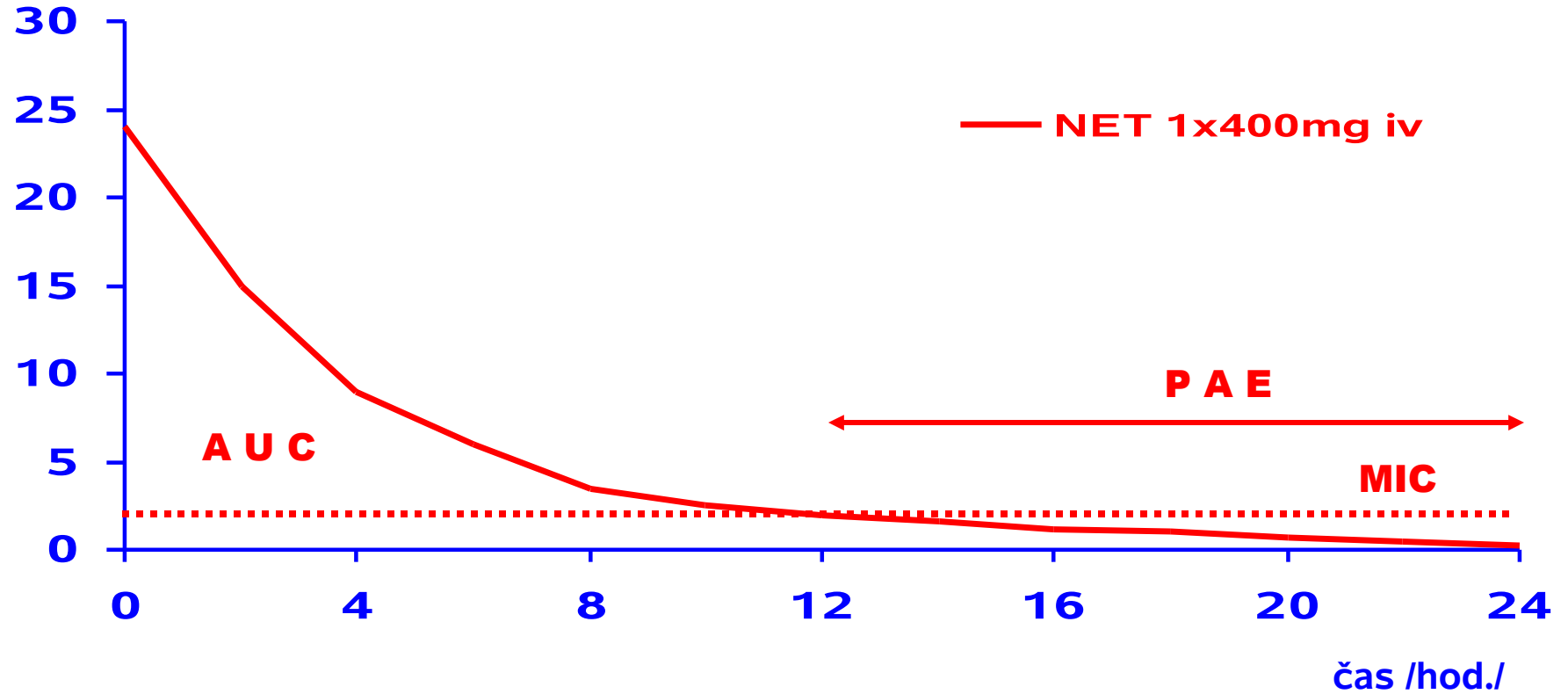


Gram-negatívne baktérie:  $A+B+C > 90\%$

# Aminoglykozidy

Kill ratio:  $C_{max} / MIC > 10$

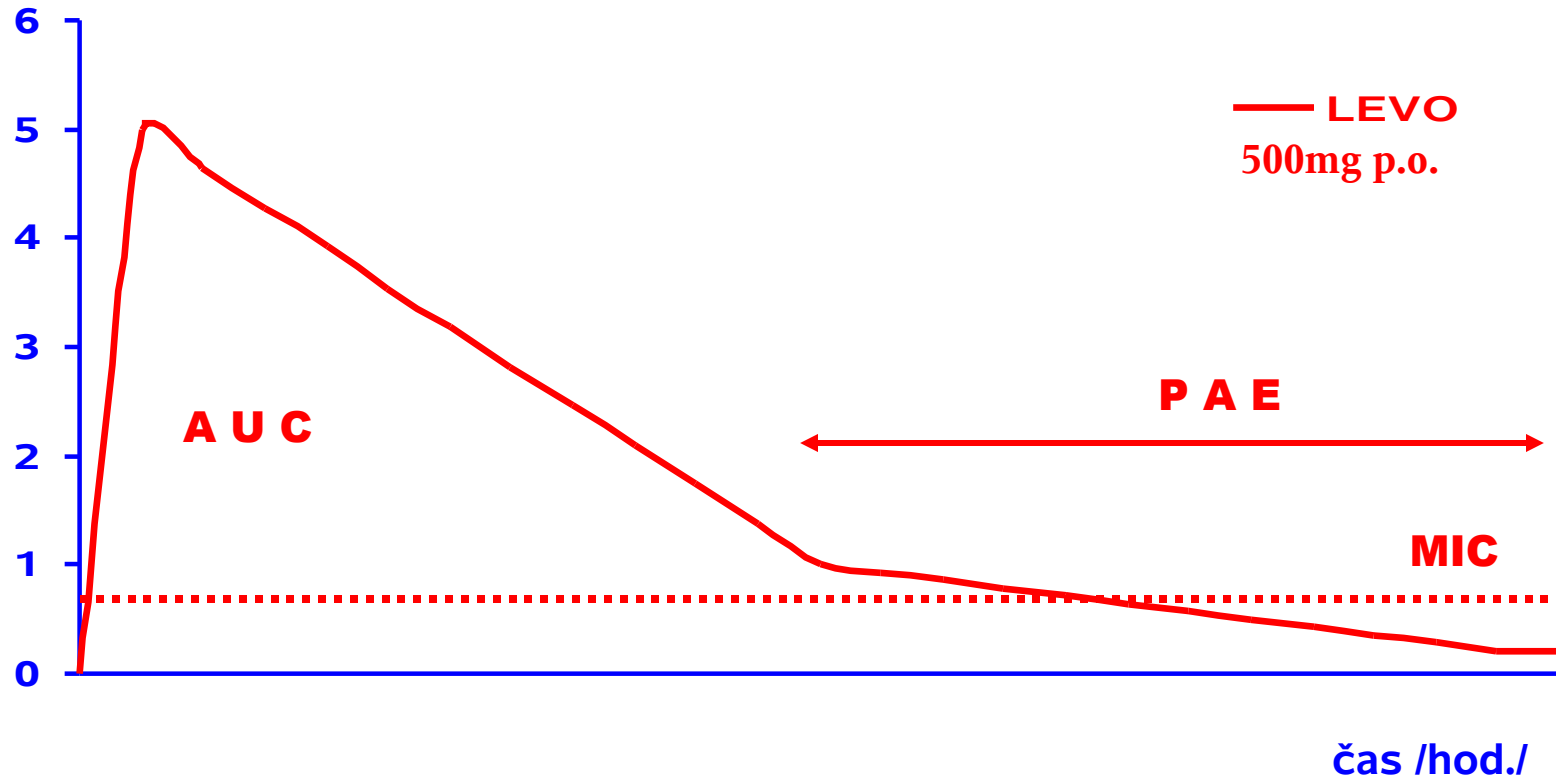
sérum  
mg/l



# Fluorochinolóny

Hlavný parameter: AUC / MIC

sérum  
mmol/l





# Staré ATB opät' aktuálne?

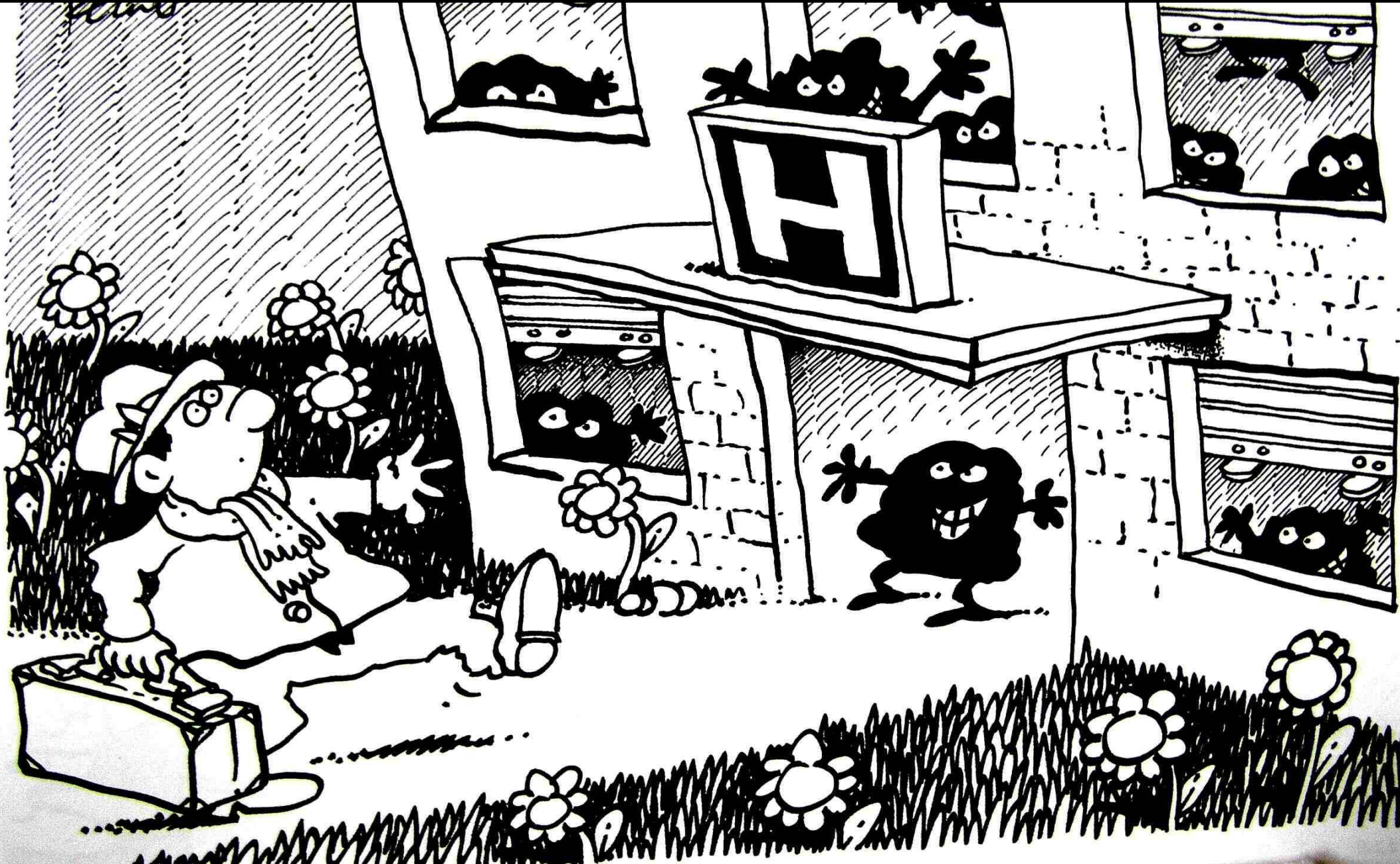
- Nitrofurantoin - Klebsiella
- Colistin, polymyxin - Ps. aeruginosa
- AMOX/CLAV - VISA
- Trimetoprim/sulfamethoxazol - Stenotrophomonas
- Chloramphenicol ?

# Infekčné choroby - záver

- „Vedci si mysleli, že infekčné choroby sú porazené - ale dnes „chrobáky“ opätujú úder ...“

Graninger W, 2004

# Nozokomiálne infekcie z pohľadu infektológa



# **Nozokomiálne infekcie v „predantibiotickej ére“**

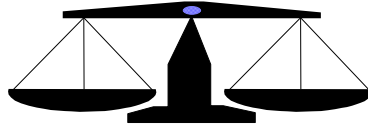
## **Prvé správy o „infection control“**

- **1840 - I. F. Semmelweis - umývanie rúk**
- **1860 - J. Lister - lyzol, kyselina karbolová**
- **1876 - L. Pasteur - vedecké odôvodnenie antisepsy a asepsy**



# Zvýšená pozornost' problematike NN

Výskyt NN



Kvalita zdravotníckej  
starostlivosti

➔ 20. STOROČIE /70-te roky/

 Hospital Infection Society

 National Center for Infectious Diseases ( CDC )

➔ Hospital Infections Program

➔ National Nosocomial Infections Surveillance

**The Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control:  
-činnosť Infection Control Committee = zníženie počtu NN!**

# Definícia nozokomiálnych nákaz /NN/ podľa CDC

***NN sú infekcie***, ktoré vznikli v zdravot. zariadení a pacient pri prijatí nebol v inkubačnej dobe /ID/ príslušnej infekcie.

***Ak ID nie je známa*** sú za NN považované tie, ktoré vzniknú po viac ako 48-72 hodinách od prijatia do zdravot. zariadenia.

***Infekcia prítomná v čase prijatia*** môže byť považovaná za nozokomiálnu len vtedy, keď je epidemiologicky spojená s predchádzajúcou hospitalizáciou.

# **Nozokomiálne nákazy: choroby z medicínskeho pokroku ?**

**Choroby z medicínskeho pokroku:**

**zvyšovanie počtu imunokompromitovaných pacientov**

**Choroby z medicínskeho zaostávania:** neschopnosť zabrániť  
**infekčným komplikáciám u imunokompromitovaných pacientov**

**Choroby z nedostatku financií v zdravotníckych zariadeniach!**

# Nozokomiálne nákazy: incidencia

## **Incidencia NN**

- priemerná incidencia 8-10%
- incidencia na JIS, KAIM 50%

## **Rozvojové krajiny**

- vyšší výskyt NN
- nižšie údaje o ich výskyte /horšia „surveillance“/



# **Nozokomiálne nákazy: následky**

**Následky a dopady NN: takmer v každom medicínskom odbore**

- **klinické /mortalita, morbidita/**
- **mikrobiologicko-epidemiologické /nárast rezistencie, šírenie/**
- **ekonomické /priame aj nepriame náklady/**
- **posudkovo-právne**

# Oslabený pacient: rizikové faktory

## Vnútorné rizikové faktory:

### /rizikové faktory pacienta/

- vek
- základné ochorenie
- imunodeficit /vrodený,.../
- porucha prirodzených bariér /koža, sliznice/
- latentná infekcia
- kolonizácia

## Vonkajšie rizikové faktory

### /súvis. s pobytom v nemocnici/

- katétre /cievne, močové../
- stenty /AV, močové.../
- UPV
- endoskopia
- chirurgický výkon, anestéza
- transfúzia krvi
- lieky -cytostatiká, ATB, KS



# NOZOKOMIÁLNE UROINFEKČIE: 40% zo všetkých NN





# NOZOKOMIÁLNE PNEUMÓNIE:

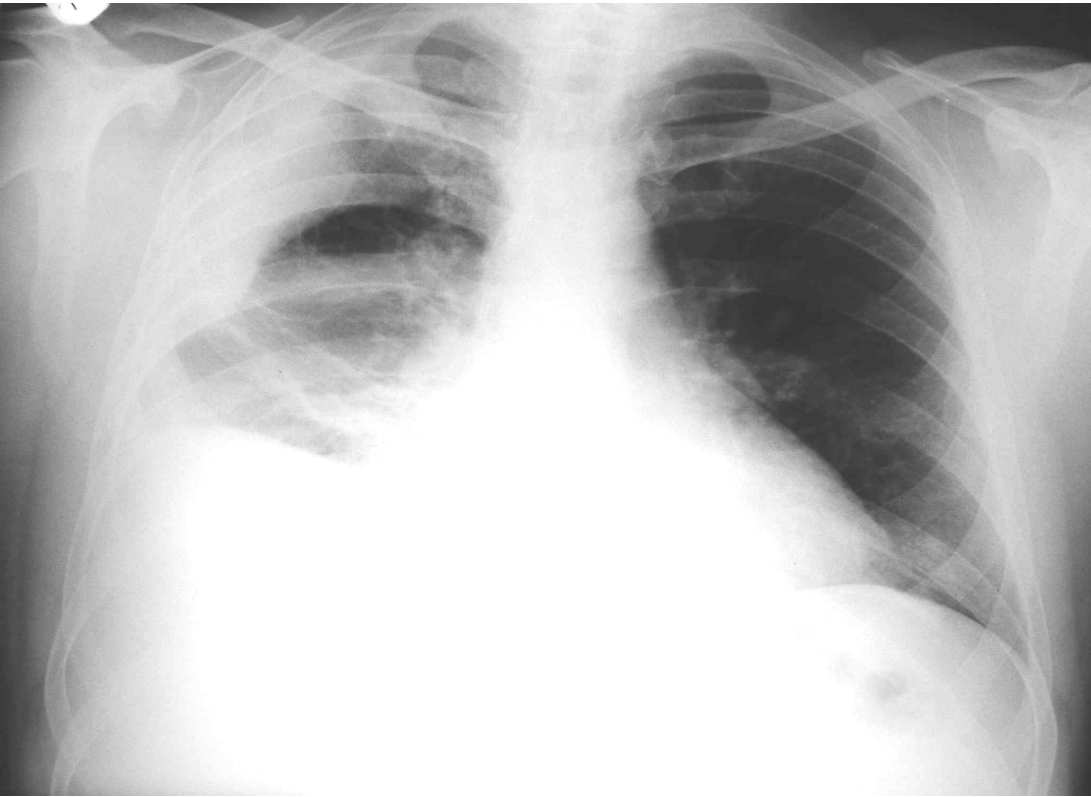
10 - 18% zo všetkých NN





# Etiologické agensy pneumónií /NNIS/

Nozokomiálne pneumónie - často polymikrobiálne



Gramnegatívne paličky 50-75 %

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus spp.

Serratia marcescens

Haemophilus influenzae

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter spp.

Legionella spp.

Grampozitívne koky

Staphylococcus aureus

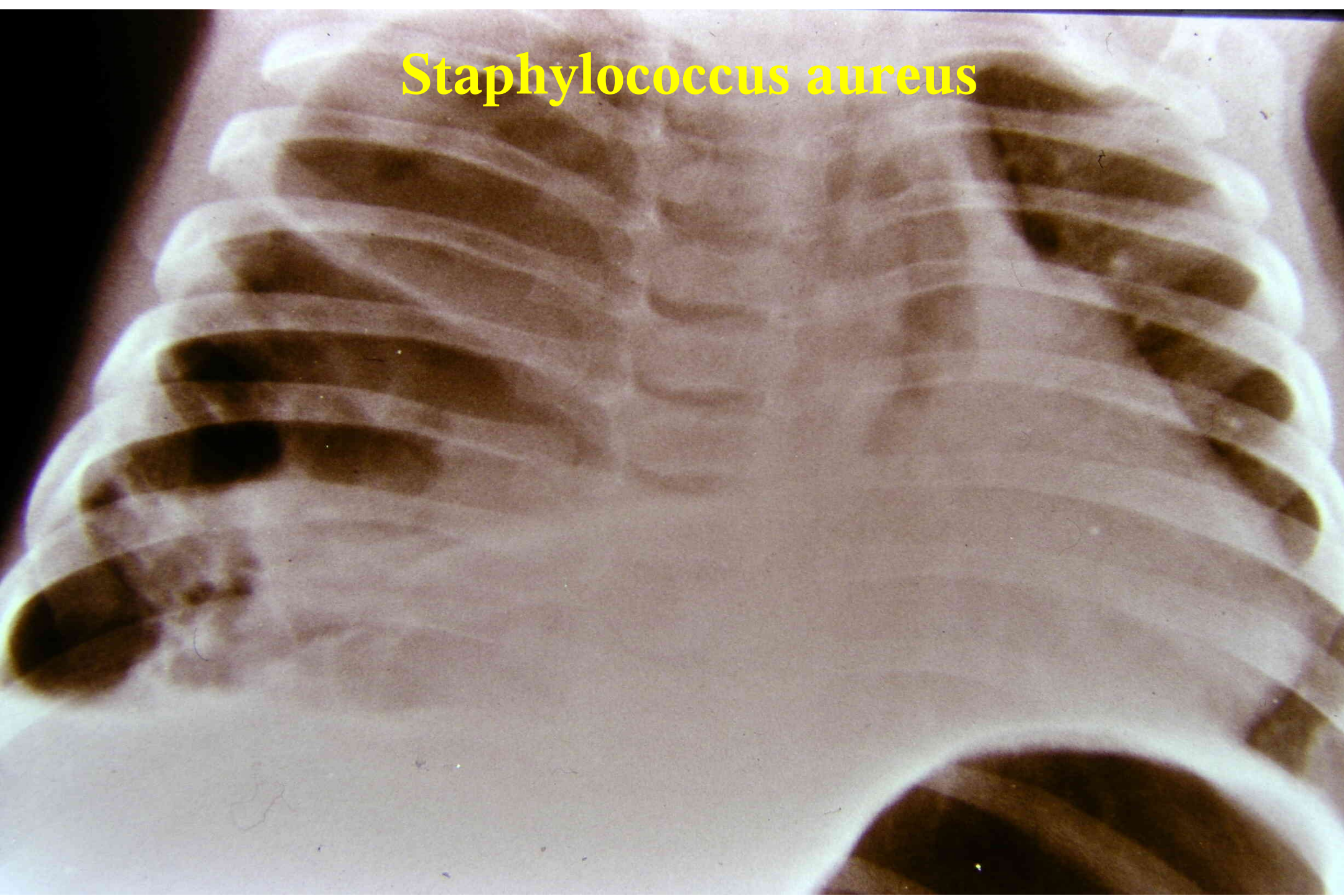
Streptococcus pneumoniae

Anaeróby

Vírusy



**Staphylococcus aureus**



**Chirurgické ranové infekcie: 8 - 10% zo všetkých NN**

**Najvýznamnejšie rizikové faktory (štúdia SENIC):**

- **typ operačnej rany: kontaminovaná alebo znečistená**
- **typ operácie: brušná operácia**
- **trvanie operácie: > 2 hodiny**
- **celkové riziko: > 3 základné dg pri prijatí**



# Gangréna zmiešanej etiológie

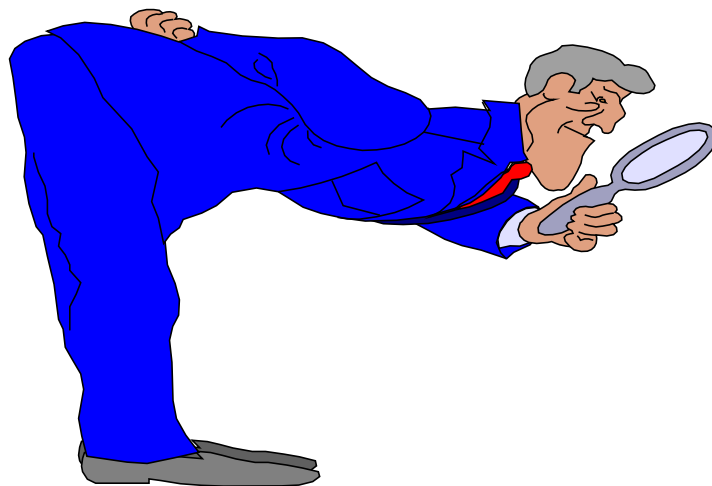




**NOZOKOMIÁLNA SEPSA („PBI“):  
6 - 8% zo všetkých NN**



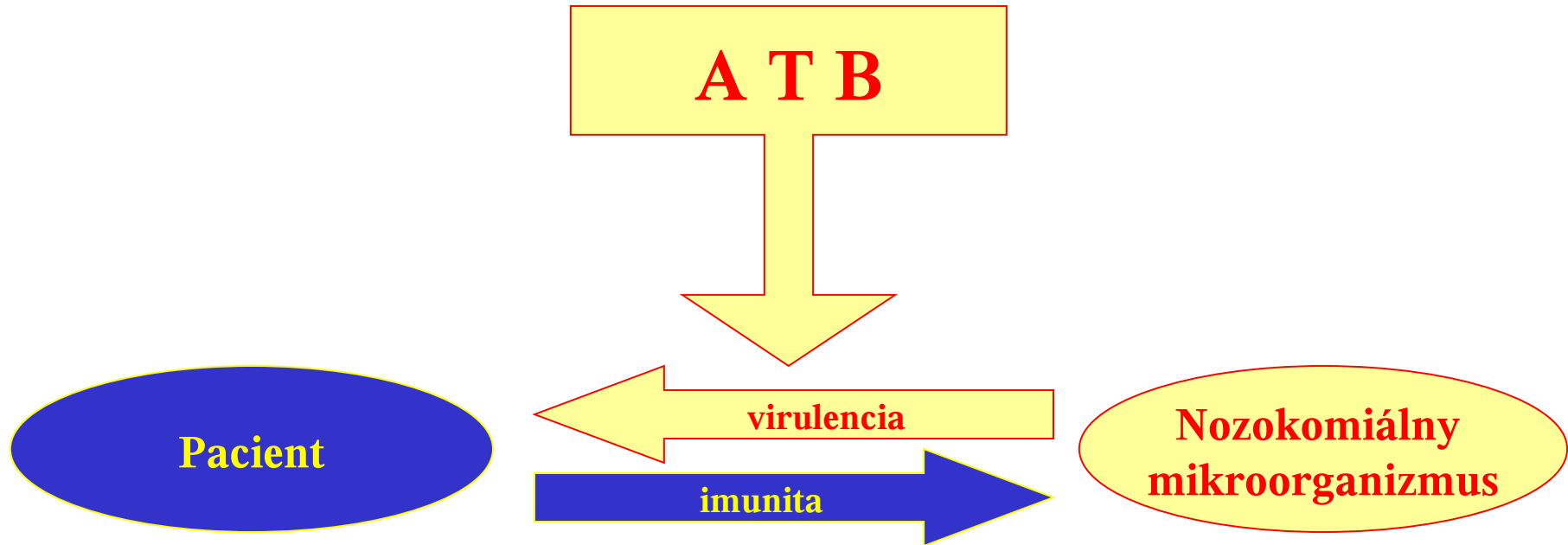
# Mikrobiologické aspekty NN





# Bakteriálna rezistencia na ATB

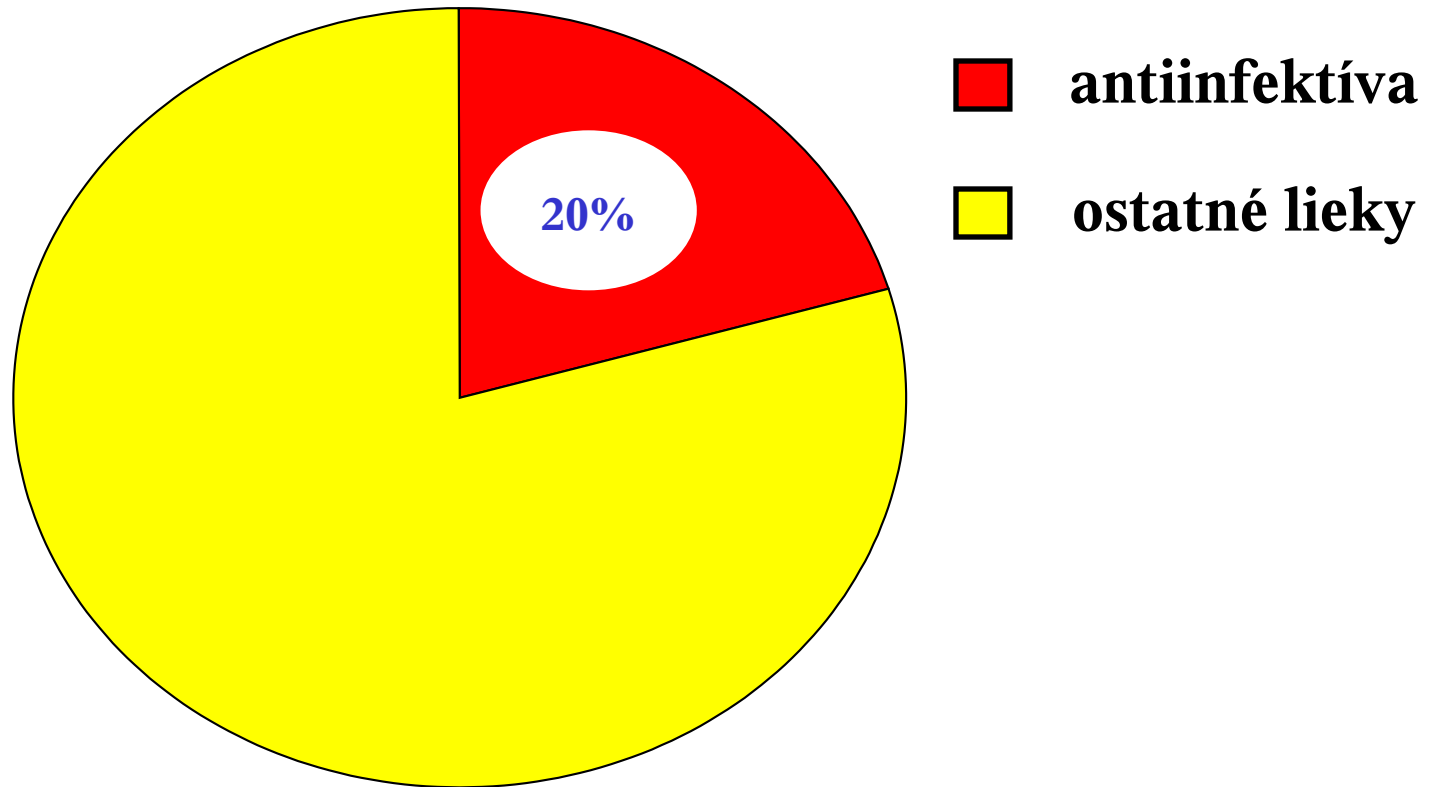
## „nemocničné kmene“



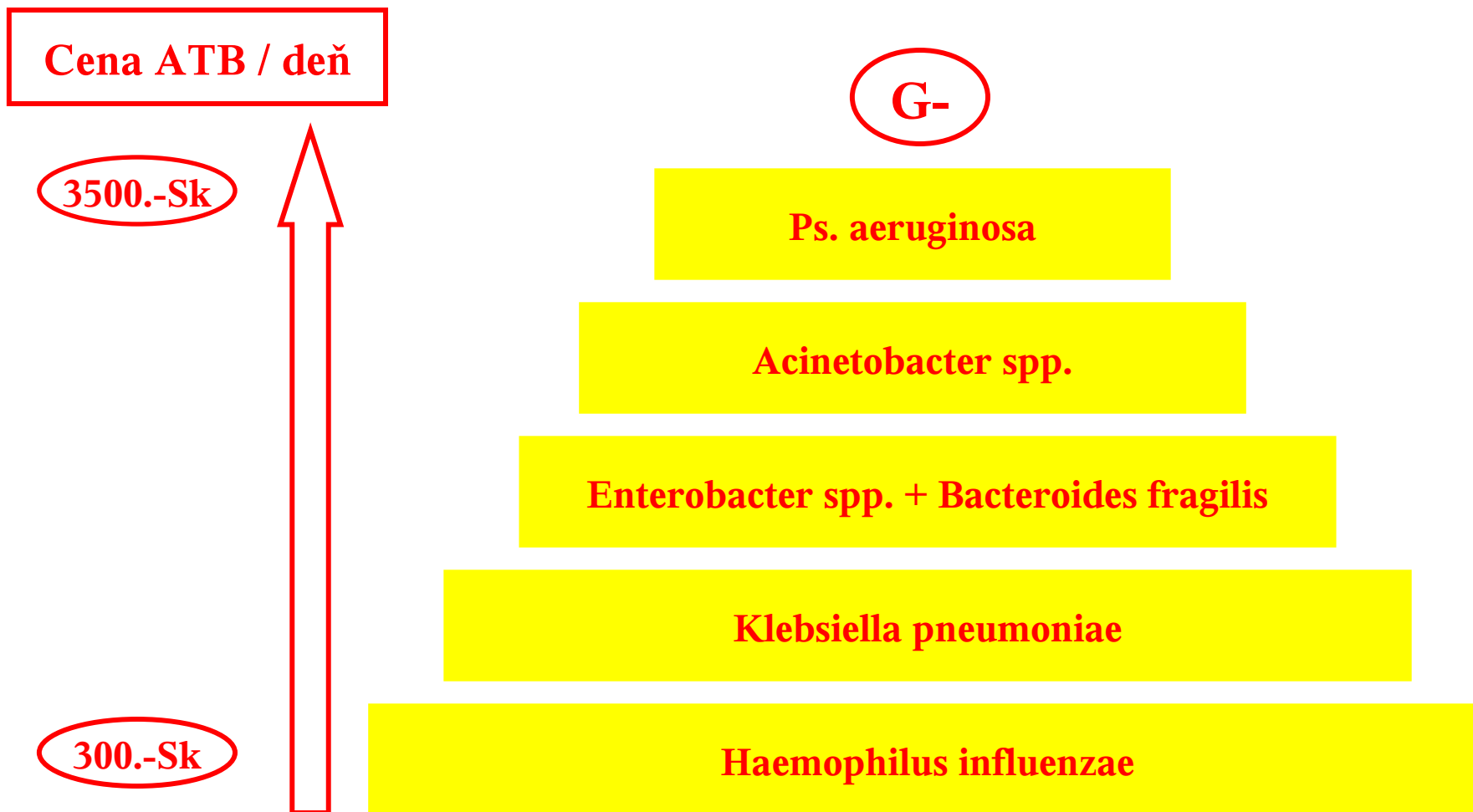
**Kol'ko platíme  
za nárast rezistencie?**

# **Martinská fakultná nemocnica:**

## **približné náklady na lieky**



# Farmakoeconomika z pohľadu nárastu rezistencie



**Cena ATB / deň**

**6800.-Sk**

**1150.-Sk**

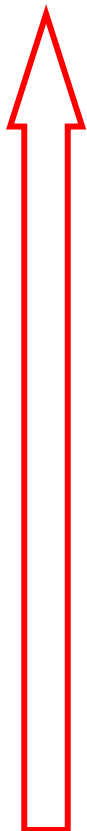
**500.-Sk**

**G+**

**VRE (linezolid)**

**MRSA (vankomycín)**

**S. aureus citlivý na oxacilín**





# **Ekonomické aspekty NN**

# Nozokomiálne nákazy: ekonomické aspekty

- priame náklady - cena liečby
- nepriame náklady /predĺžená hosp., práceneschopnosť,.../

**Podľa štúdie SENIC /70-te roky 2000/ - nemocnice s fungujúcim**

**„Infection Control Team“ a „Infection Control Committee“**

**mali o 1/3 nižší výskyt nozokomiálnych nákaz!**

**Aké je východisko?**

# Prevenencia a profylaxia nárastu rezistencie a vzniku nemocničných infekcií



Prevenencia **vzniku** rezistentných infekcií  
/epicentrá: JIS, ARO .../

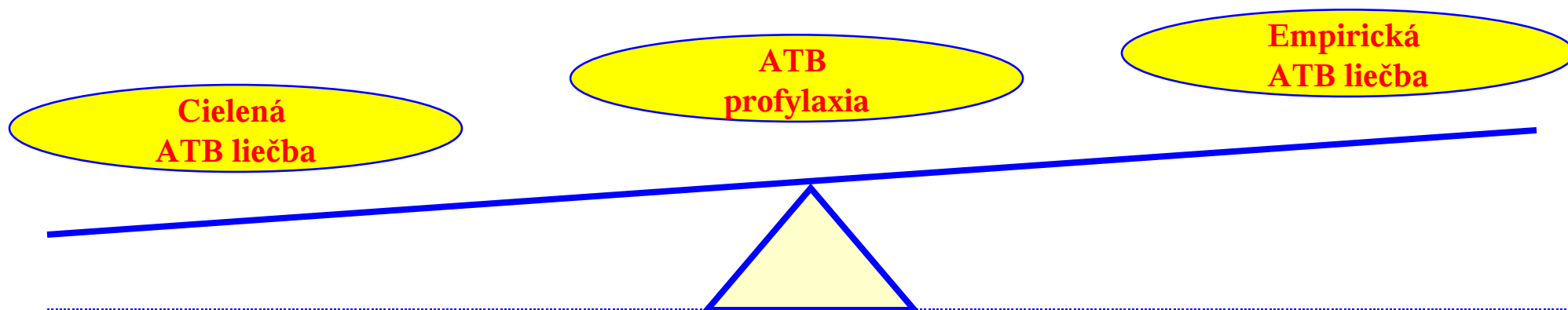
Prevenencia **šírenia** rezistentných kmeňov:  
včasný záchyt  
izolácia  
bariérová ošetrovacia  
technika . . .



# Stratégia boja proti nárastu rezistencie a šíreniu NN

## ① Agens - ATB politika

## Ciel' ATB politiky - zracionalnenie indikácií antiinfektív



- zvyšovať erudíciu lekárov v antiinfekčnej terapii
- minimalizovať nesprávne indikácie antiinfektív

# **Stratégia boja proti nárastu rezistencie a šíreniu NN**

## **② Prameň nákazy:**

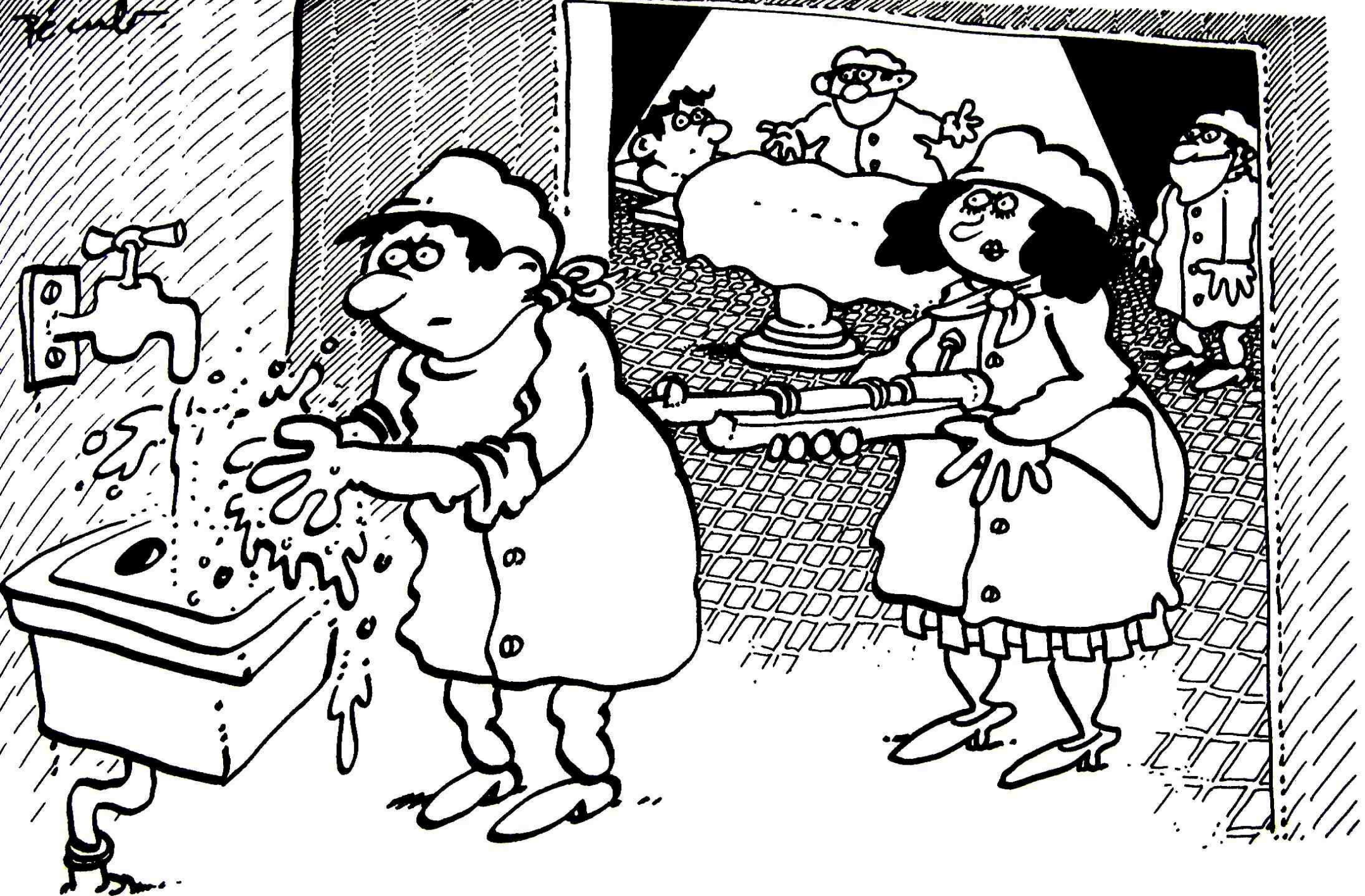
**hygiena prostredia - Infection Control**

**ovplyvnenie endogénneho prameňa**

*The 10 most important carriers of cross infections are:  
your 10 fingers!*

- ③ Prenos:
- identifikácia mechanizmov a faktorov,
  - bariérová ošetrovacia technika







# **Z Á V E R**

## **Stratégia boja proti nárastu rezistencie a NN**

### **④ Identifikácia a definícia rizikových faktorov:**

**-rizikovní pacienti - compromised host**

**-rizikové oddelenia /JIS, KAIM.../**

**-rizikové dg a th postupy - risk verzus benefit**

### **⑤ Organizácia boja proti NN: - menežmenty nemocníc**



# **Vírusové zápaly pečene – hepatitídy**

# **Vírusové hepatitídy**

- **Najčastejšie príčiny CHH. Napriek bohatej a dlhodobej histórii „infekčných žltáčiek,“ predstavujú vírusové hepatitídy aj v súčasnosti závažný celosvetový zdravotnícky problém.**
- **V ostatných desaťročiach bol zaznamenaný obrovský rozmach na poli objavov nových hepatotropných vírusov. V súčasnosti ich poznáme 7 a sú označené písmenami abecedy (A, B, C, D, E, G a TTV).**

# Vírusové zápaly pečene

- hepatitída typu A
- **hepatitída typu B**
- **hepatitída typu C**
- hepatitída typu D (delta)
- hepatitída typu E
- hepatitída typu F
- hepatitída typu G
- TTV hepatitída



# Epidemiologické a klinické charakteristiky



**Nukleová kyselina** RNK

RNK

**Inkubačná doba**

2 - 6 týž.

2 - 9 týž.

**Cesta prenosu**

feko-orálna

feko-orálna

**Priebeh**

akútny  
(fulminantný)

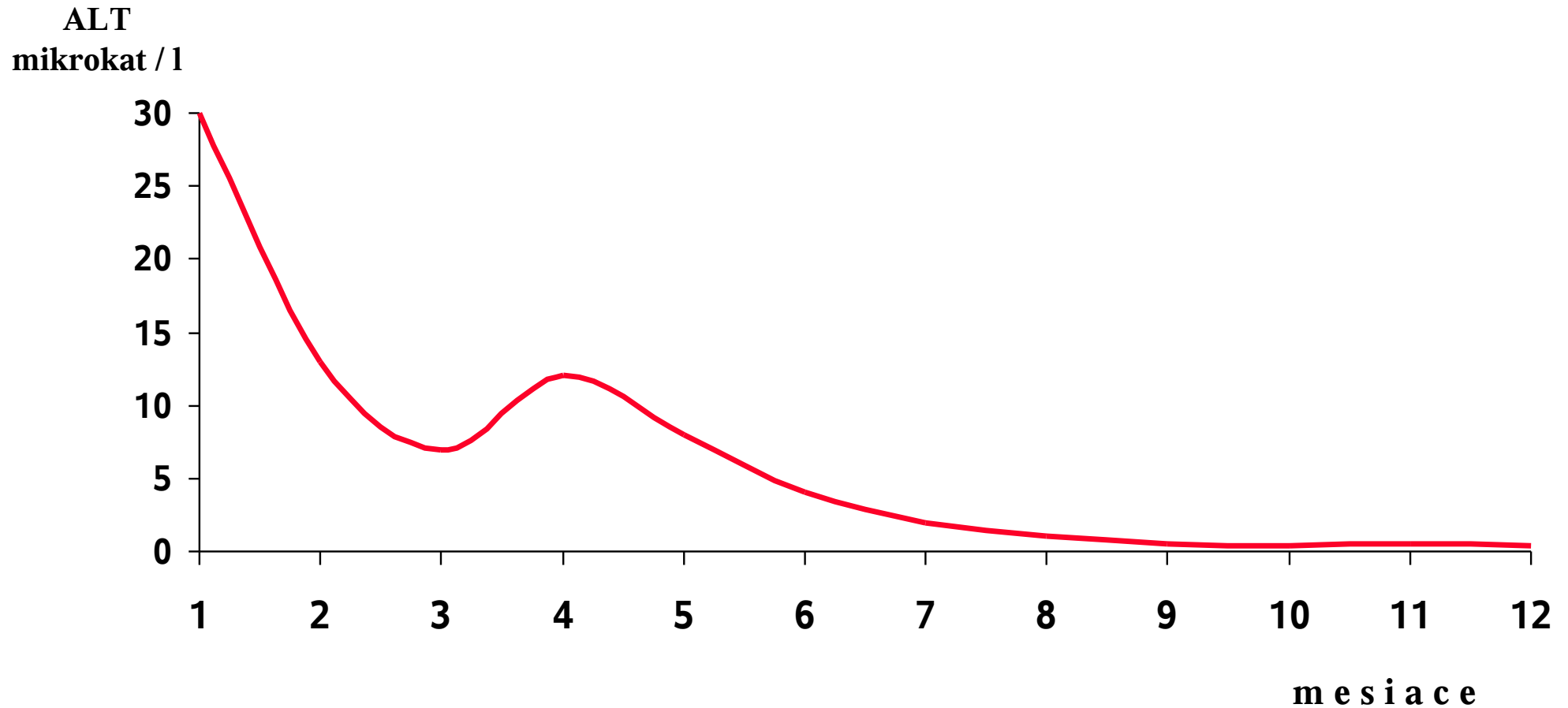
akútny  
(fulminantný)

**Prechod do chronicity**

N I E

N I E

# Protrahovaný priebeh akútnej hepatitídy A



**Hepatitída A nikdy neprechádza  
do chronicity!**

# Epidemiologické a klinické charakteristiky



Nukleová kyselina

DNK

RNK

Inkubačná doba

6 týž - 6 mes

6 týž. - 6 mes

Cesta prenosu

parenterálna  
sexuálna  
perinatálna

parenterálna

Priebeh

akútny  
(fulminantný)

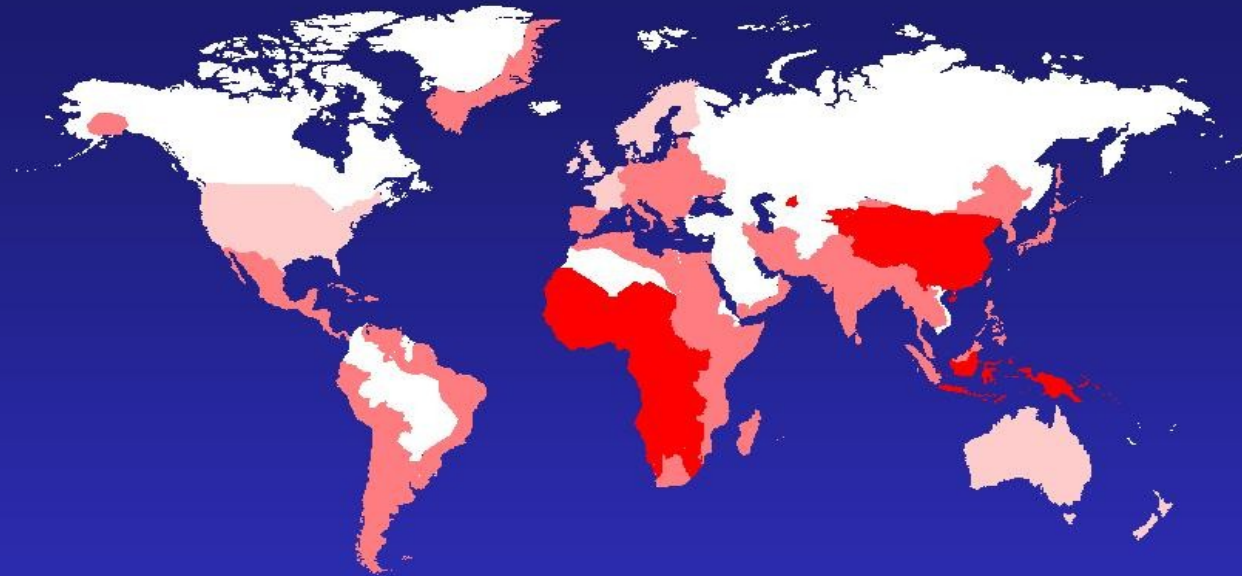
akútny  
(fulminantný)

Prechod do chronicity 5 - 10%

Á N O

# Worldwide Prevalence of Hepatitis B

---



## World prevalence of HBV carriers

HBsAg carriers prevalence

-  <2%
-  2-7%
-  8%
-  poorly documented



# Epidemiologické a klinické charakteristiky



**Nukleová kyselina RNK**

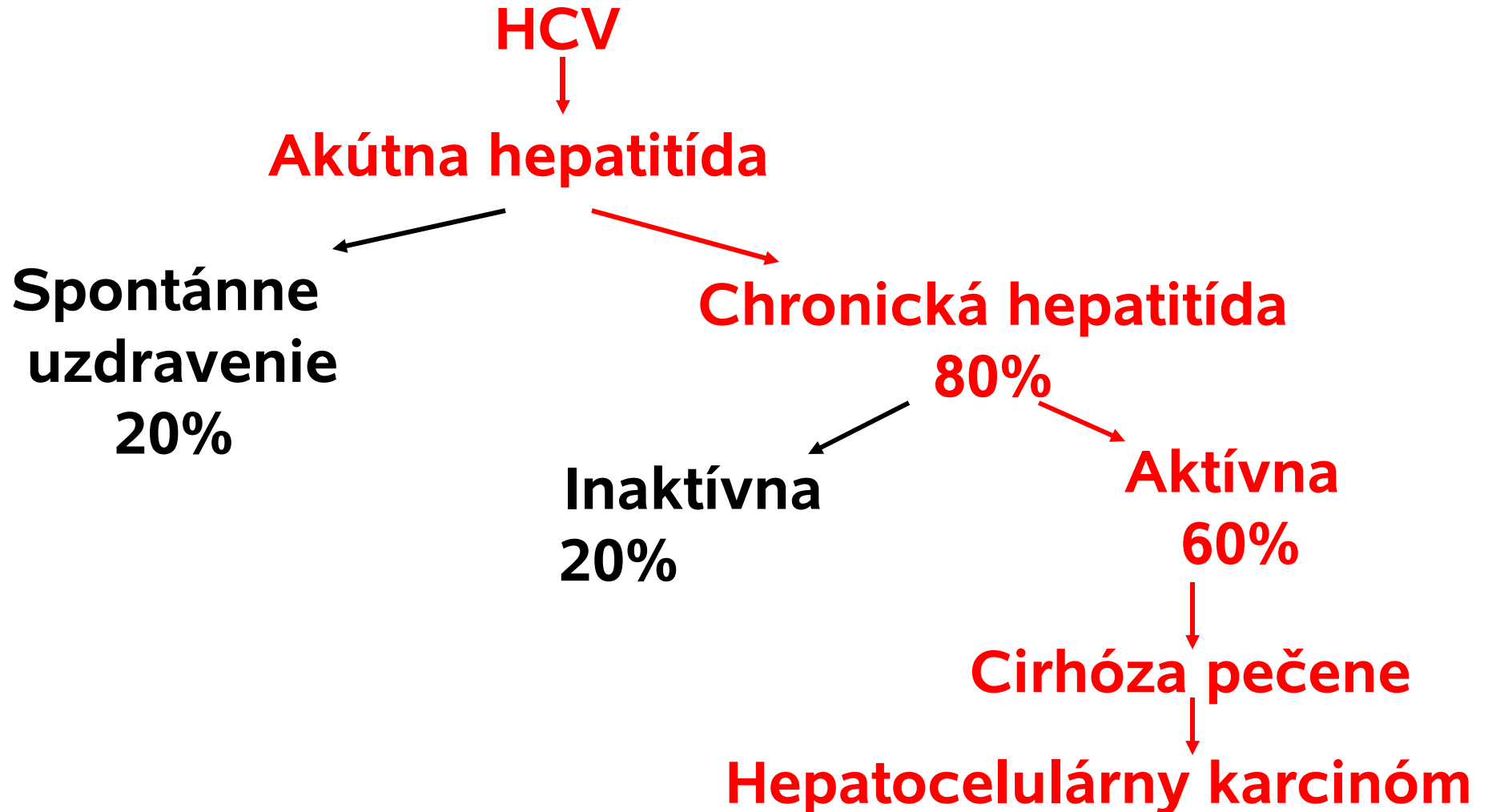
**Inkubačná doba**                      **2 týž - 5 mes**

**Cesta prenosu**                      **parenterálna**

**Priebeh**                              **inaparentný**

**Prechod do chronicity**      **70 - 90%**

# Priebeh hepatitídy C



# Klinická charakteristika hepatitídy C

- Priebeh „asymptomatický“ - **nebolí, ale pomaly zabíja**

## **Najčastejšie symptómy:**

- nízka fyzická odolnosť – unaviteľnosť
  - depresia, psychická vyčerpanosť, nespavosť
  - bolesti kĺbov, svalov
- 
- Progresívny charakter, väčšinou sa diagnostikuje až v pokročilom štádiu.  
V priebehu 10-30 rokov môže viesť v k cirhóze ev. HCC a zlyhaniu pečene
- 
- Celosvetovo je najčastejšou príčinou zlyhania pečene a najčastejšiou indikáciou na TX.

# HCV Infection:

## Extrahepatic Manifestations

---

### Haematological

- Mixed cryoglobulinemia
- Aplastic anaemia
- Thrombocytopenia
- Non-Hodgkin's  $\beta$ -cell lymphoma

### Dermatological

- Porphyria cutanea tarda
- Lichen planus
- Cutaneous necrotising vasculitis

### Renal

- Glomerulonephritis
- Nephrotic syndrome

### Endocrine

- Anti-thyroid antibodies
- Diabetes mellitus

### Salivary

- Sialadenitis



### Ocular

- Corneal ulcer
- Uveitis

### Vascular

- Necrotising vasculitis
- Polyarteritis nodosa

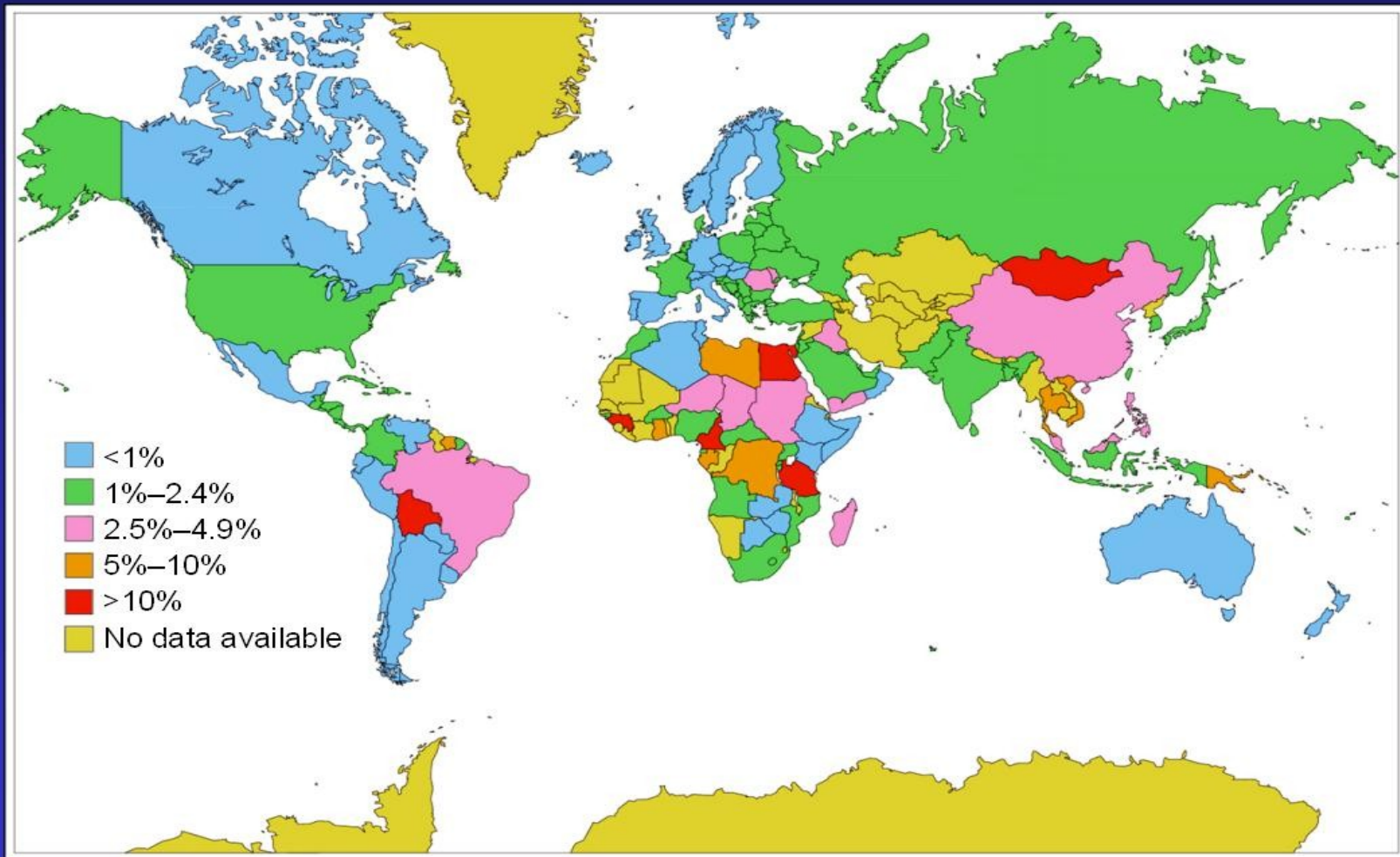
### Neuromuscular

- Weakness/myalgia
- Peripheral neuropathy
- Arthritis/arthralgia

### Autoimmune Phenomena

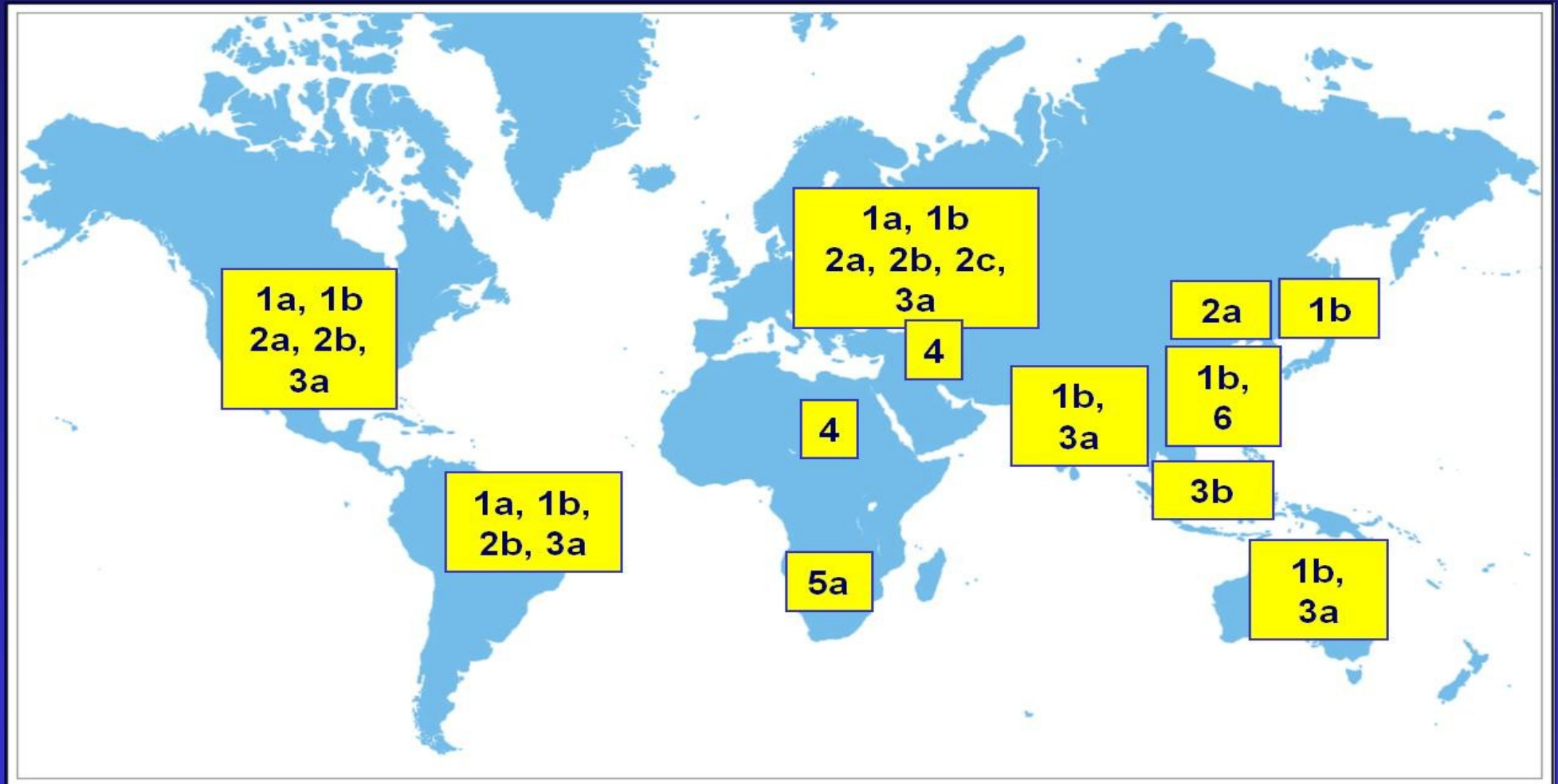
- CREST syndrome

# HCV Infection: Worldwide Prevalence





# HCV Infection: Worldwide Genotype Distribution



# Výskyt VHC

- **Cca 3 % svetovej populácie – infikovaných VHC (180-200 mil.)**
- **Najvyšší výskyt v rozvojových krajinách (cca 4 - 5. mil. v USA a 5 mil. v záp. Európe)**
- **Na Slovensku 0,5% t.j asi 25 000 ľudí ( z nich sa lieči len približne asi 1%)**

# Výskyt VHC na Slovensku -rizikové skupiny

- zdravotníckí pracovníci : celk. vyš. 1151  
HCV RNA pozit. 0,26%
- dialyzovaní pacienti : celk. vyš. 413  
HCV RNA pozit. 15,9% prevláda genotyp 1b
- i.v narkomani : celk.vyš. 98  
HCV RNA pozit. 25,5%, prevláda genotyp 1b
- jedinci vo vyš. väzbe : celk. vyš. 88  
HCV RNA pozit. 38,6%, prevláda genotyp 3a

# Diagnostika hepatitíd

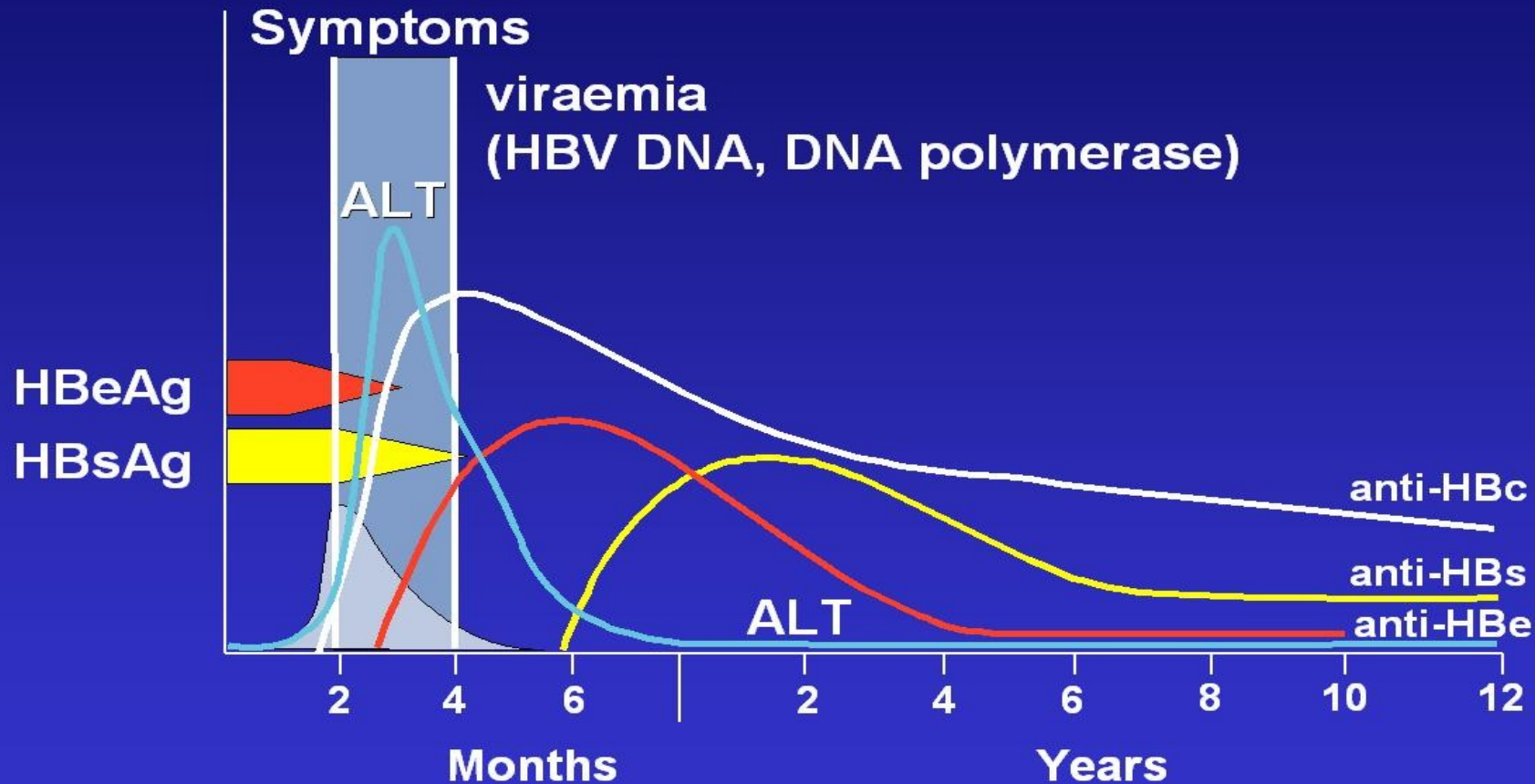
# Diagnostika hepatitíd

- ⇒ Epidemiologická
- ⇒ Klinická
- ⇒ Laboratórna      - nešpecifická  
                                 - špecifická
- ⇒ Histologická /grading, staging /  
Index histologickej aktivity /HAI/ podľa Knodella



# Hepatitída B

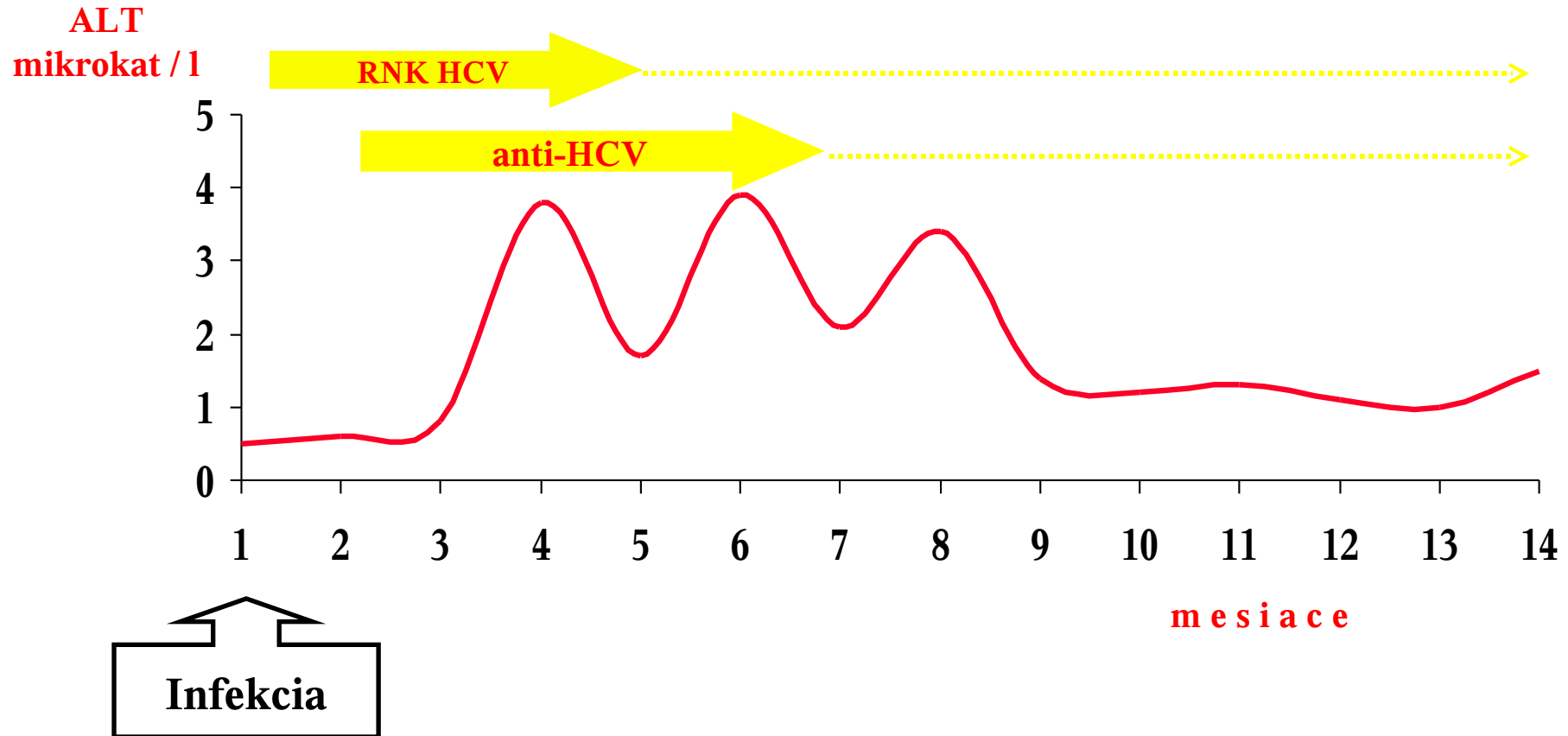
# Acute HBV Infection: Appearance and Disappearance of Viral Markers



# Hepatitída C

# Hepatitída C: diagnostika

RNK HCV /PCR/, anti- HCV: prvé detekovateľné markery

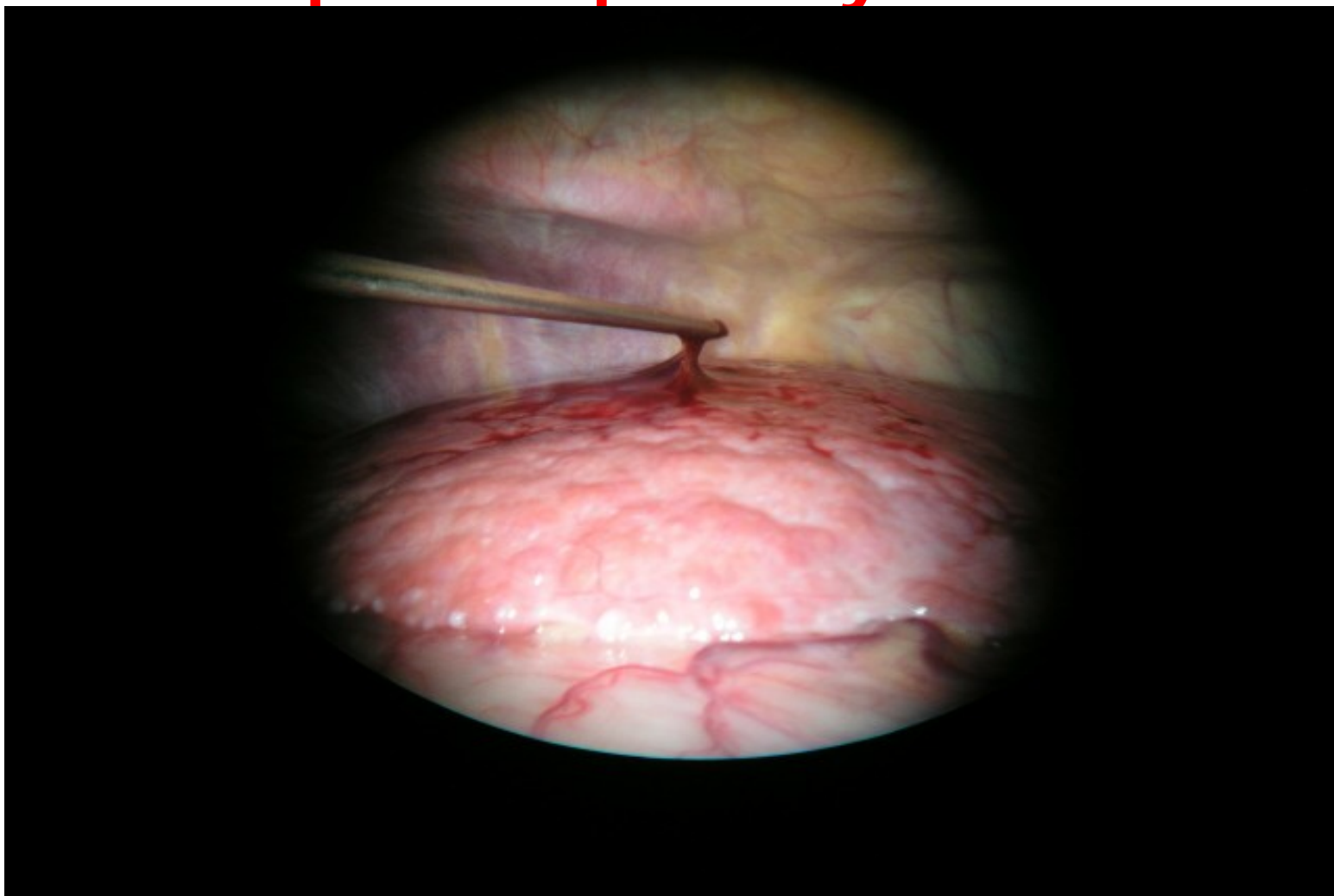


**Akú informáciu nám poskytne  
výsledok hepatálnej biopsie?**



# Chronická hepatitída C

## Laparoskopické vyšetrenie

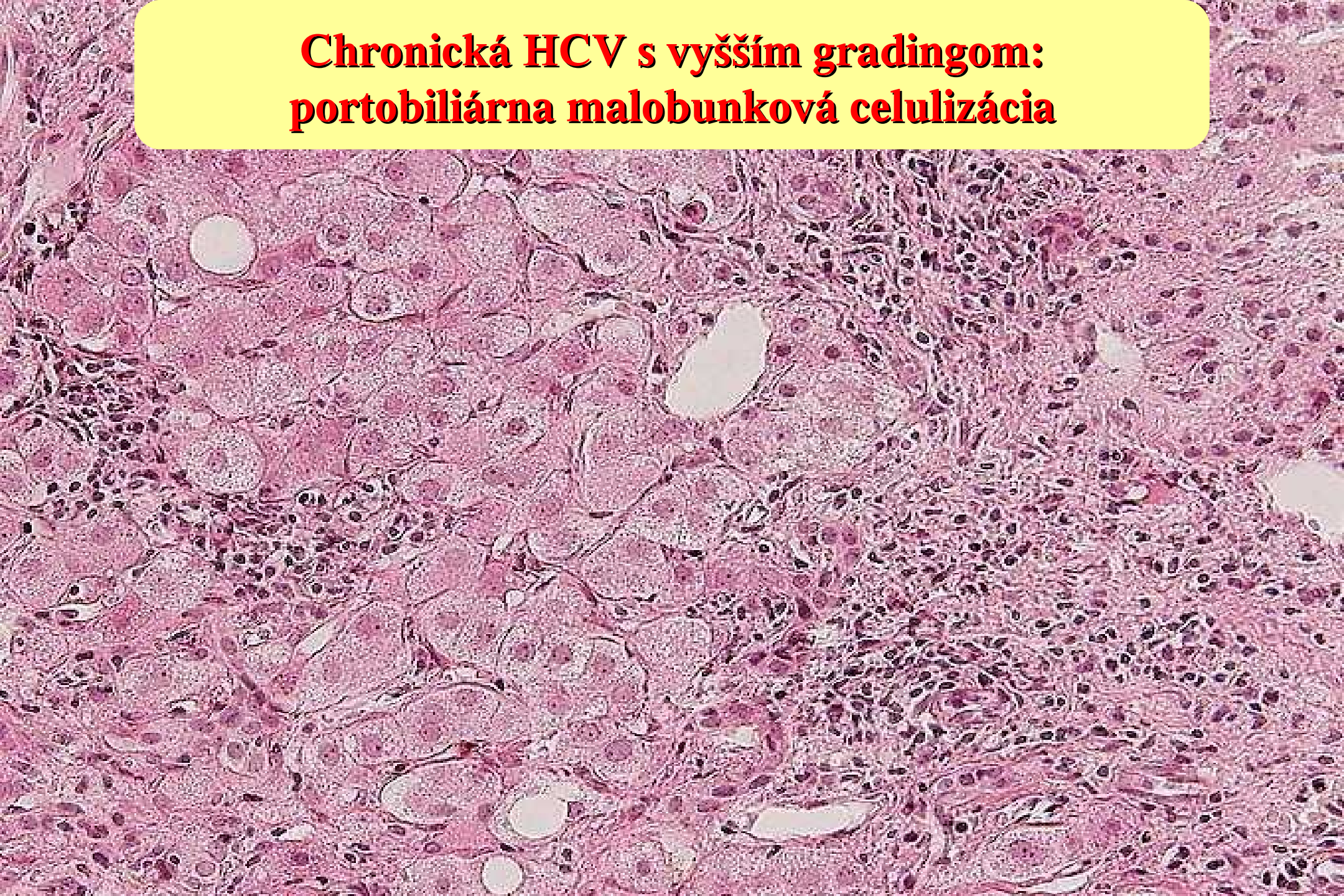


# **Grading a staging chronických hepatítid (mHAI podľa Ishaka)**

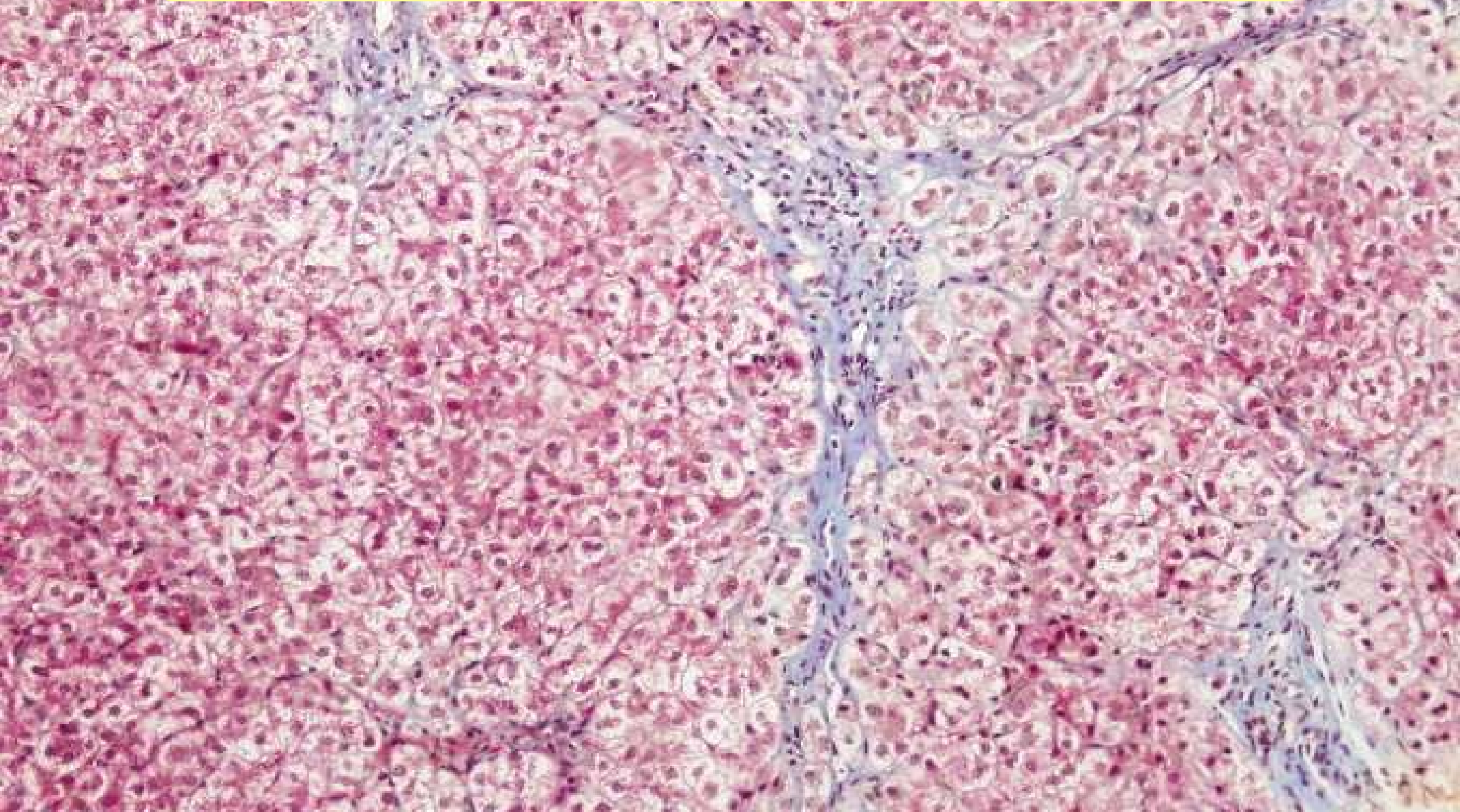
**Chronická HCV s nízkym gradingom:  
typická glykogenácia jadier**



**Chronická HCV s vyšším gradingom:  
portobiliárna malobunková celulizácia**



**Chronická HCV s vyšším stagingom:  
portoportálne fibrotické premostenia**





## **Chronická HCV v štádiu cirhózy**



# Childova klasifikácia: klinicko - laboratórne hodnotenie štádia cirhózy

Hodnotený parameter	štádium		
	A	B	C
Bilirubín ( $\mu\text{mol/l}$ )	<40	40-50	>50
Albumín (g/l)	>35	30-35	<30
Ascites	žiadny	na TH	dekomp.
Porto-systémová encefalopatia	žiadna	minim.	kóma
Stav výživy	dobrý	prijateľný	zlý

# Indikačné kritériá pre liečbu chronických hepatítid

## Indikačné kritériá pre liečbu chronickej hepatitídy

- ✓ vek: 18 - 65 rokov / u detí a nad vekové rozpätie -  
individuálne posudzovanie /
- ✓ chronická VH so známkami aktívnej vírusovej replikácie VHB -  
pozit: HBsAg, HBeAg *a / alebo* HBV DNK /PCR/  
VHC – pozit: anti- HCV pozit., RNK VHC /PCR/
- ✓ pretrvávajúca / >6 mes. / zvýšená aktivita aminotransferáz
- \* histologická verifikácia chr. hepatitídy /staging, grading/
- ✓ vylúčenie kontraindikácií liečby

\* **Perrillo R.P.:** *Role of Liver Biopsy in Hepatitis C. NIH Consensus Development Conference on Management of Hepatitis C, Bethesda, Maryland, 24. – 26. marca 1997.*

# **Základné schémy liečby chronickej hepatitídy C**

✓ PEGINTRON ( alfa 2b ) 1,5mcg/kg 1-krát/týždeň +  
+ Ribavirín 1000 – 1200mg denne

#

✓ PEGASYS ( alfa 2a ) 180mcg 1-krát/týždeň +  
+ Ribavirín 1000 – 1200mg denne

Doba liečby: 12 mesiacov /genotyp non-1b: 6 mesiacov/



# Ciele terapie

## **Primárny cieľ: vyliečenie**

- **eliminácia vírusu**
- **zastavenie progresie  
(nekrózy/fibrózy)**
- **klinická úprava**

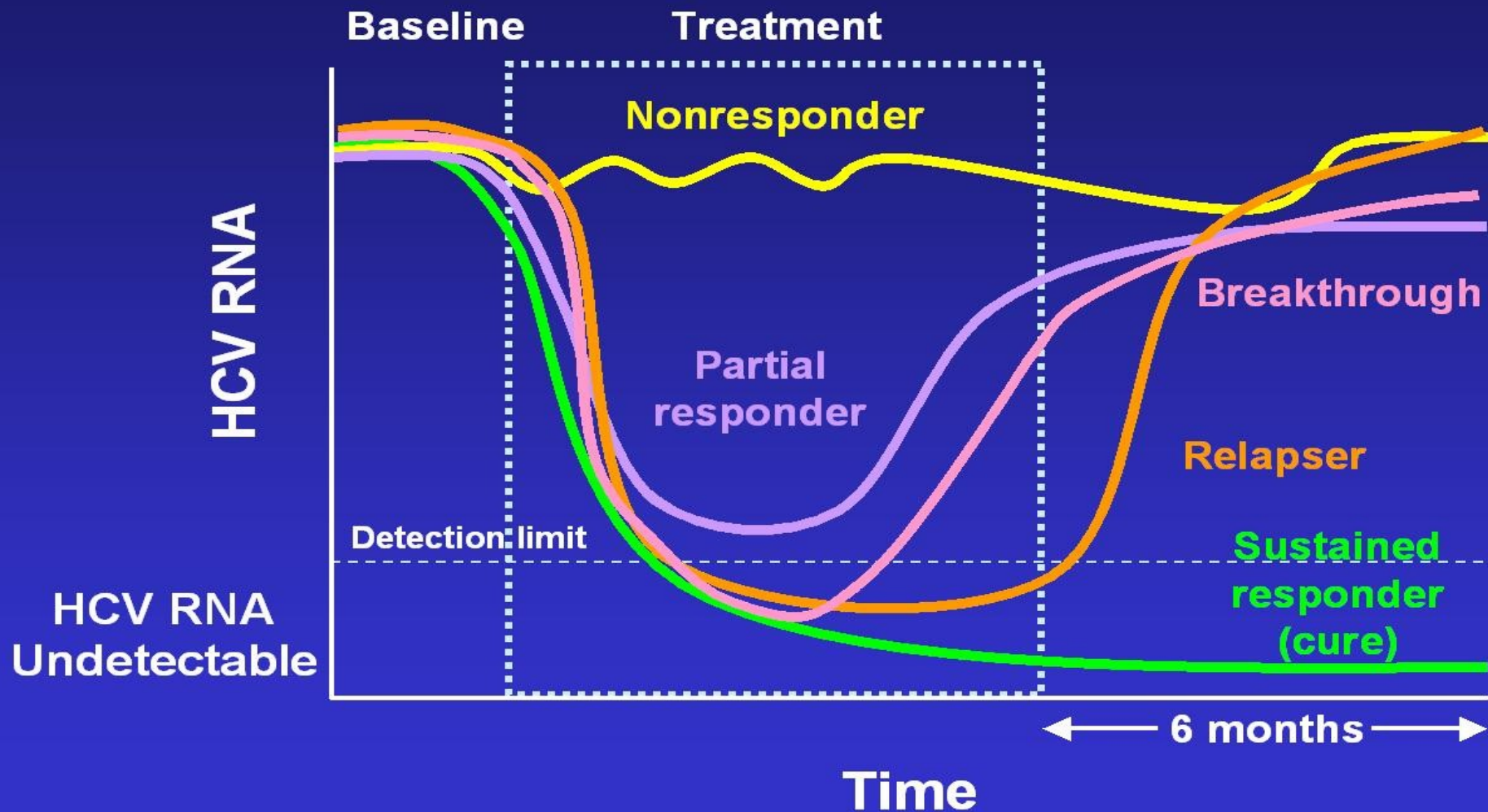
## **Sekundárne ciele**

- **redukcia progresie fibrózy**
- **redukcia progresie do ci**
- **prevencia hepatálnej  
dekompenzácie**
- **prevencia vzniku HCC**

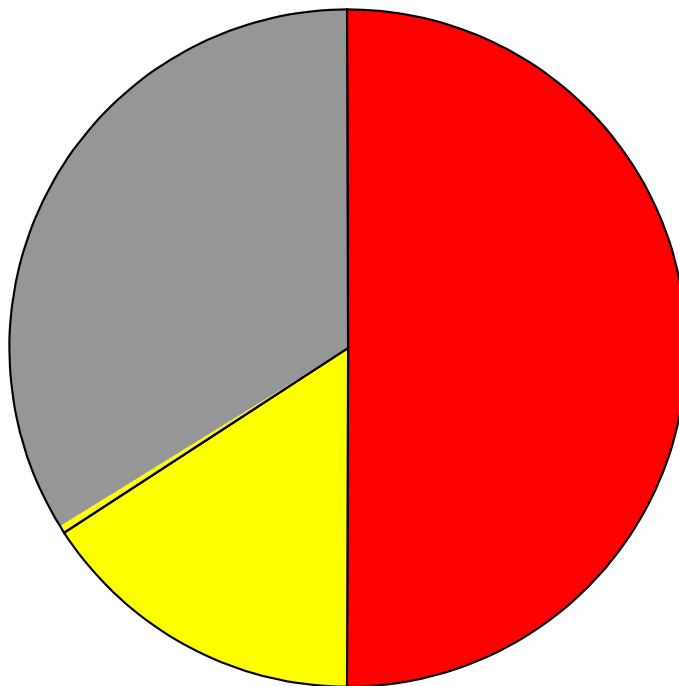
# Typy odpovede na liečbu VHC

	<i>A L T</i>	<i>RNK HCV</i>
Úplná odpoveď	↔	negat.
Čiastočná odpoveď	↔	+ / -
Bez odpovede	↑	pozit.
Odpoveď s relapsom		

# Patterns of Virological Response



# Výsledky léčby v MFN



■ Úspěšná léčba ■ Odpověď na léčbu ■ Neúspěšná léčba

# **Neúspešný výsledok liečby**

## **rozbor pacientov (dôvodov)**

**Non-responderi (vrátane kúry PEG)**

**Odmietanie ďalšej th, zlá spolupráca**

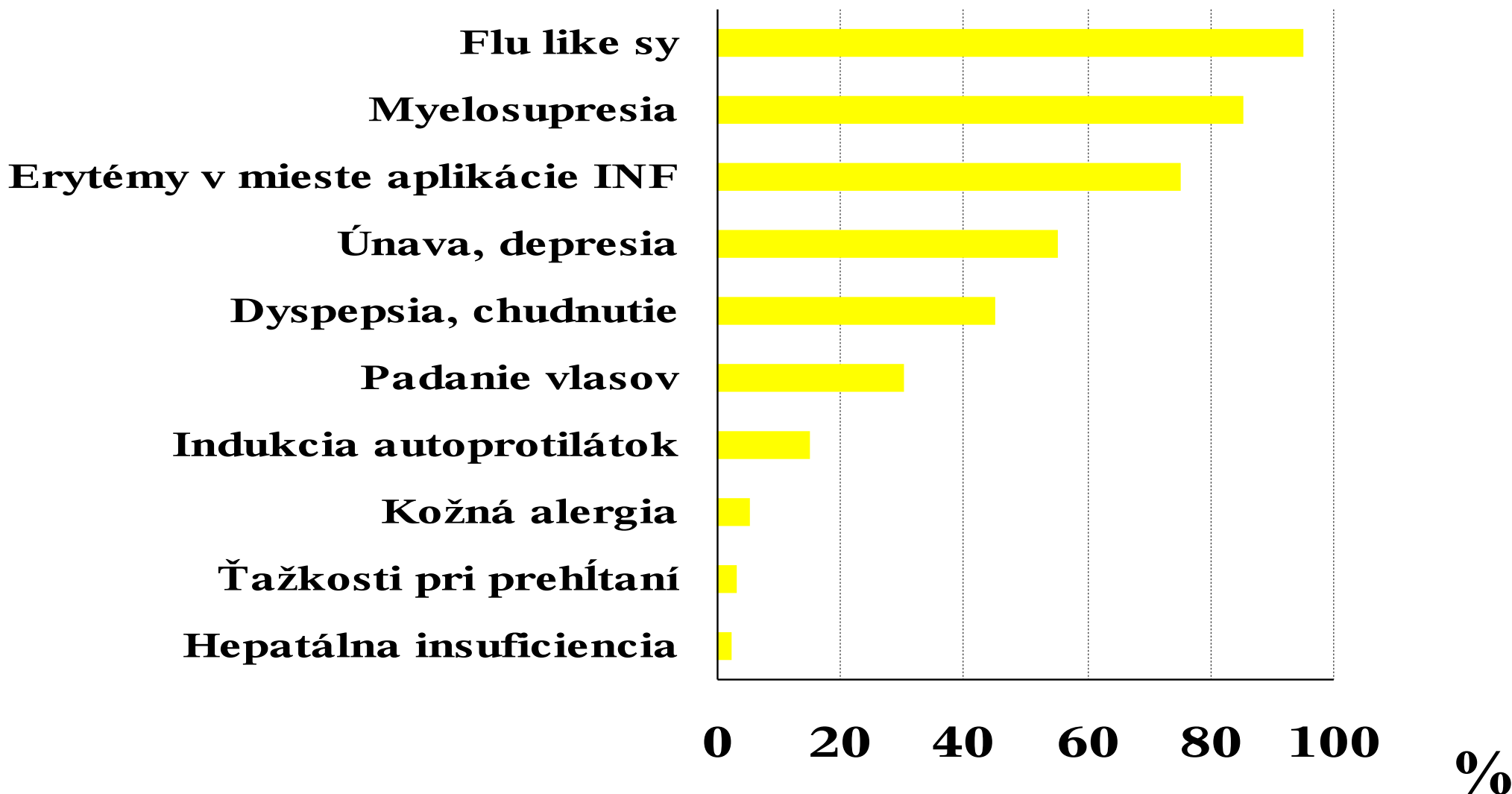
**Nemožnosť podať ďalšiu kúru (neznášanlivosť)**

- **pokročilé ochorenie, non-respons**
- **ICHS - algická forma**
- **vedľajšie účinky INF**

**Exitus (2 pacienti)**



# Vedľajšie účinky liečby interferónom

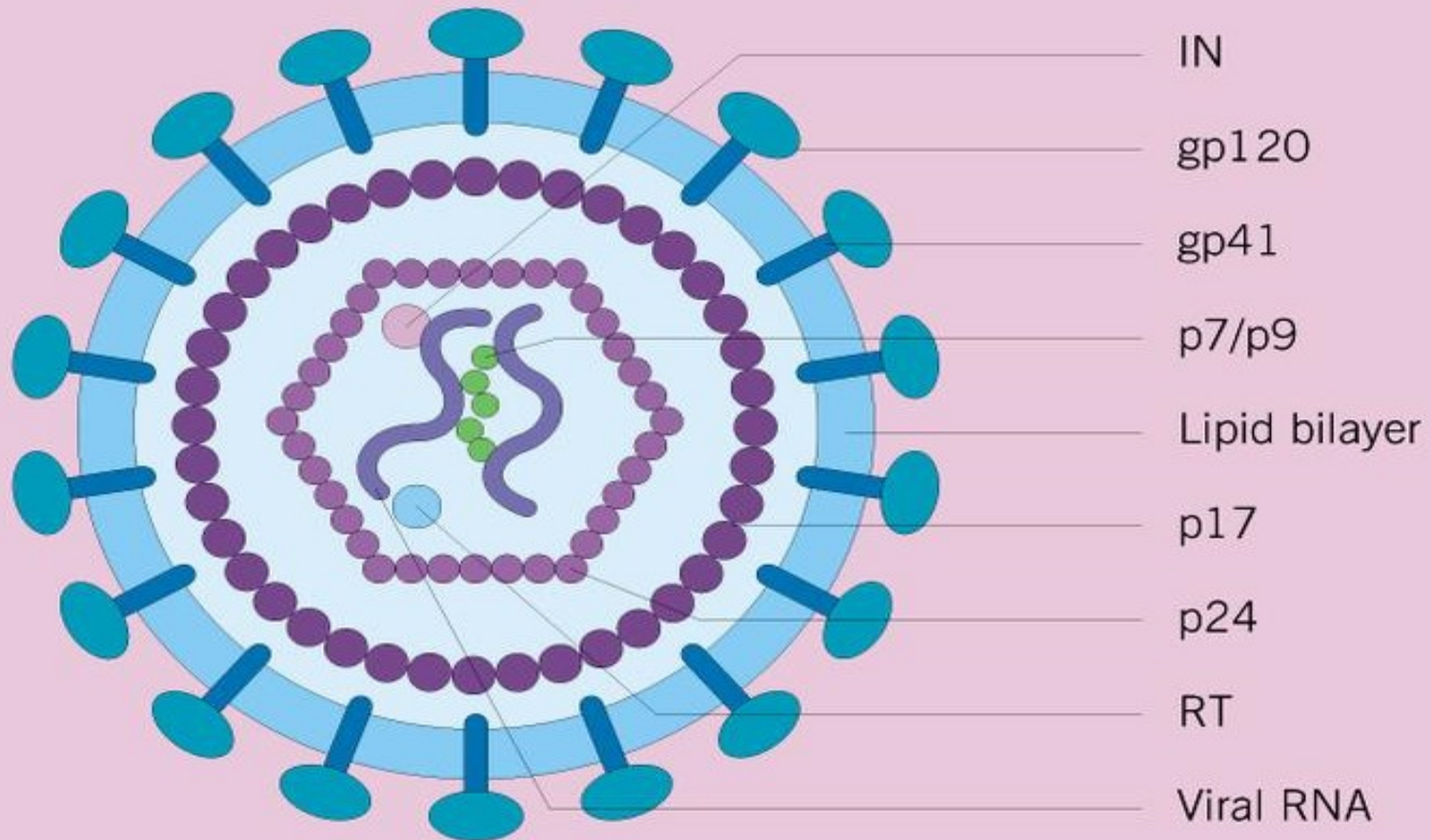


# Z Á V E R

**Aký je prínos liečby chronických hepatít typu B a C  
interferónom-alfa a virostatikami?**

- ➡ **Vyliečenie alebo zlepšenie > 50% pacientov**
- ➡ **Zlepšenie histologického nálezu ( neplatí pojem „non-responder“ ) - zmenšenie pravdepodobnosti prechodu do cirhózy či vzniku hepatocelulárneho karcinómu**
- ➡ **Liečba extrahepatálnych prejavov**

## THE HIV-1 VIRION



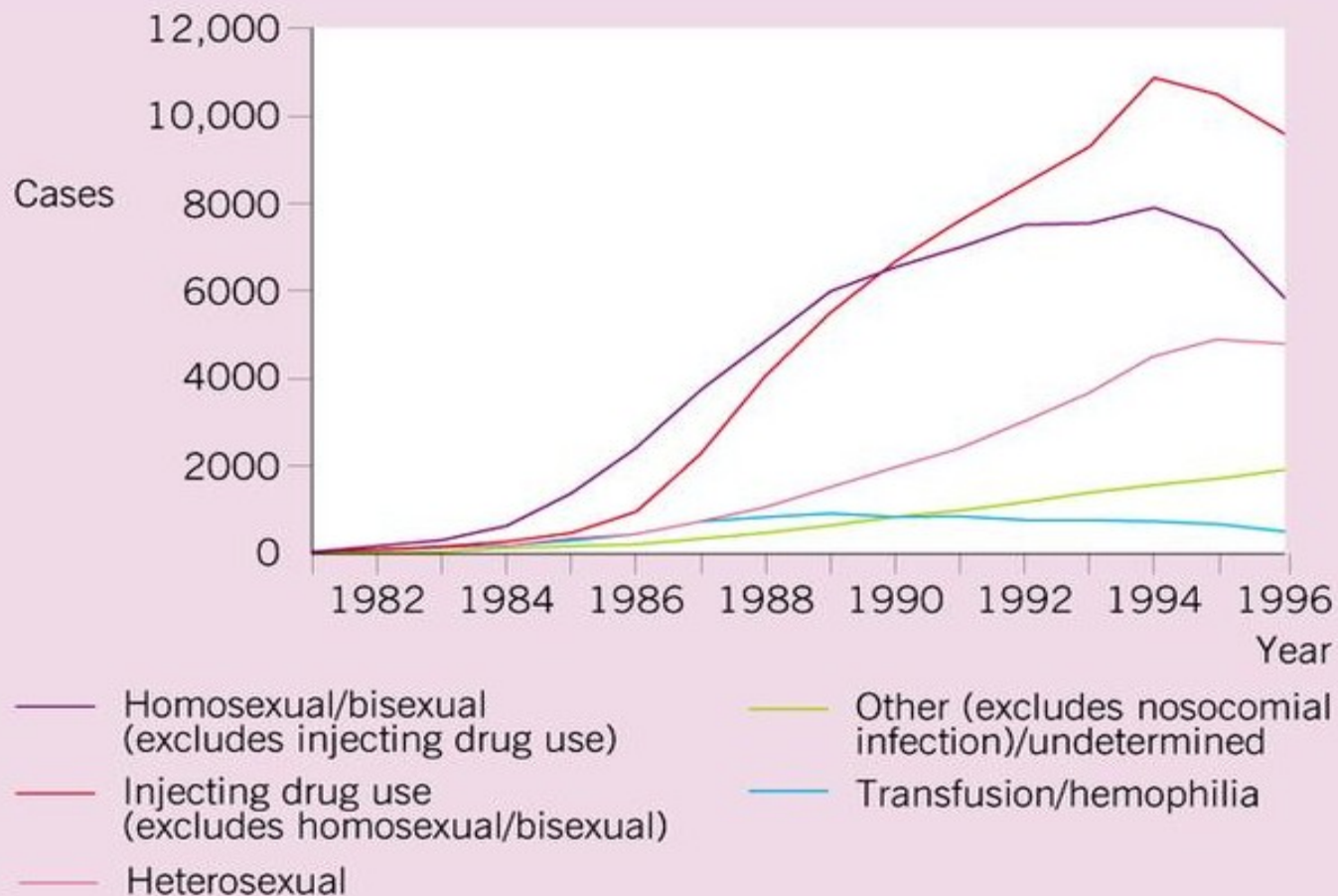
# HIV infekcia a AIDS - výskyt

ESTIMATED NUMBER OF PEOPLE WHO HAVE HIV INFECTION AND AIDS



# Európa: HIV infekcia a AIDS

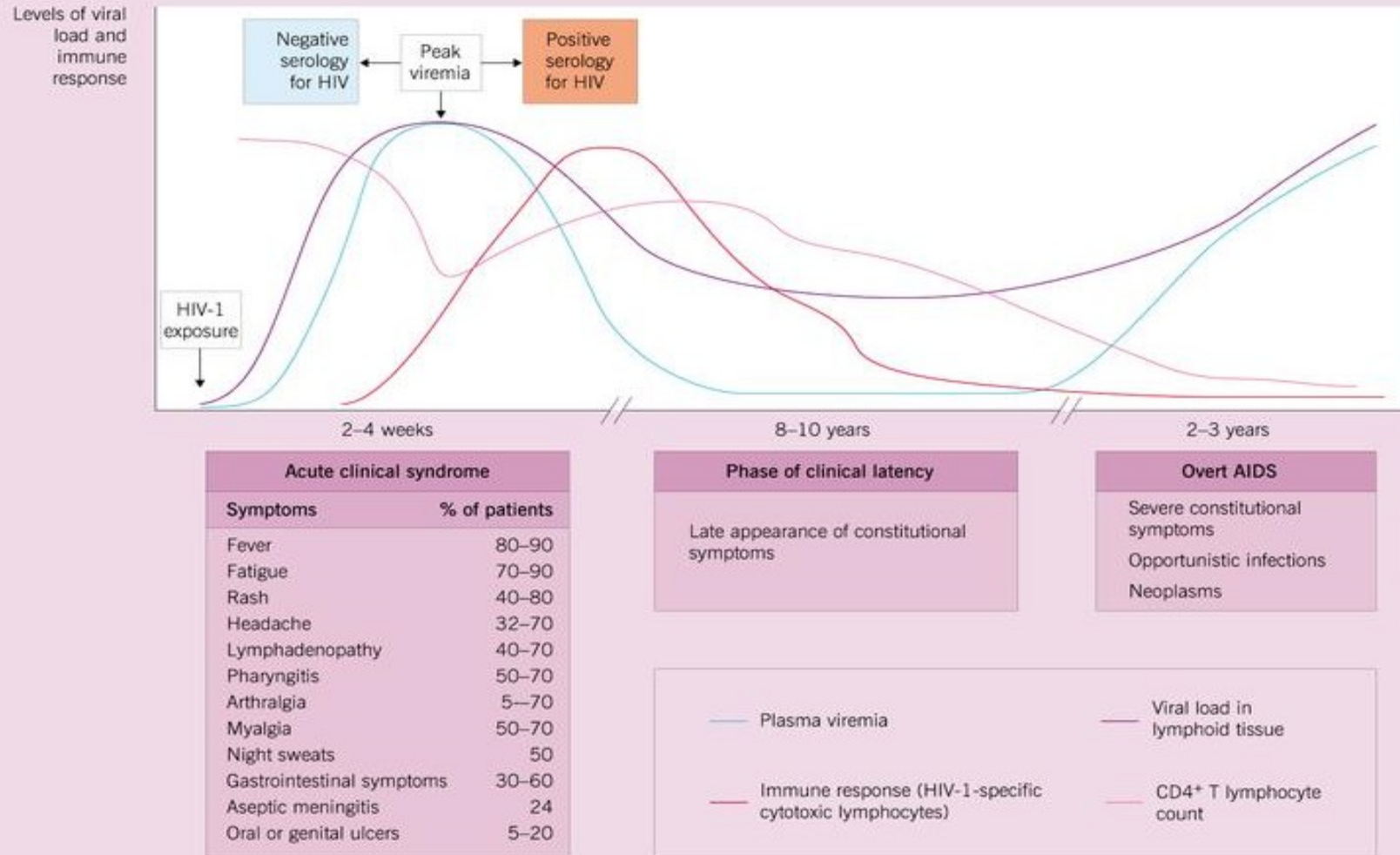
## HIV/AIDS SURVEILLANCE IN EUROPE: ADULT/ADOLESCENT AIDS CASES BY TRANSMISSION GROUP



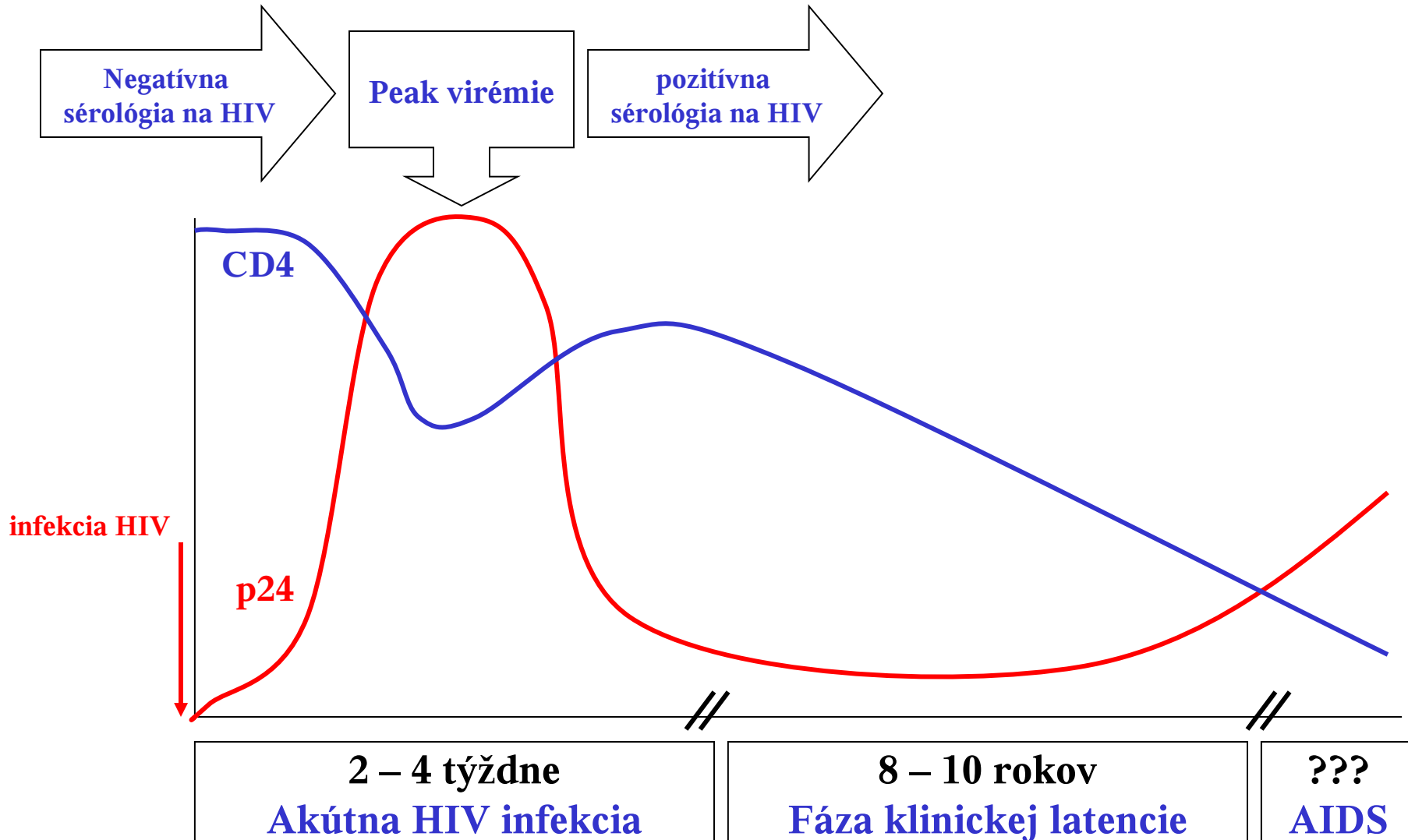


# Fázy HIV infekcie, vírusová nálož, imunita

KINETICS OF VIRAL LOAD AND IMMUNE RESPONSE DURING THE PHASES OF HIV-1 INFECTION

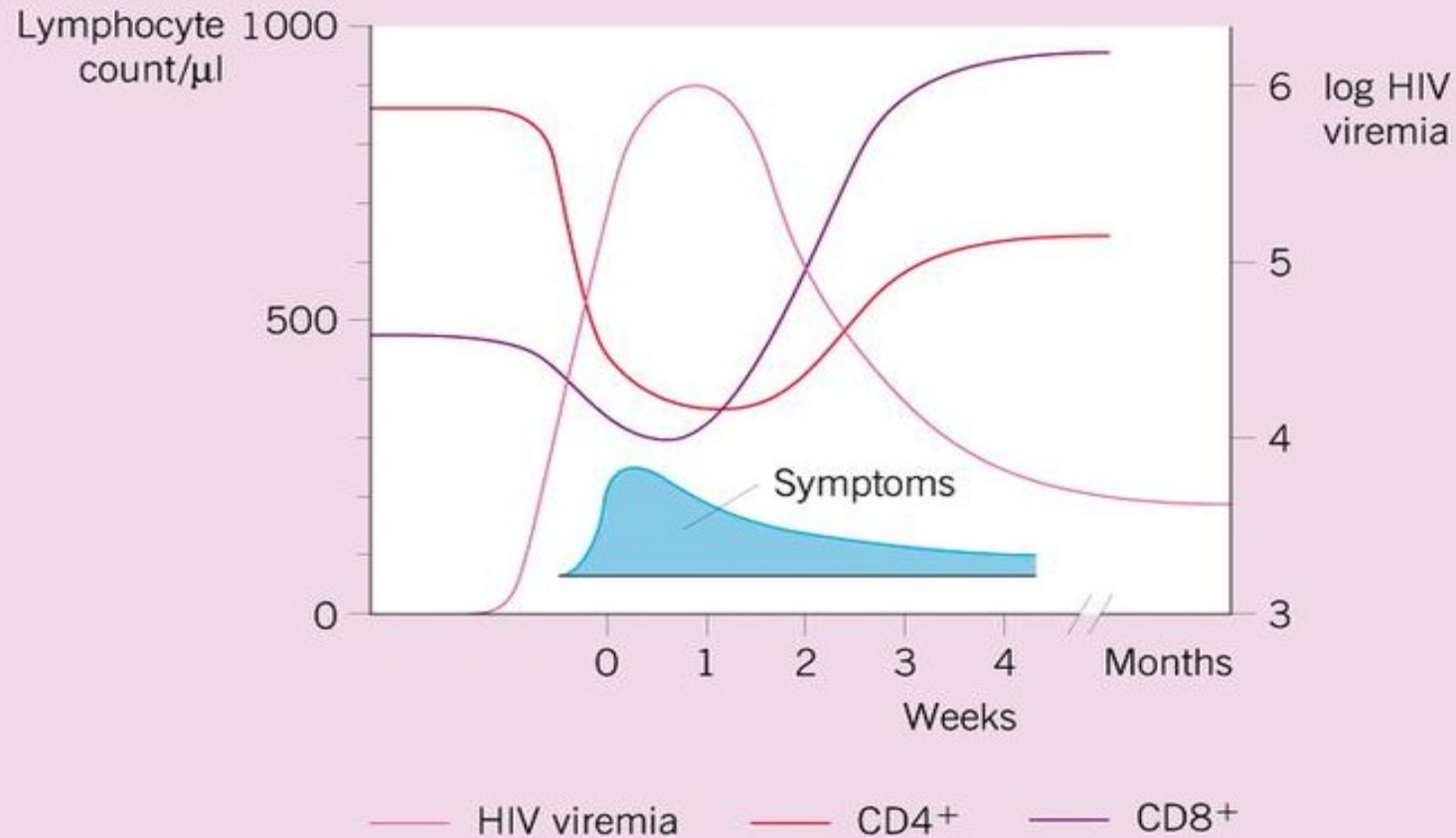


# The natural history of HIV infection



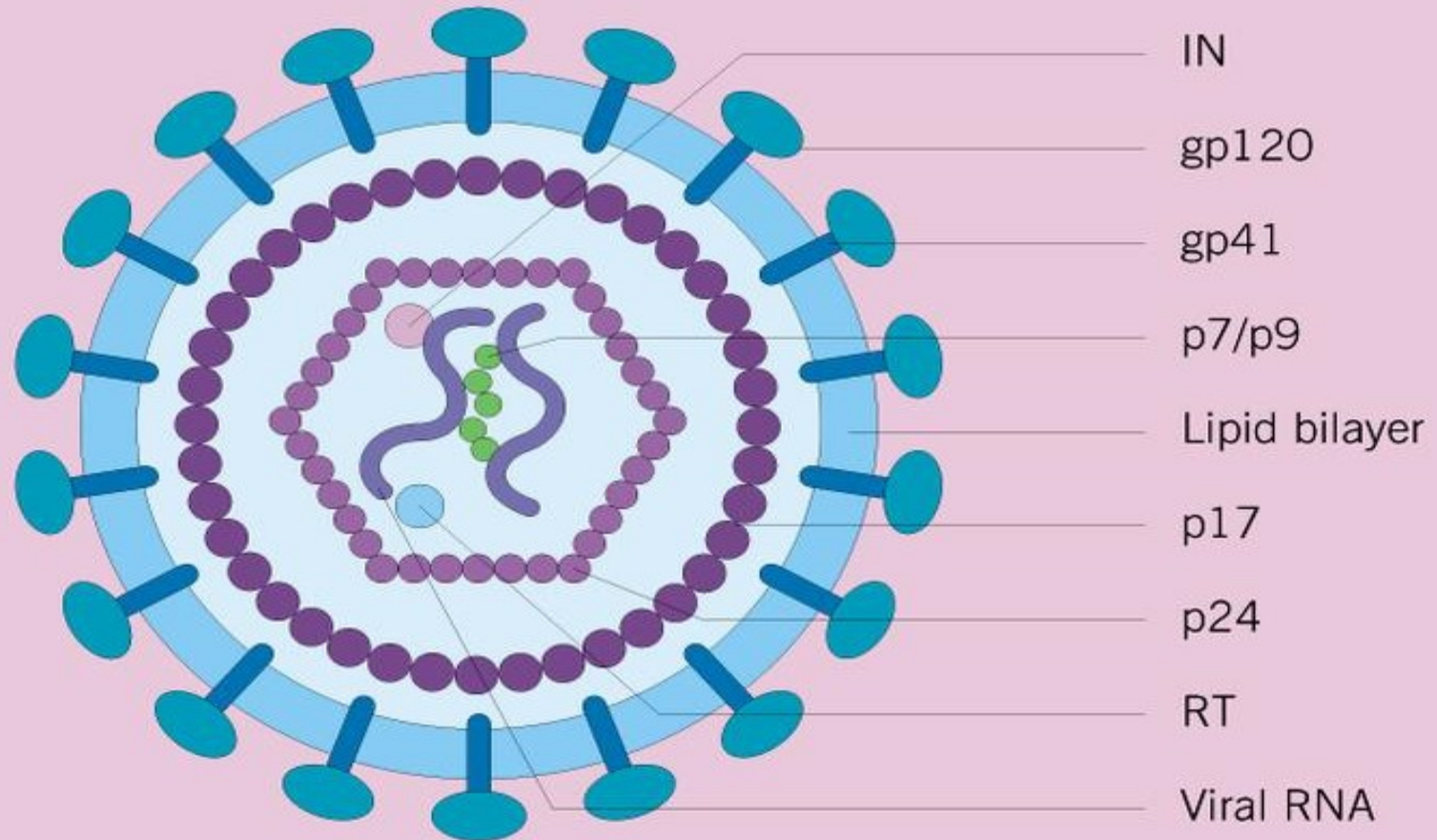
# Primárna HIV infekcia - virémia a pokles CD4

CHANGES IN LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS  
AND HIV VIREMIA DURING PHI

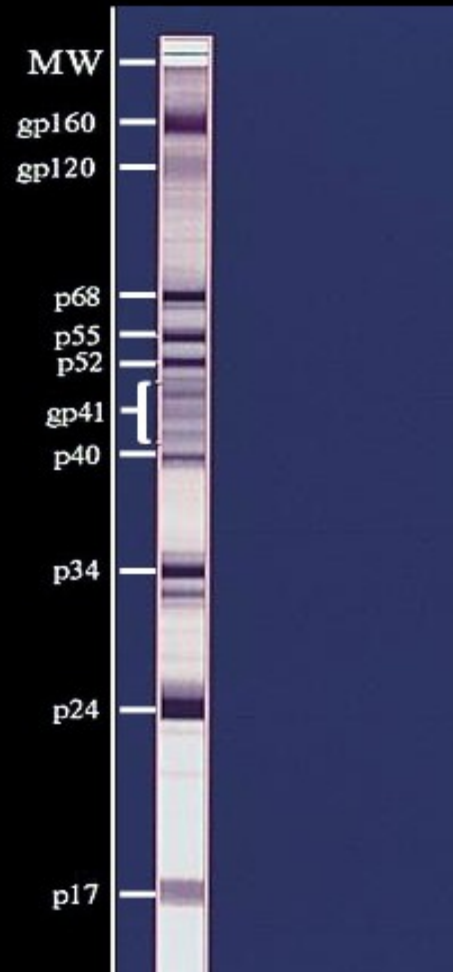


# Diagnostika

## THE HIV-1 VIRION



# Diagnostika - Western blot



Positive HIV-1 Western blot. The binding of the patient's antibodies to viral antigens coated on the strip is revealed by an enzyme-labeled antihuman globulin. gp160, gp120 and gp41 are **env gene** products. p55, p24 and p17 are **gag gene** products. p68, p52 and p34 are **pol gene** products.



# Primárna HIV infekcia - kožný prejav

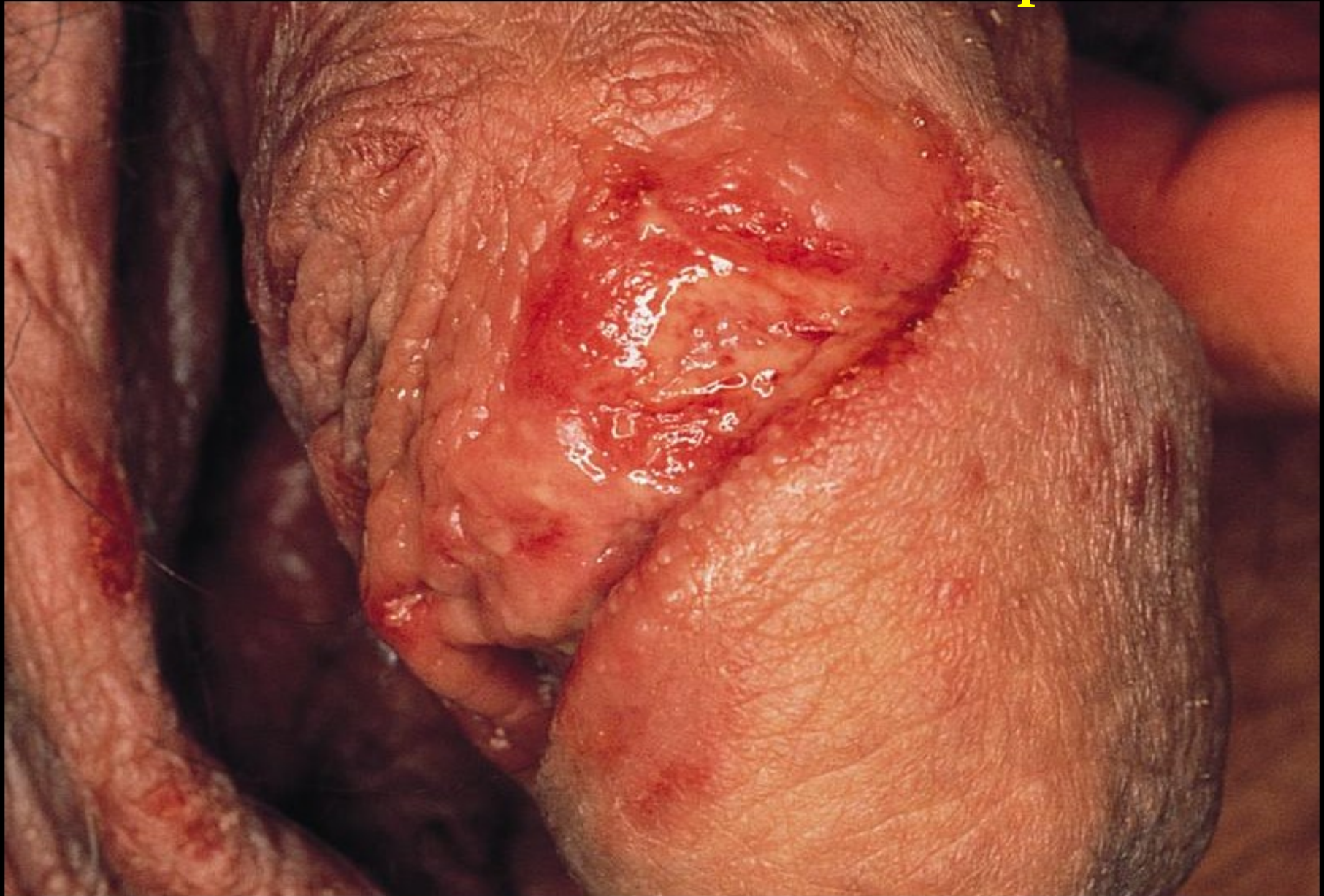


# Primárna HIV infekcia - akné

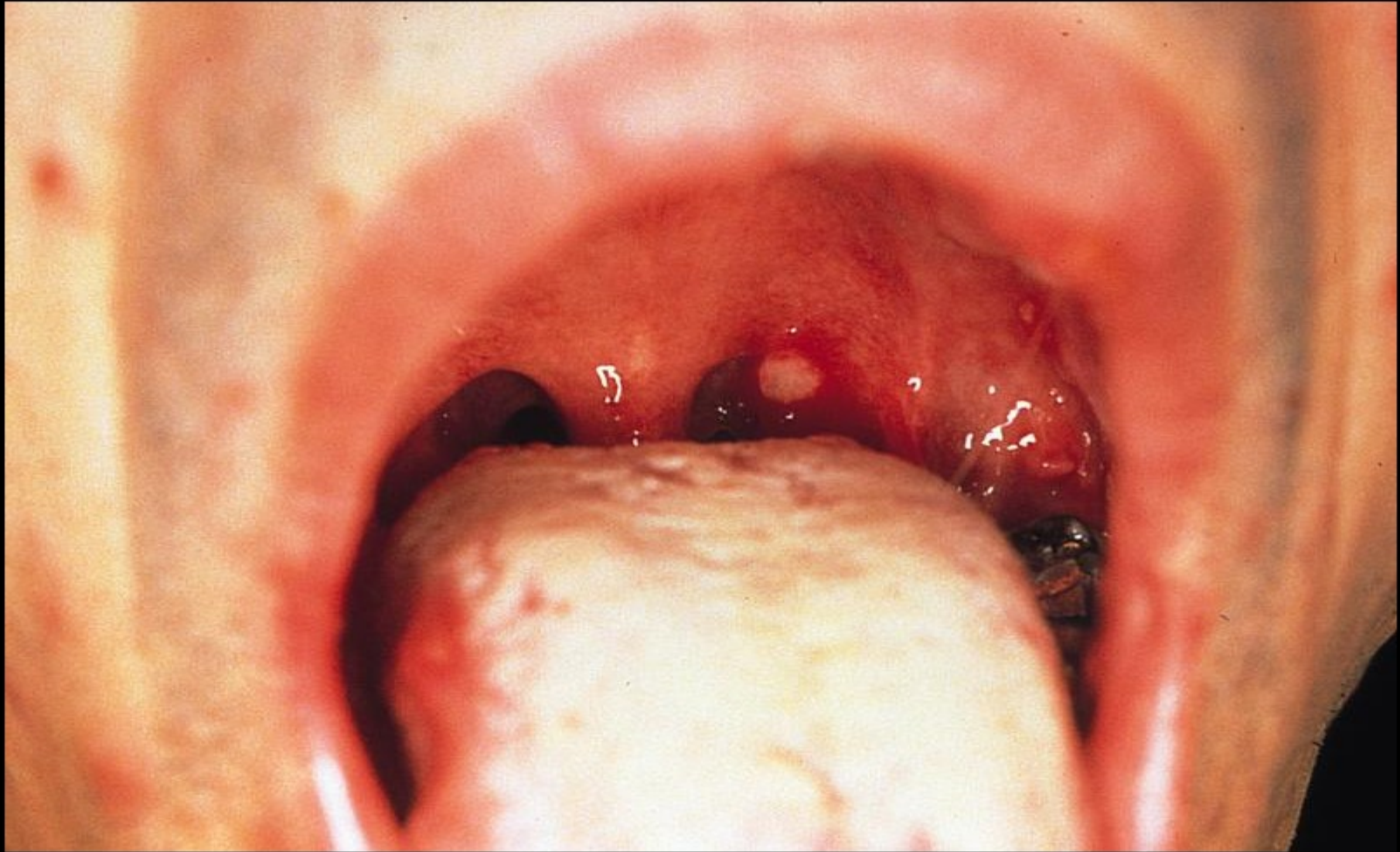




# Primárna HIV infekcia - vred na penise



# Primárna HIV infekcia - slizničné afty

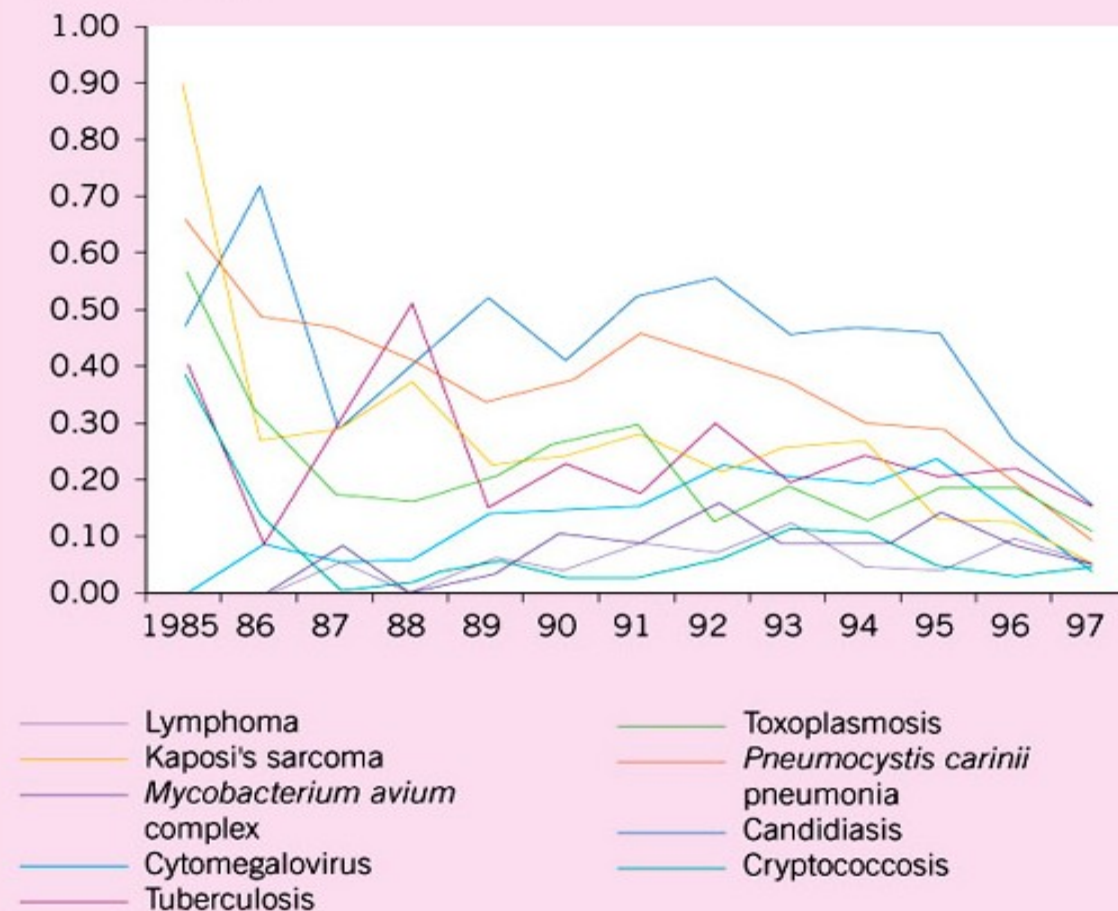




# Oportunistické infekcie a nádory, typické pre AIDS

INCIDENCE OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS AND CANCERS  
AMONG HIV-INFECTED PATIENTS

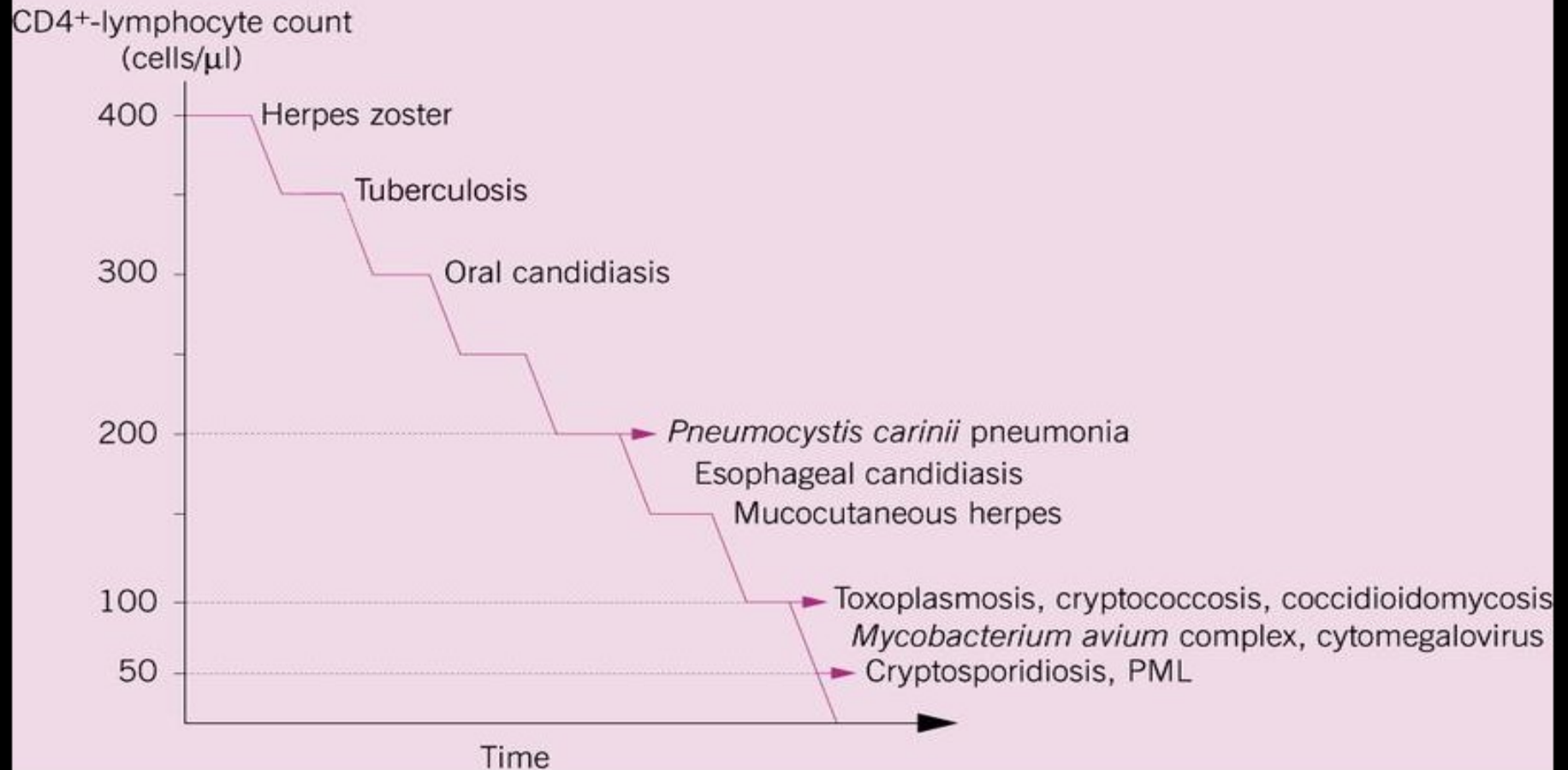
Incidence per 100  
patient months



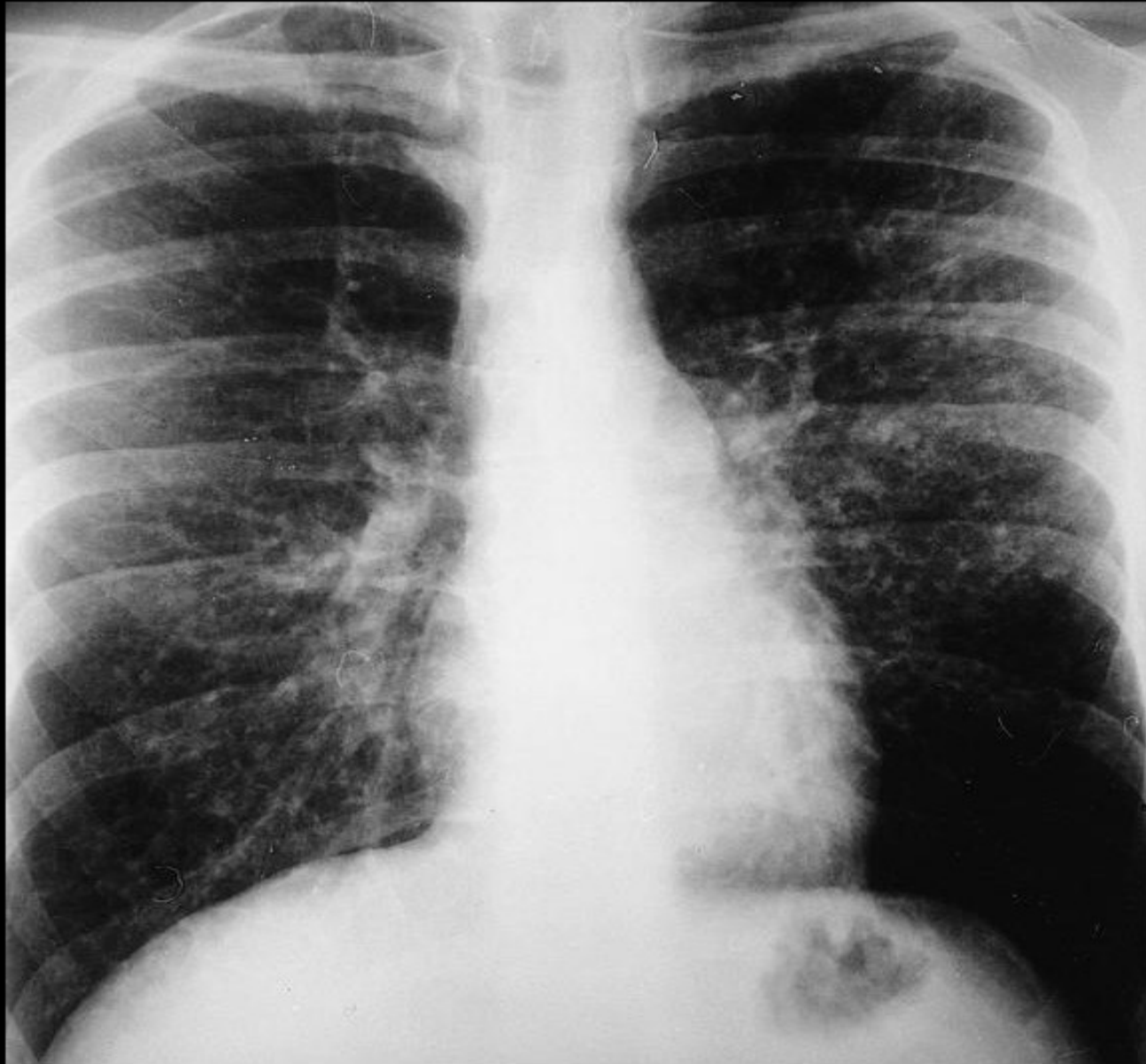


# Opportunistic infekcie - korelácia s poklesom CD4

ASSOCIATION BETWEEN OPPORTUNISTIC INFECTIONS AND CD4<sup>+</sup>-LYMPHOCYTE COUNT



# Zápal pľúc vyvolaný *Pneumocystis carinii*



# **Zápal sietnice vyvolaný CMV**





# Zápal okolia konečníka - vírus herpes simplex II



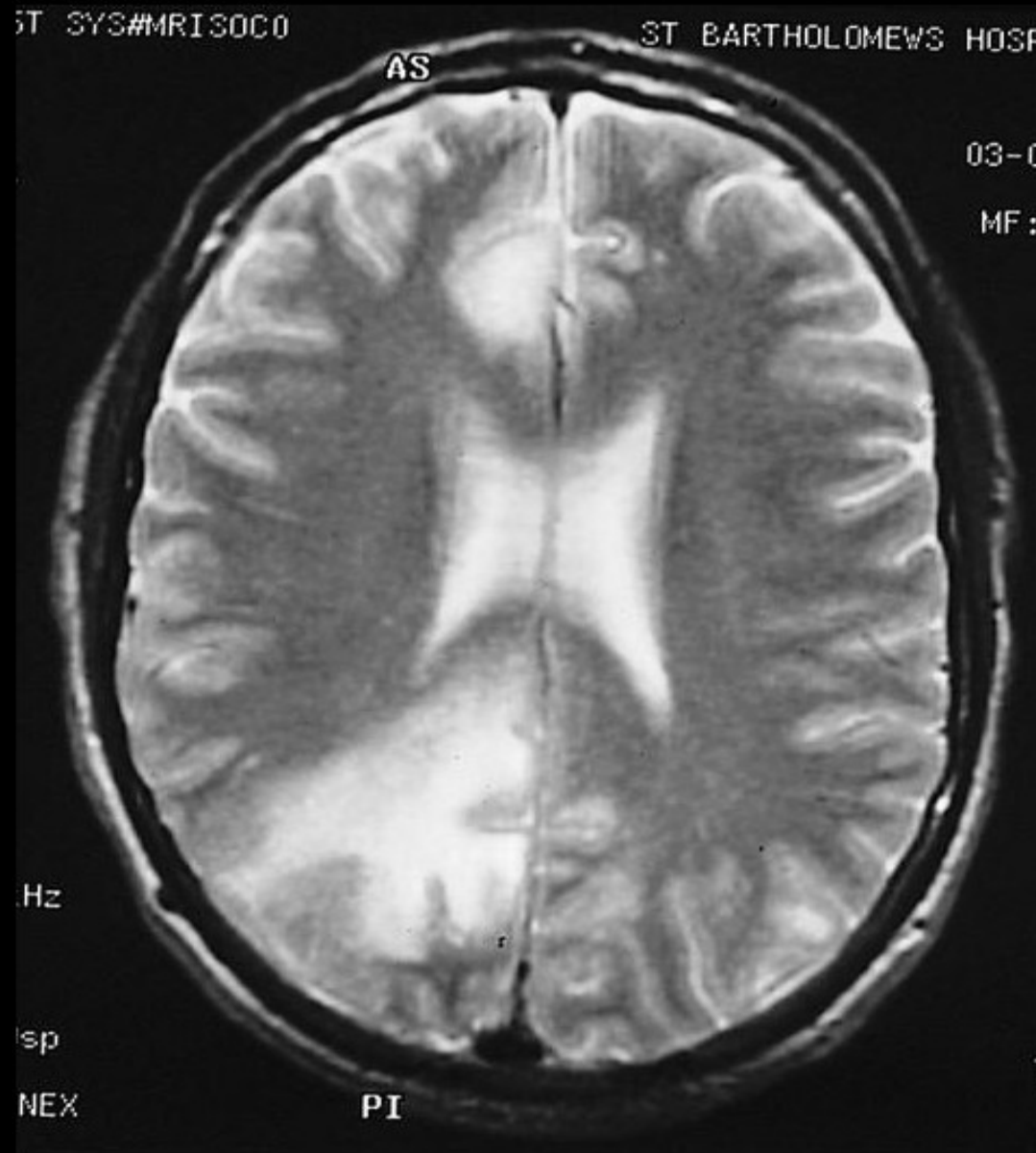


# Herpes zoster





# Progresívna multifokálna leukoencefalopatia



# Kožná forma kryptokokózy





# Toxoplazmóza - postihnutie mozgu



# Bacilárna angiomatóza na dlani





# Kaposiho sarkóm

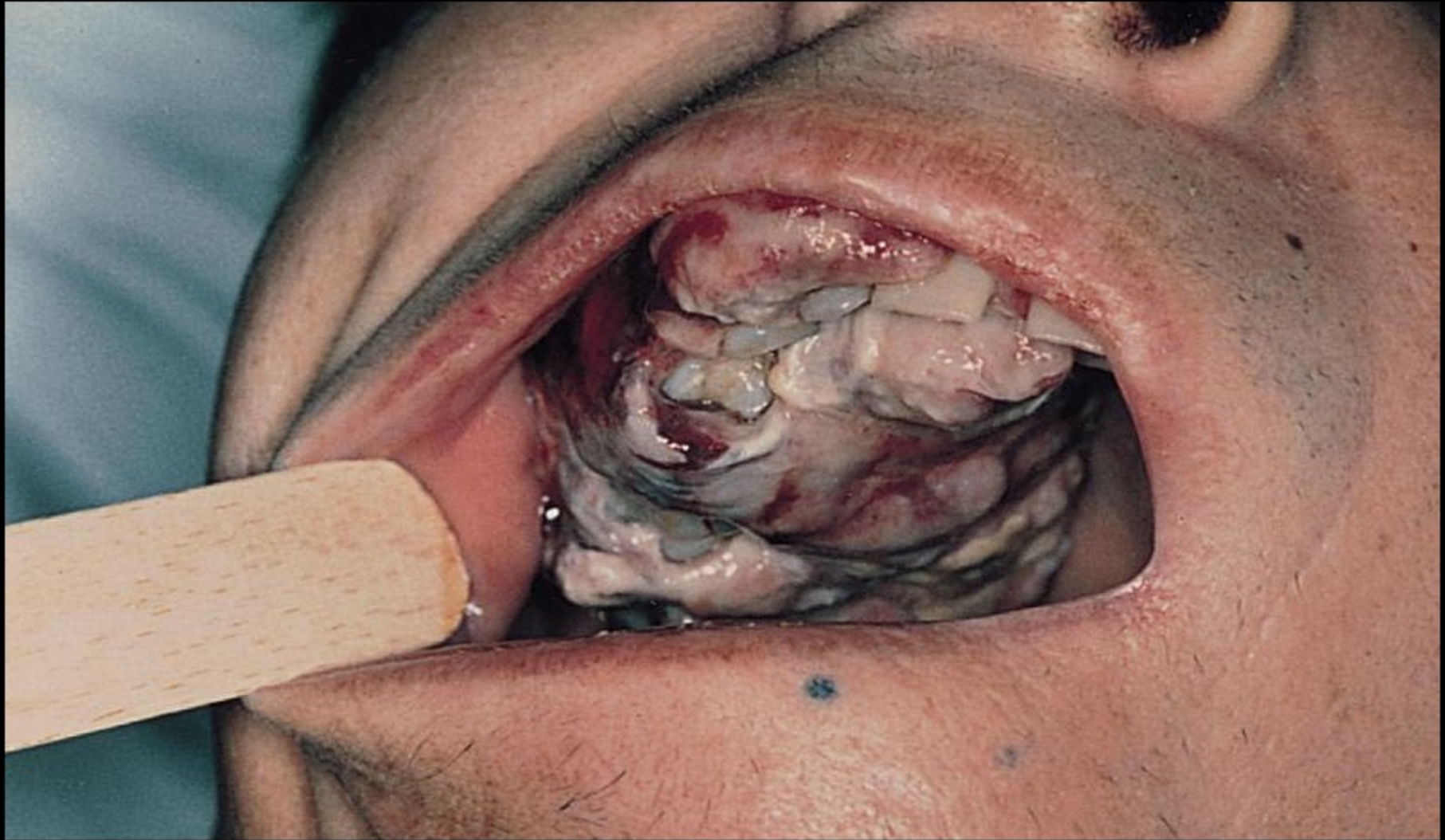




# Kaposiho sarkóm



# Lymfóm





# Infekcia ľudským papillomavírusom



# Molluscum contagiosum



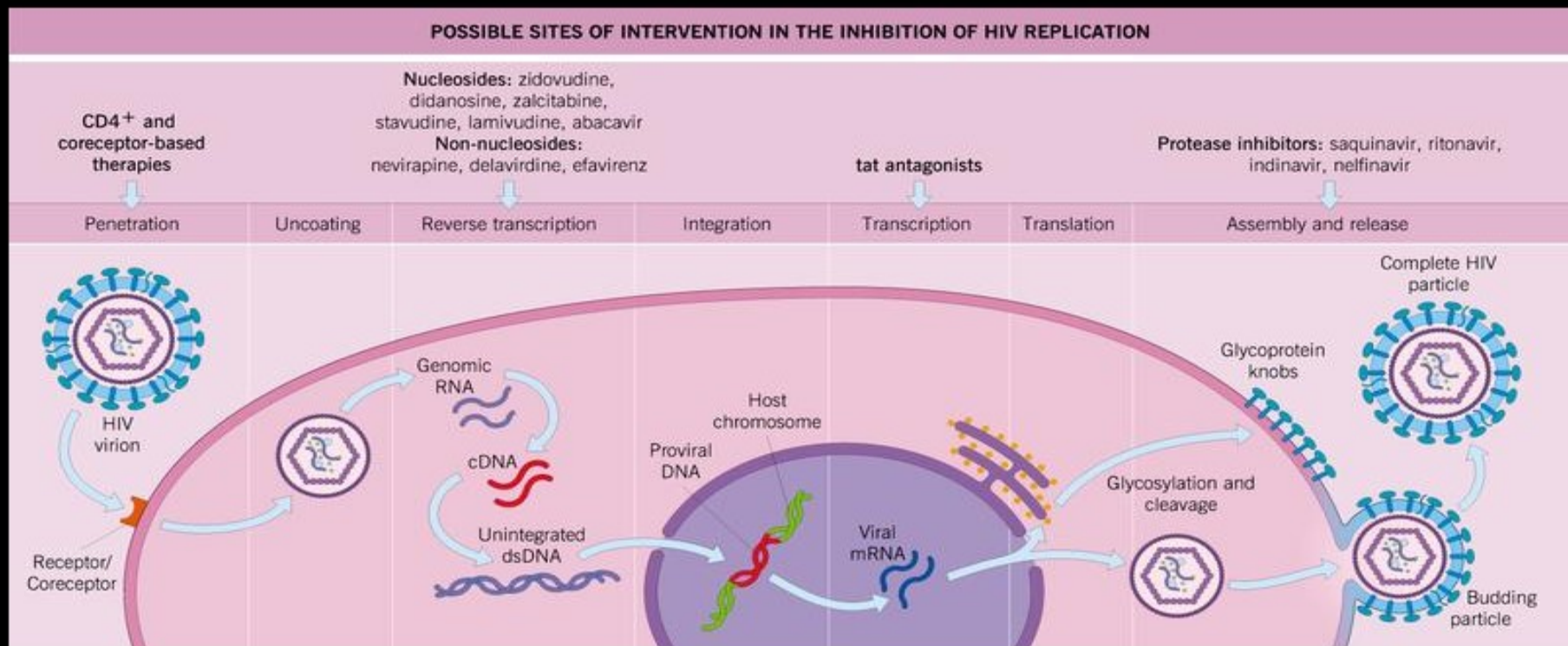


# Seboroická dermatitída





# Liečba - možné miesta zásahu



# SúčasnÉ spektrum antiretrovírusových prípravkov

## I. Inhibítory reverznej transkriptázy - nukleozidové analógy:

Názov	dávka	vedľajšie účinky
Abacavir /Ziagen/	300mg a 12 h.	teplota, únava, kožné prejavy
Adefovir /Previon/	60mg a 24 h.	obličky, hepar, chudnutie
Didanosin /Videx/	250-400mg a 12 h.	teplota, únava, kožné prejavy
Lamivudin /Epivir/	150mg a 12 h.	minimálna toxicita
Stavudin /Zerit/	30-40mg a 12 h.	periférna neuropatia
Zalcitabin /Hivid/	0,75mg a 8 h.	periférna neuropatia, stomatitis
Zidovudin /Retrovir, AZT/	300mg a 12 h.	anémia, Lkc-pénia, myopatia, GIT...

## II. Inhibítory reverznej transkriptázy – syntetické / non-nukleozidové /:

Názov	dávka	vedľajšie účinky
Delavirdin / Rescriptor /	400mg a 8 h.	kožné prejavy
Efavirenz / Sustiva /	600mg a 24 h.	CNS, kožné prejavy
Nevirapin / Viramun /	200-400mg a 24 h.	kožné prejavy, hepatitis

# Súčasn  spektrum antiretrovírusových prípravkov - pokračovanie

## III. Inhibítory proteinázy:

Názov	dávka	vedľajšie účinky
Amprenavir /Agenerase/	1200mg a 12 h.	ko�n� prejav y, GIT
Indinavir /Crixivan/	800mg a 8 h.	nefrolitiáza, GIT
Nelfinavir /Viracept/	1250mg a 12 h.	GIT
Ritonavir /Norvir/	600mg a 12 h.	GIT, perest�zie okolo �st
Saquinavir /Fortovase/	1200mg a 8 h.	GIT

# Kritériá pre selekciu kombinovaných režimov

## **HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy**

- Vysoká a pretrvávajúca protivírusová aktivita in vivo
- Rôzne miesta a mechanizmy účinku jednotlivých prípravkov
- Šírka spektra aktivity v cieľových tkanivách a bunkách
- Absencia skríženej toxicity
- Absencia skríženej rezistencie
- Vhodné /synergické/ farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti

# Príklady iniciálnych liečebných režimov

voľba	<u>Inhibitor proteáz</u>	<u>Non-nukleosid. RTI</u>	<u>2x inhibitor proteáz</u>	<u>3-x nukleozidový RTI</u>
I.	Indinavir / nelfinavir + + + NRTI 1 + 2	Efavirenz / nevirapin +  + NRTI 1 + 2	Ritonavir + saquinavir  + lamivudin	Stavudin + didanosin
II.	2x inhibitor proteáz + + NRTI 3 + 4	Indinavir / nelfinavir + + NRTI 3 + 4	Efavirenz / nevirapin + + NRTI 3 + 4	Indinavir / nelfinavir + + NRTI 4 + nevirapin
III.	Žiadne odporúčanie	2x inhib. proteáz + + NRTI 5 + 6	Žiadne odporúčanie	2x inhib. proteáz + + NRTI 5 + 6

## Najčastejšie používané kombinácie NRTI

- A. Stavudin + lamivudin
- B. Zidovudin + lamivudin
- C. Didanosin + stavudin

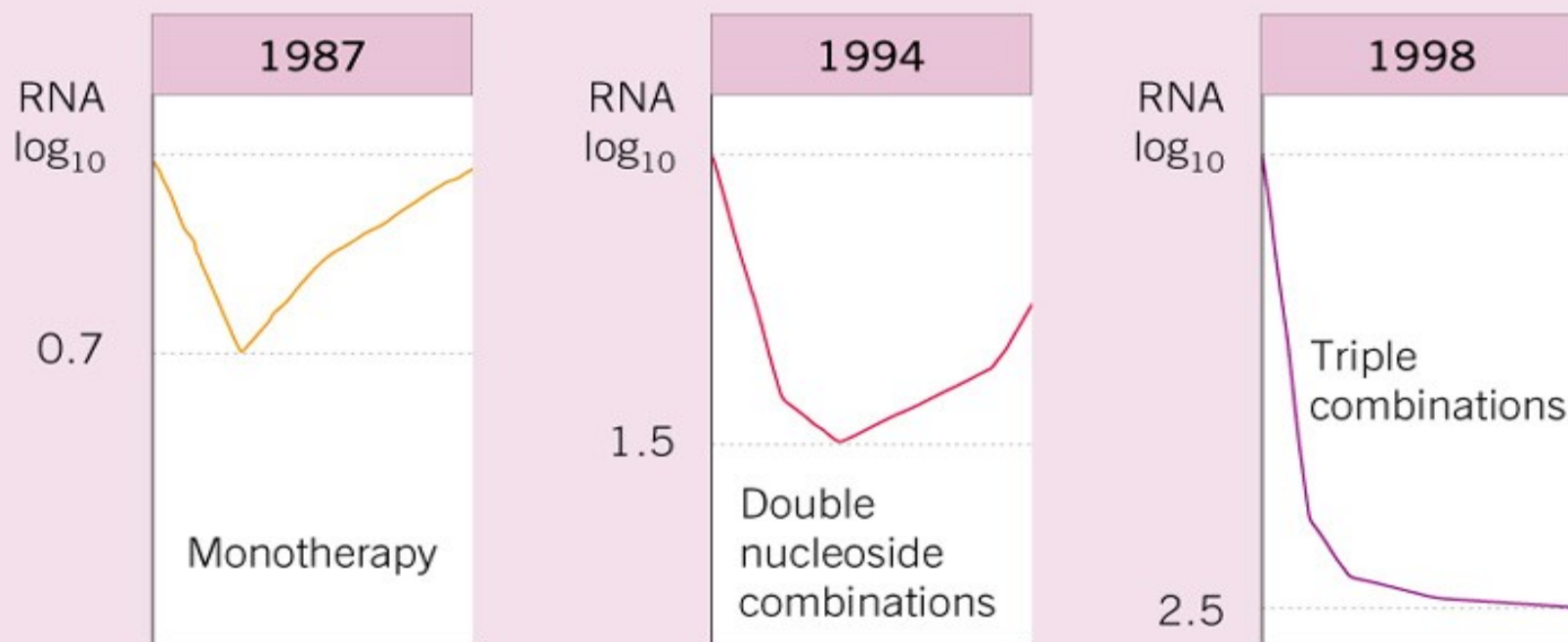


# Profylaxia a liečba oportúnnych infekcií

Počet CD4	Liečebná stratégia
>500	<p>Pneumovax, influenza /ročne/ Mantoux II /INH profylax. ?/ Diphtheria, tetanus, pertus, inaktiv. POLIO vakcína Hepatitis B vakcína Monitorovanie a 3 – 6 mesiacov /CD4, HIV RNK.../</p>
<500	<p>HAART, prehodnotiť po 1 mesiaci liečby Virostatiká protiherpetické Kontroly 1-krát / mesiac</p>
<200	<p>Profylaxia PCP</p>
<100	<p>Profylaxia toxoplazmózy u séropozitívnych</p>
<75	<p>Profylaxia infekcií vyvolaných atypickými MB</p>
<200	<p>Skríning a event. aj profylaxia infekcie CMV /retinitis/</p>

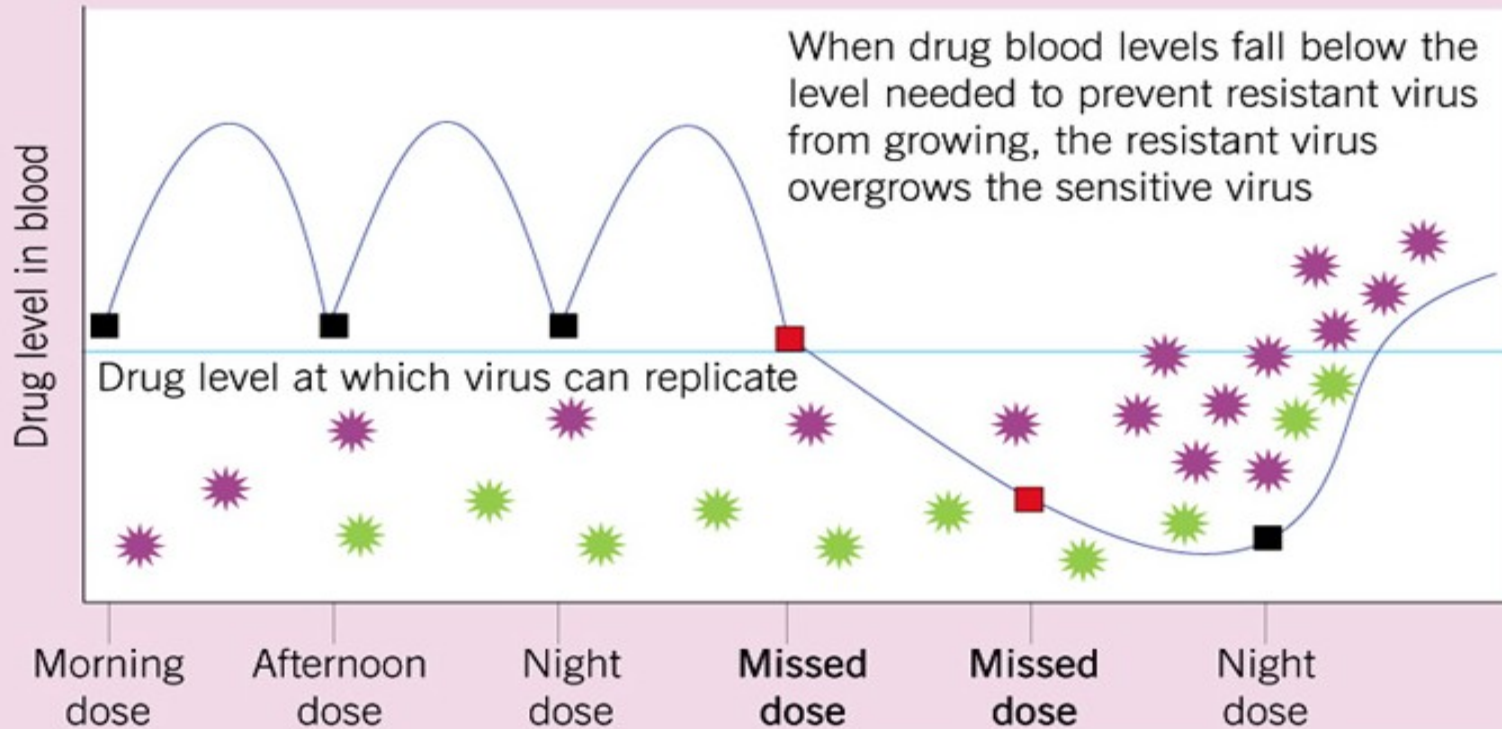
# Efektivita liečby - podľa počtu liekov v kombinácii

EVOLUTION OF CHANGES IN HIV-RNA PLASMA LEVELS OBTAINED WITH THE USE OF DIFFERENT ANTIRETROVIRAL REGIMENS



# Vzplanutie ochorenia po vynechaní liekov

A WAY TO EXPLAIN TROUGHS, MUTANTS AND STAUNCH COMPLIANCE



- ★ Drug-resistant viruses
- ★ Drug-sensitive viruses

Before treatment begins, viral populations are a mix of mostly drug-sensitive virus, plus a range of drug-resistant viruses

# Postexpozičná profylaxia

**A/ Podľa druhu expozície /Exposure code = EC 1 – 3 /**

**B/ Podľa HIV status code /HIV SC 1 – 2/**

- **Základný profylaktický režim**  
**4 týždne: Zidovudin 2x300mg + lamivudin 2x150mg**

**VII. Rozšírený profylaktický režim**

**Základný režim + indinavir 3x800mg /alebo nelfinavir 3x750mg/**

# **Lymská borelióza**



# HISTÓRIA

- ♣ 1975 r. - Lyme /USA/ - epidemický výskyt artritíd
- ♣ 1982 r. - Burgdorfer - izolácia borélie z kliešť'a
- ♣ 1983 r. - Borélia Burgdorferi - etiologické agens
  
- ♠ 1883 r. - Buchwald - popísal atrofické kožné lézie
- ♠ 1909 r. - Afzelius - popísal erythema migrans
- ♠ 1941 r. - Bannwarth - popísal syndróm kliešť'ovej meningopolyneuritídy
- ♠ 1990 r. - Persing a spol. /USA/ - izolácia B. Burgdorferi z kliešť'a z muzeálnej zbierky z roku 1940 /pomocou PCR/
  
- ♦ V súčasnej dobe je Lymská borelióza endemicky rozšírená po celom svete /Severná Amerika, Európa, Ázia, Japonsko/

## **CDC definícia Lymскеj choroby**

✓ **Lymská choroba je definovaná prítomnosťou erythema chronicum migrans**

**alebo**

**aspoň jednej z pozdných /orgánových/ manifestácií ochorenia pri súčasnom laboratórnom potvrdení infekcie.**

# Lymeská choroba

- ochorenie s multiorgánovým postihnutím

√ KOŽA	60 - 80 %
√ KÍLBY	60 %
√ NERVOVÝ SYSTÉM	10 - 40 %
√ SRDCE	8 - 20 %

# Klinický priebeh Lymfatickej choroby

**A. Subklinický /inaparentný/ priebeh**

**B. Klinicky manifestné ochorenie**

**I. štádium /erythema chronicum migrans/**

**II. štádium / včasné diseminované ochorenie /**

**III. štádium / pozdné resp. chronické /**

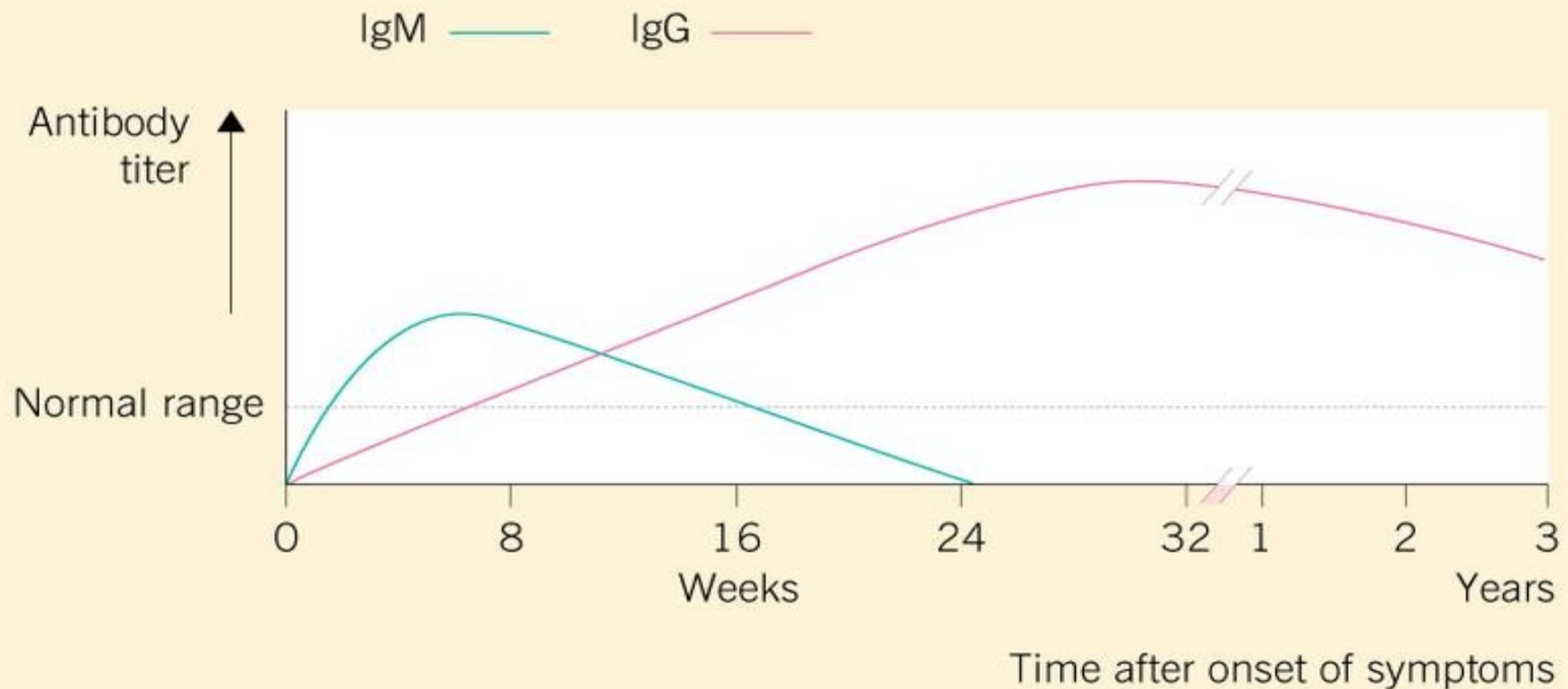
# Kliešť - larva, nymfa, dospelé





# Lymeská borelióza - diagnostika

## THE SEROLOGIC RESPONSE IN LYME DISEASE



# **Lymfická borelióza: erythema migrans**



# **Lymeská borelióza: erythema migrans**





# Lymeská borelióza: erythema migrans



# **Lymeská borelióza: erythema migrans**





# Lymeská borelióza: acrodermatitis chronicum atrophicans



# Liečba Lymfkej choroby.

	Dospelí	Deti	Trvanie liečby
<b><u>Štádium I.</u></b>			
⇒ DOXYCYCLIN	2x100mg	-	3 týždne
⇒ AMOXYCILLIN	3x500mg	40mg/kg/D	“
⇒ ERYTHROMYCIN /Azithromycin/	3x500mg	30mg/kg/D	“
⇒ CEFUROXIM/axetil	2x500mg	20-30mg/kg/D	“
⇒ PHENOXYMETHYL PNC	4x500mg	50mg/kg/D	“
<b><u>Štádium II., III.</u></b>			
⇒ CEFTRIAXON	1x2gr	80-100mg/kg/D	2-3 týždne
⇒ CEFOTAXIM	3x2gr	90-180mg/kg/D	“
⇒ PNC-G draselná sol'	4x5mil.	300-500000j./kg/D	“
⇒ DOXYCYCLIN	2x100mg	-	

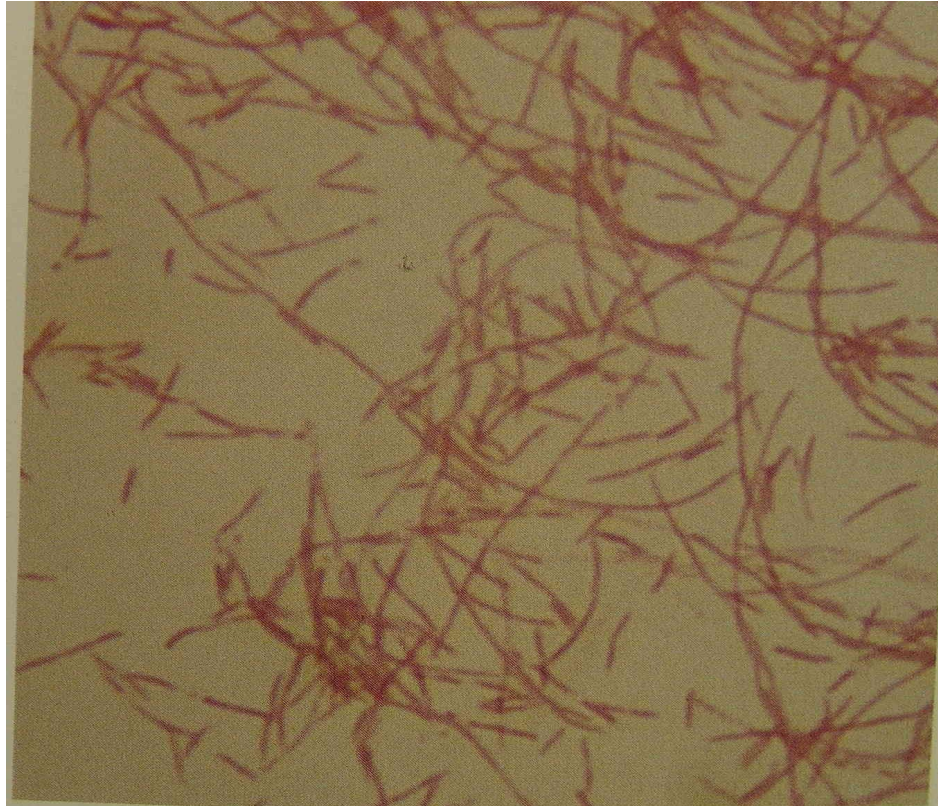
# **Nové infekcie dýchacích ciest**

**Legionárska choroba**

**SARS**

**Vtáčia chrípka**

# Legionárska choroba



IV . 24 : *Legionella pneumophila* en culture.  
Coloration de Gram (Gr : x 1000)

**Popísaná:** 1.-krát v roku 1976 (Philadelphia)

**Etiologický agens:** *L. pneumophila* (cca 20 druhov)

**Prenos:** aerosól - klimatizačné zariadenia

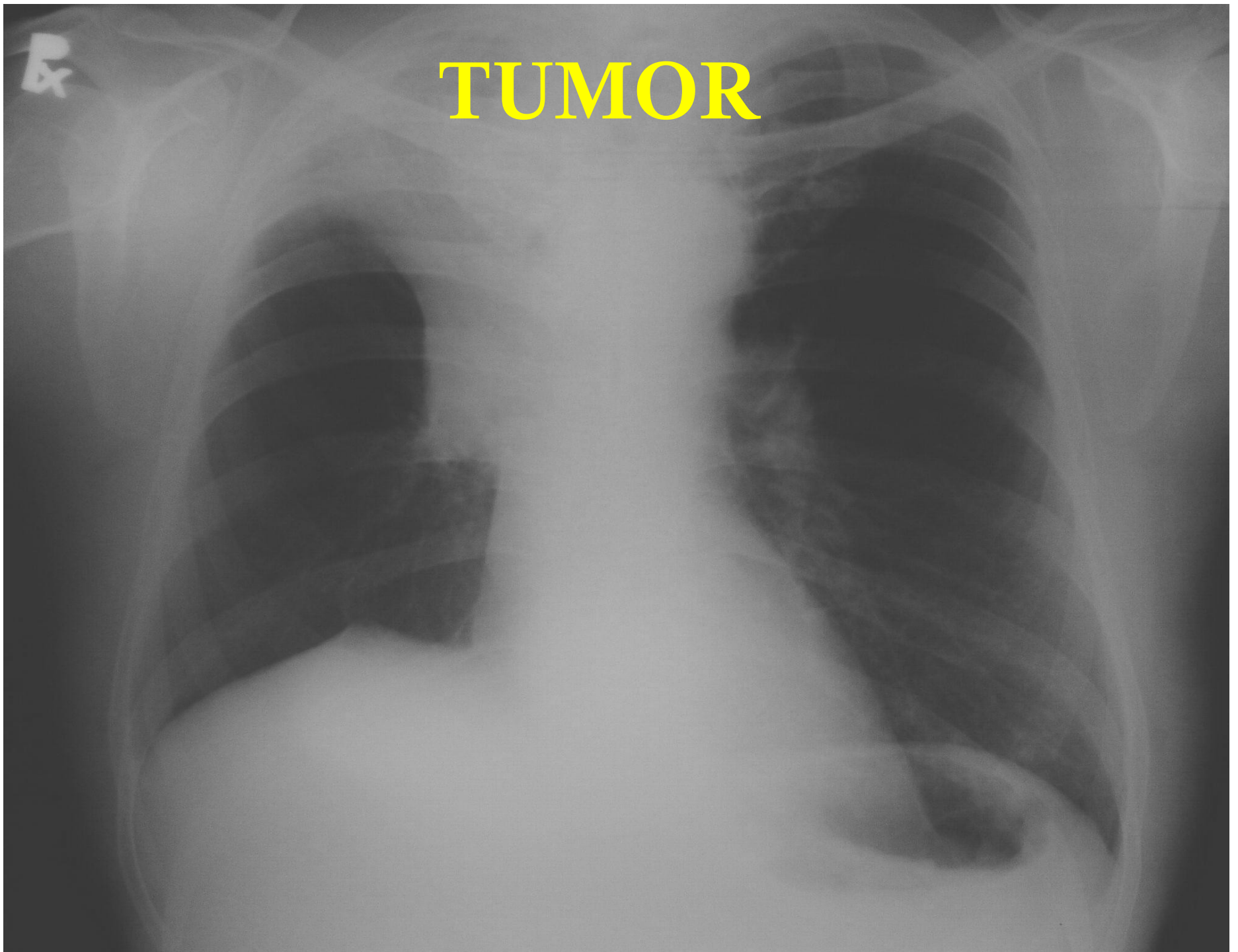
**Klinický obraz**

a) ľahký - tzv. Pontiacka horúčka

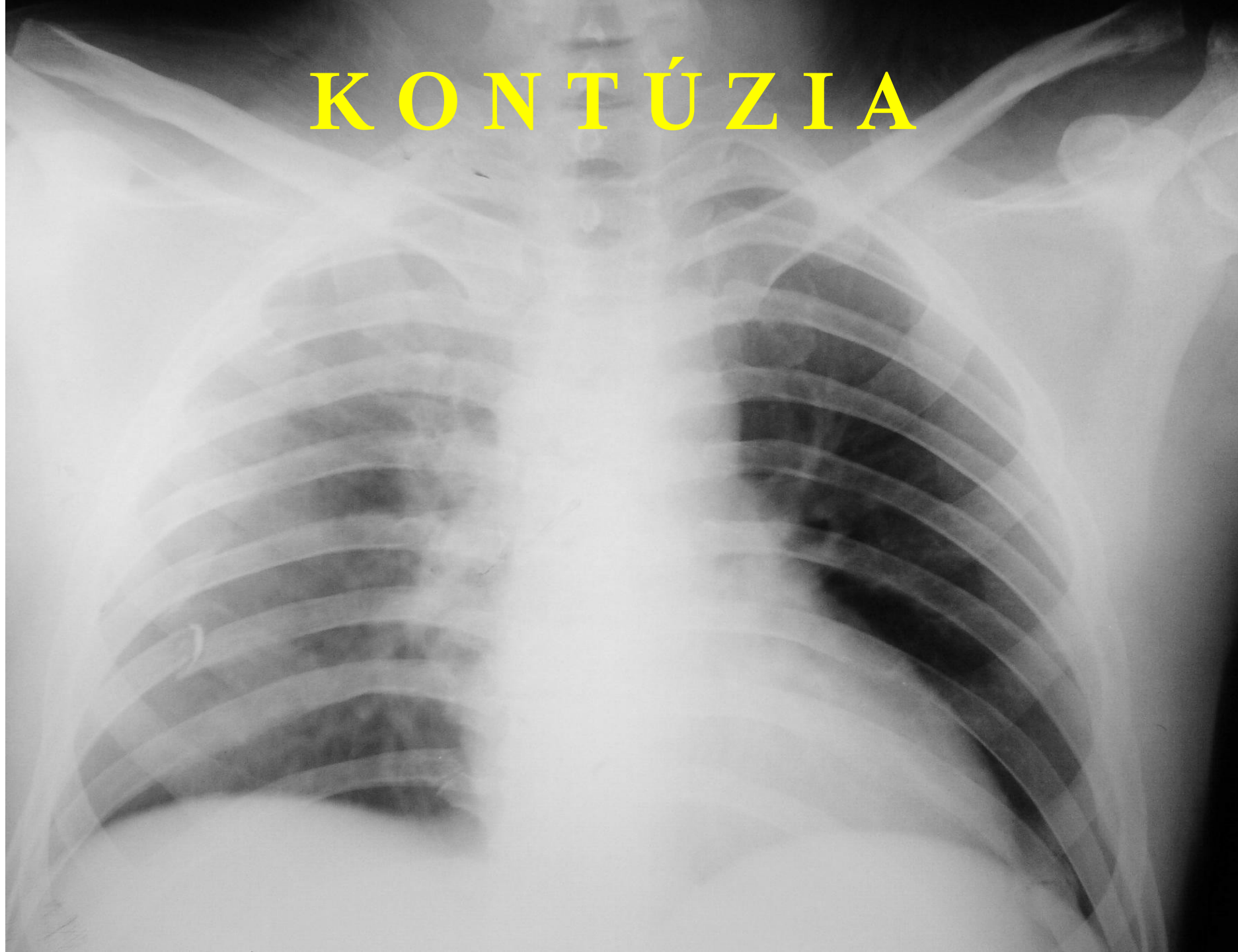
b) ťažký - u imunokompromitovaných ľudí



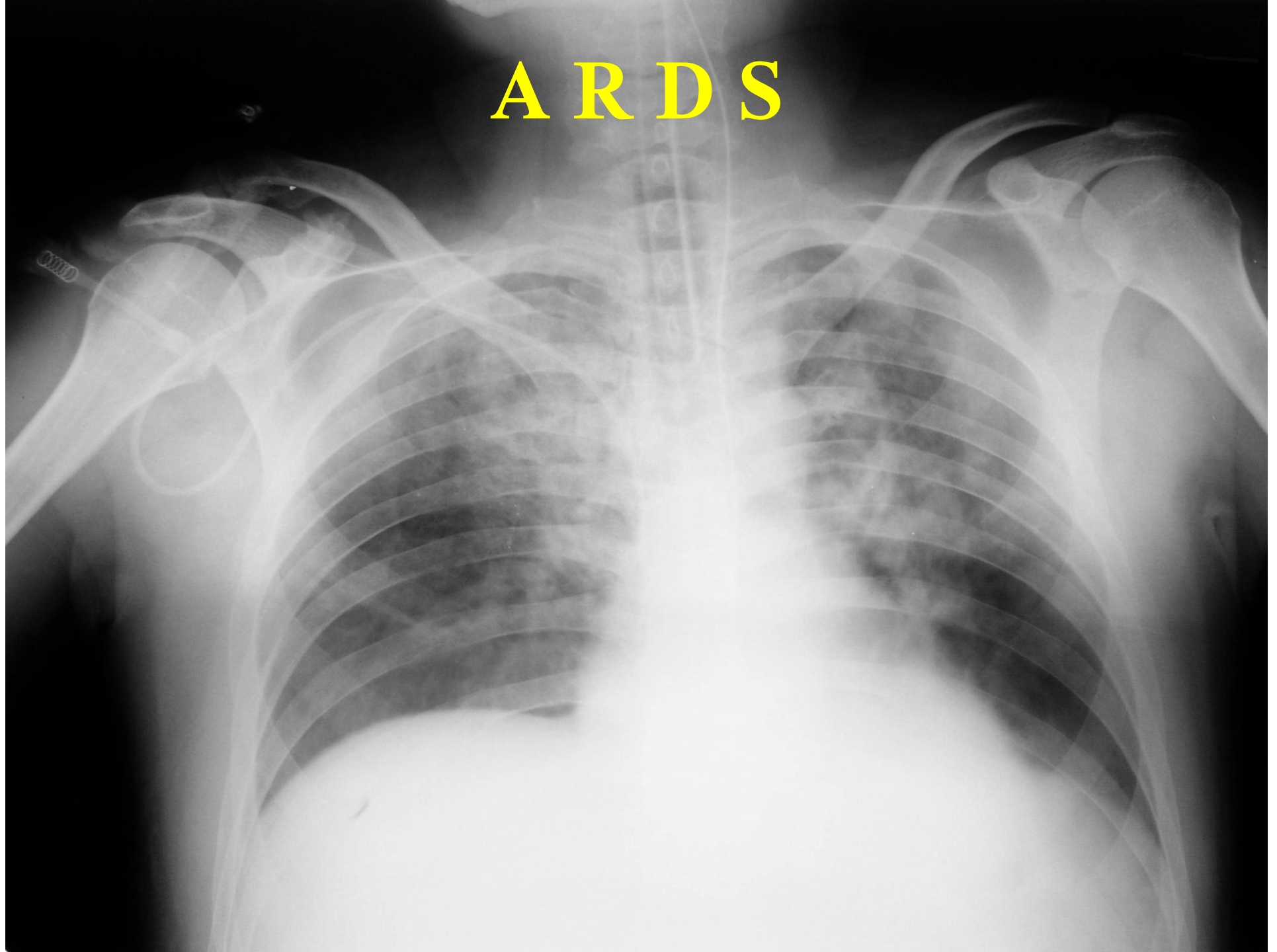
**TUMOR**



# KONTÚZIA

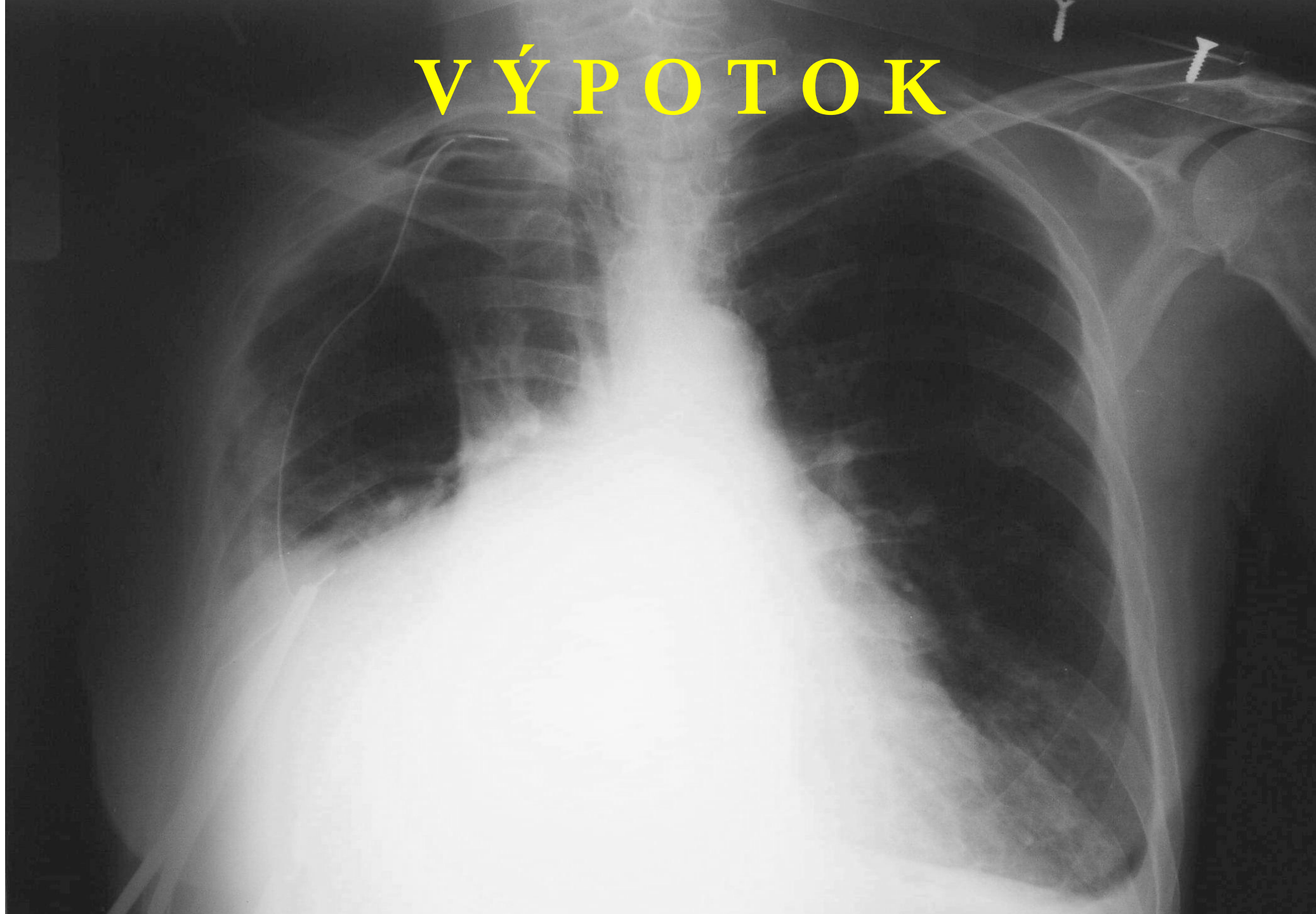


**ARDS**





VÝPOTOK



# Kardiálna dekompenzácia





# CDC diagnostické kritériá nozokomiálnej pneumónie

**A.** Klinické príznaky pneumónie alebo  
RTG nález nových resp. progredujúcich infiltrátov

+

**B.** Prítomnosť aspoň jedného z nasledovných kritérií:

- ➔ purulentné spútum
- ➔ izolácia mikrobiálneho patogéna z HK
- ➔ izolácia mikrobiálneho patogéna z BAL, PBS
- ➔ histopatologický dôkaz pneumónie
- ➔ diagnostický titer protilátok (IF, ELISA)

# **Vírusové infekcie dýchacích ciest**

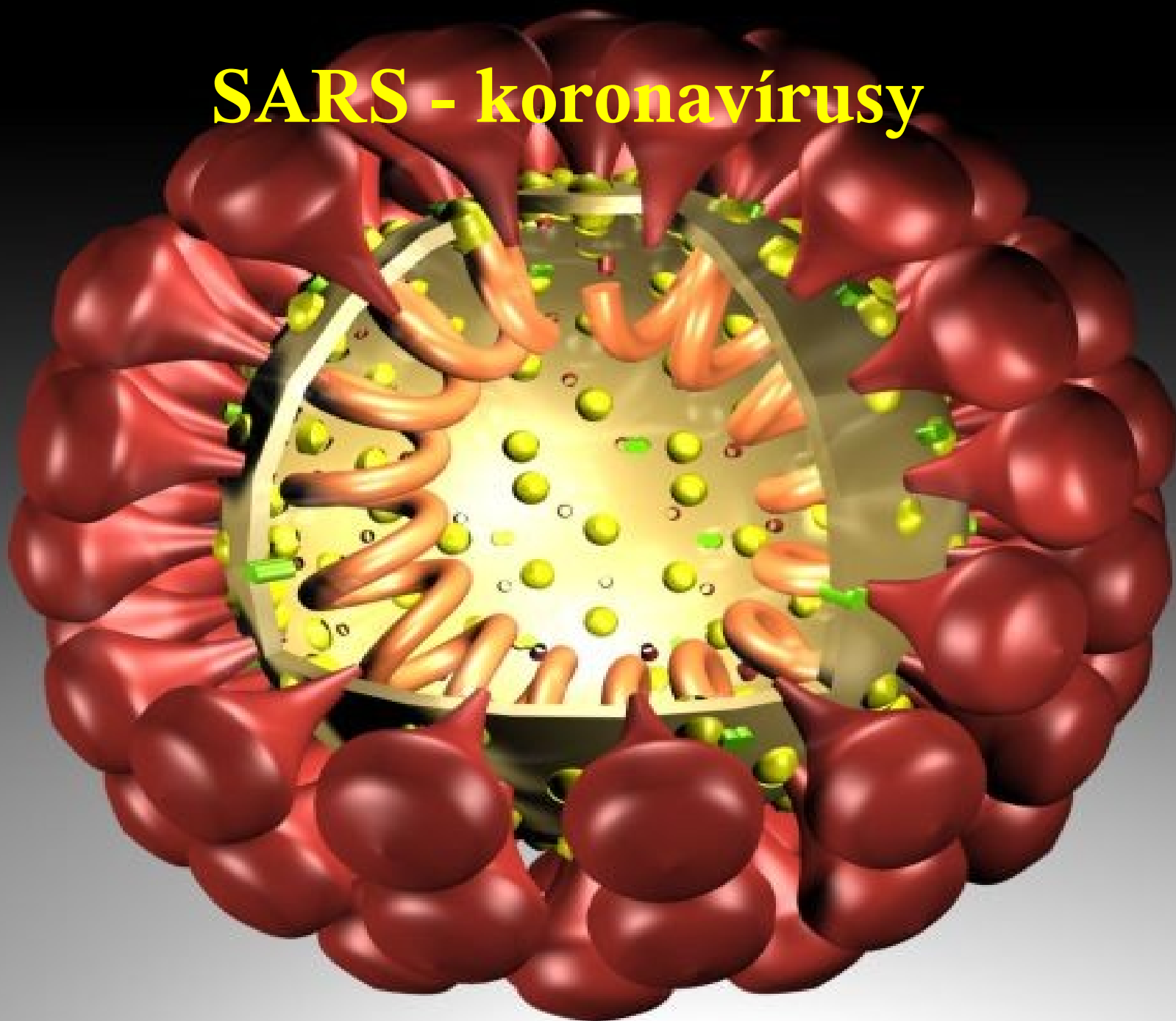
**SARS**

**Chrípka**

**Vtáčia chrípka**

**...**

# SARS - koronavírusy



# Clinical Manifestations, Laboratory Findings, and Treatment Outcomes of SARS Patients

Jann-Tay Wang; Wang-Huei Sheng; Chi-Tai Fang; Yee-Chun Chen; Jiun-Ling Wang;  
Chong-Jen Yu; Shan-Chwen Chang; Pan-Chyr Yang  
Emerg Infect Dis 10(5):818-824, 2004.

© 2004 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

***Severe acute respiratory syndrome (SARS) is a new infectious disease, first recognized in November 2002. SARS has spread rapidly around the world: >8,400 cases have been reported from 30 countries on five continents.<sup>[2,3]</sup>***

...

**BOX. Revised Council of State and Territorial Epidemiologists surveillance case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS), December 2003**

**Clinical Criteria**

*Early illness*

- Presence of two or more of the following features: fever (might be subjective), chills, rigors, myalgia, headache, diarrhea, sore throat, or rhinorrhea

*Mild-to-moderate respiratory illness*

- Temperature of  $>100.4^{\circ}\text{F}$  ( $>38^{\circ}\text{C}$ )\* **and**
- One or more clinical findings of lower respiratory illness (e.g., cough, shortness of breath, or difficulty breathing)

*Severe respiratory illness*

- Meets clinical criteria of mild-to-moderate respiratory illness **and**
- One or more of the following findings:
  - Radiographic evidence of pneumonia, **or**
  - Acute respiratory distress syndrome, **or**
  - Autopsy findings consistent with pneumonia or acute respiratory distress syndrome without an identifiable cause

**Epidemiologic Criteria**

*Possible exposure to SARS-associated coronavirus (SARS-CoV)*

One or more of the following exposures in the 10 days before onset of symptoms:

- Travel to a foreign or domestic location with documented or suspected recent transmission of SARS-CoV<sup>†</sup> or
- Close contact<sup>§</sup> with a person with mild-to-moderate or severe respiratory illness and history of travel in the 10 days before onset of symptoms to a foreign or domestic location with documented or suspected recent transmission of SARS-CoV<sup>†</sup>

*Likely exposure to SARS-CoV*

One or more of the following exposures in the 10 days before onset of symptoms:

- Close contact<sup>§</sup> with a person with confirmed SARS-CoV disease or
- Close contact<sup>§</sup> with a person with mild-to-moderate or severe respiratory illness for whom a chain of transmission can be linked to a confirmed case of SARS-CoV disease in the 10 days before onset of symptoms

**Laboratory Criteria**

Tests to detect SARS-CoV are being refined and their performance characteristics assessed<sup>¶</sup>; therefore, criteria for laboratory diagnosis of SARS-CoV are changing. The following are general criteria for laboratory confirmation of SARS-CoV:

- Detection of serum antibody to SARS-CoV by a test validated by CDC (e.g., enzyme immunoassay), or
- Isolation in cell culture of SARS-CoV from a clinical specimen, or
- Detection of SARS-CoV RNA by a reverse transcription polymerase chain reaction test validated by CDC and with subsequent confirmation in a reference laboratory (e.g., CDC).

Information about the current criteria for laboratory diagnosis of SARS-CoV is available at <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/labdiagnosis.htm>.

**Exclusion Criteria**

A case may be excluded as a SARS report under investigation (SARS RUI), including as a CDC-defined probable SARS-CoV case, if any of the following apply:

- An alternative diagnosis can explain the illness fully\*\*, **or**
- Antibody to SARS-CoV is undetectable in a serum specimen obtained  $>28$  days after onset of illness<sup>††</sup>, **or**
- The case was reported on the basis of contact with a person who was excluded subsequently as a case of SARS-CoV disease; then the reported case also is excluded, provided other epidemiologic or laboratory criteria are not present.

**Case Classification**

*SARS RUI*

*Reports in persons from areas where SARS is not known to be active*

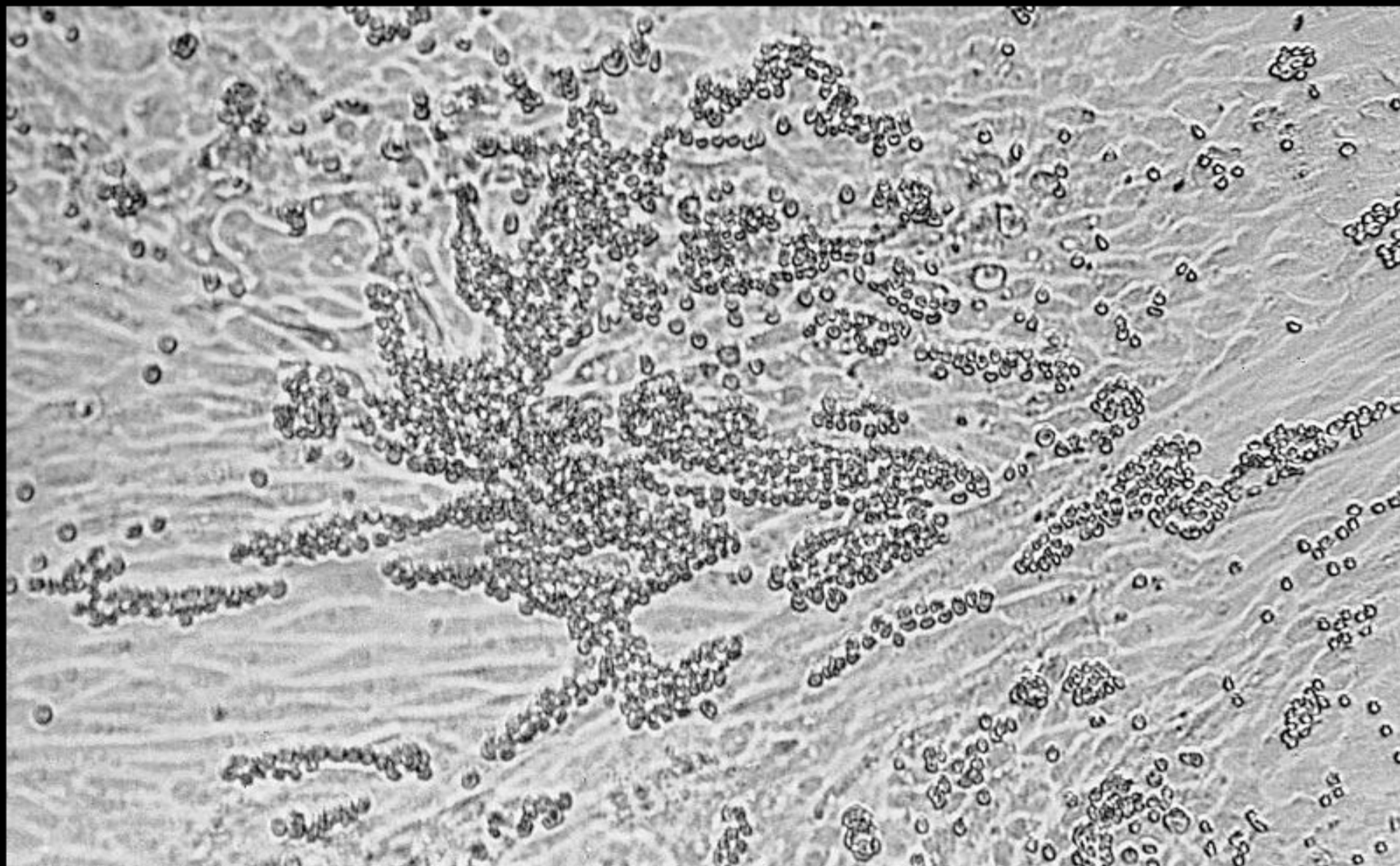
- SARS RUI-1: Cases compatible with SARS in groups likely to be first affected by SARS-CoV<sup>§§</sup> if SARS-CoV is introduced from a person without clear epidemiologic links to known cases of SARS-CoV disease or places with known ongoing transmission of SARS-CoV



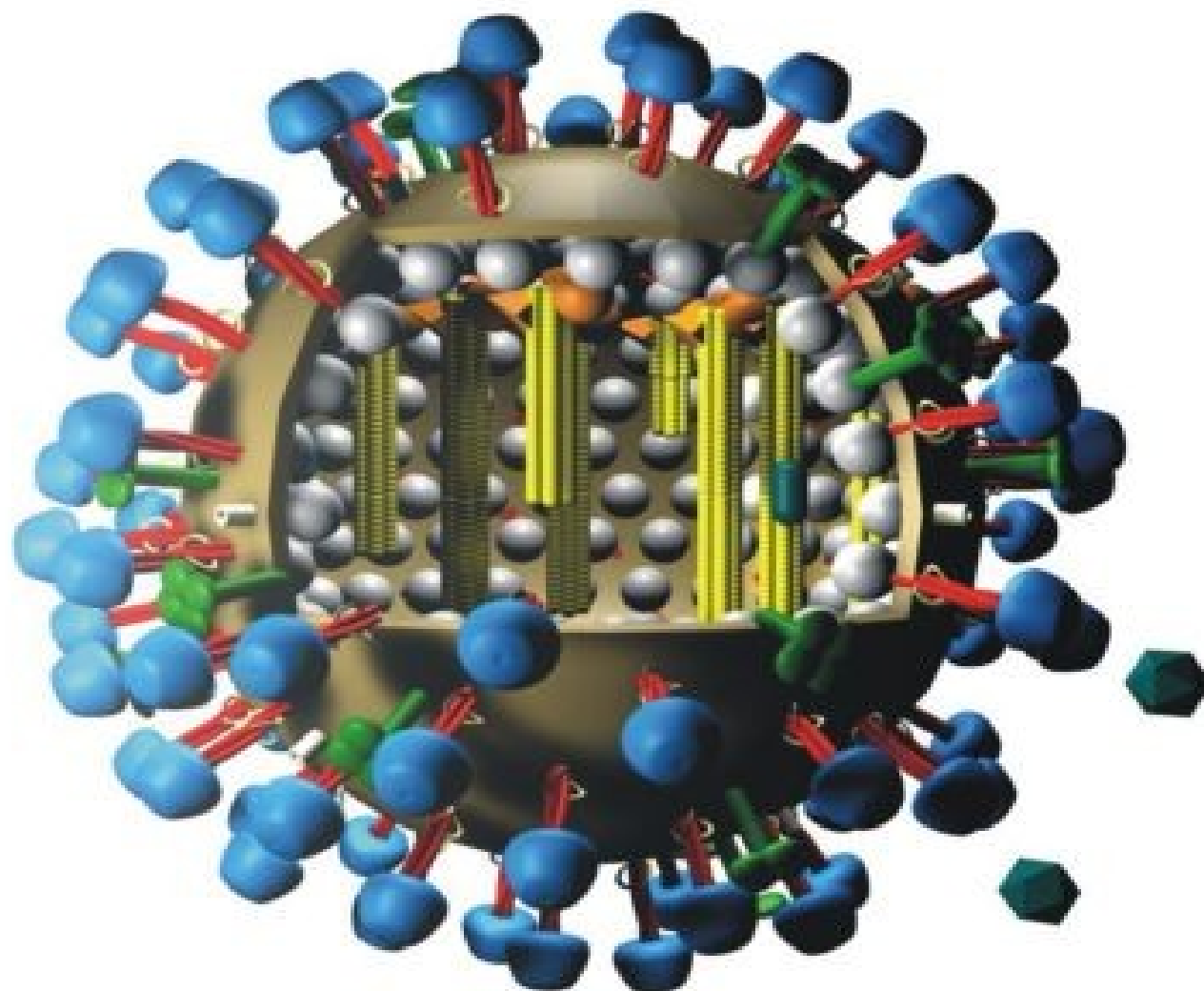
# Vírus chrípky









<b>Skupina:</b>	<b>ortomyxovírusy (RNK-vírusy)</b>
<b>Rod:</b>	<b>A,B,C</b>
<b>Povrchové antigény:</b>	<b>„H“ (hemagglutinín) - H1 - H14 „N“ (neuraminidáza) - N1 - N9</b>
<b>Subtypy a varianty</b>	
<b>Zásadná zmena subtypu</b>	<b>„shift“</b>
<b>Menšia zmena vírusu</b>	<b>„drift“</b>

# Chrípka typ A



# Vírussy - chrípka



-  PB1, PB2, PA
-  HA
-  NP
-  NA
-  M1
-  M2
-  NS2
-  NS1

# Vírussy – chrípka H5N1



# Outbreaks of Avian Influenza A (H5N1) in Asia and Interim Recommendations for Evaluation and Reporting of Suspected Cases: United States, 2004

MMWR 53(5):97-100, 2004. © 2004 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

*During **December 2003-February 2004**, outbreaks of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) among poultry were reported in Cambodia, China, Indonesia, Japan, Laos, South Korea, Thailand, and Vietnam. As of February 9, 2004, a total of 23 cases of laboratory-confirmed influenza A (H5N1) virus infections in humans, resulting in 18 deaths, had been reported ...*



**BOX. Interim recommended infection-control precautions\* for influenza A (H5N1)**

- All patients with a febrile respiratory illness should be asked about their recent travel history and managed using *Respiratory Hygiene/Cough Etiquette in HealthCare Settings* guidelines<sup>†</sup>.
- Isolation precautions for all hospitalized patients who have or are under evaluation for influenza A (H5N1) are the same as those that should be used for severe acute respiratory syndrome (SARS), as follows:
  - Pay careful attention to hand hygiene before and after all patient contact.
  - Use gloves and gown for all patient contact.
  - Wear eye protection when within 3 feet of the patient.
  - Place the patient in an airborne isolation room (i.e., monitored negative air pressure in relation to surrounding areas with six to 12 air changes per hour).
  - When entering the patient's room, use a fit-tested respirator at least as protective as an N95 filtering-facepiece respirator approved by the National Institute for Occupational Safety and Health.
- Outpatients or hospitalized patients discharged in <14 days should be isolated in the home setting on the basis of principles for home isolation of SARS patients<sup>§</sup>.
- These precautions should be continued for 14 days after onset of symptoms until an alternative diagnosis is established or diagnostic test results indicate that the patient is not infected with influenza A virus.

\* Additional information about health-care isolation precautions is available at <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/isolat/isolat.htm>.

† Available at [http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resp\\_hygiene.htm](http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resp_hygiene.htm).

§ Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/guidance>.

# Cholera, Peru

