

Česká dermato- venerologie

TÉMA ČÍSLA

Venerologie

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

PCR v diagnostice syfilis

str. 8

NOVINKY V TERAPII

Bezpečnost individuálně
připravovaných léčivých
přípravků pohledem
klinického farmaceuta

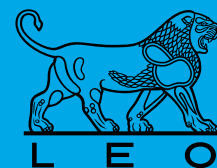
str. 30

KAZUISTIKA

Kapavka v rodině

str. 55

Generální partner časopisu



Partner časopisu

abbvie

Dva kredity ČLK.
Časopis je zařazen do Seznamu
recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v České republice.

PATOGENNÍ BAKTERIE RODU
TREPONEMA V INFIKOVANÉ TKÁNI
(HISTOLOGICKÉ FOTO), ULCUS DURUM
JAZYKA (KLINICKÉ FOTO)

Psoriatická nemoc
jde hlouběji pod kůži

Začněte včas
s komplexní léčbou
přípravkem Cosentyx*

5 let

prokázané účinnosti
a bezpečnosti¹

Více než

250 000

pacientů²



Vypadat

lépe

Rychlý a dlouhodobý účinek
na kůži a na obtížné
léčitelné projevy^{1,3-6}



Hýbat se

lépe

**Pomáhá předcházet
nevratnému poškození kloubů⁷**
Úleva od bolesti kloubů
u pacientů s PsA⁸



Cítit se

lépe

**Rychlé a dlouhodobé
zlepšení
kvality života^{1,9}**

INDIKACE – Ložisková psoriáza: Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, dospívajících a dětí od 6 let, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Psoriatická artritida:** Přípravek Cosentyx je samostatně nebo v kombinaci s metotrexátem (MTX) indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u kterých nedošlo k adekvátní odpovědi na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD). **Ankylozující spondylitida:** Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu.

Zkrácená informace • Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení: Jedno předplněné pero obsahuje secukinumabum 150 mg v 1 ml. **Indikace:** Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, dospívajících a dětí od 6 let*, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Přípravek Cosentyx, samotný nebo v kombinaci s metotrexátem, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila adekvátní odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky. Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu. *Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní non-radiografické axiální spondylartritidy s objektivními známkami zánetu indikovanými zvýšeným C-reaktivním proteinem (CRP) a/nebo zobrazením magnetickou rezonancí (MRI) u dospělých, kteří neodpovídají adekvátně na nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID). **Dávkování: Ložisková psoriáza u dospělých:** Doporučená dávka je 300 mg secukinumabu ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 300 mg se podává v jedné subkutánní injekci 300 mg nebo ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. **Ložisková psoriáza u pediatrické populace (dospívající a děti od 6 let):** Doporučená dávka se odvíjí od tělesné hmotnosti (viz níže) a podává se ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 75 mg je podána jako jedna subkutánní injekce 75 mg. Každá dávka 150 mg je podána jako jedna subkutánní injekce 150 mg. Každá dávka 300 mg se podává v jedné subkutánní injekci 300 mg nebo ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. Doporučená dávka pro pediatrické pacienty s ložiskovou psoriázou (tělesná hmotnost v době podání/ doporučená dávka): <25 kg/75 mg; 25 to <50 kg/75 mg; ≥50 kg/150 mg (U hmotnosti ≥50 kg může být dávka zvýšena na 300 mg. U některých pacientů může vyšší dávka znamenat větší prospěch.). Injekční roztok v předplněném peru s dávkou 150 mg není určen k podávání dětským pacientům s hmotností <50 kg. Pro podání v této populaci je vhodná dávka 150 mg ve formě prášku pro přípravu injekčního roztoku. **Psoriatická artritida:** U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti-TNFα (IR), je doporučená dávka 300 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. U ostatních pacientů je doporučená dávka 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. **Ankylozující spondylitida (AS, radiografická axiální spondylartritida):** Doporučená dávka je 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Dávka může být zvýšena na 300 mg na základě klinické odpovědi. Každá dávka 300 mg se podává v jedné subkutánní injekci 300 mg nebo ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. **Non-radiografická axiální spondylartritida (nr-axSpA):** Doporučená dávka je 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění/varování:** Za účelem zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků je nutné pečlivě zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku. Opatrnosti je zapotřebí, pokud se uvažuje o použití secukinumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo opakovanou infekcí v anamnéze. Pacienty je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující přítomnost infekce. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné pacienta pečlivě sledovat a nepodávat secukinumab, dokud infekce neodezní. *Secukinumab se nedoporučuje u pacientů se závažným onemocněním střev. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky závažného onemocnění střev nebo dojde-li k exacerbací již existujícího závažného onemocnění střev, je třeba secukinumab vysadit a zahájit odpovídající lékařskou péči. * Pokud se objeví anafylaktická nebo jiné závažné alergické reakce, musí se podávání secukinumabu okamžitě přerušit a zahájit vhodnou léčbu. * Před zahájením léčby přípravkem Cosentyx se doporučuje u pediatrických pacientů provedena všechna věku odpovídající očkování podle současných pokynů pro očkování. * Živé vakcíny nesmí být podávány současně se secukinumabem. Ve studiích s lupénkou nebyly vyhodnocovány bezpečnost a účinnost secukinumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo fototerapií. **Interakce:** Ve studii u subjektů s ložiskovou psoriázou nebyly pozorovány interakce mezi secukinumabem a midazolamem (substrát CYP3A4). Při současném podávání secukinumabu s metotrexátem (MTX) a/nebo s kortikosteroidy nebyly v artritických studiích (včetně pacientů s psoriatickou artritidou a axiální spondylartritidou) pozorovány žádné interakce. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu ještě nejméně 20 týdnů po ukončení terapie používat účinnou metodu kontracepce. Podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se secukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům secukinumabu na kojené dítě je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu secukinumabem. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích. Časté: Orální herpes, tinea pedis, rinorea, diareja. **Bolest hlavy, nauzea, únava.** **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednorázová předplněná injekční stříkačka vložená do pera SensoReady, balení obsahuje 2 předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/14/980/005. **Datum registrace:** 15.1.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 18.2.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** *Vimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. Bissonnette R et al. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2018;32(9):1507-1514. 2. Novartis press release: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-cosentyx-positive-16-week-prevent-results-advance-potential-new-indication-patients-axial-spondyloarthritis>, datum přístupu 8.1.2020 3. Langley RG et al. N Engl J Med. 2014;371(4):326-338. 4. Gottlieb A, et al. PGC 2017. Presentation P026. 5. Reich K, et al. PGC 2017. Presentation P021. 6. Bagel J, et al. J Am Acad Dermatol 2017;77:667. 7. Mease, P, McInnes, I.B. Rheumatol Ther. 2016; 3(1):p. 5-29. 8. Mease P et al. Ann Rheum Dis 2018;0:1-8. 9. Strober B et al. J Am Acad Dermatol. 2017;76(4):655-661. 10. SPC přípravek Cosentyx: www.sukl.cz.

* Komplexní léčba přípravkem Cosentyx je definována jako účinnost v oblasti kožních manifestací onemocnění a perzistentních psoriatických projevů - nehty, kůže, dlaně a chodidla a zároveň na psoriatickou artritidu, kde pomáhá předcházet nevratnému strukturálnímu poškození kloubů (u PsA) a zlepšuje kvalitu života. • PsA = psoriatická artritida



PROMARNĚNÁ ŠANCE

Milé kolegyně a milí kolegové, letošní duben mohl být pro dermatovenerologii nejlepším momentem v novodobé historii. Pro někoho nebylo překvapením, že předseda naší odborné společnosti byl jmenován ministrem zdravotnictví. Upřímně jsem si přála, aby se mu podařilo nejen obstát v této nelehké politické funkci, ale hlavně prosadit zlepšení financování našeho oboru. Doufala jsem, že možná bude jednodušší změnit i systém vzdělávání. Je-li ministrem mj. předseda akreditační komise (určuje akreditovaná pracoviště a náplň oboru), přednosta kliniky (navrhuje členy akreditační komise a zkoušející atestací), garant oboru na fakultě (zodpovídá za postgraduální výuku

i postgraduální výchovu rezidentů), přednosta Subkatedry korektivní dermatologie, člen Vědecké rady ČLK, člen Specializační oborové rady dermatovenerologie (navrhuje náplň a zkoušky atestantů), člen zkušební atestační komise dermatovenerologie, revizní lékař specialista, 3. místopředseda ČLS JEP, předseda Dermatologické sekce Evropské unie lékařských specializací (harmonizuje vzdělávání v Evropě), vidí do problematiky našeho oboru komplexně a zasvěceně. Otázkou však je, kolik času může těmto funkcím věnovat. Vzhledem k tomu, že v České republice je šestnáct aktivních profesorů a docentů dermatovenerologie, dovedu si představit mnohem efektivnější využití těchto pozic pro náš obor, a ne pro kumulaci funkcí.

Co se stalo, víme. Nevíme sice, jaké bude další působení kolegy ve vedení nemocnice či kliniky, ale asi bychom se měli otevřeně zeptat Výboru České dermatologické společnosti ČLS JEP, jak naloží s publikovanými fakty. Reakce vás, dermatologů z privátních praxí i z klinik, je až překvapivě stejná. Máme ve vedení odborné společnosti toho, kdo „káže vodu a pije víno“. Ráda bych vás poprosila o zamýšlení, zda si opravdu nezasloužíme alespoň na chvíli táhnout za jeden provaz. Stále doufám, že by se mohly spojit síly v jednu odbornou společnost, možná vydávat jeden časopis nebo pořádat jeden velký kongres...

Práce je a bude dost a dost. Pokud se situace s covidem-19 ustálí, čeká nás konsolidace fungování lůžkových oddělení a ambulancí, vypořádání se se zvýšenými nároky na hygienické postupy, návrat k elektivní péči, a hlavně návrat k dermatovenerologii. A jaká bude dermatovenerologie v blízké budoucnosti? Kolik z elektronických konzultací zbyde v denní praxi kožního lékaře a nahradí nás brzy teledermatologie? Tyto a další otázky jsou před námi spo-

lečně s financováním zdravotní péče nebo s novými pravidly ve vzdělávání. Víte, že ani akreditační komise nebyla informována o jiném způsobu zkoušení atestací? Jenomže žijeme v době, kdy se neřeší nic jiného než pandemie. A přitom do oboru nastupují noví lékaři, kteří po dobu roku neviděli normální chod kožních oddělení, protože řada provozů byla zavřena nebo převedena na lůžka pro covid-19 pozitivní pacienty. Totéž platí i o studentech medicíny. Máme sice poměrně rigidní pravidla, ale najednou vypadne ve vzdělávání rok, a nic se neděje. Nejhorší je však důsledek posledního roku na chování lidí – to bylo samostatné téma.

Toto druhé číslo časopisu věnujeme často přehlíženým tématům, a to venerologii a *magistraliter* receptuře. Sdělení venerologická byla přednesena na 4. národním venerologickém kongresu 6. 2. 2021 virtuálně, proto jsem ráda, že většina kolegů poskytla písemné znění svých přednášek (ve třetím čísle časopisu zveřejníme další z nich). Přehledné sdělení o individuálně vyráběných léčivých přípravcích udělá snad radost kolegům před atestací, ale i těm více pokročilým. Nezapomeňte poslat odpovědi na testové otázky, abyste získali kredity celoživotního vzdělávání ČLK.

Ať jste v jakékoli praxi, přeji vám krásné léto, hodně zdraví a načerpání sil na dovolené. Těším se na další setkávání na vzdělávacích akcích nejen virtuálních. První bude 27. národní dermatologický kongres 5.-6. 11. 2021 v Brně.

V úctě

Jana Třešňák Hercogová

Foto na obálce:

archiv doc. MVDr. Miši Škoriče, Ph.D., Ústav patologické morfologie a parazitologie, Veterinární univerzita Brno (histologické foto), archiv 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka (klinické foto)

OBSAH

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Kuklová, I. Syphilis, co je nového	4
Šmajš, D., Vrbová, E., Pospíšilová, P., Kuklová, I., Zákoucká, H. PCR v diagnostice syfilis	8
Nyčová, E. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> v éře narůstající rezistence	12
Veselý, D. Preexpoziční profylaxe HIV	14

PŮVODNÍ PRÁCE

Balko, K., Grillová, B., Rob, F., Třešňák Hercogová, J. Studie sexuálního chování pacientů Dermatovenero- logické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka	19
--	----

NOVINKY V TERAPII

Adámková, V. Antibiotická terapie sexuálně přenosných infekcí v éře antibiotického stewardshipu	23
Pousková, K., Staša, J., Harapátová, D., Gregorová, J., Třešňák Hercogová, J. Bezpečnost individuálně připravených léčivých přípravků pohledem klinického farmaceuta	30

KAZUISTIKA

Procházka, P. Neobvyklý případ a diagnostika nálezu condylomata lata u mladé ženy	50
Jilich, D. Shigelóza u osob s HIV	53
Bížová, B. Kapavka v rodině	55

VĚDOMOSTNÍ TEST 58

KALENDÁŘ ODBORNÝCH AKCÍ

Kalendář dermatovenerologických akcí 2021	60
---	----

CONTENTS

POSTGRADUATE EDUCATION

Kuklova, I. Syphilis, what's new	4
Smajš, D., Vrbova, E., Pospisilova, P., Kuklova, I., Zakoucka, H. PCR in syphilis detection	8
Nycova, E. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in an era of growing resistence	12
Vesely, D. Pre-exposure prophylaxis for HIV in 2021	14

ORIGINAL ARTICLE

Balko, K., Grillova, B., Rob, F., Tresnak Hercogova, J. Sexual behavior study in the patients of Dermatovenero- logy Department of Second Medical Faculty of Charles University in Prague and University Hospital Bulovka	19
--	----

NEWS IN THERAPY

Adamkova, V. Antibiotic therapy of sexually transmitted infections in the aera of the antibiotic stewardship	23
Pouskova, K., Stasa, J., Harapatova, D., Gregorova, J., Tresnak Hercogova, J. Safety of the indi vidually compounded drugs from the pharma cist's point of view	30

CASE REPORT

Prochazka, P. Unusual case of diagnostics of condylomaata lata in young woman	50
Jilich, D. Shigellosis in patients with HIV	53
Bizova, B. Gonorrhoea in a family	55

TEST 58

CALENDAR OF PROFESSIONAL EVENTS

Calendar of dermatovenerological events for year 2021	60
---	----

Česká dermato- venerologie

PŘEDSEDKYŇE REDAKČNÍ RADY

prof. MUDr. Jana Třešňák Hercogová, CSc., MHA

ŠÉFREDAKTORKA

MUDr. Michaela Lizlerová

REDAKTORKA

Mgr. Daniela Kučmašová

REDAKČNÍ RADA

MUDr. Jan Ernest, Ph.D.,
prof. MUDr. Jan Janda, CSc.,
MUDr. Aleš Herman, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,
prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.,
prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc.,
doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.,
prof. MUDr. Michal Michal,

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,
doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.,
prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.,
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

Prof. Gjorgij Gocev, MD (Skopje, Makedonie),
prof. Andreas Katsambas, MD (Atény, Řecko),
prof. Torello Lotti, MD (Řím, Itálie),
prof. Miloš Nikolić, MD (Bělehrad, Srbsko),
prof. Juraj Péč, MD (Martin, Slovensko),
prof. Jacek Szepletowski, MD (Krakov, Polsko),
prof. Mirna Šitum, MD (Záhřeb, Chorvatsko),
Pedrag Stilet, MD (Budva, Černá Hora),
prof. Kenneth Tomecki, MD (Cleveland, USA)

GRAFICKÁ ÚPRAVA

Antonín Plicka



VYDÁVÁ

Grada Publishing, a.s.,
www.grada.cz

ADRESA REDAKCE:

Grada Publishing, a.s.
Redakce zdravotnické literatury 420,
U Průhonu 22
170 00 Praha 7
tel.: +420 234 264 568, 401, 402
mobil: +420 703 143 157
e-mail: lizlerova@grada.cz, kucmasova@grada.cz

Vydavatel a redakční rada nenesou
odpovědnost za obsah inzerátů ani jiných
materiálů komerční povahy.
Časopis je indexován v Bibliographia medica
Czechoslovaca.
Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných
neimpaktovaných periodik vydávaných
v České republice.

Vytiskl Tribun EU s.r.o., Brno
Časopis vychází 16. 6. 2021
číslo 2/2021, ročník 11
MK CR E 20347
ISSN 1805-0611 (Print), ISSN 2787-9070 (On-line)

Upozornění pro čtenáře a uživatele tohoto časopisu

Všechna práva vyhrazena. Žádná část tohoto tištěného či elektronického časopisu nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití tohoto časopisu bude trestně stíháno.

Jak důležité je pro
Adama PASI* 100?

kyntheum®

Brodalumab

ČISTÉ SEBEVĚDOMÍ

Kyntheum zlepšuje kvalitu života
a nabízí celkovou úlevu od symptomů.
Více než 60 % pacientů dosahuje
úplného zhojení kožních projevů.^{1,2,3}

Rychlý nástup účinku⁴

Vysoká míra zhojení⁵

Dlouhodobý účinek⁵

Přípravek Kyntheum® je indikován
k léčbě středně těžké až těžké ložiskové
psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou
kandidáty pro systémovou léčbu.²

PASI* 100 znamená pro Adama
mnohem více než jen zdravou kůži¹

*PASI, index rozsahu a závažnosti psoriázy.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název léčivého přípravku: Kyntheum® 210 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** Předplněná injekční stříkačka obsahuje brodalumabum 210 mg v 1,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje brodalumabum 140 mg. **Léková forma:** Injekční roztok (injekce). **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Dávkování:** Doporučená dávka je 210 mg ve formě subkutánní injekce v týdnech 0, 1 a 2, následovaná dávkou 210 mg každé 2 týdny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, aktivní Crohnova nemoc a klinicky významné aktivní infekce např. aktivní tuberkulóza. **Zvláštní upozornění:** Případy nových nebo exacerbovaných zánětlivých střevních onemocnění byly hlášeny s inhibitory IL-17, proto se Kyntheum nedoporučuje pacientům se zánětlivým střevním onemocněním. Byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování, včetně dokonání sebevražd. Většina pacientů, u kterých se objevilo sebevražedné chování, měla v anamnéze depresi a/nebo sebevražedné představy a chování. Byly hlášeny vzácné případy anafylaktických reakcí. Přípravek může zvyšovat riziko infekcí. Jestliže se plánuje použít přípravek u pacientů s chronickou infekcí nebo s opakovanou infekcí v anamnéze, je třeba postupovat opatrně. Doporučuje se, aby pacienti v souladu s místními imunizačními předpisy podstoupili všechna potřebná očkování ještě před zahájením léčby přípravkem. **Interakce:** Současně s přípravkem se nesmí podávat živé vakcíny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 12 týdnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání brodalumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Není známo, zda se brodalumab vylučuje do lidského mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Časté - chřipka, dermatofytózy, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, průjem, nauzea, artralgie, myalgie, únava, reakce v místě injekce. Méně časté - kandidózy, neutropenie, konjunktivitida. **Vzácné** - anafylaktická reakce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Přípravek se smí uchovávat v krabičce a při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně po dobu 14 dnů, a to pouze jednou. Jakmile se přípravek vyjme z chladničky a nechá se ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C), musí se použít do 14 dní nebo zlikvidovat. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1155/001, EU/1/16/1155/002. **Způsob výdeje a hrazení:** Výdej je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 22. 7. 2020. **Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte plnou verzi souhrnu údajů o přípravku.**

Reklama na léčivý přípravek.

Reference: 1. Strober B, et al. J Am Acad Dermatol 2016;75(1):77–82. 2. Souhrn údajů o přípravku Kyntheum® (brodalumab), 22. 7. 2020. 3. Chiricozzi A, et al. Int J Mol Sci 2018;19(1):179. 4. Blauvelt A, et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). 5. Lebwohl M, et al. N Engl J Med 2015;373:1318–28.

LEO®

LEO Pharma s.r.o., Lomnického 1705/7, 140 00 Praha 4



Syfilis, co je nového

Kuklová I.

Čes. Dermatovenerol., 2021, 11, č. 2, s. 4–7

SOUHRN

Cílem práce je popsat epidemiologická data pacientů se syfilis hospitalizovaných na Dermatovenerologické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v roce 2019. Dalším cílem je popsat rizikové faktory související s nárůstem syfilis u mužů majících sex s muži a zamyslet se nad některými kontroverzními tématy, která komplikují práci poskytovatelům zdravotní péče.

KLÍČOVÁ SLOVA

syfilis • epidemiologie • MSM • profylaxe

SUMMARY

Kuklova, I. Syphilis, what's new

The aim of the work is to describe the epidemiological data of syphilis patients hospitalised at the Department of Dermatovenerology of the 1st faculty of medicine and General Teaching Hospital in Prague in 2019. The second objective is to identify the risk factors associated with increased syphilis incidence in men having sex with men and discuss certain unresolved and controversial issues that may complicate the work of healthcare providers.

KEY WORDS

syphilis • epidemiology • MSM • prophylaxis

Uplynulo téměř 500 let od doby, kdy italský lékař a básník Girolamao Fracastoro (1478–1553) napsal báseň o pastýři Syphilovi, který se rozzlobil na Apollóna za to, že spotřeboval prameny, které napájely pastýřská stáda, a přísahal, že bude místo něj uctívat svého krále Alcithouise. Apollón se urazil a seslal na lidstvo smrtelnou nemoc zvanou syfilis podle pastýřova jména. Prokletí se rozšířilo na celou populaci, včetně krále Atlantidy Alcithouise. Syfilis měla v té době výrazně rychlejší a destruktivněj-

ší průběh a charakterizovaly ji zcela jiné epidemiologické souvislosti než dnes.^(1, 2)

Po zavedení penicilinu ve 40. letech 20. století incidence syfilis rychle klesala, ale dosud se jí nepodařilo zcela eradikovat. V současnosti souvisí kolísání jejího výskytu s různými sociálními trendy. Nárůst souvisel například se sexuálním osvobozením v 60. letech a s nárůstem spotřeby kokainu v USA na konci 80. a 90. let. Naopak k dočasnému poklesu incidence syfilis došlo na počátku epidemie HIV kvůli obavám z šíření dosud neznámé epidemie a následnému bezpečnějšímu sexuálnímu chování.⁽³⁾ V posledních deseti letech se však výskyt syfilis v západní Evropě, USA a Číně opět zvyšuje, přičemž nejrychleji roste u mužů, kteří mají sex s muži (MSM).^(4, 5)

Dle údajů TESSy (The European Surveillance System of the ECDC) byla v roce 2018 v zemích Evropské unie a Evropského hospodářského prostoru (EU/EET) incidence syfilis zhruba 7,0 případů na 100 000 obyvatel. Dvě třetiny (69 %) případů byly hlášeny u mužů, kteří mají sex s muži (MSM), především v městské populaci, podíl žen tvořil 7 %.⁽⁶⁾ V České republice byl v roce 2019 podíl homo-/bisexuálního přenosu 45,5 %, v Praze 72,8 %.⁽⁷⁾

PŘÍČINY NÁRŮSTU SYFILIS U MUŽŮ MAJÍCÍCH SEX S MUŽI

Faktory přispívající k nárůstu syfilis u MSM nejsou zcela přesně známy. Je otázkou, zda k nárůstu přispívají pouze změny chování, nebo i jiné příčiny. K nejčastěji citovaným behaviorálním faktorům patří sex bez kondomu, vysoký počet sexuálních partnerů, užívání drog s cílem zlepšit sexuální prožitky (chemsex), dále séroadaptivní chování (selektivní výběr partnerů s identickým HIV statutem), ale i měnící se způsoby vyhledávání sexuálních partnerů, například pomocí mobilních aplikací, a seznamování přes internet.⁽⁸⁾ Syfilis je častěji diagnostikována zejména u HIV negativních MSM užívajících preex-

poziční profylaxi HIV (PrEP) tenofovir disoproxil fumarát s emtricitabinem, to je vysvětlováno jednak rizikovějším sexuálním chováním, jednak častějším screeningem STI u této populace. Podle pokynů WHO a pokynů německo-rakouské zdravotnické společnosti pro AIDS je pro uživatele PrEP doporučováno testování na syfilis každé tři měsíce a testování na chlamydie a gonoreu každé tři až šest měsíců.⁽⁹⁾

Rekart et al. navrhli novou hypotézu, že nárůst syfilis může souviset s antiretrovirovou terapií (ART), která má potenciál změnit vrozenou a získanou imunitní odpověď způsobem, který zvyšuje citlivost organismu na TPA.⁽¹⁰⁾ Opírá se o klinická pozorování: za prvé výskyt syfilis je nepřiměřeně zvýšen ve srovnání s výskytem kapavky a chlamydií a za druhé vysoký podíl pacientů s nově diagnostikovanou a opakovanou syfilis je současně infikován HIV. Autoři tvrdí, že vyčerpání paměťových CD4+ T-buněk u jedinců infikovaných HIV zvyšuje jejich náchylnost k opětovné infekci syfilis a že upregulace CCR5 receptorů treponemálními lipoproteiny zvyšuje náchylnost monocytů k infekci HIV-1, což dále oslabuje vrozenou a adaptivní imunitní odpověď na TPA. Tato hypotéza má ale mnohá omezení. Autoři vztahují rizikovější chování k počtu partnerských vztahů, ale nezachycují další aspekty rizika přenosu. Například méně časté používání kondomů v rámci partnerského vztahu by mohlo být hypoteticky ovlivněno právě užíváním ART (a jako takové by mohlo poskytnout alternativní vysvětlení pro zvýšenou citlivost bez imunologického dopadu). Vysvětlením pro nepřiměřený nárůst incidence syfilis ve srovnání s kapavkou a chlamydiemi u MSM může být jednoduše nedostatečný screening: více než 90 % extragenitálních infekcí je asymptomatických a většina MSM není na extragenitální infekce vyšetřována.⁽¹¹⁾

I přes tato omezení je hypotéza zajímavá a měla by být brána v úvahu. Během posledních patnácti let roste syfilis mezi MSM nekontrolovaně. Dosud nedošlo



k žádnému zásahu, který by vedl u této populace k jejímu trvalému poklesu. Pokud další výzkumy podpoří roli ART při zvyšování náchylnosti k syfilis, bude to další argument, proč musí být screening, diagnostika a léčba pohlavně přenosných chorob u MSM prioritou.⁽¹²⁾ CDC (Centers for Disease Control and Prevention) doporučuje u MSM alespoň každoroční sérologický screening na syfilis (bez ohledu na stav infekce HIV) a minimálně každoroční testování na gonoreu (odběry z uretry, rekta a orofaryngu) a chlamydie (odběry z uretry a rekta).⁽¹³⁾

EPIDEMIOLOGIE SYFILIS U HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTŮ V ROCE 2019

V roce 2019 jsme hospitalizovali celkem 111 pacientů se syfilis; 91 mužů (82 %) a 20 žen (18 %) (tab. 1, 2). Do souboru není započítáno deset žen, které byly přijaty k opakované léčbě v graviditě. Většina pacientů byla z věkové skupiny 30–40 let. Podíl cizinců byl 23,4 % (24 mužů a čtyři ženy). Primární syfilis mělo 23,4 % pacientů (22 mužů a čtyři ženy), sekundární 22,5 % pacientů (23 mužů a dvě ženy). V souboru mužů bylo 48 MSM (52,7 %). Celkem pět mužů bylo HIV pozitivních, čtyři již o své HIV pozitivitě věděli, jeden byl nově pozitivní. Jednalo se o muže ve věku 30–52 let, čtyři z nich byli MSM, tři měli primární syfilis, jeden sekundární. Ve čtyřech případech se jednalo o reinfekci syfilis. Koinfekce s ostatními STI byla zaznamenána pouze v souboru mužů (4× gonorea, 2× chlamydie). Jeden pacient měl terciální syfilis (aneuryzma aorty). V porovnání s nálezy publikovanými před deseti lety poklesl počet pacientů o 50 %, což nekoreluje s celorepublikovými nálezy, v nichž dochází během posledních pěti let k nárůstu počtu hlášených případů. Dále byl prokázán nárůst poměru hospitalizovaných mužů vůči ženám a nárůst počtu HIV pozitivních mužů, toto zjištění je v souladu s celorepublikovými i celoevropskými trendy. Podíl cizinců ani věkový průměr se nezměnil. Podíl MSM zůstává přibližně stejný, ale je nižší než v průměru pražské populace.⁽¹⁴⁾

NEDOŘEŠENÁ A KONTROVERZNÍ TÉMATA SPOJENÁ SE SYFILIS

Se syfilis je spojena řada témat, která jsou předmětem kontroverzí. V otázce diagnostiky není dosud definována optimální kombinace sérologických testů a nejsou určeny nejdůležitější ukazatele léčebné

Tab. 1 Syfilis u pacientů hospitalizovaných na Dermatovenerologické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v roce 2019

	Muži		Ženy	
	abs	%	abs	%
celkem	91	82	20	18,0
primární	22	24,1	4	20,0
exantém	23	25,2	2	10,0
MSM	48	52,7	0	0
cizinci	24	26,3	4	20,0
současné gonorea	4	4,4	0	0
současné chlamydie	2	2,2	0	0
HIV pozitivní	5	5,5	0	0
neurolyues	0	0	0	0
záchyt v graviditě	-	-	3	15

abs – absolutní počet

Tab. 2 Syfilis u pacientů hospitalizovaných na Dermatovenerologické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v roce 2009 a 2019

	2009		2019	
	abs	%	abs	%
muži	153	74,3	91	82,0
ženy	53	25,7	20	18,0
MSM	99	48,1	48	43,2
HIV pozitivní muži	2	2,6	5	5,5
cizinci/cizinky	40	19,9	26	23,4
Celkem	206	-	111	-

odpovědi, chybí přesná diagnostická kritéria neurosyfilis včetně indikace lumbální punkce.

Zlatým standardem diagnostiky syfilis je přímá identifikace *T. pallidum* subsp. *pallidum* (TPA) mikroskopii v temném poli nebo přímými testy využívajícími fluorescenční protilátky. Tyto metody jsou však u mnoha pacientů nepoužitelné, a proto je diagnóza obvykle založena na klinickém a sérologickém obrazu. Sérologické testy ale neumožňují jednoznačné rozlišení mezi jednotlivými stadii syfilis a dosud není definována jejich optimální kombinace. Sérologický screening na syfilis tradičně začíná netreponemálním testem, jako je rychlá reaginová reakce (RRR), a poté následuje potvrzení pomocí jednoho z několika treponemálních testů. V poslední době však zvýšená dostupnost a snížené náklady na automatizované testy vedly mnoho laboratoří ve Spojených státech k přijetí screeningu v opačném pořadí (re-

verse sequence testing), při kterém se nejprve provede treponemální test, po kterém následuje testování reaktivních sér netreponemálním testem. Tyto algoritmy vedly k detekci populace „sérodiskordantních“ pacientů s potvrzenými reaktivními treponemálními testy a nereaktivními netreponemálními testy. Bylo prokázáno, že až 20–25 % pacientů s neléčenou pozdní latentní syfilis může mít negativní test na netreponemální protilátky.

Detekce výsledků sérodiskordantního testu u osob bez dokumentované historie léčby syfilis vyvolává několik důležitých klinických otázek týkajících se veřejného zdraví: Jaká jsou rizika pohlavního a vertikálního přenosu syfilis u těchto jedinců? Jaká jsou rizika, že buď v současnosti mají, nebo se u nich v budoucnu vyvine terciální syfilis? Přehled literatury týkající se případů neurosyfilis a oční syfilis mezi sérodiskordantními osobami odhaluje velkou variabilitu a nepřináší jasné výsledky.⁽¹⁵⁾



DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NEUROSYPHILIS

Dalším nedořešeným tématem jsou přesná diagnostická kritéria neurosyphilis včetně indikace lumbální punkce, resp. identifikace pacientů, kteří by z ní měli mít prospěch.

Současné testy na neurosyphilis nejsou ani dostatečně citlivé, ani specifické. Zatímco pozitivní CSF-VDRL neurosyphilis „potvrzuje“, negativní FTA-ABS v CSF tuto diagnózu nutně „nevylučuje“, zvláště když mají pacienti neurologické příznaky. Přestože je pozitivní výsledek testu CSF-VDRL diagnostický, je tento test relativně necitlivý a většina lékařů se spoléhá na nepřímé markery zánětu CNS, jako je lymfocytární pleocytóza vyšší než 5 buněk/ μ l a elevace bílkovin. Tyto markery mohou být ale zvýšeny u HIV pozitivních pacientů, kteří syphilis nemají. Vzhledem k těmto skutečnostem je další práce na vývoji lepších diagnostických testů velmi nutná.^(16, 17)

Liu et al. identifikovali v CSF pacientů s neurosyphilis několik významně exprimovaných metabolitů včetně L-gulono-gama-laktonu, D-manózy, N-acetyl-L-tyrosinu a hypoxantinu. Role těchto diferenciativních metabolitů v diagnostice neurosyphilis si zaslouží další zkoumání.⁽¹⁸⁾

INDIKACE LUMBÁLNÍ PUNKCE

Vyšetření mozkomíšního moku je v počátečních fázích syphilis indikováno pouze u pacientů se zjevnými očními, aurikulárními nebo neurologickými příznaky (jak u HIV negativních, tak i u HIV pozitivních osob).^(13, 19, 20) U HIV pozitivních pacientů s časnou syphilis nebylo prokázáno zvýšené riziko očního a neurologického postižení. Pro pozdní syphilis chybí přesná data. Někteří odborníci doporučují rutinní CSF vyšetření u HIV pozitivních pacientů s pozdní syphilis k vyloučení asymptomatické neurosyphilis, jiní omezují indikace k vyšetření CSF počtem CD4⁺ buněk ($\leq 350/\text{mm}^3$) anebo titrem RPR v séru ($\text{titr} > 1 : 32$). V současné době ale chybí údaje o výhodách vyšetření mozkomíšního moku u asymptomatických osob infikovaných HIV.

Vyšetření likvoru má být vždy provedeno:

- u séropozitivních pacientů s neurologickou či oční symptomatologií,
- u pacientů s aktivní terciární syphilis (aortitida, gumata),
- u asymptomatických pacientů, jejichž sérologické titry po doporučené terapii odpovídajícím způsobem neklesnou a u nichž je vyloučena reinfekce,
- u ostatních pacientů s latentní syphilis či při nejasném stádiu infekce má být

vyšetření likvoru zvaženo zvláště při třech netreponemového testu vyšších než 1 : 32.^(17, 21, 22)

Chemoprophylaxe STI

V rámci prevence syphilis a dalších STI u vysoce rizikových osob se uvažuje o nových přístupech, jako je pre- nebo post-expozici chemoprophylaxe (STI-PEP). Molina et al. zkoumali STI postexpozici profylaxi v kohortě 232 HIV neinfikovaných MSM. Účastníci, kteří byli randomizováni do skupiny STI-PEP, užívali 200 mg doxycyklinu do 72 hodin od nechráněného pohlavního styku (ne více než 600 mg/týden, aby se snížilo riziko vzniku rezistence na doxycyklin a nežádoucích účinků léku). U této skupiny došlo k 46% relativnímu snížení výskytu STI. Když byla každá STI analyzována samostatně, došlo ke snížení relativní incidence chlamydiální infekce a syphilis o 70% a 71%; snížení incidence ale nebylo pozorováno u kapavky, což lze vysvětlit možnou rezistencí *Neisseria gonorrhoeae* (NG) v oblasti prováděného šetření.⁽²³⁾ Je otázkou, zda bude chemoprophylaxe STI přijata jako forma prevence stejně jako byla přijata preexpozici profylaxe HIV a zda výhody chemoprophylaxe převáží nad riziky nežádoucích účinků léku včetně ovlivnění mikrobiomu a vzniku rezistence.

REZISTENCE TPA K MAKROLIDOVÝM ANTIBIOTIKŮM

Historicky byl první kmen TPA rezistentní k erytromycinu (nazývaný Street Strain 14) izolován v CDC Johnem Clarkem u pacienta, u kterého selhala léčba sekundární syphilis erytromycinem. Stamm a Bergen následně prokázali, že rezistence u tohoto kmene byla spojena s přechodem A \rightarrow C v obou kopiích genu 23S rRNA. Po selhání léčby azitromycinem prokázala laboratorní analýza vzorků v San Franciscu v části cirkulujících kmenů TPA přítomnost mutace A2058G v genu 23S rRNA. Tato mutace byla identická s mutací identifikovanou v Street Strain 14. Identické mutace byly prokázány u historických kmenů a vzorků shromážděných z různých geografických míst (např. v Seattlu, Baltimoru, Dublinu, Albertě, Vancouveru, Šanghaji).^(24, 25) Podíl vzorků obsahujících tuto mutaci se postupem času zvyšuje zvláště u MSM, u nichž dosahuje 80% (San Francisco, Seattle). Matějková et al. popsali klinické selhání makrolidového antibiotika spiramycinu u pacienta se sekundární syphilis v České republice. Tento kmen obsahoval mutaci A2059G, která byla identifikována i v dalších vzorcích odebraných v letech 2005 až 2008. Původ kmenů s mutacemi mak-

rolidové rezistence není znám. Existuje několik možných teorií, včetně širokého užívání azitromycinu k léčbě *Chlamydia trachomatis* nebo k profylaxi infekcí *Mycobacterium avium*. Kmeny obsahující mutaci způsobující rezistenci lze rozdělit do více molekulárních typů, což naznačuje, že mutace není omezena na jediný typ kmene.^(26, 27)

Azitromycin a ostatní makrolidová antibiotika by měla být proto používána pouze jako poslední možnost, a to pouze tehdy, pokud lze pacienty po léčbě pečlivě sledovat.

Lékem první volby všech stadií syphilis zůstává parenterálně podávaný penicilin G. Pokud nelze použít penicilin, je přijatelnou alternativní možností doxycyklin (u netěhotných žen) nebo ceftriaxon. Novější studie naznačují mezi peniciliny a cefalosporiny méně než 2,5% míru zkřížené reaktivity.⁽²⁸⁾ K léčbě neurosyphilis, vrozené syphilis nebo syphilis u těhotných žen dosud neexistují k penicilinu žádné osvědčené alternativy.⁽¹³⁾ Ve Spojených státech byla v roce 2020 zahájena studie posuzující účinnost perorálně podávaného cefiximu (400 mg 2x denně 10 dní), která je plánována na 2,5 roku. Pokud se prokáže dostatečný účinek cefiximu, mohl by být, vzhledem k dobrému průniku placentou, vhodnou alternativou i pro těhotné ženy.⁽²⁹⁾ Dále probíhá studie na zvířecím modelu posuzující účinnost nízkodávkového oxazolidinonu linezolidu.⁽³⁰⁾

ZÁVĚR

Nížší obavy z HIV infekce mohou vést k rizikovému sexuálnímu chování, které usnadňuje přenos syphilis a dalších pohlavně přenosných chorob. Epidemie syphilis by neměla být brána jako izolovaný problém. V posledních několika letech byly hlášeny rostoucí trendy u gonorey, lymphogranuloma venereum, sexuálně přenosné shigelózy a hepatitidy. Tyto choroby by měly být sledovány v širším sociálním, behaviorálním a epidemiologickém kontextu. Integrovaný přístup napříč nemocemi by měl vyústit ve spolupráci s ostatními programy v oblasti veřejného zdraví, které mají často lepší finanční zdroje, jako jsou např. programy prevence HIV.

V České republice (ČR) existuje jen málo studií sledujících výskyt a trendy STI (i v kontextu HIV), vzhledem k dopadům na veřejné zdraví by jim měla být věnována větší pozornost.⁽³¹⁻³³⁾ Důležitým předpokladem pro přesné zpracování epidemiologických dat je volný přístup do anonymizovaných údajů Registru pohlavních nemocí. Tento registr je v ČR z nepochopitelných



důvodů nedostupný a data lze získat až na písemné vyžádání. Často diskutováním nedostatkem je chybějící metodický pokyn, který by pomohl poskytovatelům zdravotní péče lépe se orientovat ve složité legislativě STI.⁽³⁴⁾

Prohlášení: autorka nemá v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

Literatura

- Tampa M, Sarbu I, Matei C, et al. Brief history of syphilis. *J Med Life*. 2014;7:4-10.
- Farhi D, Dupin N. Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:533-538.
- Refugio ON, Klausner JD. Syphilis incidence in men who have sex with men with human immunodeficiency virus comorbidity and the importance of integrating sexually transmitted infection prevention into HIV care. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16:321-331.
- Abara WE, Hess KL, Neblett Fanfair R, et al. Syphilis trends among men who have sex with men in the United States and Western Europe: a systematic review of trend studies published between 2004 and 2015. *PLoS ONE*. 2016;11:e0159309.
- Chen G, Cao Y, Yao Y, et al. Syphilis incidence among men who have sex with men in China: results from a meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2016;28:170-178.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis and congenital syphilis in Europe – A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response. Stockholm: ECDC, 2019.
- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Pohlavní nemoci. ÚZIS.
- Spiteri G, Unemo M, Mardh O, Amato-Gauci AJ. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000's: A focus on Europe. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e143.
- Jansen K, Schmidt AJ, Drewes J, Bremer V, Marcus U. Increased incidence of syphilis in men who have sex with men and risk management strategies, Germany, 2015. *Euro Surveill*. 2016;21(43):30382. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.43.30382.
- Rekart M, Ndifon W, Brunham R, et al. A double-edged sword: does highly active antiretroviral therapy contribute to syphilis incidence by impairing immunity to *Treponema pallidum*? *Sex Transm Infect*. 2017. doi: 10.1136/sextrans-2016-052870.
- Tuddenham S, Shah M, Ghanem KG. Syphilis and HIV: Is HAART at the heart of this epidemic? *Sex Transm Infect*. 2017;93:311-312.
- Clutterbuck D, Asboe D, Barber T, et al. 2016 United Kingdom national guideline on the sexual health care of men who have sex with men. *Int J STD AIDS*. 2018;956462417746897. doi: 10.1177/0956462417746897.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:13-16.
- Kuklová I, Velčevský P, Kojanová M. Syphilis among STD clinic patients in Prague in 2009. *Centr Eur J Publ Health*. 2011;19:84-90.
- Tuddenham S, Obeng C, Ghanem KG. Neurosyphilis and ophthalmic syphilis in persons with negative rapid plasma reagin and positive treponemal antibody test results. *Sex Transm Dis*. 2015;42:347-349.
- Ho EL, Marra CM. Treponemal tests for neurosyphilis-less accurate than what we thought? *Sex Transm Dis*. 2012;39:298-299.
- Woznicová V. Neurosyfilis. *Prakt Lék*. 2006;86:698-702.
- Liu L-L, Lin Y, Chen W, et al. Metabolite profiles of the cerebrospinal fluid in neurosyphilis patients determined by untargeted metabolomics analysis. *Front Neurosci*. 2019;13:150. doi: 10.3389/fnins.2019.00150.
- Stoner B. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 3):S130-S146.
- Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-110.
- Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1727-1730.
- Ghanem KG. Management of adult syphilis: Key questions to inform the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 8):S818-S836.
- Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet*. 2018;18:308-317.
- Chen XS, et al. High prevalence of azithromycin resistance in *Treponema pallidum* in geographically different areas of China. *Clin Microbiol Inf*. 2013;19:975-979.
- Grimes M, et al. Two mutations associated with macrolide resistance in *Treponema pallidum*: increasing prevalence and correlation with molecular strain type in Seattle, Washington. *Sex Transm Dis*. 2012;39:954-958.
- Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. *Sex Transm Infect*. 2011;87(Suppl 2):ii39-ii43.
- Matějková P, et al. Macrolide treatment failure in a case of secondary syphilis: a novel A2059G mutation in 23S rRNA gene of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *J Med Microbiol*. 2009;58:832-836.
- Stamm L. Syphilis: Antibiotic treatment and resistance. *Epidemiol Inf*. 2015;143:1567-1574.
- Mehta SN, Stafylis C, Tellalian DM, et al. Clinical trial protocol to evaluate the efficacy of cefixime in the treatment of early syphilis. *Trials*. 2020;21:1009. doi: 10.1186/s13063-020-04885-z.
- Haynes AM, Giacani L, Mayans MV, et al. Efficacy of linezolid on *Treponema pallidum*, the syphilis agent: A preclinical study. *EBioMedicine*. 2021;65:103281. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103281.
- Rozeňhalová Z, Hercogová J, Jilich D, et al. Koinfekce syfilis a HIV. *Čes-slov Derm*. 2009;84:278-283.
- Kojanová M, Kuklová I, Slováčková M, et al. Současná situace gonorey: výsledky pražského STI centra – sledování citlivosti na antimikrobiální látky. *Čes-slov Derm*. 2014;89:240-248.
- Kuklová I, Kojanová M, Důra M, et al. Porovnání hospitalizačních záznamů pacientů se syfilis z let 2007-2009 a 2017-2019. *Čes-slov Derm*. 2021 (v tisku).
- Resl V, Kuklová I. Soubor některých platných právních předpisů ve venerologii – část I. *Čes-slov Derm*. 2013;88:228-240.

doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.
e-mail: ivana.kuklova@vfn.cz

*Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta
 a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
 Dermatovenerologická klinika*



PCR v diagnostice syfilis

Šmajš D., Vrbová E., Pospíšilová P., Kuklová I., Zákoucká H.

Čes. Dermatovenerol., 2021, 11, č. 2, s. 8–11

SOUHRN

Tato práce shrnuje poznatky o přímé diagnostice *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (TPA) z lidských klinických vzorků metodou PCR. Výsledky PCR diagnostiky treponem srovnává s běžně používanými sérologickými testy. Uvádí také detailní protokol zahrnující sběr vzorků, jejich transport a uchovávání, izolaci DNA a provedení PCR. Současně se také zabývá další charakterizací amplifikované treponemální DNA v rámci molekulární typizace původce syfilis a uložení sekvenčních dat do databáze.

KLÍČOVÁ SLOVA

Treponema pallidum* subsp. *pallidum
• PCR detekce v klinickém materiálu • molekulární typizace

SUMMARY

Šmajš, D., Vrbová, E., Pospíšilová, P., Kuklová, I., Zákoucká, H. PCR in syphilis detection
This work summarizes our current knowledge about direct PCR detection of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (TPA) in clinical samples. The results of PCR detection of TPA were compared to the serological methods including treponemal and nontreponemal tests. A detailed protocol for collection, handling and storage of clinical samples as well as for isolation of DNA and PCR amplification is described. Moreover, a molecular typing of TPA isolates is described including analysis and storage of the sequencing data.

KEY WORDS

Treponema pallidum* subsp. *pallidum
• PCR detection in the clinical material • molecular typing

Treponema pallidum subspecies *pallidum* (TPA) je původcem sexuálně přenosného onemocnění syfilis. Zatímco globální incidence

syfilis představuje více než 6 milionů nových případů ročně,^(1, 2) počet případů v ČR se po několikanásobném nárůstu mezi lety 1990 a 2000⁽³⁾ ustálil na počtu 700–1000 případů ročně, což představuje asi desetinu průměrné celosvětové incidence syfilis. Tato nízká incidence v ČR je jednak dána vysokou kvalitou lékařské péče v ČR a jednak také častým výskytem genetického polyformismu (rs5743708) v genu pro TLR2 v české populaci. Tento polymorfismus, který je častý v české populaci a nepříliš častý v jiných evropských, asijských, amerických a afrických populacích, má velmi pravděpodobně protektivní účinek vzhledem k vnímavosti k infekci treponematy.⁽⁴⁾

Rod *Treponema* zahrnuje několik druhů a poddruhů patogenních spirochet,⁽⁵⁾ způsobujících onemocnění s podobnými symptomy a epidemiologií. Zatímco syfilis způsobuje většinou poddruh *T. p. pallidum*, v několika recentních pracích se ukazuje, že i poddruh *T. pallidum* subsp. *endemicum* (původce endemické syfilis, TEN) vyvolává u lidí příznaky časné syfilis, které jsou nerozeznatelné od infekce TPA.^(6–8) *T. pallidum* subsp. *pertenue* pak kromě onemocnění yaws u lidí⁽⁹⁾ způsobuje infekce u afrických primátů včetně šimpanzů a goril.^(10, 11)

TPA jsou typickými zástupci tzv. monomorfních patogenů, bakterií, které jsou adaptovány na jednoho nebo několik málo hostitelů a které jsou zpravidla geneticky velmi málo variabilní. V souladu s tím pak TPA vykazuje nízkou mutační rychlost⁽¹²⁾ a minimální genetickou variabilitu mezi jednotlivými kmeny TPA. Přesto byly v posledních dvou dekádách vyvinuty typizační systémy TPA, založené na genetických rozdílech jednotlivých kmenů TPA.^(13–15) V této práci shrnujeme vědomosti o PCR detekci původce syfilis v lidských klinických vzorcích. Současně se zabýváme použitím vhodných nástrojů k typizaci původce syfilis, umožňujících jednak přispět k diagnostice syfilis (zejména u netypických případů), jednak lépe porozumět epidemiologii syfilis identifikací rizikových skupin a přenosových cest, jednak

lépe charakterizovat genetickou variabilitu původce syfilis, což je nezbytný předpoklad pro vývoj vakcíny proti treponemovému onemocněním.

SÉROLOGIE A PCR V DIAGNOSTICE SYFILIS

Laboratorní diagnostika syfilis se rutinně opírá o použití sérologických testů. Tato nepřímá diagnostika využívá jak tzv. nontreponemových testů (rapid plasma reagin – RPR; venereal disease research laboratory – VDRL), které detegují přítomnost protilátek proti kardiolipinu, tak také tzv. treponemových testů detegujících protilátky proti TPA (např. fluorescent treponemal antibody absorption test – FTA-Abs; *T. pallidum* hemagglutination assay – TPHA; *T. pallidum* particle agglutination assay – TPPA). Sérologické testy, které jsou používány ve třech různých algoritmech (standardní, reverzní a tzv. ECDC),⁽¹⁶⁾ mají vysokou specifitu a senzitivitu, přesto však mají některá omezení, která zahrnují sníženou citlivost ve velmi raných fázích infekce, výskyt falešně pozitivních výsledků u některých jiných onemocnění a výskyt falešně negativních výsledků kvůli efektu prozone.^(2, 17, 18) Navíc dostupné sérologické testy nejsou plně specifické pro *T. p. pallidum* a vykazují pozitivitu také u ostatních treponemových infekcí (yaws, endemická syfilis).

Ačkoliv použití PCR pro přímou diagnostiku původce syfilis lze vystopovat zpět až do roku 1990,^(19–21) rutinní použití PCR pro diagnostiku syfilis^(22, 23) je stále spíše výjimkou než pravidlem. Důvodem tohoto stavu je poměrně malý počet buněk treponem v lidském klinickém materiálu a také vysoká fragilita buněk TPA. Tyto faktory pak komplikují úspěšnou detekci treponemové DNA, a činí tak přímou detekci TPA velmi náročnou. Navíc se ukázalo, že existují zásadní rozdíly ve vhodnosti různého klinického materiálu pro PCR diagnostiku treponem, jak ukázala analýza vzorků odebraných ve stejný čas jednomu pacientovi (viz níže).



PCR U SÉROPOZITIVNÍCH PACIENTŮ SE SYFILIS

Výsledky PCR u séropozitivních pacientů se syfilis jsou značně ovlivněny tím, zdali se jedná o analýzu kožních nebo slizničních stěrů, nebo o analýzu vzorků plné krve. Zatímco stěry z primárních nebo sekundárních lézí byly PCR pozitivní v 76,4 %, vzorky plné krve byly PCR pozitivní jen u 32,7 %.⁽²⁴⁾ Výrazně vyšší podíl pozitivních stěrů zjistily i další předchozí studie,⁽²⁵⁻²⁷⁾ které se však navzájem liší úspěšností detekce treponemové DNA v důsledku použití různých detekčních protokolů a souborů klinických vzorků. Nižší záchyt treponemové DNA v klinických vzorcích přitom nemusí být dán jen nižší citlivostí PCR testů. Alespoň část séropozitivních pacientů může představovat pacienty s neaktivní syfilis, ať už jako důsledek předchozí cílené léčby, nebo jako důsledek neplánované léčby v rámci antibiotické léčby jiné infekce. Toto vysvětlení podporuje celosvětový růst rezistence k makrolidům u původce syfilis,^(28, 29) ačkoliv se terapie syfilis makrolidy již delší dobu nedoporučuje. Při izolované analýze pacientů v primárním stadiu syfilis vzrostla PCR detekce ve stěrech dokonce až na 84,3 %, což ukazuje na to, že přímá PCR detekce v časných stádiích syfilis je poměrně efektivní.⁽²⁴⁾

U séropozitivních pacientů se syfilis v primárním nebo sekundárním stadiu, od kterých byly k dispozici jak stěry, tak vzorky plné krve, se ukázalo, že PCR detekce ze stěrů byla sice vyšší než u vzorků plné krve, ale tento rozdíl nebyl tak výrazný (76,5 %, a 61,7 %).⁽²⁴⁾ To jednak ukazuje, že stěry kožních nebo slizničních lézí jsou vhodnějším materiálem, a jednak také to, že vzorky plné krve jsou často odebírány pacientům s neaktivní syfilis, což vede k jejich nižší celkové pozitivitě. Nižší záchyt treponem v plné krvi ukazuje, že je třeba dále vyvíjet citlivější detekční PCR protokoly pro vzorky plné krve.

PCR U SÉRONEGATIVNÍCH PACIENTŮ S PODEZŘENÍM NA SYFILIS

Celá řada studií identifikovala původce syfilis pomocí PCR detekce u séronegativních pacientů.⁽³⁰⁻³⁵⁾ PCR detekce v těchto případech umožňuje diagnózu syfilis ještě před rozvinutím protilátkové imunitní odpovědi. V souboru 126 séronegativních pacientů s podezřením na syfilis (definovaným jako přítomnost klinických symptomů primárního nebo sekundárního stadia anebo přítomnost relevantní anamnézy) izolovaných v ČR bylo 11 vzorků PCR-pozitivních (8,7 %).⁽²⁴⁾ Tento výsledek

ukazuje na fakt, že přímá diagnostika původce syfilis je v časných stádiích infekce nenahraditelná. V konečném důsledku pak včasné stanovená diagnóza může vyústit v omezení dalšího šíření nákazy.

PCR U SÉRODISKREPANTNÍCH PACIENTŮ S PODEZŘENÍM NA SYFILIS

Vrbová et al. (2020)⁽²⁴⁾ ve své studii zjistili, že asi 16 % pacientů vyšetřených PCR na přítomnost původce syfilis (n = 941) mělo sérologické výsledky diskrepantní. Většinu těchto pacientů představovali pacienti s negativním RPR testem a pozitivním testem treponemovým (n = 154), zatímco jen 10 pacientů mělo pozitivní RPR test a negativní treponemový test. V obou skupinách měla PCR detekce zhruba 50% pozitivitu.⁽²⁴⁾ Tyto výsledky ukazují na význam používání obou typů testů (treponemových i netreponemových) a také naznačují, že tam, kde není možné kombinovat oba typy testů, je lépe používat reverzní algoritmus sérologických testů nebo tzv. ECDC algoritmus,⁽⁴⁶⁾ které eliminují falešně negativní výsledky RPR testování. Skupina pacientů s negativním RPR testem a pozitivním testem treponemovým patrně alespoň zčásti reprezentuje vzorky pacientů s prodělanou syfilitickou infekcí, jak naznačuje fakt, že 68 PCR negativních pacientů z této skupiny nemělo určeno stadium syfilis. Z 10 pacientů, kteří měli pozitivní RPR test a negativní treponemový test, byla polovina PCR pozitivních. Protože RPR reakce se stává pozitivní během infekce syfilis později ve srovnání s treponemovou reakcí, PCR pozitivní pacienti patrně představují pacienty v časně fázi infekce, kde je RPR pozitivita dána jiným onemocněním. Podobně PCR negativní pacienti mohou být RPR pozitivní z jiných příčin, např. kvůli probíhající virové nebo bakteriální infekci nebo v důsledku vakcinace.

MOLEKULÁRNÍ TYPIZACE PŮVODCE SYFILIS

Jednou ze zásadních výhod PCR detekce původce syfilis je, kromě přímé detekce infekčního agens, také možnost molekulární typizace TPA. Přestože historicky bylo vyvinuto několik PCR testů, které specificky detegují TPA, dnes se používají jen dva základní typizační systémy (nebo jejich modifikace). Prvním z nich je tzv. CDC typizační systém, který byl poprvé publikován v roce 1998⁽¹³⁾ a později upraven a přejmenován na ECDC (Enhanced CDC typing).⁽⁴⁴⁾ Druhým typem molekulárnětypizačních testů je SBMT (sequence based molecular typing),⁽³⁵⁾ později modifikova-

ný a přejmenovaný na MLST (multilocus sequence typing).⁽⁴⁵⁾ Zatímco CDC systém deteguje restriční profil PCR produktu vzniklého amplifikací 3 paralogních *tpg* genů a počet repetit v genu *arp*, MLST systémem je založen na amplifikaci a sekvenaci 3 chromosomálních genů, popř. jejich částí. Principiálním rozdílem obou testů je, že CDC (nebo ECDC) test neumožňuje získat z detegované genetické variability informaci o fylogenetické příbuznosti TPA kmenů. MLST systémem toto umožňuje, a navíc má definovanou detekční kapacitu, která umožňuje detegovat 30 % veškeré genetické diverzity TPA (tj. diverzity na úrovni celogenomové sekvenace). CDC (nebo ECDC) test navíc představuje potenciální riziko vzniku PCR chimér během amplifikace DNA, a tudíž falešně detegovanou genetickou variabilitu.⁽³⁶⁾ V této práci se budeme dále věnovat jen MLST typizaci.

PROTOKOL PRO MLST TYPIZACI PŮVODCE SYFILIS

Detekce TPA je založena na dvoukrokové (nested) PCR detekci chromosomální DNA původce syfilis. Pro optimální amplifikaci je použit protokol „touchdown“, který umožňuje velmi specifickou počáteční amplifikaci DNA TPA. Citlivost této dvoukrokové PCR reakce je velmi blízká teoreticky maximální možné citlivosti PCR reakce, která odpovídá jedné molekule DNA.⁽³⁵⁾ Protokol používá polymerázu „PrimeSTAR GXL polymerase“ (Takara, BioEurope, France), která v prvním kroku nested PCR reakce zajišťuje přesnost amplifikace, která je důležitá pro pozdější sekvenaci. Jsou amplifikovány a sekvenovány části těchto 3 genů: *TP0136*, *TP0548* a *TP0705*. Unikátní sekvenace těchto genů (alely) jsou pak základem tzv. alelického profilu (AP), který se skládá z čísel alel pro *TP0136.TP0548.TP0705* (např. AP 1.1.1.8 je častý v ČR). Celý protokol detekce TPA je podrobně popsán v **boxu 1**.

MEZINÁRODNÍ DATABÁZE PRO MLST TYPIZACI PŮVODCE SYFILIS

Mezinárodní databáze pro MLST typizaci původce syfilis je podrobně popsána v publikaci Grillová et al. 2019 (*Treponema pallidum* subsp. *pallidum* | PubMLST).⁽³⁹⁾ V lednu 2021 obsahovala záznamy o celkem 844 PCR-pozitivních lidských vzorcích, které kromě ČR pocházely ze Švýcarska, Francie, Španělska, Portugalska, Nizozemí a Rakouska. Dále pak z USA, Austrálie, Argentiny a Číny. V databázi pro MLST typizaci je zatím uloženo 94 identifikovaných alel a 78 unikátních alelických profilů. Ale-

**Box 1 Detekce TPA v klinickém materiálu**

Detekce treponemální DNA se nejčastěji provádí z kožního nebo slizničního stěru primárního stadia (z mokvajícího vředu) nebo sekundárního stadia (kondylomy), kdy se štětička po odebrání ponoří do připraveného lyzačního pufru (100 mM TRIS, 100 mM EDTA, 1% SDS; pH = 8) a vzorek se buď rovnou zpracuje, nebo zamrazí na -20°C . Dalším vhodným materiálem je nesrážlivá krev odebraná do zkumavek s K_2EDTA . Odebrané vzorky je nejlépe co nejrychleji zpracovat (do 120 min), jinak je třeba je zamrazit (ideálně na -80°C). Izolace DNA by měla proběhnout co možná nejdříve po odebrání/rozmražení vzorku. Osvědčenou možností je QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Německo), který jako vstupní materiál vyžaduje 200 μl výluhu/krvine. Postupujeme podle pokynů výrobce a nakonec eluujeme do 100 μl pufru AE (Qiagen). Pro amplifikaci typizačních lokusů (TP0136, TP0548, TP0705) a lokusu 23S rDNA používáme nested PCR.^(15, 24, 37, 38)

V prvním kroku nested PCR se používá PrimeSTAR GXL polymerase (Takara Bio Europe, France). Jedna PCR reakce s konečným objemem 25 μl v tomto kroku obsahuje 16,3 μl vody, 2 μl 2,5 mM dNTP mixu, 5 μl 5 \times PS GXL pufru, 0,1 μl od každého primeru (100 pmol/ μl), 0,5 μl PrimeSTAR GXL polymerázy a 1 μl izolované DNA. Při dostatečném množství vzorku je možné použít i 10 μl izolované DNA a menší objem vody. Primery pro první krok nested PCR pro jednotlivé typovací lokusy a 23S rDNA jsou následující: 136F 5'-AACCCGTTAGCGCCCAACAT-3' a 136R 5'-TCCCAGCTCAGCGAATCTC-3', délka produktu 1789 bp; 548F 5'-TGGGGCACTAAACCGAAGA-3' a 548R 5'-TACCGGCATTGCGGATAGG-3', délka produktu 1567 bp; 705F 5'-GGTCTATATGCAGCCCTTCTTC-3' a 705R 5'-GCTT-GAGAACGATACCGGATAC-3', délka produktu 1181 bp; 23SF 5'-CGAAGGGAAGCAGGTGTACT-3' a 23SR1 5'-GCGCGAACACCTCTTTTAC-3' a 23SR2 5'-GAACCGTCCCTGAAACTCA-3', délka 1666 a 1658 bp. Protokol pro tuto reakci obsahuje postupně klesající teplotu ve fázi vazby primerů (tzv. „touchdown“ PCR protokol) a běží při následujících podmínkách: 94 $^{\circ}\text{C}$ (1 min); 98 $^{\circ}\text{C}$ (10 s), 68 $^{\circ}\text{C}$ (15 s; $-1,0^{\circ}\text{C}$ na cyklus), 68 $^{\circ}\text{C}$ (1 min a 45 s) pro 8 cyklů; 98 $^{\circ}\text{C}$ (10 s), 61 $^{\circ}\text{C}$ (15 s), 68 $^{\circ}\text{C}$ (1 min a 45 s) pro 35 cyklů a 68 $^{\circ}\text{C}$ (7 min).

Druhý krok PCR již není třeba povádět s vysoce přesnou polymerázou (protože amplifikovaný vzorek obsahuje dostatečné množství kopií DNA), a používá se tedy Taq polymeráza (5 000 U/ml; New England BioLabs, Ipswich, MA) a složení jedné reakce je následující: 20,5 μl vody, 2,5 μl ThermoPol Reaction pufru, 0,5 μl 10 mM dNTP mixu, 0,25 μl od každého primeru (100 pmol/ μl), 0,1 μl Taq polymerázy a 1 μl PCR produktu z prvního kroku. Primery pro druhý krok jsou tyto: 136inF 5'-AGTGTCTTCTCGTCCGTC-3' a 136inR 5'-CACGTGGTGGTCAAACTT-3', délka produktu 1206 bp; 548inF 5'-GCGGTCCCTATGATATCGTGT-3' a 548inR 5'-GAGCCACTT-CAGCCCTACTG-3', délka produktu 1065 bp; 705inF 5'-TGCGGCTTATCCTGATGAATAG-3' a 705inR 5'-TATTCTCGCGGCTTGGATAG-3', délka produktu 803 bp; 23inF 5'-GTACCGCAAACCGACACAG-3' a 23inR 5'-AGTCAAACCGCCACCTAC-3', délka 629 bp. PCR pak běží za těchto podmínek: 94 $^{\circ}\text{C}$ (1 min); 94 $^{\circ}\text{C}$ (30 s), 48 $^{\circ}\text{C}$ (30 s), 72 $^{\circ}\text{C}$ (1 min a 15 s) pro 40 cyklů a 72 $^{\circ}\text{C}$ (7 min).

Jako pozitivní kontrola je používána DNA Nicholsova kmene treponem (5 pg/ μl ; CP004010), podle kterého jsou odvozeny délky amplifikovaných oblastí. Jako negativní kontrola je používána destilovaná voda. Vzorky jsou analyzovány pomocí elektroforézy na 1,5% agaróзовém gelu s velikostním markerem 100 bp. V případě positivity PCR produkt kitem QIAquick PCR Purification Kit (Qiagen, Hilden, Německo) podle pokynů výrobce. Pro sekvenaci se používají primery identické s primery pro druhý krok amplifikace. Získané konsenzuální sekvence jsou vloženy do databáze (*Treponema pallidum* subsp. *pallidum* | PubMLST) a tato databáze jim přiřadí čísla alel. Spojením čísel alel pro TP0136, TP0548 a TP0705 vzniká výsledný alelický profil, který je v databázi uložen spolu s dalšími informacemi o vyšetřeném vzorku.

lické profily TPA jsou buď často se vyskytující (např. AP 1.3.1, 1.1.8, 1.1.1, 3.2.3) a společně vzorkům získaným od pacientů z mnoha států i světadílů, nebo vzácné, které jsou geograficky unikátní a odlišné v různých státech. Navíc bylo prokázáno, že alelické profily se mění s časem, některé z populace mizí a nové se objevují.⁽³⁷⁾ Vzácné alelické profily jsou asociovány s geografickým původem a také s mutacemi, které způsobují rezistenci původce syfilis k makrolidům.⁽³⁸⁾ Na základě alelických profilů mohou být klinické izoláty klasifikovány do dvou základních skupin, tj. do Nichols-like a SS14-like skupiny.⁽⁴⁰⁾ Přibližně 94 % klinických izolátů spadá do skupiny SS14-like a jen 6 % do skupiny Nichols-like. Obě skupiny se přitom liší v řadě parametrů a jsou izolovány s různou frekvencí od pacientů s různým věkem, pohlavím, stadiem syfilis, výskytem mnohačetných primárních lézí atp. Jednoznačná podstata výskytu Nichols-like a SS14-like skupin mezi kmeny způsobujícími lidskou syfilis zatím není uspokojivě vysvětlena.

ZÁVĚR

Molekulární diagnostika syfilis pomocí PCR se stále zdokonaluje a oproti sérologii nyní dosahuje zhruba 40–85% pozitivního zachytu, který mimo jiné závisí na typu klinického materiálu. Oproti sérologii je zatím suboptimální, ale sérologii vhodně doplňuje, zejména u pacientů s negativním nebo diskrepantním výsledkem sérologického vyšetření.

Z výsledků PCR detekce TPA je zřejmé, že je vhodnější používání obou typů sérologických testů (treponemových i netreponemových), a výsledky také naznačují, že tam, kde není možné kombinovat oba typy testů, je lepší používat reverzní algoritmus sérologických testů (tj. treponemový test následovaný testem netreponemovým) nebo tzv. ECDC algoritmus (tj. treponemový test následovaný dalším treponemovým testem).

Alelické profily TPA jsou buď často se vyskytující (např. 1.3.1, 1.1.8, 1.1.1, 3.2.3) a společně mnoha státům (nebo geogra-

fickým lokalitám), nebo vzácné, které jsou odlišné v různých státech. Alelické profily TPA jsou dynamické v čase a jsou asociovány s geografickým původem, s pohlavím, věkem a výskytem mnohočetných primárních lézí.

Klinické izoláty jsou dvojího typu: TPA izoláty buď patří do skupiny SS14-like kmenů, nebo Nichols-like kmenů. Původ těchto skupin kmenů treponem není uspokojivě vysvětlen; je možné, že souvisí s prudkým nástupem infekce syfilis v Evropě po návratu Kryštofa Kolumba z Ameriky.

Zjištění genetické diverzity klinických izolátů je prvním krokem pro vývoj úspěšné vakcíny proti syfilis, která je předpokladem pro eliminaci nebo eradikaci syfilis, popř. dalších onemocnění působených treponematy (např. yaws a endemické syfilis).

Poděkování

Tento výzkum byl podporován grantem AZV MZD číslo (17-31333A).

Prohlášení: autoři nemají v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.