

Mikrobiologické aspekty otitis media acuta v detskom veku v Slovenskej republike

doc. MUDr. Helena Hupková, PhD.^{1,3}, MUDr. Ingrid Urbančíková², prof. RNDr. Ján Trupl, CSc.³,
doc. RNDr. Marián Bukovský, PhD.⁴

¹ Mikrobiologický ústav LF a UNB, Lekárska fakulta UK, Bratislava

² Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny SZÚ, Detská fakultná nemocnica, Košice

³ Ústav pre chémiu, klinickú biochémiu a laboratórnu medicínu, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

⁴ Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

V práci sú prezentované štúdie sledovania trendov rezistencie a distribúcie sérotypov kmeňov *S. pneumoniae* pri otitis media acuta (AOM) v detskom veku v rokoch 1999, 2006 a 2009. V roku 1999 bolo izolovaných 35,9 % kmeňov *S. pneumoniae* necitlivých na penicilín a 64,1 % na makrolidy, v roku 2006 40,8 % kmeňov necitlivých na penicilín a 47,5 % na makrolidy a v roku 2009 38,1 % kmeňov necitlivých na penicilín a 40,9 % na makrolidy. V období zavedenia plošného očkovania konjugovanou 7-valentnou vakcínou bol sérotyp 23F najčastejšie izolovaným sérotypom. V ostatnom období je sledovaný vzostup sérotypov 3, 19A a 19F. Výsledky štúdií poukazujú na potrebu relevantnej liečby pneumokokových infekcií penicilínovými antibiotikami. Farmakodynamické a farmakokinetické štúdie preferujú pre terapiu pneumokokovej infekcie aminopenicilíny, ktoré pri vysokom dávkovaní inhibujú pneumokoky so zníženou citlivosťou na penicilín. Je potrebné prospektívne monitorovanie AOM u detí súčasne so sledovaním trendov rezistencie na antibiotiká a monitorovanie zastúpenia sérotypov pneumokokov po zavedení nových vakcín do rutínnej praxe.

Kľúčové slová: *Streptococcus pneumoniae*, rezistencia, distribúcia sérotypov.

Microbiological aspects of otitis media acuta in children in Slovak republic

The work presents studies surveying the trends in the serotype resistance and distribution of *S. pneumoniae* strains with otitis media acuta (AOM) with children in the years 1999, 2006 and 2009. In 1999, 35,9 % of penicillin-insensitive *S. pneumoniae* strains were isolated and 64,1 % of the strains insensitive to macrolides, in 2006, it was 40,8 % of the strains insensitive to penicillin and 47,5 % to macrolides and in 2009 there were 38,1 % of the strains insensitive to penicillin and 40,9 % to macrolides. In the period the nationwide vaccination with the conjugated 7-valent vaccine has been introduced, the most frequently isolated serotype was 23F. In the recent times we recorded an increase of the serotypes 3, 19A and 19F. The study-results show the need for a relevant treatment of pneumococcal infections with penicillin-based antibiotics. Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies prefer aminopenicillins in the treatment of pneumococcal infections, which in high dosage inhibit pneumococci with a reduced sensitivity to penicillin. It is necessary to prospectively monitor AOM in children, simultaneously with a surveillance of antibiotics-resistance trends as well as the occurrence of pneumococcal serotypes following the introduction of new vaccines into medical routine.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, resistance, serotype distribution.

Úvod

Streptococcus pneumoniae patrí medzi najčastejšie príčiny mortality a morbiditu, je pôvodcom ochorení od sinusitíd a otitíd až po pneumónie, sepsu a meningitídu. Od prvej izolácie kmeňa *Streptococcus pneumoniae* s rezistenciou na penicilín v roku 1960 stúpala incidencia rezistentných pneumokokov celosvetovo (15). Multirezistentné pneumokoky komplikujú priebeh ochorenia nielen v nemocniciach, ale často vznikajú závažné infekcie v ambulantnej praxi s pestrým spektrom klinických príznakov, komplikujúcich skorú diagnostiku a následnú cieľenú liečbu.

Je známych viac ako 90 sérotypov pneumokokov, vzťah rezistencie na antibiotiká k určitým sérotypom je potvrdený v mnohých prácach – príkladom je vzťah multirezistencie a sérotypu 14 aj v Slovenskej republike od roku 1986 (14). V ostatných rokoch sa čoraz častejšie potvrdzuje vzťah sérotypov k závažnosti, resp. invazivite

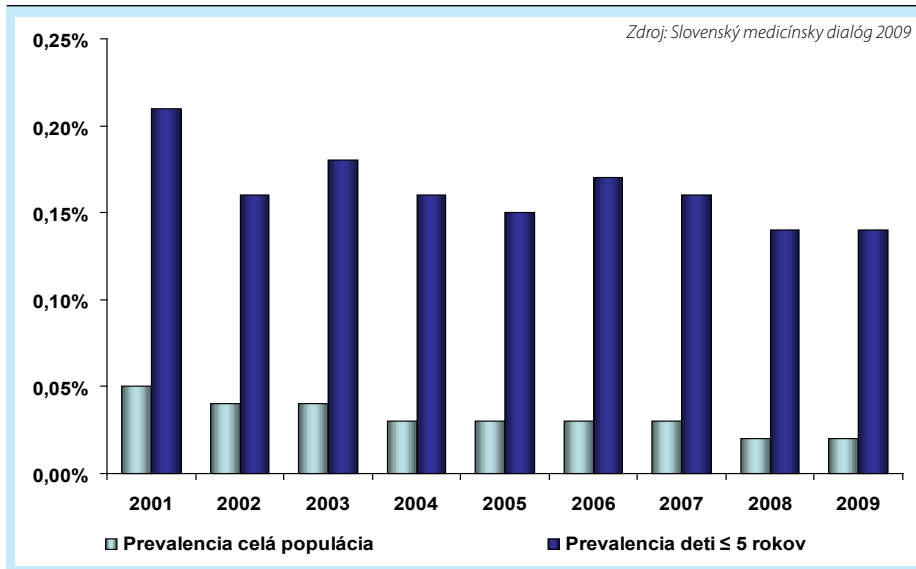
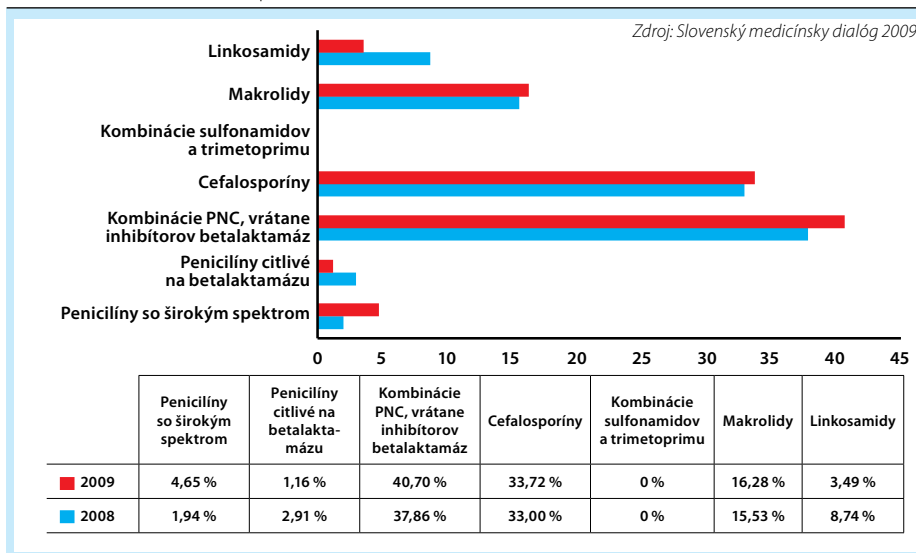
pneumokokovej infekcie. V súčasnosti je známe, že približne 16 sérotypov je príčinou až 90 % invazívnych pneumokokových ochorení. Medzi klony sérotypov, ktoré väčšinou spôsobujú invazívne infekcie, patria sérotypy 1, 4, 7F. Klony sérotypov 6B a 14, ktoré často spôsobujú závažné infekcie, sa môžu vyskytovať aj ako kmene nosičské, častou príčinou otitíd sú sérotypy 3, 6A a 19A. Príkladom nosičského sérotypu, ktorý ojedinele spôsobuje invazívne infekcie, je sérotyp 5.

Akútny zápal stredného ucha (AOM) je častým ochorením detského veku. V jeho etiológii sa uplatňuje vírusová etiológia u 60 – 70 % detí (1). Z bakteriálnych pôvodcov sú najčastejšie zastúpené *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* a v ostatnej dobe aj *S. pyogenes*. Pneumokok je dominantnou príčinou bakteriálneho akútneho zápalu stredného ucha u detí, jeho výskyt a stav rezistencie na antibiotiká v danom regióne je rozhodujúci pre účinnú iniciálnu antibiotickú liečbu v ambulantnej

praxi. Meningitída, mastoiditída sepsa sú častými komplikáciami AOM, až u tretiny pacientov s meningitídou bola v anamnéze popísaná otitída s teplotou a exudátom v stredoušnej tekutine (2, 3, 6).

V Slovenskej republike je sledovaný výskyt AOM jednak v projekte Slovenský medicínsky dialóg a tiež v štúdiách organizovaných Katedrou bunkovej a molekulárnej biológie liečiv Farmaceutickej fakulty UK v Bratislave, v Laboratóriu pre hodnotenie antimikrobiálnych látok a imunitopológiu baktérií.

Podľa výsledkov projektu S-MedDial, prevencia AOM u detí do 5 rokov mnohonásobne prevyšuje prevalenciu celej populácie. Zároveň je sledovaný pokles prevalence u detí z 0,21 % v roku 2001 na 0,14 % v roku 2009 (graf 1). V projekte je sledovaná antibiotická liečba AOM v detskej populácii (graf 2). V rokoch 2008 a 2009 boli dominantne indikované penicilíny kombinované s inhibítormi betalaktamáz (37,9 % vs. 40,7 %)

Graf 1. Prevalencia otitis media acuta v rokoch 2001 – 2009**Graf 2.** Antibiotická liečba pri otitis media acuta (%) v rokoch 2008 – 2009**Tabuľka 1.** Zastúpenie bakteriálnych patogénov pri AOM v rokoch 1999, 2006 a 2009

Bakteriálny druh	1999 (n 143)	2006 (n 133)	2009 (n 113)
<i>S. pneumoniae</i>	50,3 %	45,9 %	63,2 %
<i>H. influenzae</i>	20,9 %	24,1 %	20,3 %
<i>S. pyogenes</i>	4,7 %	12,0 %	5,8 %
<i>M. catarrhalis</i>	1,4 %	1,5 %	0,9 %

a cefalosporíny (33,0 % vs. 33,7 %). Makrolidy boli použité v nižšom počte (15,5 % vs. 16,3 %).

Materiál a metódy

Multicentrické prospektívne štúdie sledovania AOM v Slovenskej republike boli zahájené v roku 1999, nasledovali v rokoch 2006 a 2009. Cieľom štúdií bolo zistiť zastúpenie bakteriálnych patogénov v stredoušnej tekutine odobratej pri paracentéze alebo aspiráciou v prípade perforácie bubienka u detí s diagnózou AOM. Zároveň bolo cieľom sledovať trendy rezistencie na antibiotiká a posúdiť zastúpenie sérotypov pri izolo-

vaných kmeňoch *S. pneumoniae* v konjugovanej pneumokokovej vakcíne (8, 12).

V štúdiu spolupracovali mikrobiologické a otorinolaryngologické pracoviská v Bratislave, Banskej Bystrici, Košiciach, Lučenci, Topoľčanoch, Trebišove, Prešove, Zvolene, Žiline, ktoré zaradili do štúdie 143 detí v roku 1999, 133 detí v roku 2006 a 113 detí v roku 2009.

Bakteriálne kmene boli izolované po vykonaní paracentézy blany bubienka alebo po aspirácii po perforácii bubienka a spolu so sprievodným listom poslané do centrálneho laboratória, kde bola testovaná rezistencia na antibiotiká kvalitatívnou disko-

vou metódou a kvantitatívnou metódou pomocou E-testu. Zároveň boli určené sérotypy izolovaných kmeňov pneumokokov pomocou typizačných sér zo Statens Serum Institut Kodaň, Dánsko.

Otorinolaryngológovia vyplnili u zaradených pacientov klinický protokol so sociodemografickými a anamnestickými údajmi, informáciami o predchádzajúcej antibiotickej liečbe a predchádzajúcej hospitalizácii. Ďalšími údajmi boli príznaky a symptómy ochorenia, údaje o teplote, vyšetrení CRP a o priebehu infekcie.

Výsledky

Najčastejším bakteriálnym druhom izolovaným u detí bol vo všetkých sledovaných obdobiach *S. pneumoniae*, ktorý bol izolovaný v jednotlivých rokoch u 72 detí (50,3 %), 61 detí (45,9 %), resp. u 75 detí (63,0 %). Ďalším najčastejším pôvodcom bol *H. influenzae* u 20,9 % detí, 24,1 %, resp. 20,3 % detí. Relatívne často bol izolovaný *S. pyogenes* u 4,7 % detí, 12,0 %, resp. 5,8 % detí. *M. catarrhalis*, ktorá je popisovaná v literatúre ako pôvodca AOM ako tretia v poradí, sa v týchto súboroch pacientov vyskytovala ojedinále – 1,4 %, 1,5 %, resp. 0,9 %. Výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Vo všetkých sledovaných obdobiach bola sledovaná rezistencia na antibiotiká pri izolovaných bakteriálnych druhoch s dôrazom na trendy rezistencie pri pneumokokoch. Rezistencia pneumokokov na penicilín bola pomerne vysoká, aj keď bol sledovaný pokles kmeňov pneumokokov s rezistenciou viac ako 2 mg/l z 21,3 % v roku 1999 na 9,9 % v roku 2009. Kmene so zníženou citlivosťou na penicilín sú pri infekciách dýchacích orgánov podľa nových break pointov definované ako citlivé na penicilín (16). Podľa nových kritérií, rezistencia izolovaných kmeňov *S. pneumoniae* na penicilín sa zhoduje s rezistenciou na amoxicilín vo všetkých sledovaných súboroch v rokoch 1996, 2006, 2009. Aj keď je sledovaný pokles rezistencie na makrolidy zo 64,1 % v roku 1999 na 47,5 % v roku 2006 a na 40,9 % v roku 2009, počet izolovaných rezistentných kmeňov pneumokokov je stále vysoký (tabuľka 2).

Sérotypizácia izolovaných pneumokokov bola prevedená pri všetkých kmeňoch, bol sledovaný vzostup počtu kmeňov pneumokokov sérotypu 19F a 23F, v roku 2009 aj vzostup sérotypov 3 a 19A. V roku 1999 boli najčastejšie izolované sérotypy 3 (25 %), 19A (18,1 %) a 19F (15,9 %), v roku 2006 sa zvýšil počet kmeňov sérotypu 23F (29,5 %) a 14 (24,5 %). V roku 2009 boli najčastejšie sérotypy 23F (28 %) a 19F (22,7 %).

Je sledovaná zmena v počte kmeňov pneumokokov sérotypu 14, nositeľa multirezistencie na antibiotiká pri pneumokokoch za sérotypy 23F, 19F. Výskyt sérotypu 19A je pomerne sta-

bilný v sledovaných obdobiach, v roku 1999 bol potvrdený pri 18,1 % pneumokokoch, v roku 2006 pri 11,1 % a v roku 2009 pri 10,7 % izolovaných kmeňov (tabuľka 3).

Zastúpenie v konjugovaných vakcínach bolo rovnaké pre 7-valentnú a 10-valentnú konjugovanú vakcínu, 65,8 % v roku 1999, 88,5 % v roku 2006 a 70,7 % v roku 2009 vzhľadom na to, že neboli potvrdené sérotypy 1, 5 a 7F, ktoré sú zahrnuté v 10-valentnej konjugovanej vakcíne. Zastúpenie v 13-valentnej konjugovanej vakcíne bolo 80,6 % v roku 1999, 93,4 % v roku 2006 a 89,3 % v roku 2009 (tabuľka 4, graf 3).

Diskusia

Pneumokoky sú stredobodom celosvetového záujmu nielen ako významný pôvodca bakteriálnych infekcií u ľudí, ale v ostatných rokoch aj ako patogén s neobvykle rýchle sa šíriacou rezistenciou na antibiotiká, s významnými geografickými a regionálnymi rozdielmi. *Streptococcus pneumoniae* je častou príčinou infekcií hlavne u detí a u starších pacientov. Pneumokokové infekcie sú predovšetkým endogénneho pôvodu, a to hlavne u pacientov s lokálnou alebo systémovou poruchou imunity, chronickými infekciami dýchacích orgánov, po opakovanej antibiotickej liečbe a opakovanej hospitalizácii. Pneumokoky zapríčiňujú infekcie na predisponovanom teréne, často im predchádza vírusové ochorenie dýchacích orgánov.

Rezistencia kmeňov *S. pneumoniae* má dynamický charakter. Aj keď v niektorých štátoch stúpa rezistencia na penicilín, vo väčšine krajín je rezistencia stabilizovaná na rovnakej úrovni, prípadne je zaznamenaný jej mierny pokles. Na druhej strane stúpa rezistencia pneumokokov na makrolidy. Bol potvrdený vzostup rezistencie kmeňov *S. pneumoniae* na makrolidy v Španielsku a Francúzsku, graf 4 dokumentuje podobnú situáciu v Slovenskej republike (7).

V Slovenskej republike je výskyt kmeňov pneumokokov rezistentných na penicilín a ďalšie antibiotiká vo fyziologicky sterilných tekutinách popisovaný od roku 1983 (11). V súčasnosti je rezistencia pneumokokov na penicilín v Slovenskej republike popísaná pri otitídach, z izolovaných kmeňov pneumokokov bolo v ostatnej štúdii 38,1 % necitlivých kmeňov na penicilín, 40,9 % kmeňov vykazovalo rezistenciu na makrolidové antibiotiká. Vyššia rezistencia je popísaná aj pri kmeňoch izolovaných z fyziologicky sterilných tekutín. Sledovaný je výskyt sérotypov pneumokokov pri otitídach a invazívnych infekciách s dominanciou sérotypov 14, 19A a 6A v detskom veku, zatiaľ čo vo vekovej skupine nad 65 rokov bolo potvrdené rozsiahlejšie spektrum sérotypov. Vyššia prevalencia na

Tabuľka 2. Rezistencia *S. pneumoniae* na vybrané antibiotiká v rokoch 1999, 2006 a 2009.

	1999 n = 72	2006 n = 61	2009 n = 75
PEN – S	64,1	49,2	62,0
PEN – I	14,6	37,7	28,2
PEN – R	21,3	13,1	9,9
AMX – R	25,0	11,0	7,0
MAK – R	64,1	47,5	40,9
Vysvetlivky: AMX – amoxicilín MAK – makrolidy PEN – penicilín			

Tabuľka 3. Zastúpenie sérotypov nachádzajúcich sa v konjugovaných pneumokokových vakcínach (%) pri kmeňoch pneumokokov zapríčiňujúcich AOM v rokoch 1999, 2006 a 2009

Sérotyp	1999 (n 72)	2006 (n 61)	2009 (n 75)
4	0	4,9 %	2,7 %
6B	0	4,9 %	0
9V	2,8 %	8,2 %	0
14	0	24,6 %	13,3 %
18C	0	13,1 %	4,0 %
19F	15,9 %	3,3 %	22,7 %
23F	0	29,5 %	28,0 %
1	0	0	0
5	0	0	0
7F	0	0	0
3	25,0 %	4,9 %	8,0 %
6A	4,2 %	0	0
19A	18,1 %	0	8,0 %

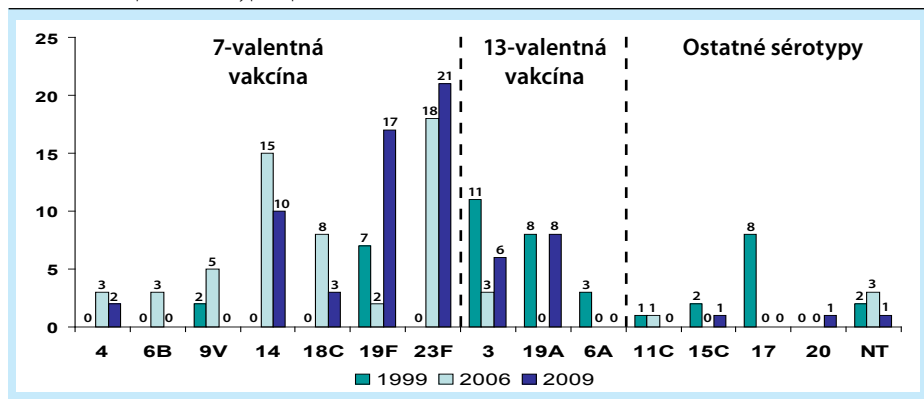
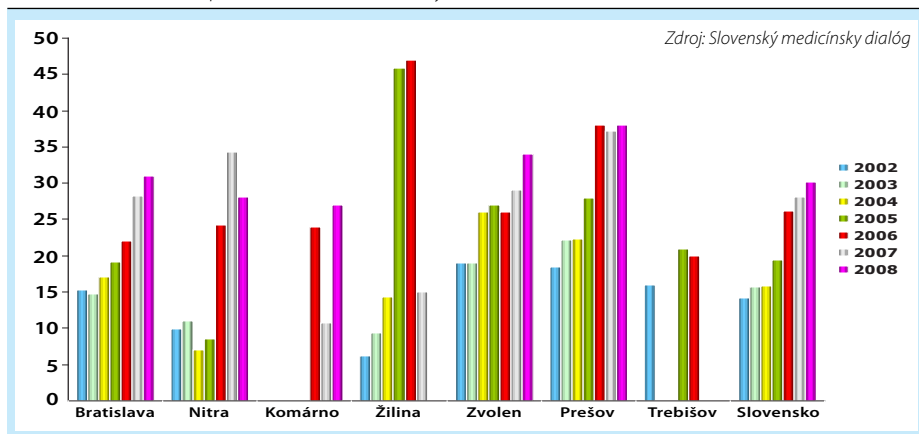
Tabuľka 4. Sérotypové pokrytie (%) konjugovaných pneumokokových vakcín pri AOM v rokoch 1999, 2006 a 2009

	1999 (n 72)	2006 (n 61)	2009 (n 75)
Zastúpenie v PCV7	65,8 %	88,5 %	70,7 %
Zastúpenie v PCV10	65,8 %	88,5 %	70,7 %
Zastúpenie v PCV13	80,6 %	93,4 %	89,3 %

penicilín rezistentných pneumokokov v Slovenskej republike je daná do súvislosti aj s rozšírením na penicilín rezistentného klonu sérotypu 14. Je známe, že rezistencia pneumokokov je naviazaná na niektoré sérotypy, príkladom je vzťah multirezistencie a sérotypu 14. Historicky prvý rezistentný kmeň sérotypu 14 z punktu hrudníka a z krvi bol izolovaný v roku 1983 práve na Slovensku, v Martine u dieťaťa s empyémom hrudníka (11). Aj v súčasnosti je v Slovenskej republike sérotyp 14 jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich sérotypov vo fyziologicky sterilných tekutinách a v stredoušných tekutinách, je príčinou zvýšenej rezistencie pneumokokov na antibiotiká pri závažných ochoreniach predovšetkým v detskom veku. Zastúpenie sérotypov izolovaných pneumokokov pri AOM v Slovenskej republike potvrdzuje vzťah šírenia určitých klonov s výskytom rezistencie na

antibiotiká. Všetky kmene s vysokou rezistenciou na penicilín patrili do sérologickej skupiny 14.

Výsledky štúdie mikrobiologickej a klinickej analýzy akútneho zápalu stredného ucha potvrdili dominantné postavenie pneumokokov pri akútnom zápale stredného ucha u detí a vyššiu rezistenciu izolovaných pneumokokov na penicilín a makrolidy. S prihliadnutím na skutočnosť, že v rokoch 1999, 2006 a 2009 bolo 21,3 %, resp. 13,1 %, resp. 9,9 % pneumokokov rezistentných s MIC penicilínu viac ako 2 mg/l, čo v klinickej praxi znamená, že pravdepodobne nie je účinný ani vysoko dávkovaný amoxicilín, nastáva problém s výberom účinnej iniciálnej antibiotickej liečby najmä v pediatrickej ambulantnej praxi (5, 9). Na makrolidy bolo rezistentných 64,1 %, 47,5 %, resp. 40,9 % pneumokokov, čo ďalej komplikuje účinnú terapiu pacientov s alergiou na

Graf 3. Zastúpenie sérotypov pri AOM v rokoch 1999, 2006 a 2009**Graf 4.** Rezistencia *S. pneumoniae* na makrolidy (%) v rokoch 2002 – 2008

betalaktámové antibiotiká uvedenou v zdravotnej dokumentácii dieťaťa.

Pneumokokové infekcie, ktoré vyvolali citlivé kmene, majú byť liečené penicilínovými antibiotikami (5, 9). Farmakodynamické a farmakokinetické štúdie preferujú pre terapiu pneumokokovej infekcie aminopenicilíny, ktoré pri vysokom dávkovaní inhibujú pneumokoky so zníženou citlivosťou na penicilín. Pacienti s alergiou na penicilíny alebo cefalosporíny pri nekomplikovanom, ľahšom priebehu pneumokokovej infekcie môžu byť liečení makrolidovým antibiotikom, pri život ohrozujúcom priebehu infekcie vankomycínom. Hlavné preskripcia amoxicilínu v dostatočne vysokých dávkach (75 – 90 mg/kg/deň) v ambulantnej praxi pri diagnóze otitis media acuta je principiálnym faktorom nielen účinnej liečby AOM, ale aj možnosťou ako znížiť počet komplikácií ako sú meningitída a sepsa.

Cesty k riešeniu závažného problému pneumokokových ochorení nie sú jednoduché, tými hlavnými je zmena súčasných preskripčných návykov s následným znížením spotreby (prudent use) antibiotík so súčasnou prevenciou, ktorá sa bude opierať o efektívne využívanie dostupných vakcín (4, 12).

Záver

Sledovanie zastúpenia sérotypov kmeňov pneumokokov rezistentných na penicilín a re-

zistentných na makrolidy sú zhodné, väčšinou sú to kmene s duálnou rezistenciou na penicilín a makrolidy. Sú sledované zmeny sérotypov v čase, sérotyp 14 s MIC penicilínu > 2 mg/l bol pri AOM nahradený menej rezistentnými sérotypmi 23F a 19F. Zmena sérotypov penicilín necitlivých pneumokokov s MIC penicilínu > 2 mg/l sa uskutočnila ešte pred zahájením plošnej vakcinácie, je nutné ďalej sledovať zmeny zastúpenia sérotypov po zavedení vakcinácie pneumokokovou konjugovanou vakcínou (10). Vzhľadom na možné posuny v zastúpení sérotypov pneumokokov je dôležité sledovať efekt vakcinácie na výskyt závažných pneumokokových infekcií.

Je potrebné ovplyvniť kvantitu a kvalitu antibiotík predpisovaných predovšetkým v ambulantnej praxi, obmedziť zbytočnú spotrebu antibiotík, preferovať lieky voľby (penicilín G, amoxicilín) v príslušných dávkach a intervaloch.

Je zrejme, že problematika pneumokokových infekcií v Slovenskej republike ostáva naďalej závažným problémom, ktorý vyžaduje maximálne úsilie pri jej riešení. Je potrebné vyzdvihnúť skutočnosť, že sa podarilo v niekoľkých štúdiách v Slovenskej republike zorganizovať pomerne širokú interdisciplinárnu spoluprácu, príkladom je aj štúdia sledovania AOM v detskom veku.

V štúdiách hodnotené zastúpenie sérotypov v súčasnosti dostupných konjugovaných vak-

cínach podporuje rozhodnutie o využití týchto vakcín v plošnej imunizácii detí do 2 rokov veku.

V štúdiách spolupracovali:

Peter Babnic, Iveta Fandáková, Janka Jakubíková, Renáta Karnisová, Romana Končeková, Jana Krokošová, Lýdia Kuviková, Suzana Litavská, Elena Nováková, Peter Ťavoda, Ildikó Preščáková, Anna Purgelová, Eva Siakelová, Eva Sinajová, Zuzana Somorová, Nataša Šályová, Eva Šabatová, Jana Teslíková, Zuzana Szovenyiová.

Literatúra

1. American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113(5): 1451–65.
2. Corbeel L. Pneumococcal meningitis and otitis media. Eur J Pediatr 2006; 165: 283–284.
3. Dluholucký S, Frčová B, Kráľinská I, Purgelová A. Charakteristiky akútnej otitis media vyžadujúcej hospitalizáciu u malých detí. Pediatr. prax 2008; 1: 40–43.
4. Felix F, Gomes GA, Cabral GA, Cordeiro JR, Tomita S. The role of new vaccines in the prevention of otitis media. Braz. J. Otorhinolaryngol 2008; 74(4): 613–616.
5. Hoza J, Jindrák V, Marešová V, Nyč O, Sechser T, Suchopár J, Švihovec J, Urbášková P. Konsenzus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika. Praktický Lékař 2002; 82: 247–306.
6. Hupková H, Urbančíková I, Bazárová K, et al. Two cases of severe invasive infections in children caused by serotype 14 Streptococcus pneumoniae. Folia Microbiol 2009; 54(6): 563–565.
7. Hupková H, Gežo M, Hroncová D, et al. Slovenský medicínsky dialóg. Občianske združenie Zdravé mesto 2010. ISBN 978-80-224-1139-4.
8. Jakubíková J, Hupková H, Trupl J, et al. Incidencia Streptococcus pneumoniae v etiológii akútnych zápalov stredného ucha u detí na Slovensku. Pediatr 2008; 2: 115–118.
9. Kolektív autorov. Zásady racionálnej antibiotickej liečby respiračných infekcií. IV. prepracované vydanie. Bratislava: Mediforum 2006.
10. Linares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a 30-year period. Clinical Microbiology and Infection 2010; 16: 402–410.
11. Moravčík P, Čechová A, et al. Izolácia multirezistentných pneumokokov z klinického materiálu. Bratisl Lek Listy 1983; 2: 176–183.
12. Pavlovčinová G, Jakubíková J, Hromadková P, et al. Severe acute otitis media in children. Bratisl Lek Listy 2008; 109(5): 204–209.
13. Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-See prescription for the treatment of acute otitis media. JAMA 2006; 296: 1235–1241.
14. Reichler M, Rakovsky J, Sobotova A, et al. Multiple antimicrobial resistance of pneumococci in children with otitis media, bacteremia and meningitis in Slovakia. J Infect Dis 1995; 171: 1491–1496.
15. Varon E, Mainardi JL, Guttmann L. Streptococcus pneumoniae: still a major pathogen. Clinical Microbiology and Infection 2010; 16: 401.
16. Dostupné na www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICcephalosporins_v2.htm.

doc. MUDr. Helena Hupková, PhD.
Mikrobiologický ústav LF a UNB,
Lekárska fakulta UK
Sasinkova 4, 821 08 Bratislava
helena.hupkova@fmed.uniba.sk

