

---

# OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

Glivne okužbe in okužbe dihal

Združenje za infektologijo  
Slovensko združenje za intenzivno medicino

Ljubljana, februar 2014

---

---

**Naslov** Okužbe pri kritično bolnih

**Podnaslov** Glivne okužbe in okužbe dihal

**Organizatorji srečanja  
in založniki zbornika** Združenje za infektologijo  
Slovensko združenje za intenzivno medicino

**Urednika** doc. dr. Matjaž Jereb, dr. med.  
prim. asist. dr. Igor Muzlovič, dr. med.

**Recenzenta** prof. dr. Janez Tomažič, dr. med.  
doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

**Lektor** dr. Luka Vidmar

**Tehnična podpora** Simona Rojs, dipl. ekon.

**Fotografija na naslovnici** Nejc Pernek za Paideia d.o.o.

**Tisk** Tiskarna Povše

**Založnik** Združenje za infektologijo

**Naklada** 150 izvodov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.99-083.98(082)  
616.2-022.1-083.98(082)

OKUŽBE pri kritično bolnih : glivne okužbe in okužbe dihal / [urednik Matjaž Jereb, Igor Muzlovič]. - Ljubljana :  
Združenje za infektologijo, 2014

ISBN 978-961-6456-95-1  
1. Jereb, Matjaž, 1961-  
271781120

---

---

*Srečanje je omogočil:*





---

## KAZALO

Predgovor.....	7
Mateja Logar..... <i>Zdravljenje glivnih okužb sečil v luči spremenjenih epidemioloških okoliščin</i>	9
Milica Lukić, Nina Kmet Lunaček..... <i>Znotrajtrebušna kandidoza: dejavniki tveganja, diagnostični kriteriji in zdravljenje</i>	16
Matjaž Jereb..... <i>Glivne okužbe dihal na oddelkih za intenzivno zdravljenje</i>	22
Tadeja Matos..... <i>Novosti na področju diagnostike glivnih okužb</i>	32
Igor Muzlovič..... <i>Prednosti in slabosti neprekinjene infuzije antibiotika pri bolnikih s hudimi okužbami</i>	38
Tomaž Jurca..... <i>Trajanje protimikrobnega zdravljenja pljučnice: Vemo ali samo mislimo, da vemo?</i>	45
Primož Karner..... <i>Dejavniki tveganja za težji potek doma pridobljene pljučnice</i>	51
Bojana Beović..... <i>Nadzor nad predpisovanjem protimikrobnih zdravil na oddelkih za intenzivno zdravljenje</i>	56
Tatjana Lejko Zupanc..... <i>Okužbe z večkratno odpornimi bakterijami na oddelkih za intenzivno zdravljenje</i>	62
Katja Seme..... <i>Mikrobiološka diagnostika pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem</i>	71
Janez Tomažič..... <i>Pljučnica pneumocystis jirovecii na oddelkih za intenzivno zdravljenje</i>	76



---

## PREDGOVOR

Okužbe pri kritično bolnih so področje, ki povezuje zdravnike različnih specializacij ter zahteva široko strokovno znanje, medsebojno sodelovanje in običajno tudi hitro ukrepanje. 1. Mednarodno izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih je zato namenjeno vsem tistim, ki se pri svojem delu najpogosteje srečujemo s tovrstnimi bolniki. Okužbe so že sicer pogost vzrok obolevnosti in smrtnosti, pri kritično bolnih na oddelkih za intenzivno zdravljenje pa se incidenca samo še stopnjuje in odraža številne dejavnike tveganja, povezane z bolnikom, njegovo osnovno boleznijo ali načinom zdravljenja. Pogostejše okužbe v skupini kritično bolnih so lahko odraz starosti bolnikov, njihovih pridruženih kroničnih bolezni, invazivnosti kirurških posegov in posegov, ki so jim bolniki izpostavljeni, prav tako pa so okužbe posledica vse pogostejše uporabe različnih imunosupresivnih zdravil. Vse več bolnikov s kroničnimi internističnimi boleznimi, rakom, po presaditvi čvrstih organov in presaditvi krvotvornih matičnih celic zdravimo z glukokortikoidi, citostatiki ali biološkimi zdravili, ki pomembno vplivajo na obrambo posameznika in povečujejo tveganje za razvoj okužbe.

Prvo izobraževanje s področja okužb pri kritično bolnih je namenjeno obravnavi glivnih okužb ter okužb dihal. Glavno vodilo pri načrtovanju programa je bilo izpostaviti nekatere klinične dileme, s katerimi se srečujemo zdravniki pri obravnavi najtežjih bolnikov. K sodelovanju smo pritegnili domače strokovnjake in vabljeni predavatelji iz tujine, ki bodo predstavili pomembne epidemiološke okoliščine, diagnostiko, zdravljenje in najpomembnejše klinične oblike invazivnih glivnih okužb. Poudarili bomo pomen hitrega ukrepanja pri kritično bolnih kakor tudi vse škodljive učinke nepotrebne in pogosto z neustreznimi diagnostičnimi merili podprtega protiglivnega zdravljenja. V sklopu okužb dihal bomo predstavili pomembnejše dejavnike tveganja za težji potek bolezni, poudarili okužbe dihal pri bolnikih na mehanskem predihavanju z diagnostiko in se dotaknili vprašanja, kdaj, predvsem pa koliko časa z antibiotikom zdraviti bolnike s pljučnico. Obravnavali bomo še okužbe z večkratno odpornimi bakterijami na oddelkih za intenzivno zdravljenje, prednosti neprekinjenega odmerjanja nekaterih antibiotikov v primerjavi z intervalnim odmerjenjem in pomen nadzora nad predpisovanjem protimikrobnih zdravil tudi pri kritično bolnih. Oddelki za intenzivno zdravljenje so namreč žarišča velike porabe širokospektralnih antibiotikov, ki strokovno ni vedno utemeljena.

Klinična naravnost prispevkov naj pripomore k boljši obravnavi, hitrejši diagnostiki in pravilnemu zdravljenju življenjsko ogroženih bolnikov. Verjamemo, da bo naše izobraževanje preraslo v vsakoletni dogodek, ki bo združeval strokovnjake s področja obravnave okužb pri kritično bolnih, širil uporabno medicinsko znanje in morda razrešil nekatere nejasnosti, s katerimi se zdravniki srečujemo pri svojem delu.

Organizatorji 1. Mednarodnega izobraževanja s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih se zahvaljujemo piscem prispevkov, predavateljem, recenzentoma in lektorju. Prav posebna zahvala pa gre edinemu pokrovitelju dogodka – podjetju MSD, ki je s finančno podporo omogočilo izvedbo dogodka in tisk zbornika.

Doc. dr. Matjaž Jereb, dr. med.  
Prim. dr. Igor Muzlovič, dr. med.





---

# ZDRAVLJENJE GLIVNIH OKUŽB SEČIL V LUČI SPREMENJENIH EPIDEMIOLOŠKIH OKOLIŠČIN

## TREATMENT OF FUNGAL URINARY TRACT INFECTIONS IN THE LIGHT OF CHANGING EPIDEMIOLOGICAL SETTINGS

*doc. dr. Mateja Logar, dr. med.*

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana; elektronski naslov: mateja.logar@kclj.si*

### IZVLEČEK

Glivne okužbe sečil večinoma prizadenejo sečni mehur in ledvice. Glive iz rodu *Candida* so najpogostejši povzročitelj. Okužbe sečil, ki jih povzročajo kandidate, postajajo vedno pogostejši povzročitelj okužbe predvsem v bolnišnicah. Zdravniki smo pogosto postavljeni pred dilemo, ali gre za okužbo ali samo za kolonizacijo, in, ali je zdravljenje kandidurije potrebno ali ne. V zadnjih letih je prišlo do spremembe v vrsti kandid, ki povzročajo okužbe. Vrste *ne-albicans Candida* postajajo vedno pogostejše. Vse invazivne glive (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Mucoraceae* spp., *Blastomyces* spp.) lahko prizadenejo ledvice v sklopu sistemske ali diseminirane glivne okužbe. Njihova osamitev iz klinične kužnine praviloma kaže na okužbo.

Kljub spremembam v epidemiologiji ostaja flukonazol najpomembnejše zdravilo za zdravljenje večine okužb sečil. Dodatne terapevtske možnosti pri določenih okužbah sečil vključujejo uporabo amfotericina B, flucitozina, vorikonazola in chinokandinov.

**Ključne besede:** okužbe sečil, kandidurije, *Candida* spp., flukonazol

### ABSTRACT

Fungal infections of the urinary tract primarily affect the bladder and kidneys. Species of *Candida* are the most common cause. Urinary tract infection as a result of *Candida* spp. is becoming increasingly common in hospitalized setting. Clinicians face dilemma in differentiating colonization from true infection and whether to treat candiduria or not. In recent years there is a shift in the spectre of *Candida* spp. causing infections. Non-albicans *Candida* spp. are becoming more prevalent. All invasive fungi (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Mucoraceae* spp., *Blastomyces* spp.) may infect the kidneys as part of systemic or disseminated mycotic infection. Their presence alone indicates infection.

Despite the changes in epidemiology fluconazole remains the first line agent for the treatment of the majority of fungal urinary tract infections. Alternative therapeutical options

include amphotericin B, flucytosine, voriconazole and echinocandines in certain clinical settings.

**Key words:** urinary tract infections, candiduria, *Candida* spp., flukonazole

## UVOD IN EPIDEMIOLOGIJA

Prisotnost gliv v seču je pogosta najdba predvsem pri hospitaliziranih bolnikih. Večinoma gre za kolonizacijo, ki je ni treba dodatno zdraviti. Invazivne glivne okužbe (IGO) sečil so redke, vendar pomenijo velik terapevtski izziv. Večino okužb sečnega mehurja in ledvic povzročajo glive iz rodu *Candida*. Med njimi najdemo tako *Candida albicans* kot ne-*albicans* predstavnike *Candida* spp. Ostale glive prizadenejo sečila v sklopu diseminirane glivne okužbe; sem spadajo *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Mucoraceae* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces* spp., *Coccidioides immitis* in številne druge.<sup>1, 2</sup>

V zadnjih letih opažamo spremembo v pogostosti posameznih vrst *Candida* spp. V preteklosti so v kliničnih kužninah najpogosteje dokazali *C. albicans*, ki je predstavljala več kot dve tretjini izolatov med kandidami. Sedaj pa v nekaterih okoljih vrste ne-*albicans* *Candida* (predvsem *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* in *Candida parapsilosis* sestavljajo več kot 50 % vseh izolatov kandid. Na vrsto kandidate vplivajo starost bolnika, zemljepisni položaj in predhodno uporabljeni antibiotiki. Tako je *C. parapsilosis* pogostejša na južni polobli in v južni Evropi. Pogostost *C. glabrata* se povečuje z bolnikovo starostjo. Ne-*albicans* *Candida* pomenijo velik terapevtski izziv za zdravljenje, saj so povezane z intrinzično odpornostjo (*C. krusei*), z zmanjšano občutljivostjo za azole (*C. glabrata*) in z zmanjšano občutljivostjo na ehinokandine (*C. parapsilosis*).<sup>3</sup>

Kandidurija je zelo pogosta med hospitaliziranimi bolniki. V nekaterih ameriških raziskavah so jo zaznali pri kar 40 %, vendar ni natančnejših podatkov, kako pogosto je šlo samo za kolonizacijo in kako pogosto za simptomatsko okužbo.<sup>4</sup> V evropski prevalentni raziskavi so glive sestavljale med 18,1 % in 19,5 % vseh povzročiteljev okužb sečil.<sup>5</sup>

## DEJAVNIKI TVEGANJA IN KLINIČNA SLIKA

Večina pacientov s kandidurijo ima prisotne dejavnike tveganja. Najpogosteje imajo vstavljene stalne urinske katetre (SUK) ali druge drenažne sisteme v sečilih, so predhodno prejeli antibiotike, imajo sladkorno bolezen, nepravilnosti v področju sečil ali rakave bolezni, so po presaditvi ledvice, so ženskega spola, so imeli predhodne posege v področju sečil ali imajo zastoj seča v mehurju.<sup>6</sup> Samo pri 11 % niso našli nobenega nevarnostnega dejavnika.<sup>7</sup> Večina pacientov s kandidurijo nima nobenih težav; glive v seču so slučajna najdba in pomenijo samo kolonizacijo. Vendar je težko razlikovati med kolonizacijo in glivnim vnetjem sečnega mehurja. Bolniki, ki imajo okužbo, lahko navajajo dizurične težave, bolečine suprapubično in pogosto mokrenje, vendar so lahko nekateri tudi brez značilnih težav, sploh če imajo vstavljene trajne urinske katetre. Pri teh bolnikih je pogosta piurija, ki je ne moremo uporabljati kot merilo za razločevanje med okužbo in kolonizacijo. Nasprotno kot pri bakterijskih povzročiteljih nam pri glivnih povzročiteljih število kolonij prav tako ne pomaga pri razlikovanju med okužbo in kolonizacijo.<sup>4, 7</sup>

Kandidurijo najdemo tako med ambulantnimi brezsimptomnimi pacienti kot med kritično bolnimi. Za lažje odločanje lahko uporabljamo shemo, s pomočjo katere se odločamo, kako ukrepati. Paciente s kandidurijo lahko razdelimo v pet skupin:

1. predhodno zdravi pacienti z brezsimptomno kandidurijo,
2. ambulantni pacienti z dejavniki tveganja in z brezsimptomno kandidurijo,
3. hospitalizirani pacienti z dejavniki tveganja in z brezsimptomno kandidurijo,

4. bolniki s kandidurijo in simptomi in znaki, značilnimi za okužbo sečil ter
5. klinično nestabilni bolniki s kandidurijo.

**Ad 1.** Pri pacientih brez dejavnikov tveganja in s kandidurijo najprej ponovimo urinkulturo. Pri večini se izkaže, da je šlo za kontaminacijo in da dodatno ukrepanje ni potrebno. Če je tudi druga urinkultura pozitivna, pacienta natančno pregledamo in iščemo morebitne dejavnike tveganja. Če ne najdemo nobenih dejavnikov tveganja, svetujemo samo opazovanje, saj kandidurija izzveni v nekaj tednih od mesecih brez zdravljenja.<sup>6, 8</sup>

**Ad 2.** Obravnava ambulantnih brezsimptomnih pacientov s pridruženimi dejavniki tveganja je bolj zahtevna, saj gre lahko za razsejano (diseminirano) glivno okužbo, kjer je potrebno takojšnje zdravljenje, ali pa so prisotne neprepoznane nepravilnosti v področju sečil, kjer je potrebno ustrezno kirurško zdravljenje. Pri pacientih, ki imajo slabo urejeno sladkorno bolezen in brezsimptomno kandidurijo, zdravljenje praviloma ni potrebno. Treba pa je urediti vodenje sladkorne bolezni, saj bo po tem izginila tudi kandidurija. Podobno velja za paciente, ki prejemajo antibiotike s širokim spektrom delovanja: tudi pri njih se stanje normalizira, ko nehajo jemati antibiotike.<sup>6</sup> Zdravljenje brezsimptomne kandidurije pri pacientih s pridruženimi dejavniki tveganja se ni izkazalo za koristno, saj se je pri večini že po enem tednu od konca zdravljenja spet pojavila kandidurija.<sup>9</sup>

**Ad 3.** Vse več je hospitaliziranih pacientov, ki ima številne pridružene bolezni, zato je vedno več tudi takšnih, ki imajo enega ali več dejavnikov tveganja za kandidurijo. Številni se ne zavedajo ali ne morejo povedati, da imajo specifične simptome in znake v področju sečil. To velja predvsem za paciente s SUK in tiste, ki so hospitalizirani v oddelkih intenzivnega zdravljenja (OIZ). Predvsem pri teh bolnikih moramo vedno razmišljati o možnosti diseminirane glivne okužbe.<sup>6</sup> 46–80 % bolnikov s kandidemijo ima tudi kandidurijo, vendar na srečo ne velja tudi obratno, saj večina bolnikov s kandidurijo nima kandidemije.<sup>6, 10</sup> Pri večini bolnikov v OIZ, ki imajo vstavljen SUK zaradi beleženja izločanja seča, večinoma zadošča že, da zamenjamo ali odstranimo SUK, če ta ni več potreben. V teh primerih kandidurija izgine pri 20 do 40 % bolnikov. Ko je mogoče, ukinemo tudi antibiotike in zdravimo pridružene dejavnike tveganja za nastanek kandidurije. Če kljub tem ukrepom kandidurija še vedno vztraja, moramo pomisliti na bolj invazivno okužbo in opraviti usmerjene slikovne preiskave sečil. Najdemo lahko ledvični absces, glivne kroglice ali urološke nepravilnosti, za katere so potrebni invazivni posegi, da dosežemo optimalne rezultate zdravljenja.<sup>6, 9</sup> Protiglivno zdravljenje kandidurije pri hospitaliziranih bolnikih naj bo omejeno na tiste bolnike, pri katerih imamo dokaze za okužbo ledvic, zbiralnega sistema sečil ali za diseminirano glivno okužbo. Zaradi slabih diagnostičnih možnosti uporabimo izkustveno protiglivno zdravljenje pogosto tudi takrat, ko v resnici ni potrebno in ko bi zadoščala že odprava ali zdravljenje dejavnikov tveganja.

#### **Ad 4.** Vnetje sečnega mehurja

Bolniki najpogosteje navajajo pogosto mokrenje, bolečine pri mokrenju in v predelu sečnega mehurja, sistemskih simptomov in znakov okužbe pa praviloma ni. Pri starostnikih se lahko pojavi na novo nastala inkontinenca ali zmedenost. Pri vseh je smiselno zdravljenje s protiglivnimi zdravili.

### **Pielonefritis**

Pielonefritis je večinoma odraz diseminirane glivne okužbe; le redko je posledica ascenden-tnega širjenja okužbe iz sečnega mehurja, predvsem kadar je prisotna zapora v sečilih, pridružena bakteriurija ali izrazita oslabelost imunskega sistema. Bolezen se lahko kaže z mrzlico, visoko vročino, ledvenimi bolečinami, bruhanjem ali celo z znaki septičnega šoka. Potrebno je takojšnje protiglivno zdravljenje.<sup>6</sup>

### **Prostatitis**

Glivni prostatitis je zelo redek; večino primerov povzročajo glive iz rodu *Candida*. Klinična slika je podobna kot pri bakterijskih povzročiteljih, diagnozo potrdimo z biopsijo prostate in dokazom povzročitelja. Priporočila za zdravljenje temeljijo na posameznih primerih. Vendar ocenjujejo, da je za dokončno ozdravitev potrebna kombinacija protiglivnih zdravil in kirurškega zdravljenja.<sup>6, 11</sup>

### **Epididimoorhitis**

Tudi epididimoorhitis le redko povzročajo glive, zato so tudi tukaj podatki o zdravljenju vezani na posamezne opisane primere. Večinoma se avtorji strinjajo, da je potrebna kombinacija kirurškega zdravljenja in protiglivnih zdravil.<sup>6, 12</sup>

### **Bezoar in micetom v sečilih**

Glivni skupki se lahko ustvarijo kjer koli v votlem sistemu sečil. Od lokalizacije je odvisna tako simptomatika kot tudi zdravljenje. Skoraj vedno so potrebni invazivni posegi ali celo operacija, da odstranimo zaporo in večino glivnih sprememb, temu pa nato po potrebi sledi še protiglavno zdravljenje.<sup>6, 13</sup>

**Ad 5.** Pri kritično bolnih bolnikih moramo kandidurijo vedno obravnavati, kot da je posledica diseminirane glivne okužbe. Čim prej moramo opraviti pregled očesnega ozadja in pregledati kožo, kjer iščemo dodatne znake diseminirane glivne okužbe. Odvzamemo kri za preiskavo na glive iz osrednjih žilnih katetrov. Če gre za klinično nestabilnega bolnika, moramo vse osrednje žilne katetre tudi odstraniti oziroma zamenjati. Na srečo pri večini bolnikov ne gre za diseminirano glivno okužbo, ampak je kandidurija le posledica kolonizacije zaradi prisotnosti različnih dejavnikov tveganja.<sup>6, 14</sup>

## **ZDRAVLJENJE**

### **Vnetje sečnega mehurja**

Če ocenimo, da smo odpravili ali – kolikor je bilo mogoče – omejili dejavnike tveganja, pa ima pacient še vedno simptomatsko kandidurijo, se odločimo za zdravljenje. Najprimernejše zdravilo je flukonazol. Flukonazol odmerjamo 200–400 mg dnevno per os; praviloma zadošča dvotedensko zdravljenje. Kadar so povzročitelji okužbe *C. glabrata* ali *C. krusei*, lahko pri nekaterih pacientih vseeno uporabimo flukonazol. Flukonazol se izloča s sečem v aktivni obliki in dosega v seču bistveno večjo koncentracijo, kot je v serumu.<sup>6</sup> Zato lahko z njim zdravimo ne le občutljive kandidate (minimalna inhibitorna koncentracija – MIK  $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ ), ampak tudi organizme, ki so sicer občutljivi, vendar je občutljivost odvisna od odmerka (MIK 16–32  $\mu\text{g/mL}$ ), včasih pa tudi proti flukonazolu odporne seve (MIK  $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ ), saj je koncentracija flukonazola v seču tudi več kot 100  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>15</sup>

Ostali azoli, ki jih sicer s pridom uporabljamo za zdravljenje okužb s kandidami, odpornimi proti flukonazolu, žal ne pridejo v poštev za zdravljenje okužb sečnega mehurja, ker se le minimalno izločajo s sečem (itrakonazol  $< 1\%$ ; vorikonazol  $< 5\%$ ; posakonazol  $< 1\%$ ) in tako ne dosegajo terapevtskih koncentracij v seču.<sup>6</sup>

Drugi dve možnosti za zdravljenje okužb sečnega mehurja, ki jih povzročajo kandidate, sta flucitozin (pri nas ni na voljo) in amfotericin B deoksiholat (AmfB). Večina kandidid je občutljivih za flucitozin (MIK  $< 1,25 \mu\text{g/mL}$ ), poleg tega je koncentracija flucitozina v seču praviloma

> 30 µg/mL. Zapomniti si moramo, da je skoraj 25 % sevov *C. albicans* odpornih proti flucitozinu, medtem ko so skoraj vsi sevi *C. glabrata* občutljivi. Klinično in mikrobiološko ozdravitev dosežemo pri približno 70 % pacientov. Natančno trajanje zdravljenja s flucitozinom ni določeno. Večinoma ga dajemo 7 do 10 dni zaradi mogočih stranskih učinkov in hitrega razvoja odpornosti, če zdravilo uporabljamo dalj časa. Priporočen odmerek je 25 mg/kg/6 ur; odmerek prilagajamo pri bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic.<sup>6, 16</sup> Najpogostejši stranski učinki so driska, izpuščaj, okvara jeter, zavora kostnega mozga. Zato svetujejo redno kontrolo hemograma in jetrnih encimov.<sup>17</sup> Uporabo AmfB za zdravljenje glivnih okužb sečnega mehurja omejujejo številni neželeni učinki. Večina kandidid je občutljivih za AmfB (MIK 0,25–3 µg/mL), izjema je *Candida lusitanae*, ki je praviloma odporna proti AmfB. Na živalskih modelih so dokazali, da ima AmfB zapoznel način izločanja in da ostane v sečnem mehurju njegova koncentracija nad MIC še več dni po enem samem odmerku.<sup>18</sup> Podobno se je potrdilo tudi pri ljudeh, zato menijo, da zadošča za zdravljenje glivnih okužb mehurja, ki jih ne moremo zdraviti s flukonazolom, AmfB v enkratnem odmerku 1 mg/kg intravensko (i. v.).<sup>19</sup> Uspešnost zdravljenja je okrog 70 %. Lipidne oblike AmfB niso primerne za zdravljenje okužb sečil, ker zaradi svoje kemične oblike ne dosegajo zadostne koncentracije v sečilih. AmfB lahko uporabljamo tudi za izpiranje mehurja. Ta možnost je priporočljiva predvsem za bolnike, ki potrebujejo SUK in imajo okužbo sečnega mehurja, povzročeno s *C. krusei* ali s proti flukonazolu odpornimi sevi *C. glabrata*. Svetujejo 5–7-dnevno spiranje sečnega mehurja z raztopino AmfB v koncentraciji 50 µg/mL (50 mg AmfB v 1 L sterilne vode); učinkovitost je 90 %, vendar pogosto pride do ponovitev okužbe.<sup>6</sup>

### **Pielonefritis**

Tudi za zdravljenje pielonefritisa, ki ga povzročajo kandidate, ostaja najprimernejše zdravilo flukonazol. Zdravilo praviloma odmerjamo 400 mg dnevno per os, skupaj 14 dni. Vedeti moramo, da so odporni mikroorganizmi opredeljeni glede na serumske koncentracije zdravil, medtem ko so lahko koncentracije zdravila v tkivih in drugih telesnih tekočinah bistveno večje in presegajo vrednosti MIK za posamezne mikrobe. Na živalskih modelih so dokazali, da je koncentracija flukonazola v ledvičnem parenhimu trikrat večja od serumske koncentracije. To omogoča tudi zdravljenje večine okužb, ki jih povzroča *C. glabrata*; izjeme so zelo odporni sevi.<sup>6</sup> Posakonazol dobro učinkuje proti *C. albicans* in številnim ne-*albicans* vrstam *Candida* spp., vključno s *C. glabrata* in *C. krusei*. V živalskih modelih se je izkazal za učinkovitega pri zdravljenju hematogeno povzročene pielonefritisa, kar dopušča možnost njegove uporabe tudi pri ljudeh. Ne moremo pa ga uporabljati za zdravljenje okužb v votlem sistemu ledvic in sečnem mehurju, saj v seču njegova koncentracija ne doseže niti 10 % serumskih koncentracij.<sup>6, 20</sup> Vorikonazol odlično učinkuje tudi proti kandidam, ki so odporne proti flukonazolu. V živalskih modelih se je izkazal za bolj učinkovitega pri zdravljenju hematogenega glivnega pielonefritisa kot AmfB in flukonazol, vendar tudi njegovo uporabo omejuje majhna koncentracija v seču.<sup>6, 21</sup>

Ehinokandini (kaspofungin, anidulafungin in mikafungin) dosegajo velike koncentracije v ledvičnem parenhimu, medtem ko so koncentracije v seču bistveno manjše kot v serumu. V živalskih modelih so dokazali velik učinek pri odstranitvi kandidid iz ledvičnega parenhima. Obstajajo tudi posamezni opisi uspešnega zdravljenja bolnikov s pielonefritisom, povzročenim s kandido, pri katerih so bila druga zdravila neučinkovita.<sup>6, 22</sup>

Za bolnike, ki lahko zdravila zaužijejo, obstaja možnost zdravljenja s flucitozinom v enakem odmerku kot za zdravljenje okužb sečnega mehurja. Če je potrebno več kot 10-dnevno zdravljenje, ga uporabljamo skupaj z AmfB, da ne pride do razvoja odpornosti. V tem primeru moramo biti pozorni na zavoro kostnega mozga in zato redno kontrolirati krvno sliko.

Za hude oblike okužb sečil in sečnih poti pri kritično bolnih ostaja AmfB najpomembnejše zdravilo. Uporaba lipidnih oblik AmfB ni priporočljiva, ker te oblike ne dosegajo terapevtskega nivoja v ledvičnem parenhimu in seču, kar zmanjšuje klinično učinkovitost.<sup>6</sup>

Pri bolnikih s kandidurijo, ki so kritično bolni in pri katerih ni mogoče čakati na rezultate dodatnih preiskav, začnemo zdravljenje s flukonazolom v odmerku 800 mg i. v., v naslednjih dneh pa znižamo odmerek na 400 mg dnevno. Če je bolnik pred tem že prejemal azole, se odločimo za izkustveno zdravljenje z ehinokandini (kaspofungin, 70 mg i. v. prvi dan, nato 50 mg dnevno i. v.; anidulafungin, 200 mg i. v. prvi dan, nato 100 mg dnevno i. v., ali mika-fungin, 100 mg dnevno i. v.).<sup>15</sup> Vedeti pa moramo, da ehinokandini ne bodo odstranili kandid iz sečevodov, sečnega mehurja in sečnice, saj tam ne dosegajo zadostne koncentracije. Zaradi tega so mogoče ponovitve bolezni.<sup>6</sup>

### **Prostatitis, epididimoorhitis, bezoar in micetom**

Največ podatkov o zdravljenju glivnega prostatitisa je za AmfB; v zadnjem obdobju so se pojavila poročila o dobrem učinku flukonazola in itrakonazola, vendar večina avtorjev meni, da je za učinkovito zdravljenje potrebna kirurška drenaža abscesov.<sup>6, 23</sup> Tudi pri zdravljenju epididimoorhitisa ima kirurško zdravljenje vodilno vlogo. Med protiglivnimi zdravili so najpogosteje uporabili flukonazol in AmfB z ali brez dodatka flucitozina. Bezoraji in micetomi so najpogosteje posledica diseminirane glivne okužbe, zato je potrebno sistemsko zdravljenje. Občasno pride do uničenja glivnih skupkov že z uporabo protiglivnih zdravil, vendar je pogosteje potrebna kirurška intervencija. Najpogosteje so za zdravljenje uporabili flukonazol ali AmfB, po potrebi so dodali še flucitozin.

Za nobeno izmed omenjenih kliničnih oblik okužb, ki so jih povzročile kandidate, ni natančnih podatkov o trajanju zdravljenja.<sup>6</sup>

### **SKLEP**

Kljub temu, da je prišlo v zadnjih treh desetletjih do spremembe v naboru povzročiteljev glivnih okužb sečil, ostaja flukonazol najpomembnejše zdravilo za zdravljenje okužb spodnjih sečil, saj novejši azoli in ehinokandini v seču ne dosegajo dovolj velikih koncentracij. V primeru neuspešnega zdravljenja s flukonazolom ali v primeru okužbe z glivami, ki so odporne proti flukonazolu, uporabimo za zdravljenje okužb spodnjih sečil AmfB ali flucitozin (pri nas ni na voljo). Za zdravljenje okužb zgornjih sečil z glivami, ki so odporne proti flukonazolu, lahko uporabimo AmfB, vorikonazol ali enega izmed ehinokandinov, pri čemer moramo upoštevati, da te učinkovine z izjemo AmfB ne bodo delovale na glive v spodnjih sečilih.

### **LITERATURA**

1. Cox GM, Kauffman CA. *Candida infections of the bladder and kidneys*. Dosegljivo na: [http://www.uptodate.com/contents/candida-infections-of-the-bladder-and-kidneys?topicKey=ID%2F2415&elapsedTimeMs=3&source=search\\_result&searchTerm=fungal+urinary+tract+infection&selectedTitle=1-16&view=print&displayedView=full#](http://www.uptodate.com/contents/candida-infections-of-the-bladder-and-kidneys?topicKey=ID%2F2415&elapsedTimeMs=3&source=search_result&searchTerm=fungal+urinary+tract+infection&selectedTitle=1-16&view=print&displayedView=full#) (dostop 29. 12. 2013).
2. Merck. *Manual. Fungal urinary tract infections*. Dosegljivo na: [http://www.merckmanuals.com/professional/genitourinary\\_disorders/urinary\\_tract\\_infections\\_util/fungal\\_urinary\\_tract\\_infections.html](http://www.merckmanuals.com/professional/genitourinary_disorders/urinary_tract_infections_util/fungal_urinary_tract_infections.html) (dostop 29. 12. 2013).
3. Arendrup MC. *Epidemiology of invasive candidiasis*. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 445–52.
4. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. *Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States*. *National Nosocomial Infections Surveillance System*. *Crit Care Med* 1999; 27: 887.

5. Surveillance report. Surveillance of healthcare-associated infections in Europe 2007. Dosegljivo na: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215\\_SUR\\_HAI\\_2007.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_SUR_HAI_2007.pdf). (dostop 29. 12. 2013).
6. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infections--treatment. *Clin Infect Dis* 2011;52 Suppl 6: S457-66.
7. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 14-8.
8. Schonebeck J. Studies on Candida infection of the urinary tract and on the antimycotic drug 5-fluorocytosine. *Scand J Urol Nephrol* 1972; Suppl 11: 7-48.
9. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 19-24.
10. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jordá R, Carrasco N, Bobillo F; EPCAN Study Group. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1069-76.
11. Wise GJ, Shteynshyuger A. How to diagnose and treat fungal infections in chronic prostatitis. *Curr Urol Rep* 2006; 7: 320-8.
12. Jenkin GA, Choo M, Hosking P, Johnson PDR. Candidal epididymo-orchitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 942-5.
13. Chung BH, Chang SY, Kim SI, Choi HS. Successfully treated renal fungal ball with continuous irrigation of fluconazole. *J Urol* 2001; 166: 1835-6.
14. Nassoura Z, Ivatury RR, Simon RJ, Jabbour M, Stahl WM. Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole therapy. *J Trauma* 1993; 35: 290-5.
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.
16. Wise GJ, Wainstein S, Goldberg P, Kozinn PJ. Flucytosine in urinary Candida infections. *Urology* 1974; 3: 708-11.
17. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 171-9.
18. Craven PC, Ludden TM, Drutz DJ, Rogers W, Haeghele KA, Skrdlant HB. Excretion pathways of amphotericin B. *J Infect Dis* 1979; 140: 329-41.
19. Fisher JF, Woeltje K, Espinel-Ingroff A, Stanfield J, DiPiro JT. Efficacy of a single intravenous dose of amphotericin B for Candida urinary tract infections: further favorable experience. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1024-7.
20. Andes D, Marchillo K, Conklin R, Krishna G, Ezzet F, Cacciapuoti A, Loebenberg D. Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 137-42.
21. Ghannoum MA, Okogbule-Wonodi I, Bhat N, Sanati H. Antifungal activity of voriconazole UK-109,496, fluconazole, and amphotericin B against hematogenous Candida krusei infection in neutropenic guinea pig model. *J Chemother* 1999; 11: 34-9.
22. Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, Kartsonis NA. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin Infect Dis* 2007; 44: e46-9.
23. Wise GJ, Shteynshyuger A. How to diagnose and treat fungal infections in chronic prostatitis. *Curr Urol Rep* 2006; 7: 320-8.

---

# ZNOTRAJTREBUŠNA KANDIDOZA: DEJAVNIKI TVEGANJA, DIAGNOSTIČNI KRITERIJI IN ZDRAVLJENJE

## INTRAABDOMINAL CANDIDIASIS: RISK FACTORS, DIAGNOSTIC CRITERIA AND TREATMENT

---

asist. Milica Lukić, dr. med., asist. Nina Kmet Lunaček, dr. med.

---

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1525 Ljubljana; elektronska naslova: milica.lukic@kclj.si, nina.kmetlunacek@kclj.si

### IZVLEČEK

Znotrajtrebušna kandidoza je v kirurških oddelkih intenzivnega zdravljenja relativno pogosta bolezen z neznačilnim potekom in veliko smrtnostjo. Zgodnja diagnostika bolezni je nezanesljiva, zaradi česar je odločitev o uvedbi zgodnjega protiglivnega zdravljenja težavna. Trenutno so smernice za obravnavo bolnikov z znotrajtrebušno kandidozo zasnovane na mnenjih strokovnih skupin in kliničnih izkušnjah, kvalitetne prospektivne randomizirane raziskave pa pričakujemo v prihodnosti.

**Ključne besede:** znotrajtrebušna kandidoza, peritonitis, medoperativni vzorci, protiglivno zdravljenje

### ABSTRACT

Intraabdominal candidiasis is relatively frequent condition in surgical intensive care units. The decision on early antifungal treatment is difficult due to lack of highly specific and sensitive microbiologic tests early in the course of the disease. Current guidelines are therefore mostly based on the evidence from expert opinions and clinical experience while high quality prospective randomised studies are awaited.

**Key words:** intra-abdominal candidiasis, peritonitis, intra-abdominal specimens, antifungal treatment

### UVOD

Okužbe v trebuhu, ki jih povzročajo glive iz rodu *Candida*, spadajo med najtežje prepoznavne, življenjsko nevarne okužbe pri kritično bolnih. Najpogostejši obliki znotrajtrebušne kandidoze (ZK) sta *Candida* peritonitis in znotrajtrebušni absces, ki nastaneta po sekundarnih perforacijah votlih organov, popuščanju anastomoz po operativnih posegih ali pa ob akutnem nekrotizirajočem pankreatitisu. Druge oblike ZK so peritonitis pri bolnikih na peritonealni dializi, pankreatični absces, gangrenozni holecistitis in zapora skupnega žolčevoda z »glivno žogo«.



Predvsem v kirurških oddelkih intenzivnega zdravljenja (OIZ) je ZK razmeroma pogosta, saj ocenjujejo, da se kot zaplet pojavlja pri kar 30 do 40% epizod ponavljajočih se perforacij votlih organov in akutnega nekrotizirajočega pankreatitisa. Po nekaterih podatkih je smrtnost pri tovrstnih okužbah kar 52 do 63%.<sup>1-3</sup> Med razlogi za tako slab izid so prav gotovo številna nerazrešena vprašanja, ki se pojavljajo tako pri prepoznavanju kot pri zdravljenju ZK. Morda je prav zaradi teh nejasnosti ZK nekako izvzeta tako iz ameriških kot iz evropskih priporočil za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo kandida.<sup>4, 5</sup> Klinični potek bolezni je neznačilen, mikrobiološka diagnostika pa za zdaj, posebno v zgodnji fazi okužbe, ne ponuja zelo specifičnih in občutljivih preiskav, na podlagi katerih bi se lahko pravočasno in pravilno odločili za uvedbo protiglivnega zdravljenja. Zaradi pomanjkanja internacionalnih priporočil je Mednarodno združenje za kemoterapijo (*angl.* International Society of Chemotherapy – ISC) v sodelovanju z Italijanskim združenjem za intenzivno medicino (*angl.* Italian Society of Intensive Care – ISIC) nedavno objavilo priporočila multidisciplinarnega in multinacionalnega strokovnega kolegija za obravnavo ZK pri imunsko zdravih odraslih bolnikih, ki jih povzemamo tudi v našem prispevku.<sup>6</sup>

## **DEJAVNIKI TVEGANJA**

Dejavniki tveganja za nastanek ZK so v veliki meri podobni dejavnikom, ki prispevajo k nastanku drugih oblik invazivne kandidoze. Tako so tudi v primeru ZK za okužbo bolj dovzetni bolniki z boleznimi in stanji, kot so akutna odpoved ledvic, prisotnost osrednjega venskega katetra, popolna parenteralna prehrana, sprejem v enoto intenzivnega zdravljenja, huda sepsa ali septični šok, sladkorna bolezen, zdravljenje s hemodializo, imunska oslabelost ter dolgotrajno zdravljenje z antibiotiki širokega spektra. Poleg tega pa pri ZK opisujejo tudi specifične dejavnike tveganja, med katere spadajo ponavljajoče se operacije v trebuhu (vključno z laparoskopskimi posegi), perforacije votlih organov (ponavljajoča se perforacija ali taka, ki več kot 24 ur ni bila kirurško oskrbljena), puščanje gastrointestinalnih anastomoz ter multifokalna kolonizacija bolnika s kvasovkami.<sup>6, 7</sup> Avtorji soglašajo, da so dejavniki tveganja za okužbo z *ne-albicans* vrstami najverjetneje enaki kot pri *ne-albicans* kandidemiji, in sicer predhodna trebušna operacija ter izpostavljenost flukonazolu.<sup>8</sup>

**Klinična slika** ZK je neznačilna. ZK je na podlagi klinične slike nemogoče razlikovati od bakterijske etiologije. Ena najpogostejših kliničnih prezentacij je peritonitis, ki je pogosto povezan s peritonealno dializo. Bolniki imajo vročino, mrzlico in zmerne do hude bolečine v trebuhu. Lahko pride do komplikacije kot formacije znotrajtrebušnega abscesa. Druge klinične prezentacije ZK so trebušni abscesi, ki niso povezani s peritonitisom, gangrenozni holecistitis in obstrukcija žolčnih vodov z glivnimi skupki. Tudi ti bolniki imajo visoko vročino, mrzlico, bolečine v trebuhu, ki so lahko lokalizirane, mogoč je pojav zlatenice.<sup>1, 2</sup>

## **DIAGNOSTIKA ZNOTRAJTREBUŠNE KANDIDOZE**

Uspeh zdravljenja ZK je odvisen predvsem od zgodnjega prepoznavanja bolezni. Diagnostika ZK je težavna tako zaradi neznačilne klinične slike kot zaradi pomanjkanja standardiziranih diagnostičnih kriterijev.

Zlati standard za nedvoumen dokaz invazivne kandidoze je osamitev glive iz normalno sterilnih mest, kot so kri, peritonealna tekočina, možganska tekočina, vzorci odvzetega tkiva in različni punkti.<sup>9</sup> Za mikrobiološko diagnostiko ZK so primerni le medoperativno odvzeti vzorci, in sicer vsaj 1 ml tekočega materiala oziroma več kot 1 g tkiva. Rutinski medoperativni odvzeti vzorci se priporočajo le pri bolnikih z večjim tveganjem za zapletene okužbe v trebuhu,

medtem ko pri bolnikih z enostavnimi sekundarnimi peritonitisi, pri katerih po kirurški oskrbi pričakujemo popolno izboljšanje, ni potreben.<sup>6, 10</sup> Površinski brisi niso primerni vzorci, prav tako ne vsebina abdominalnega drena, razen če je bil ta vstavljen manj kot 24 ur pred odvzemu vzorca. Omenjene kužnine niso primerne, ker na podlagi morebitnih pozitivnih kultur ne moremo ločiti med okužbo in kolonizacijo.<sup>6</sup>

Po ustreznem odvzemu je treba opraviti mikroskopski pregled kužnine. Prisotnost hif in psevdohif v vzorcu iz sterilnega mesta načeloma zadostuje za dokaz okužbe s kandido. Glavna pomanjkljivost direktnega mikroskopskega pregleda je majhna občutljivost preiskave, posebno, kadar je v vzorcu malo gliv.<sup>11</sup> Kljub majhni občutljivosti pa je preiskava zaradi velike specifičnosti in hitrega rezultata klinično pomembna in zato priporočljiva pri vseh bolnikih, pri katerih obstajajo dejavniki tveganja za nastanek ZK.<sup>6</sup> Porast kandidate v kulturi medoperativno odvzetih vzorcev štejemo kot ustrezen dokaz okužbe in indikacijo za uvedbo protiglivnega zdravljenja.<sup>6, 10</sup>

Hemokulture so pri bolnikih z ZK redko pozitivne – pri peritonitisu v 10 do 20 %, pri ostalih oblikah ZK pa še redkeje.<sup>12</sup> Zaradi tega odvzem hemokultur nikakor ne more nadomestiti medoperativno odvzetih vzorcev, ga pa priporočamo kot dodatno diagnostično preiskavo pri kritično bolnih. Odvzem drugih vzorcev (blato, urin, koža, aspirat traheje, aspirat želodca) za dokaz kandidate pri že dokazani znotrajtrebušni okužbi ni smiselni. Pred dokazano okužbo pa so tovrstne kužnine potencialno uporabne za oceno indeksa kolonizacije z glivami, ki lahko pripomore k odločitvi za izkustveno protiglivno zdravljenje.<sup>6, 13</sup>

Za zgodnjo diagnostiko invazivne glivne bolezni se v zadnjem času vedno bolj uveljavljajo tudi posredne mikrobiološke metode, kot so dokaz antigenov gliv kvasovk in protiteles v serumu (test na manan in antimanan) ter dokaz polisaharidne sestavine celične stene gliv – (1-3)- $\beta$ -D-glukana (BDG).

Test na manan ima sicer visoko specifičnost (95 %), žal pa je občutljivost testa nizka in se spreminja glede na vrsto kandidate (20–50 %). Občutljivost testa je mogoče povečati do 85 % z večkratnim zaporednim vzorčenjem seruma in s hkratnim testiranjem na protitelesa proti mananu.<sup>9</sup> Čeprav zaradi pomanjkanja raziskav za zdaj nimamo podatkov o klinični uporabnosti tovrstnih testov pri bolnikih z ZK, pa sta testa priporočena pri bolnikih s sekundarnim ali terciarnim peritonitisom, pri katerih ugotovimo vsaj en specifični dejavnik tveganja za ZK, predvsem zaradi vpliva pozitivnega izvida na morebitno odločitev o zgodnji uvedbi protiglivnega zdravljenja.<sup>6</sup> Negativni izvidi z ozirom na prisotnost kandidinega antigena in protiteles pa invazivne kandidoze ne izključujejo.<sup>14</sup>

Dokazovanja BDG v krvi, bronhoalveolarnem izpirku in možganski tekočini so vključena v smernice Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje rakavih obolenj (*angl.* European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) in Skupine za raziskovanje mikoz (MSG-Mycoeses Study Group) kot podporni testi med merili za verjetno invazivno glivno bolezen pri imunsko oslabilih bolnikih.<sup>15</sup> Lu in sod. so v nedavno objavljeni metaanalizi ocenili, da ima test pri dokazovanju invazivnih glivnih okužb 76-odstotno občutljivost in 85-odstotno specifičnost. Njegova negativna napovedna vrednost pa je večja od pozitivne napovedne vrednosti, kar pomeni, da je test bolj primeren za izključevanje kot dokazovanje invazivnih glivnih okužb.<sup>16</sup> O povezavi BDG z ZK je bila v letu 2013 objavljena prospektivna raziskava, v kateri so dokazali, da vrednost BDG > 80 pg/mL (Fungitell<sup>®</sup>) z 72-odstotno pozitivno napovedno vrednostjo in 80-odstotno negativno napovedno vrednostjo loči ZK od kolonizacije.<sup>17</sup> Na podlagi navedenih podatkov določanje BDG v serumu priporočamo pri bolnikih z velikim tveganjem za ZK, predvsem kot pomoč pri zgodnjem izključevanju bolezni.<sup>6</sup>

Molekularne metode za dokazovanje ZK bi bile lahko v primerjavi z drugimi posrednimi metodami bolj občutljive, vendar so za oceno njihove uporabnosti v klinični praksi potrebne dodatne raziskave.

## ZDRAVLJENJE

**Tabela 2:** Priporočila za zdravljenje in obravnavo znotrajtrebušne kandidoze<sup>6</sup>

MOČ PRIPOROČILA	PRIPOROČILO
All	Sistemsko protiglavno zdravljenje je priporočljivo ob pozitivni kulturi (pridobljeni kirurško ali iz zunanje drenaže v prvih 24 urah po vstavitvi) ne glede na koncentracijo gliv ali pridruženo bakterijsko rast.
All	Za izkustveno zdravljenje kritično bolnih ter bolnikov, ki so bili nedavno izpostavljeni azolom, priporočajo ne-azolna fungicidna protiglavna zdravila (ehinokandini, lipidne oblike amfotericina B).
Bi	Pri bolnikih po nedavni trebušni operaciji ali ponavljajoči se perforaciji oz. pri bolnikih s puščanjem anastomoze, je treba razmisliti o zaščiti s flukonazolom.
BII	Pri bolnikih z znotrajtrebušno okužbo z ali brez specifičnih dejavnikov tveganja za okužbo s kvasovkami ter s pozitivnim testom manan/antimanan, beta-D-glukan ali PCR je indicirano protiglavno zdravljenje.
BII	Azoli (flukonazol, vorikonazol) so primerna izbira za izkustveno zdravljenje nekritično bolnih, ki nedavno niso bili zdravljeni z azoli, razen če obstaja podatek o znani kolonizaciji s sevi, odpornimi proti azolom.
BII	Uporaba fungicidnih zdravil (ehinokandini ali lipidne oblike amfotericina B) je priporočljiva za ciljno zdravljenje kritično bolnih, ki so bili predhodno izpostavljeni azolom.
BII	Pri bolnikih, koloniziranih s <i>Candida Parapsilosis</i> , za zdravljenje priporočajo lipidne oblike amfotericina B ali flukonazol.
BII	Azole lahko uporabljamo za usmerjeno zdravljenje nekritično bolnih, ki imajo izolirane občutljive vrste <i>Candida</i> spp.
BIII	Pri bolnikih, pri katerih okužbe s <i>Candida</i> spp. nismo dokazali in pri katerih je prišlo ob zdravljenju do kliničnega izboljšanja, priporočajo ukinitvev protiglavnega zdravljenja po 3–5 dneh.
BIII	Pri bolnikih, pri katerih nismo dokazali okužbe s <i>Candida</i> spp. in pri katerih po izkustvenem protiglavnem zdravljenju ni prišlo do kliničnega izboljšanja, priporočamo ukinitvev tega zdravljenja.
BIII	Pri osamitvi sevov, dobro občutljivih za azole, se priporoča deeskalacija po 5–7 dneh zdravljenja z ehinokandini ali lipidnimi oblikami amfotericina B pri bolnikih, ki so klinično stabilni.
CII	Če obstaja velika verjetnost za okužbo z glivami <i>Candida</i> spp., ki so odporne proti azolom, je ehinokandin najprimernejše zdravilo za zaščitno zdravljenje pri bolnikih po nedavni trebušni operaciji, ponavljajoči se perforaciji ali s puščanjem anastomoze.
CIII	O izkustvenem protiglavnem zdravljenju moramo razmisliti pri bolnikih z znotrajtrebušno okužbo in vsaj enim specifičnim dejavnikom tveganja za okužbo s kandido.
CIII	Zdravljenje bolnikov z znotrajtrebušno kandidozo, katerih stanje se klinično izboljšuje, naj traja vsaj 10–14 dni.
DII	Uporaba klasičnega amfotericina B odsvetujejo zaradi dobro dokumentiranih neželenih učinkov.
DIII	Pozitivnih kultur iz drenov, ki so vstavljeni več kot 24 ur, ne zdravimo.

Zdravljenje ZK je običajno kombinirano, in sicer kirurško in sistemsko protiglavno. V primerih, kjer je to potrebno, so za dober izid ključni čimprejšnja odstranitev nekrotičnega tkiva, drenaža in primerna oskrba rane.<sup>18</sup> Kirurška posega, ki ju najpogosteje uporabljamo pri invazivnih ZK, sta drenaža abscesov in razbremenitev obstrukcije žolčnih vodov. Drenaža je lahko perkutana ali kirurška.

Uporabo protiglavnih zdravil lahko razdelimo na zaščitno (profilaktično) ter terapevtsko, ki je izkustveno, ciljno ali preemptivno.

V zadnjih objavljenih, tako evropskih (ESCMID) kot ameriških (IDSA) smernicah<sup>4, 5</sup> za protiglavno zdravljenje okužb s kandido ni posebnih navodil, ki bi se nanašala na zdravljenje okužb v trebuhu, razlog za to pa je najverjetneje relativno pomanjkanje literature, ki bi obravnavala omenjeno področje. Zato bomo v prispevku predstavili nedavno oblikovana priporočila razširjene strokovne skupine.

Priporočila za zdravljenje in obravnavo ZK so predstavljena in razvrščena glede na moč priporočil v Tabeli 2.<sup>6</sup>

## **SKLEP**

Znotrajtrebušna kandidoza je razmeroma pogost zaplet pri kirurških kritično bolnih bolnikih. Kljub dejstvu, da imamo na voljo učinkovito protiglavno zdravljenje, je izid zdravljenja pogosto slab. Na veliko smrtnost bolnikov z ZK vplivajo bolnikove osnovne bolezni in stanja, lahko pa tudi izčrpanost kirurških možnosti zdravljenja. Ravno iz tega razloga bi lahko zgodnja diagnostika in posledična zgodnja ustreza uvedba protiglavnega zdravljenja v veliki meri izboljšali možnosti bolnikov za ozdravitev. Glede na trenutno pomanjkanje dokazov bi si v prihodnosti želeli več raziskav, ki bi pomagale jasneje opredeliti tako diagnostične možnosti kot tudi učinkovitost zdravljenja.

## **LITERATURA**

1. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. *Clinical significance of Candida isolated from peritoneum in surgical patients.* *Lancet* 1989; 2 (8677): 1437–1440.
2. Hoerauf A, Hammer S, Müller-Myhsok B, Rupprecht H. *Intra-abdominal Candida infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality.* *Crit Care Med* 1998; 26 (12): 2010–2015.
3. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P et al. *Candida as a risk factor for mortality in peritonitis.* *Crit Care Med* 2006; 34: 646–652.
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America.* *Clin Inf Dis* 2009; 48: 503–535.
5. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O et al. *ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients.* *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 19–37.
6. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett D et al. *A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts.* *Intensive Care Med* 2013; 39: 2092–2106.
7. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE (2002) *Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations.* *Crit Care Med* 2002; 3: 541–547.

8. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, de Ruiz Perez Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Aznar- Martin J et al. Risk factors for fluconazole- resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*; 54 (8): 3149–3154.
9. Sodja E, Matos T, Simčič S. Mikrobiološka diagnostika invazivne kandidiaze. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 321–327.
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133–164.
11. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23 (3): 486–494.
12. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (7): 1061–1067.
13. Chi HW, Yang YS, Shang ST, Chen KH, Yeh KM, Chang FY et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infections: the comparison of risk factors and outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 44 (5): 369–375.
14. Prella M, Bille J, Pugnale M, Duvoisin B, Cavassini M, Calandra T et al. Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* 2005; 51: 95–101.
15. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (12): 1813–1821.
16. Lu Y, Chen YQ, Guo YL, Qin SM, Wu C, Wang K. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1-3)-beta-D-glucan: a bivariate meta-analysis. *Intern Med* 2011; 50 (22): 2783–2791.
17. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, Orasch C, Fluckiger U, Siegemund M et al. Beta glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intra-abdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 (9): 1100–1109.
18. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (12): 1739–1746.

---

# GLIVNE OKUŽBE DIHAL NA ODELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

## RESPIRATORY FUNGAL INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

---

*doc. dr. Matjaž Jereb, dr. med.*

---

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana; elektronski naslov: matjaz.jereb@kclj.si*

### IZVLEČEK

Incidenca invazivnih glivnih okužb pri nas in v svetu narašča. Predvsem so ogroženi bolniki s hudimi imunskimi pomanjkljivostmi, narašča pa tudi incidenca med bolniki, ki se zdravijo na oddelkih za intenzivno zdravljenje. Dokazane primarne okužbe spodnjih dihal so redke in protiglavno zdravljenje pogosto temelji na neustreznih kliničnih ali mikrobioloških kriterijih. V prispevku so prikazane nekatere epidemiološke, klinične in mikrobiološke značilnosti invazivnih glivnih pljučnih okužb in njihovo zdravljenje.

**Ključne besede:** glivne okužbe, dihala, oddelek za intenzivno zdravljenje

### ABSTRACT

The incidence of invasive fungal infections has increased globally. Mainly immunocompromised hosts with hematopoietic stem cell or solid organ transplantation and intensive care patients are involved. Proven respiratory tract infections are rare and antifungal therapy is mainly based on unsuitable clinical or microbiological criteria. This paper deals with some epidemiological, clinical and microbiological features, also therapy of invasive fungal respiratory tract infections caused by *Aspergillus* and *Candida* is presented.

**Key words:** fungal infections, respiratory tract, intensive care unit

### UVOD

Število invazivnih glivnih okužb (IGO) v zadnjih desetletjih narašča: odraža večje število starejših bolnikov s pridruženimi kroničnimi boleznimi, invazivnost kirurških posegov in posegov, ki so jim izpostavljeni bolniki na oddelkih za intenzivno zdravljenje (OIZ), prav tako pa gre za posledico vse pogostejše uporabe imunosupresivnih zdravil. Vse več bolnikov s kroničnimi internističnimi boleznimi, rakom, po presaditvi čvrstih organov (PČO) in presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) zdravimo z glukokortikoidi, citostatiki ali biološkimi zdravili, ki pomembno povečujejo tveganje za razvoj IGO. Okužba dihal je lahko del sistemske

hematogeno nastale glivne okužbe ali posledica primarne aerogene okužbe. V več kot 80 % so povzročitelji tovrstnih okužb glive iz rodu *Candida* in *Aspergillus*, redkeje pa *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* spp. ter nekatere filamentozne plesni, kot so *Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Zygomycete* in druge. Med glive uvrščamo tudi kvasovki podobno glivo *Pneumocystis jirovecii*, ki je bila sprva zaradi morfoloških značilnosti uvrščena med praživali in do nedavne imenovana *Pneumocystis carinii*. Povzročča lahko pljučnico pri bolnikih z aidsom in tudi pri drugih bolnikih s hudimi imunskimi pomanjkljivostmi. Endemskih glivnih okužb, kot so histoplazmoza, blastomikoza ali kokcidiomikoza pljuč, v Sloveniji ni, vendar nanje naletimo pri bolnikih, ki se vračajo iz endemskih okolij. Med IGO prevladuje simptomatska okužba s *Candida* spp., ki jo dokažemo v 70 do 90 %.<sup>1</sup> Primarne okužbe dihal so zelo redke; najpogostejše gre za prizadetost pljuč v sklopu sistemske okužbe oziroma kandidemije. V bolnišničnem okolju so tovrstne okužbe pogoste predvsem pri bolnikih, ki jih zdravimo na OIZ; tam se pojavljajo desetkrat pogostejše kot pri bolnikih na navadnih oddelkih. V zadnjih letih je opazen epidemiološki premik: povečuje se število okužb z vrstami ne-albicans, kar je posledica profilaktičnega, predbolezenskega (»pre-emptive«) ali izkustvenega zdravljenja z azoli, najpogosteje s flukonazolom.<sup>2</sup> Med plesnimi prevladujejo tiste iz rodu *Aspergillus* spp., ki praviloma povzročajo primarno okužbo dihal. V sklopu invazivne aspergiloze (IA) so pljuča prizadeta v več kot 90 %. Na OIZ je problem IA podcenjen: bolezen je pogosto neprepoznana in neustrezno ali prepozno zdravljena. Poleg najpomembnejših dejavnikov tveganja, kot sta nevtropenija in PKMC, je treba upoštevati še nekatere druge vzroke, predvsem vse pogostejše zdravljenje z glukokortikoidi.

Umrljivost zaradi IGO je še vedno velika: zaradi kandidemije umre do 60 %, zaradi IA pa do več kakor 80 % bolnikov.<sup>3</sup> Klinična slika IGO je dokaj neznačilna, mikrobiološke diagnostične metode so pogosto lažno negativne ali lažno pozitivne oziroma premalo specifične, invazivna diagnostika za dodatne histološke in mikrobiološke preiskave pa zaradi invazivnosti posega velikokrat neizvedljiva. Novejša protiglivna zdravila so izboljšala obete zdravljenja, vendar bo treba za boljši izid IGO v prihodnosti izpopolniti in predvsem skrajšati diagnostične postopke ter postaviti jasnejše kriterije za zgodnejše ustrezno zdravljenje.

## **INVAZIVNA PLJUČNA ASPERGILOZA**

IA je najpogosteje povezana z daljšim obdobjem nevtropenije (predvsem pri hematoloških bolnikih in po PKMC), redkeje pa se pojavlja pri bolnikih z aidsom, bolnikih s prirojeno imunsko pomanjkljivostjo (npr. kronična granulomatozna bolezen), po PČO in pri nekaterih drugih bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo (osnovna bolezen ali imunosupresivno zdravljenje). Smrtnost je velika in se giblje med 40 in 90 %. Aspergili lahko prehodno kolonizirajo dihala zdravih ljudi; pogostejše so to kadilci, bolniki s cistično fibrozo in kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). Pomen predhodne kolonizacije za razvoj IA pri bolnikih z oslajeno imunostjo ni popolnoma jasen. Okužba je posledica vdihavanja spor *Aspergillus* spp., ki so v okolju; pljuča so v sklopu IA prizadeta v več kot 90 %, sledijo okužbe obnosnih votlin in osrednjega živčevja. IA drugih organov je izjemno redka. Gradbena dela v bolnikovi domači okolici ali v bolnišnici, kjer je hospitaliziran, pomembno povečujejo stopnjo kontaminacije zraka s spori plesni in s tem tudi nevarnost IA. Okužba je verjetnejša, če je vlage manj (suh zrak), ker so higroskopne spore v teh razmerah najmanjše in ker se izognejo »mehanski obrambi« v zgornjih dihalnih poteh. Na respiratornem epitelu vzniknejo v invazivno obliko rasti – hife. Najpogostejši povzročitelj IA je *Aspergillus fumigatus*, redkejši pa so *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* in *Aspergillus nidulans*. Nekatere vrste, kot sta *A. terreus* in *A. nidulans*, so odporne proti amfotericinu B.

Incidenca IA narašča in je pri prejemnikih ledvice 0,7 do 4%, jeter 1 do 8%, srca 3,3 do 14%, pljuč 3 do 15% in pri bolnikih po PKMC do 6%.<sup>4</sup> Odločilno vlogo pri nastanku bolezni imata vrsta in trajanje imunske pomanjkljivosti. Nimamo pa veliko podatkov o pogostosti invazivne pljučne aspergiloze (IPA) pri življenjsko ogroženih bolnikih, ki se zdravijo na OIZ, vendar ne spadajo v nobeno od omenjenih skupin bolnikov z oslabiljeno imunostjo. Glede na vrsto osnovne bolezni se incidenca IPA giblje med 0,4 do 5,8%.<sup>5</sup> Bolnike, ki jih zdravimo na OIZ, lahko glede na dejavnike tveganja uvrstimo v skupino z velikim, zmernim in majhnim tveganjem za razvoj IPA (Tabela 1).<sup>6</sup> Problem IPA na OIZ je pogosto podcenjen: bolezen v obdobju bolnikovega življenja večkrat ni diagnosticirana in zato ni ustrezno zdravljena. Diagnostična merila EORTC/MSG (Skupina za invazivne glivne okužbe pri Evropski organizaciji za raziskave in zdravljenje rakavih obolenj in člani Skupine za raziskave mikoz Nacionalnega inštituta za alergologijo in infekcijske bolezni v ZDA) temeljijo na dejavnih gostitelja, slikovnih preiskavah prizadetosti pljuč in na mikrobioloških kriterijih. Primerna so za obravnavo nevtropeničnih bolnikov z rakom ali po PKMC. Uporaba tovrstnih kriterijev pri imunsko zdravih bolnikih, ki se npr. zdravijo na OIZ, je problematična, ker ni ustreznih raziskav. Uporabna vrednost kriterijev, ki razdelijo bolnike na skupine z dokazano, verjetno in mogočo IA (Tabela 2, Tabela 3), pri bolnikih na OIZ in brez hude imunske pomanjkljivosti ni ocenjena. Kriteriji verjetne ali mogoče IA so namenjeni imunsko oslabilim bolnikom, kriteriji dokazane IA pa vsem bolnikom.<sup>7</sup> Pri življenjsko ogroženih bolnikih na OIZ žal pogosto ni mogoče neposredno dokazovanje ali osamitev invazivnih aspergilnih hif iz bioptičnega vzorca pljuč. Tovrstni bolniki pogosto potrebujejo mehansko predihavanje, so hemodinamsko nestabilni in imajo motnje koagulacije, zato invazivna diagnostika z biopsijo pljuč ni izvedljiva.

**Tabela 1.** Dejavniki tveganja za nastanek invazivne pljučne aspergiloze med bolniki, sprejetimi na oddelek za intenzivno zdravljenje

<b>Veliko tveganje za invazivno pljučno aspergilozo</b>	
Nevtropenija (število nevtrofilcev $< 5 \times 10^9/L$ )	
Hematoonkološke bolezni	
Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic	
<b>Zmerno tveganje za invazivno pljučno aspergilozo</b>	
Podaljšano zdravljenje z glukokortikoidi pred sprejemom na OIZ	Rak solidnega organa Bolniki z jetrno cirozo $> 7$ dni na OIZ
Avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic	Okužba s HIV Presaditev pljuč
Kronična obstruktivna pljučna bolezen	Sistemska bolezen veziva na imunosupresivnih zdravilih
<b>Majhno tveganje za invazivno pljučno aspergilozo</b>	
Obsežne opekline	Zdravljenje na OIZ $> 21$ dni
Presaditev čvrstega organa (srce, pljuča, jetra ali ledvica)	Zdravljenje z glukokortikoidi $< 7$ dni
Podhranjenost	Po operaciji na srcu
Cistična fibroza	

Poleg bolnikov, ki jih glede na dejavnike tveganja uvrščamo v skupino z velikim tveganjem za razvoj IPA, na OIZ zdravimo tudi bolnike, pri katerih je verjetnost IPA veliko manjša, ni pa zanemarljiva. Med njimi so predvsem bolniki s KOPB in drugimi strukturnimi spremembami pljuč, ki se dolgotrajno zdravijo z glukokortikoidi, večinoma oralno, lahko pa



tudi z inhalacijami. Glukokortikoidi vplivajo na protitelesne in celične imunske odzive in pomembno zmanjšajo učinkovitost makrofagov in mononuklearnih celic pri odstranjevanju aspergilnih spor in hif. IPA se lahko pojavi pri bolnikih z jetrno cirozo zaradi okrnjene fagocitoze, kar oslabi prvo obrambno črto pred okužbami z aspergili. Meersseman s sod. poroča o 127 bolnikih od 1850 sprejemov (6,9 %) na OIZ z dokazano ali verjetno IPA: 89 bolnikov ni imelo hude imunske pomanjkljivosti, 35 se jih je zdravilo zaradi KOPB, trije so imeli jetrno cirozo in pet življenjsko ogroženih bolnikov z dokazano IPA ni imelo nobenega od znanih nevarnostnih dejavnikov.<sup>8</sup> Vandewoude s sod. ocenjuje incidenco IPA na OIZ s štirimi primeri na 1000 sprejemov. Med 38 bolniki, sprejetimi na OIZ z dokazano ali verjetno IPA, je bilo 21 bolnikov brez hujše imunske pomanjkljivosti. IPA je bila zaplet KOPB, sindroma dihalne stiske (ARDS), akutne jetrne odpovedi, opeklin, hude sepse in podhranjenosti.<sup>9</sup>

**Tabela 2.** Merila dokazane invazivne glivne okužbe

Preiskava in vrsta vzorca	
Mikroskopski pregled/sterilni vzorci	<b>Plesni<sup>a</sup></b>
	Histopatološki, citopatološki ali neposreden mikroskopski pregled vzorca <sup>b</sup> , ki smo ga pridobili z igelno aspiracijo ali biopsijo iz normalno sterilnega mesta, v katerem so vidne hife ali glivne strukture in poškodovano okolno tkivo
	<b>Kvasovke<sup>a</sup></b>
	Histopatološki, citopatološki ali neposreden mikroskopski pregled vzorca <sup>b</sup> , ki smo ga pridobili z igelno aspiracijo ali biopsijo iz normalno sterilnega mesta (ne sluznice), v katerem so vidne celice kvasovk – npr. psevdohife ali prave hife pri kandidah <sup>c</sup>
Kultura/sterilni vzorci	<b>Plesni<sup>a</sup></b>
	Razrast plesni ali »črnih kvasovk« v kulturi iz vzorca, ki smo ga pridobili s sterilnim odvzemom iz običajno sterilnega mesta ali klinično in radiološko neobičajnega mesta, kjer so prisotni znaki okužbe (izključen BAL, urin in vzorci iz obnosnih votlin)
	<b>Kvasovke<sup>a</sup></b>
	Razrast kvasovk v kulturi, ki smo ga pridobili s sterilnim odvzemom (tudi iz drena, ki je vstavljen < 24 ur) iz običajno sterilnega mesta, kjer so prisotni klinični ali radiološki znaki okužbe
Kri <sup>d</sup>	<b>Plesni<sup>a</sup></b>
	Iz hemokulture porastejo plesni <sup>d</sup> (npr. vrste <i>Fusarium</i> )
	<b>Kvasovke<sup>a</sup></b>
	Iz hemokulture porastejo kvasovke (npr. vrste <i>Cryptococcus</i> , <i>Candida</i> ) ali kvasovkam podobne glive (npr. vrste <i>Trichosporon</i> )
Serološke preiskave	<b>Plesni</b>
	Niso kriterij za dokazano invazivno okužbo
	<b>Kvasovke</b>
	Kriptokokni antigen v likvorju nedvomno dokazuje razširjeno kriptokokozo

<sup>a</sup> Če imamo kulturo gliv, identificiramo tudi rod in vrsto oz. podvrsto.

<sup>b</sup> Vzorce tkiv ali celic za histopatološke in citopatološke preglede pobarvamo po metodi Grocott-Gomori ali »periodic acid Schiff« (PAS), kar olajša mikroskopski pregled glivnih struktur. Če imamo možnost, vlažna objektna stekelca z vzorci pobarvamo s fluorescenčnim barvilom.

<sup>c</sup> *Candida* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp. in *Blastoschizomyces capitatus* lahko tvorijo hife in psevdohife.

<sup>d</sup> Če iz hemokulture porastejo aspergili, je to kontaminacija.

**Tabela 3.** Merila verjetne glivne okužbe

Dejavniki gostitelja:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nevtropenija (nevtrofilci <math>&lt; 0,5 \times 10^9/L</math>), ki traja <math>&gt; 10</math> dni in je časovno povezana z začetkom glivne bolezni;</li> <li>• alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic;</li> <li>• dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi (<math>&gt; 3</math> tedne, razen bolnikov z alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo) s povprečnim najmanjšim odmerkom prednizolona 0,3 mg/kg/dan;</li> <li>• zdravljenje z imunosupresivi, ki delujejo na limfocite T (ciklosporin, blokatorji TNF alfa, alemtuzumab) v zadnjih 90 dneh;</li> <li>• huda dedna imunska pomanjkljivost (npr. kronična granulomatozna bolezen, huda kombinirana imunska pomanjkljivost).</li> </ul>
Klinična merila:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• glivna okužba spodnjih dihal;</li> <li>• prisotnost enega od teh treh znakov na CT pljuč (velike občutljivosti): goste, okrogle lezije, z ali brez znaka v obliki kolobarja, znak v obliki polmeseca, votlina</li> <li>• traheobronhitis;</li> <li>• z bronhoskopijo vidne traheobronhialne razjede, noduli, psevdomembrane, obloge</li> <li>• okužba obnosnih votlin;</li> <li>• s slikovno diagnostiko dokazan sinuzitis in prisotnost enega od teh treh znakov: akutna, omejena bolečina, razjeda v nosu, širjenje okužbe čez okolne kosti, tudi v orbito</li> <li>• okužba osrednjega živčevja;</li> <li>• prisotnost enega od teh dveh znakov: s slikovno diagnostiko dokazane žariščne spremembe, poudarjene možganske ovojnice, vidne na MRI ali CT</li> <li>• razširjena kandidoza;</li> <li>• vsaj ena od dveh sprememb, ki so posledica kandidemije v preteklih 2 tednih: majhni abscesi v jetrih ali vranici, ki imajo videz tarče, napredujoči eksudati na mrežnici</li> </ul>
Mikološka merila:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• direktni testi (citologija, neposreden pregled pod mikroskopom, kultura);</li> <li>• plesen v izpljunku, BAL-u, vzorcu krtačenja bronha, aspiratu obnosnih votlin, ki jo dokažemo s prisotnostjo glivnih elementov, značilnih za plesni, ali osamitvijo gliv iz kulture (npr. <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Zigomicete</i>, <i>Scedosporium</i> spp.);</li> <li>• indirektni testi (antigeni, dokaz elementov celične stene);</li> <li>• aspergiloza: galaktomananski antigen v plazmi, serumu, BAL-u, likvorju;</li> <li>• invazivna glivna okužba (razen kriptokokoza ali zigomikoza): beta-D-glukan v serumu.</li> </ul>

OPOMBA: verjetna invazivna glivna okužba temelji na prisotnosti dejavnikov gostitelja, kliničnih in mikoloških merilih. Ob dejavnikih gostitelja in kliničnih merilih govorimo o mogoči invazivni glivni okužbi.

### Klinična slika in diagnoza

Klinična slika IPA je neznačilna. Klinični simptomi in znaki so lahko podobni simptomatiki, ki je pri bolnikih na OIZ pogosta in jo povezujemo z bakterijsko bolnišnično pljučnico, atelektazo, krvavitvami, ARDS ipd. Izraženi so kašelj, povišana telesna temperatura, lahko plevritična bolečina in znaki, povezani z dihalno odpovedjo. Angioinvazivna oblika je značilna za nevtropenične bolnike, medtem ko pri bolnikih na glukokortikoidih, s KOPB ali jetrno cirozo pogosteje vidimo infiltrate z razpadom in nastajajočimi votlinami. Za IPA značilne radiološke spremembe, na primer v obliki kolobarja in polmeseca, vidimo pri ne-nevtropeničnih bolnikih le v približno 5 %. Občutljivost omenjenih radioloških kriterijev je za IPA pri bolnikih brez hematološke maligne bolezni 24 %, pri bolnikih z nevtropenijo ob krvnem raku pa 82 %.<sup>10</sup>

Zanesljiv dokaz IPA je dokaz plesni v histološkem vzorcu ali njena osamitev iz bioptičnega vzorca pljuč (Tabela 2). Osamitev plesni *Aspergillus* spp. iz izločkov dihal pa je lahko le odraz kolonizacije ali neinvazivne bolezni. Občutljivost aspirata traheje za diagnozo IPA je do 50 %, bronhoalveolarnega izpirka (BAL) pa nekoliko večja (77 %). Napovedna vrednost je odvisna od vrste bolnikove imunske pomanjkljivosti in je največja pri bolnikih po alogenični PMKC,

bolnikih z nevtropenijo ali hematološko rakavo boleznijo (50–74%). Pri bolnikih s srednjim tveganjem za IPA je napovedna vrednost manjša in se giblje med 10 in 30%. Pri oceni, ali je osamitev plesni iz izločkov dihal odraz kolonizacije ali invazivne bolezni, nam lahko pomaga semikvantitativna ocena števila kolonij. Velika koncentracija kolonij plesni ob odsotnosti bakterij poveča verjetnost IPA.<sup>11</sup>

IPA lahko dokazujemo posredno z določanjem galaktomananskega (GM) antigena v serumu ali BAL-u. GM antigen je pomemben tudi za sledenje uspešnosti zdravljenja. Pozitiven je lahko že teden dni pred pojavom kliničnih simptomov in znakov, pred pojavom slikovnih sprememb in vedno pred osamitvijo aspergilov. Občutljivost testa pri bolnikih z velikim tveganjem za IPA je 67 do 100%, specifičnost pa 86 do 99%.<sup>12</sup> Pri ne-nevtropeničnih bolnikih je občutljivost testa bistveno manjša (15–50%).<sup>8</sup> V tej skupini lahko GM določamo v BAL-u, katerega občutljivost je bistveno večja (88%).<sup>13</sup> V serumu lahko določamo tudi glivni kazalec beta-D-glukan, ki pa ni specifičen za aspergilozo, ker je prav tako sestavina celične stene drugih medicinsko pomembnih gliv, kot sta *Candida* spp. in *P. jirovecii*. Občutljivost testa za IPA je v povprečju 78%, specifičnost pa 76%. Negativna napovedna vrednost testa je več kot 95%, kar je pomemben podatek, ker lahko pri negativnem testu v veliki meri izključimo IA. Test postane pozitiven pred porastom GM.<sup>14</sup> Test verižne reakcije s polimerazo (PCR) še ni standardiziran in ni del vsakodnevne klinične prakse za dokaz IPA. Nerešeno ostaja vprašanje, kateri tarčni geni so ključni za dokončen dokaz bolezni in kateri samo za osnovni presejalni test pri bolnikih z velikim tveganjem za IPA.

## **Zdravljenje**

Najprimernejše zdravilo za zdravljenje IPA je vorikonazol, ki ga v primerjavi s standardnim amfotericinom B spremljata boljši odziv na zdravljenje in daljše, dvanajsttedensko preživetje (52,8/31,6% oz. 70,8/57,9%). Za reševalno zdravljenje lahko uporabimo liposomalni amfotericin B, kaspofungin, mikafungin ali posakonazol.<sup>15</sup> Pri izbiri antimikotikov je treba upoštevati njihove stranske učinke, farmakokinetični profil, pri nekaterih lahko spremljamo serumsko koncentracijo (vorikonazol, posakonazol), pomemben pa je tudi način dajanja zdravila, ker so nekatera zdravila dostopna samo v oralni obliki. Pri življenjsko ogroženih bolnikih na OIZ, na primer, peroralno dajanje posakonazola pogosto ni mogoče. Včasih se v primeru zelo hude IA, ki neposredno ogroža bolnikovo življenje, odločimo za kombinirano zdravljenje (reševalno zdravljenje), vendar tovrstni režim zdravljenja ni podprt z ustreznimi raziskavami in ni del sprejetih smernic in priporočil za zdravljenje IA.

## **INVAZIVNA OKUŽBA PLJUČ S KANDIDO**

Primarne okužbe dihal z glivo *Candida* spp. so zelo redke; pogosteje sta okužba in prizadetost pljuč odraz sistemske glivne okužbe oziroma posledica kandidemije. Kandidemija je v primerjavi z IPA od 7- do 15-krat pogostejša in na OIZ do 10-krat pogostejša kot na navadnih oddelkih. V zadnjih treh desetletjih med kandidami opažamo premik v smeri pogostejših okužb z vrstami ne-albicans, kar je odraz profilaktičnega ali nekritičnega izkustvenega zdravljenja z azoli, najpogosteje s flukonazolom. Opisan epidemiološki premik je problematičen predvsem zaradi odpornosti nekaterih gliv, kot sta *Candida krusei* ali *Candida glabrata*, proti flukonazolu.<sup>16</sup> V obdobju od leta 2006 do 2010 smo v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani iz hemokultur v katerih smo osamili kvasovke, v 39% osamili ne-albicans kandidate. Invazivna okužba s *C. glabrata* je bila dokazana v 19% in s *C. krusei* v 3%. *C. glabrata* je bila v 48% odporna proti flukonazolu. Najpomembnejši dejavniki tveganja za kandidemijo so: kolonizacija s kandido, predhodna in dolgotrajna širokospektralna antibiotična terapija, operacija v

trebuha, posebno na črevesju, ledvična odpoved, osrednji žilni kateter in popolna parenteralna terapija.

Bolnike na OIZ zelo pogosto, vendar napačno, zdravimo s protiglivnimi zdravili samo na osnovi osamitve gliv iz aspirata traheje ali BAL-a, ki pa nimata nobene diagnostične vrednosti za diagnozo invazivne pljučne kandidoze (IPK) in sta večinoma samo odraz kolonizacije. Podatki kažejo, da ima manj kot 25 % bolnikov z osamitvijo *Candida* spp. v izločkih dihal dokazano pljučno kandidozo.<sup>17</sup> Na žalost je zanesljivo diagnozo, ki temelji na dokazu kvasovk v histološkem vzorcu z biopsijo odvzetega pljučnega tkiva, težko postaviti (histološki ali mikrobiološki dokaz). Invazivna diagnostika pri življenjsko ogroženih bolnikih na OIZ pogosto ni mogoča in velikokrat šele obdukcija po bolnikovi smrti omogoči dokončno etiološko opredelitev bolezni. Postavlja se vprašanje, ali je pljučna kandidoza resnično tako zelo redka ali samo ni prepoznana. Masur s sod. poroča o tridesetih bolnikih s histološko, po smrti dokazano glivno pljučnico med 995 umrlimi (3 %), ki so jih zaporedoma obducirali.<sup>18</sup> Med njimi so prevladovali bolniki z nevtropenijo ob krvni rakavi bolezni. Samo iz 18 odvzetih vzorcev od 30 je v kulturi porasla *Candida* spp., pri desetih je bila za časa življenja pozitivna tudi hemokultura. V podobni raziskavi Harona in sod. je bila pljučna kandidoza histološko dokazana pri 351 umrlih bolnikih od 7725 (4,5 %). Pri 320 bolnikih je bila za časa življenja dokazana kandidemija in samo 31 bolnikov (0,4 %) je imelo primarno kandidozo pljuč. Vsi so bili zdravljeni zaradi levkemije ali raka čvrstega organa in samo 29 % je bilo nevtropeničnih. Petindvajset bolnikov je imelo histološki vzorec bronhopnevmonije, šestnajst znotrajalveolarne infiltrate in enako število bolnikov tudi krvavitve.<sup>19</sup> V raziskavi Chena in sod. je bila pljučna kandidoza dokazana pri 20 od 140 bolnikov z eno od invazivnih glivnih pljučih okužb; 8 od 20 je imelo kandidemijo. Smrtnost v skupini z IPK je bila 70 %.<sup>20</sup>

Zanimiva je raziskava Meerssemana in sod., ki dokazuje, da primarna glivna pljučnica, povzročena s kandido, ne obstaja. V retrospektivno raziskavo je vključil 301 bolnika od 1587, ki so umrli na OIZ. 232 (77 %) bolnikov je bilo obduciranih in od teh so pri 135 (58 %) našli histološke spremembe, značilne za pljučnico. 77 (57 %) bolnikov s histološko sliko pljučnice je imelo v zadnjih štirinajstih dneh življenja iz izločkov dihal (aspirat traheje ali BAL-a) osamljeno *Candido* spp., vendar pri nobenem od 77 bolnikov histološka slika ni bila skladna z IPK. Tudi v skupini bolnikov s histološko sliko pljučnice in negativnimi kulturami izločkov dihal za časa življenja nihče ni imel dokazane pljučne kandidoze.<sup>21</sup>

*Candida* spp. je del normalne flore (mikrobiote) prebavil in lahko poseljuje tudi kožo in sluznice. Pogosto je prisotna v izmečkih zdravih oseb; v skupini hospitaliziranih oseb, ki jih zdravimo s protimikrobnimi zdravili, pa jo najdemo v izločkih dihal več kot polovice. Vedno se postavlja vprašanje, ali lahko v klinični praksi pri bolnikih na OIZ, ki so priključeni na aparat za mehansko predihavanje in izpolnjujejo kriterije bolnišnične pljučnice, vsako osamitev *Candida* spp. v izločkih dihal ovrednotimo kot kolonizacijo in bolnikom varno ne predpišemo antimikotika. Wood s sod. je v retrospektivni raziskavi, v katero je vključil bolnike z OIZ na aparatih za mehansko predihavanje in z izpolnjenimi kriteriji bolnišnične pljučnice, dokazal, da je v skupini bolnikov brez imunske pomanjkljivosti to zelo verjetno varen pristop. V 1077 vzorcih, odvzetih z BAL-om, je bila *Candida* spp. v ustreznem titru ( $> 10^5$  CFU/ml) osamljena v 85 primerih (8 %). Odločitev glede uvedbe antimikotika so sprejeli lečeči zdravniki in samo v dveh primerih (2 %) sta bila bolnika tudi zdravljeni. Pri nobenem od vključenih bolnikov med nadaljnjim sledenjem ni prišlo do kandidemije, smrtnost v izbrani skupini pa je bila enaka kot med bolniki z negativno glivno kulturo BAL-a.<sup>22</sup>

## **Klinična slika in diagnoza**

Prizadetost pljuč v sklopu kandidemije je difuzna; prizadeti sta obe pljučni krili. Klinična slika je neznačilna in podobna pljučnici druge etiologije. Navadno imajo bolniki povečane laboratorijske kazalce vnetja, kot sta C-reaktivni protein in prokalcitonin. Sočasno so lahko prizadeti drugi organi, npr: oči, možgani, ledvica, srce, jetra, vranica, kosti in koža. Na koži se lahko pojavijo vozličaste spremembe s centralno nekrozo, ki spominjajo na *ecthymo gangrenosum*. Do okužbe pljuč lahko morda v redkih primerih pride tudi po aerogeni poti. V tem primeru je pljučnica omejena in se kaže kot bronhopnevmonija. Diagnostični kriteriji invazivne okužbe s *Candida* spp. so navedeni v Tabeli 2 in Tabeli 3.<sup>7</sup>

Pri diagnozi invazivne kandidoze si lahko pomagamo s posrednimi mikrobiološkimi testi, kot je plazemski glivni kazalec beta-D-glukan. Občutljivost testa pri mejni vrednosti 80 pg/ml je nad 65 %, specifičnost nad 80 % in negativna napovedna vrednost nad 85 %.<sup>23</sup> Zaradi pomanjkanja ustreznih raziskav diagnostična vrednost za primarno pljučno kandidozo ni natančno opredeljena, občutljivost testa pa je vprašljiva.

Molekularno-biološki testi (različne variante PCR) za diagnozo invazivne kandidoze še niso standardizirani in jih še ni niti v smernicah niti v priporočilih.

## **Zdravljenje**

Morebitno pljučno kandidozo zdravimo podobno kot sistemsko okužbo. Najprimernejše zdravilo pri odraslih ne-nevtropeničnih bolnikih so ekinokandini (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin), ki so enako učinkoviti. Mogoča alternativa je liposomalni amfotericin B ali vorikonazol. Nevtropenične bolnike z invazivno kandidozo zdravimo s kaspofunginom ali mikafunginom. Mogoča alternativa je liposomalni amfotericin B ali anidulafungin.<sup>24, 25</sup>

## **SKLEP**

Pričakovati je, da bo število bolnikov z invazivnimi glivnimi okužbami pljuč zaradi številnih dejavnikov tveganja v prihodnjih letih še naraščalo. Kljub napredku sodobne medicine umrljivost tovrstnih bolnikov ostaja nesprijemljivo velika. V prihodnje bo treba ob razvoju novih protiglivnih zdravil predvsem izboljšati diagnostiko in pravočasno prepoznati bolnike ter skrajšati čas do začetka ustreznega zdravljenja. Zaradi neugodnih epidemioloških okoliščin je treba izboljšati tudi temeljno preventivo glivnih okužb (izobraževanje bolnikov), bolj natančno opredeliti kriterije za profilakso, izboljšati izkustveno protiglavno zdravljenje pri življenjsko ogroženih bolnikih na OIZ ter zaradi smotrne rabe protimikrobnih zdravil zdraviti samo bolnike, ki to resnično potrebujejo.

## LITERATURA

1. Ostrosky-Zeichner L, Pappas G. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 857–63.
2. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: Current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006; 43 suppl 1: S3–14.
3. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practice, and outcomes. 13 *Aspergillus* Study group. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 250–60.
4. Zilberberg MD, Shorr AF. Fungal infection in the ICU. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23: 625–42.
5. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit care* 2006; 10: R31.
6. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 205–16.
7. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/Invasive Fungal infections cooperative group and the National Institute of allergy and infectious diseases Mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15; 46: 1813–21.
8. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 621–5.
9. Vandewoude K, Blot S, Benoit D, Depuydt P, Vogelaers D, Colardyn F. Invasive aspergillosis in critically ill patients: analysis of risk factors for acquisition and mortality. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 251–7.
10. Greene RE, Schlamm HT, Stark P, Oestman JW, Troke P, Patterson TF, et al. Radiological findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: utility and reliability of halo sign and air-crescent sign for diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in high risk patients. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9 suppl1: O397.
11. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1824–33.
12. Pfeiffer CD, Jason PF, Safdar N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1417–27.
13. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 27–34.
14. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Defining the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2006; 44: 163–72.
15. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–15.
16. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133–63.
17. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 857–63.
18. Masur H, Rosen PP, Armstrong D. Pulmonary disease caused by *Candida* species. *Am J Med* 1977; 63: 914–25.
19. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, et al.. Primary *Candida* pneumonia: experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993, 72:137–42.

20. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, et al. Pulmonary fungal infection: emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors. *Chest* 2001, 120:177–84.
21. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1526–31.
22. Wood GC, Mueller EW, Croce MA, et al.. *Candida* sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 599–603.
23. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagl S, Bille J, Donnelly P, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 suppl 7: 9–18.
24. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 suppl 7: 19–37.
25. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 suppl 7: 53–67.

---

## NOVOSTI NA PODROČJU DIAGNOSTIKE GLIVNIH OKUŽB

### CURRENT STATUS OF DIAGNOSTICS OF FUNGAL INFECTIONS, 2013

*doc. dr. Tadeja Matos, dr. med.*

*Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,  
Zaloška 4, 1525 Ljubljana; elektronski naslov: tadeja.matos@mf.uni-lj.si*

#### IZVLEČEK

Kljub razvoju novih antimikotikov je smrtnost zaradi invazivnih glivnih okužb še vedno velika. Eden od pomembnih razlogov je prepozna prepoznavna bolezn in zapoznel začetek zdravljenja. Konvencionalne diagnostične metode imajo majhno občutljivost in do identifikacije povzročitelja pride mnogokrat prepozno. Dopolnjujejo jih nove nekonvencionalne metode. Z njimi v telesnih tekočinah in tkivih prepoznavamo glivne označevalce, sestavine gliv in njihove presnovke, ki lahko napovedujejo bolezen že pred pojavom kliničnih simptomov in znakov bolezni. Poleg teh se razvijajo tudi številne molekularne metode z različnimi prijemališči prepoznavne povzročiteljev. Tudi zaradi izredne izbire pristopov je tovrstna diagnostika na področju glivnih okužb še nestandardizirana. Velika prednost molekularnih metod je visoka občutljivost in hitrost, zato se tudi na tem področju kažejo rezultati, ki bodo privedli do uvedbe omenjenih metod v mednarodne diagnostične smernice in rutinsko klinično uporabo.

**Ključne besede:** aspergiloza, kandidemija, PCR, biološki označevalec

#### ABSTRACT

Mortality due to fungal infection remains high despite novel antifungal agents. One of the main reasons is delayed diagnosis and initiation of appropriate treatment. Conventional cultivation based methods have low sensitivity and fungal pathogen is frequently identified late in the course of infection. Nonconventional methods which identify the fungal bio-markers or cell wall components and their metabolites in blood and body fluids complement the conventional methods. These methods can predict the infection before clinical symptoms appear. Various molecular approaches are also available with different molecular targets which is one of the reasons this type of diagnostics of fungal infections remains non-standardized. Important advantages of these methods are high sensitivity and speed, optimization of these methods will lead to inclusion in international diagnostic guidelines and routine clinical practice.

**Key words:** aspergillosis, candidemia, PCR, bio-marker



## UVOD

Tudi v zadnjih desetletjih med najpomembnejšimi povzročitelji oportunističnih glivnih okužb ostajata vodilna rodova *Candida* in *Aspergillus*. Prvi pomeni 73,4 % in drugi 13,3 % vseh invazivnih glivnih okužb.<sup>1</sup> Spekter ostalih 14 % povzročiteljev je izredno pester in obsega vrste iz skupine zigomicet: *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii* in številne druge. Že dolgo je znano, da je tveganje za smrtnost manjše, če bolnik prejme protiglivna zdravila v prvih 12 urah od kliničnega suma na okužbo, ki jo povzroča *Candida* spp. (odvzema hemokultur z ozirom na glive), kot če je zdravljenje uvedeno pozneje.<sup>2</sup> Podobno velja za invazivno aspergilozo (IA),<sup>3</sup> pri kateri so pokazali, da je smrtnost ob uvedbi zdravljenja po 10. dnevu od pojava pljučnice kar 90 %, medtem ko je ta delež 41 %, kadar je zdravljenje uvedeno pred 10. dnevom.<sup>4</sup> Po drugi strani pa tudi vemo, da lahko z izbiro in uporabo sodobnih diagnostičnih metod in ustreznega zdravljenja bistveno izboljšamo preživetje bolnikov z IA. Tako so v skupini hematoloških bolnikov z uporabo tudi nekultivacijskih diagnostičnih metod (galaktomanana, β-D-glukana itd.) in vorikonazola dosegli kar 90-odstotno preživetje bolnikov z IA.<sup>5</sup> Diagnostika glivnih okužb je težavna zaradi več razlogov. Neznačilna klinična slika je le eden od teh dejavnikov.

Definitivna diagnoza invazivne glivne okužbe je potrjena z osamitvijo gliv iz normalno sterilnih kužnin. Tkivna biopsija in drugi invazivni diagnostični postopki so pogostokrat oteženi ali neizvedljivi zaradi težkega kliničnega stanja bolnika, nevtropenije in pogoste spremljajoče trombocitopenije. Pozitiven histopatološki izvid dokazuje invazivno glivno okužbo, identifikacija pa je mogoča z mikrobiološko osamitvijo in identifikacijo, ki se v zadnjem času izvaja z masno spektrometrijo ali osamitvijo nukleinske kisline povzročitelja in identifikacije s sekvenciranjem. Ločevanje med kolonizacijo in okužbo ni mogoče, če je gliva osamljena iz nesterilnih mest, na primer iz izmečka, aspirata traheje, celo iz bronhoalveolarnega izpirka (BAL). Pozitivna napovedna vrednost osamitve *Aspergillus* spp. iz teh vzorcev se povečuje z naraščanjem imunske oslabilosti bolnika.

Razvoj diagnostičnih testov temelji torej na konvencionalnih metodah, za katere sta značilni nizka občutljivost in dolg čas do osamitve in opredelitve povzročitelja, v zadnjih desetletjih pa predvsem na iskanju novih glivnih označevalcev, s katerimi bi bili sposobni hitreje dokazati glivno okužbo, in na razvoju molekularnih metod za dokazovanje in prepoznavo povzročiteljevih nukleinskih kislin. Molekularne metode nam omogočajo tudi ugotavljanje epidemiološke povezanosti povzročiteljev. Z uporabo genotipizacijskih metod ugotavljamo nastanek odpornosti na nivoju spremembe genov in njihovega izražanja in še kaj. Zanimive pa so tudi raziskave, ki skušajo ugotoviti povezave med različnim imunskim odzivom gostitelja in tveganjem za nastanek glivnih bolezni.

## DIAGNOSTIKA INVAZIVNIH OKUŽB S *CANDIDA* SPP.

Konec leta 2012 so izšla priporočila ESCMID za diagnostiko glivnih bolezni, ki jih povzroča *Candida* spp. V priporočilih navajajo smernice za klinično uporabo različnih diagnostičnih testov in algoritmov za prepoznavo okužb, ki jih povzroča *Candida* spp.<sup>6</sup>

### Kultivacija

Hemokultura še vedno velja za zlati standard diagnostike invazivne kandidoze, vendar ima nizko občutljivost, ki se giblje med 50 in 75 %. Ta delež je še nižji pri nevtropeničnih bolnikih in tistih, ki prejemajo profilaktično protiglivne učinkovine.<sup>7, 8</sup> Občutljivost je odvisna od števila odvzetih hemokultur, oblike glivne okužbe, povzročitelja in detekcijskega sistema. Znano je, da rast vrste *Candida glabrata* ni optimalna v sistemu BACTEC™ (angl. Becton Dickinson

Diagnostic System), razen če uporabljamo stekleničke z glivnim gojiščem. Poleg tega je postopek do zaznave povzročitelja dolg, saj traja v povprečju 2–3 dni, v primeru *C. glabrata* pa celo 3–4 dni. Po potrditvi kandid v neposrednem razmazu po Gramu – s hibridizacijsko metodo *in situ* (angl. peptidenucleic acid fluorescent in situ hybridization, PNA-FISH, AdvanDx) – povzročitelja v dveh urah uvrstimo v eno izmed treh skupin. V prvo spadata *Candida albicans* in *Candida parapsilosis*, v drugo *Candida tropicalis* in v tretjo *C. glabrata* in *Candida krusei*. Drugače kakor neposredno prepoznavo bakterij iz hemokulturnih stekleničk z metodo masne spektrometrije (angl. Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization, MALDI) tega postopka v primeru glivnih okužb ne priporočajo. Je pa ta metoda tudi na področju mikologije zelo skrajšala prepoznavo povzročiteljev iz čiste kulture.

Zaradi vseh omenjenih pomanjkljivosti konvencionalnih metod za osamitev in identifikacijo povzročitelja razvijajo alternativne postopke, ki prepoznavajo glivne označevalce in presnovke. Ti naj bi izboljšali diagnostiko in skrajšali čas do diagnoze invazivne okužbe s *Candida* spp.

### Manan in antimanan

Manan (Mn) (angl. Platelia Candida Antigen Plus (Ag Plus<sup>TM</sup>)) in protitelesa proti mananu (A-Mn) (Ab Plus<sup>TM</sup>; Bio-Rad Laboratories) sta označevalca, ki imata v kombinaciji po do sedaj znanih podatkih veliko diagnostično vrednost pri prepoznavi kandidemije in kronične diseminirane kandidiaze.<sup>6</sup> Potrebno je serijsko (dvakrattedensko) določanje teh markerjev. V številnih, multicentričnih, presečnih ali kohortnih raziskavah so njihovo diagnostično učinkovitost izračunali z občutljivostjo približno 83 % in specifičnostjo 86 %.<sup>9</sup> V nekaterih študijah ugotavljajo korist testiranja Mn/A-Mn za zgodnjo napoved invazivne glivne okužbe, saj naj bi se skoraj pri treh četrtinah bolnikov vsaj eden od bio-označevalcev povišal v povprečju že 6–7 dni pred pozitivno hemokulturo. Poleg tega imata označevalca tudi visoko pozitivno (80 %) in negativno napovedno vrednost (100 %) in se lahko kot takšna uporabljata za zmanjševanje nepotrebne uporabe protiglivnih zdravil za profilaktično in izkustveno zdravljenje na oddelkih intenzivnega zdravljenja.<sup>10</sup>

### β-D-glukan

β-D-glukan (β-DG) je sestavina celične stene gliv. Je širokospektralni glivni (»pan-fungal«) označevalec verjetne invazivne glivne bolezni, ki jo povzročajo vrste iz rodov *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium*, *Pneumocystis* in številne druge. β-DG zaradi nizke vsebnosti v celičnih stenah *Cryptococcus* spp. in zigomicet ne moremo uporabljati za diagnostiko okužb s tema skupinama gliv. V Evropi in Ameriki za detekcijo β-DG v serumu najpogosteje uporabljamo *Fungitell*<sup>®</sup>, ki ga je leta 2003 odobrila tudi Agencija za hrano in zdravila v ZDA (angl. Food and Drug Administration, FDA). Prav tako je test vključen v smernice EORTC/MSG iz leta 2008 kot podporni test verjetne glivne bolezni. Merjenje β-DG v serumu ima veliko diagnostično natančnost: z njegovo pomočjo lahko ločimo bolnike, ki imajo invazivno glivno okužbo, od tistih, ki te okužbe nimajo. V metaanalizi, ki je vključevala 2979 bolnikov, od teh 594 z dokazano ali verjetno invazivno glivno okužbo, so izračunali, da ima test 77-odstotno občutljivost in 85-odstotno specifičnost.<sup>11</sup> Uporaben je tudi za izključevanje kandidemije. Tudi pri tem priporočajo serijsko (dvakrattedensko) določanje vrednosti. Pri uporabi testa je treba vedeti, da je lahko lažno pozitiven ob: istočasnem prejemanju krvnih pripravkov (albuminov, imunoglobulinov), uporabi kirurških gaz, ki vsebujejo sledi glukana, hemodializi s celuloznimi membranami, bakteriemiji in uporabi določenih antibiotikov, kot sta piperacilin/tazobaktam oz. amoksicilin/klavulanska kislina. Test pri otrocih še ni bil ocenjen (validiran).

## Verižna reakcija s polimerazo (angl. polymerase chain reaction – PCR) *Candida*

Molekularne metode na področju diagnostike kandidoz so zanimivo področje razvoja, saj omogočajo neinvazivno diagnostiko, so hitre in omogočajo vrstno specifično opredelitev povzročitelja. V številnih študijah so dokazali njihovo visoko občutljivost (> 95 %) in specifičnost (88–95 %), kar jih postavlja ob bok rezultatom  $\beta$ -DG; v nekaterih primerih so celo boljši.<sup>12</sup> Vsekakor pa sta oba testa veliko bolj občutljiva kot klasična osamitev iz hemokultur. V prihodnosti se bodo verjetno uveljavili diagnostični protokoli s kombinacijo vseh treh načinov. Pomanjkanje standardizacije, komercialnih testov, laboratorijska zahtevnost in neugodna cena molekularnih preiskav pa so dejavniki, ki do določene mere gotovo še zavirajo uporabo molekularnih metod v širši klinični praksi.

## DIAGNOSTIKA INVAZIVNIH OKUŽB Z *ASPERGILLUS SPP.*

### Galaktomanan in $\beta$ -D-glukan

Med nekonvencionalnimi testi ima za postavitve diagnoze invazivne aspergiloze (IA) pomembno mesto določanje serumskega nivoja galaktomanana (GM).<sup>13</sup> GM je sestavina celične stene *Aspergillus* spp., ki se sprošča v okolico ob invaziji v tkiva in ob aktivni rasti plesni. GM je vključen v smernice EORTC/MSG kot mikrobiološki kriterij verjetne IA.<sup>14</sup> Mejna vrednost v serumu je 0,5 OD. Leta 2003 jo je potrdila tudi FDA. Uporaba višjih vrednosti poveča verjetnost lažno negativnih rezultatov, obratno pa lahko uporaba nižjih mejnih vrednosti povzroči interpretacijo v smeri več lažno pozitivnih rezultatov. V metaanalizi 27 raziskav, ki je zajela heterogeno skupino tako hematoloških bolnikov kot tudi bolnikov po presaditvi čvrstih organov in iz oddelkov za intenzivno zdravljenje, so opredelili občutljivost testa v serumu na 71 %, specifičnost pa na 89 %.<sup>15</sup> Visoko občutljivost (76–88 %) in specifičnost (87–100 %) za diagnozo IA so dokazali za GM tudi iz vzorcev BAL-a<sup>16–18</sup>. V nekaterih študijah poročajo celo o večji občutljivosti GM v BAL-u kot v serumu. Tudi pri uporabi tega testa pa se moramo zavedati, kdaj je lahko rezultat lažno pozitiven ali lažno negativen. Lažno pozitivni rezultati so lahko posledica uporabe betalaktamskih antibiotikov, kolonizacije z *Bifidobacterium*, navzkrižne okužbe z drugimi glivami, bakteriemije, hemodialize ali prisotnosti avtoprotiteles. Lažno negativni rezultati pa so lahko posledica protiglivnega zdravljenja, nizke frekvence testiranja, previsoke mejne vrednosti in hitrega »očiščenja« GM iz krvi pri ne-nevtropeničnih bolnikih. Test ima visoko negativno napovedno vrednost (95 %). Uporabljamo ga pri hematoloških bolnikih, in sicer kot redno serijsko testiranje dva- do trikrat tedensko za izključevanje bolezni. Za potrditev IA sta potrebna dva zaporedno pozitivna testa. Občutljivost testa GM je pri ne-nevtropeničnih bolnikih precej nižja (66,6 % za mejno vrednost 0,5 OD). Pri ne-nevtropeničnih bolnikih namreč nevtrofilni granulociti hitreje odstranijo GM iz seruma.<sup>15</sup> Tudi pri diagnostiki IA uporabljamo označevalec  $\beta$ -DG. Rezultati občutljivosti in specifičnosti so podobni kot pri GM, s tendenco boljših rezultatov pri  $\beta$ -DG. Oba označevalca zaznamo v povprečju 6,5 dneva pred osamitvijo *Aspergillus* spp. Priporočajo uporabo kombinacije GM in  $\beta$ -DG. Analiza je pokazala večjo občutljivost in negativno napovedno vrednost pri  $\beta$ -DG, vendar razlike niso bile statistično značilne. Ugotavljajo tudi manjši vpliv protiglivnih zdravil na rezultate  $\beta$ -DG, manjšo navzkrižno reaktivnost z betalaktamskimi antibiotiki in počasnejše očiščenje  $\beta$ -DG iz krvi kot pri GM.<sup>11</sup>

### PCR *Aspergillus*

PCR *Aspergillus* se kot dopolnilni diagnostični test uporablja v številnih mikrobioloških laboratorijih že več kot dve desetletji. Zaradi pomanjkljive standardizacije je metoda slabše sprejeta

med kliniki kot diagnostično pomembna. Prav tako je v letu 2008 smernice EORTC/MSG še niso vključile med diagnostične teste.<sup>14</sup> Leta 2006 je bila oblikovana evropska iniciativa (*angl.* European Aspergillus PCR Initiative, EAPCRI), katere namen je razviti optimalen standardiziran protokol, ki bi omogočal široko klinično oceno PCR *Aspergillus* in njegovo vključitev v diagnostične kriterije. Dve novejši študiji EAPCRI kažeta napredek. Občutljivost in specifičnost PCR *Aspergillus* iz seruma sta bili v teh raziskavah 86,1 % in 93,6%.<sup>19, 20</sup> Poleg krvi uporabljamo za detekcijo nukleinskih kislin *Aspergillus* tudi BAL in biopsijske vzorce pljučnega tkiva, odvzete ob bronhoskopiji. V novejši metaanalizi in sistematskem pregledu poročajo o 91-odstotni občutljivosti in 92-odstotni specifičnosti PCR *Aspergillus* iz vzorcev BAL.<sup>21</sup>

### **LFD *Aspergillus***

Novejši test, ki ga lahko imenujemo tudi »hitri test na *Aspergillus*«, je na tržišču zelo kratko obdobje, prav tako še ni veliko člankov na to temo. Gre za LFD *Aspergillus* (*angl.* Lateral-Flow Device, LFD), ki se postavlja ob bok GM in ima več prednosti: enostaven je za izvedbo, končan je v nekaj minutah, rezultat je zato na voljo zelo hitro, test pa je tudi cenovno ugodnejši od antigena GM. LFD *Aspergillus* je imunokromatografski test: z monoklonskimi protitelesi zaznamo glikoproteinski antigen v serumu in BAL-u. Glikoproteinski antigen se izloča ob aktivni rasti *Aspergillus* spp. Snovalci testa ga priporočajo kot presejalni test za izključevanje invazivne bolezni, posebej tam, kjer ni razmer za izvedbo antigena GM oziroma se ta ne izvaja dnevno. Glavna pomanjkljivost testa je subjektivno odčitavanje rezultatov testa. Glede na raziskave menijo, da bi bila najbolj smiselna kombinacija testa PCR in LFD *Aspergillus*. V tej kombinaciji so dosegli 100-odstotno občutljivost in 100-odstotno specifičnost.<sup>22</sup> Vloga in pomen testa LFD *Aspergillus* pa bosta bolj znana tudi po vključitvi večjega števila preiskovancev v prihodnje raziskave.<sup>23</sup>

### **LITERATURA**

1. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance(R) registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 293–300.
2. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3640–5.
3. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA, Wheeler PS, Dumler JS, Hutchins GM. Radiologic-pathologic correlation of the CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 534–6.
4. von Eiff M, Roos N, Schulden R, Hesse M, Zuhlsdorf M, van de Loo J. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995; 62: 341–7.
5. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531–40.
6. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdaglı S, Bille J, Donnelly JP in sod. ESC-MID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 9–18.
7. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Schonheyder HC, Knudsen JD, Jensen IM in sod. Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004–2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 487–94.

8. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fuursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P in sod. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49: 325–34.
9. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010; 14: R222.
10. Arendrup MC, Bergmann OJ, Larsson L, Nielsen HV, Jarlov JO, Christensson B. Detection of candidaemia in patients with and without underlying haematological disease. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 855–62.
11. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 750–70.
12. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 665–70.
13. Blennow O, Remberger M, Klingspor L, Omazic B, Fransson K, Ljungman P in sod. Randomized PCR-based therapy and risk factors for invasive fungal infection following reduced-intensity conditioning and hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1710–8.
14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T in sod. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–21.
15. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1417–27.
16. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, Van Der Schee C, Hoogsteden HC, De Marie S. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol* 2003; 121: 448–57.
17. Meerseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S in sod. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 27–34.
18. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, Balajee SA, Smith C, Marr KA. Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5517–22.
19. White PL, Bretagne S, Klingspor L, Melchers WJ, McCulloch E, Schulz B in sod. Aspergillus PCR: one step closer to standardization. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1231–40.
20. White PL, Mengoli C, Bretagne S, Cuenca-Estrella M, Finnstrom N, Klingspor L in sod. Evaluation of Aspergillus PCR protocols for testing serum specimens. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3842–8.
21. Sun W, Wang K, Gao W, Su X, Qian Q, Lu X in sod. Evaluation of PCR on bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *PLoS One* 2011; 6: e28467.
22. White PL, Parr C, Thornton C, Barnes RA. Evaluation of real-time PCR, galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and a novel lateral-flow device for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 1510–6.
23. Held J, Schmidt T, Thornton CR, Kotter E, Bertz H. Comparison of a novel Aspergillus lateral-flow device and the Platelia(R) galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis following haematopoietic stem cell transplantation. *Infection* 2013; 41: 1163–9.

---

# PREDNOSTI IN SLABOSTI NEPREKINJENE INFUZIJE ANTIBIOTIKA PRI BOLNIKI S HUDIMI OKUŽBAMI

## ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF CONTINUOUS INFUSION OF ANTIBIOTIC IN SEVERE INFECTIONS

*prim. as. dr. Igor Muzlovič, dr. med.*

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana; elektronski naslov: igor.muzlovic@kclj.si*

### POVZETEK

Neprekinjeno odmerjanje betalaktamskih antibiotikov pomeni alternativo običajnemu intervalnemu odmerjanju. Kljub ustrežnejšim farmakokinetičnim (FK) in farmakodinamičnim (FD) pokazateljem se ta način odmerjanja ni v celoti uveljavil. Ta prispevek ponuja pogled v objavljene rezultate raziskav, v katerih so primerjali FK/FD podatke in klinični uspeh pri neprekinjeni infuziji in intervalnem odmerjanju betalaktamskih antibiotikov. Rezultati dosežanih raziskav o klinični uspešnosti niso pokazali značilno pomembnih razlik med obema načinoma odmerjanja. Čeprav so nekatere retrospektivne in opazovalne raziskave nakazale boljši klinični uspeh pri neprekinjenem odmerjanju pri bolnikih s sepsa in s pljučnico ob mehanskem predihavanju, ta razlika v preglednih člankih, ki so zajeli randomizirane kontrolirane raziskave, ni bila potrjena. Večina kliničnih raziskav je zajela majhno število bolnikov z različnimi boleznimi, pri katerih so uporabljali različne odmerke antibiotikov. Glede na dostopne podatke lahko sklenemo, da neprekinjeno odmerjanje betalaktamskih antibiotikov ni primerno za vse bolnike z različnimi infekcijskimi boleznimi. Najverjetneje so za tovrsten način odmerjanja primerni predvsem kritično bolni s sepsa, ki jo povzročajo manj občutljivi mikroorganizmi. Za natančno opredelitev pa so potrebne obsežne prospektivne randomizirane multicentrične klinične raziskave pri različnih skupinah bolnikov.

**Ključne besede:** betalaktamski antibiotiki, neprekinjena infuzija, kritično bolni, farmakokinetika/farmakodinamika

### ABSTRACT

Continuous administration of beta-lactam antibiotics has been suggested as an alternative strategy, to conventional intermittent dosing. Despite the theoretical advantages regarding better pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) data, a global practice shift toward continuous infusion has not taken place. The present paper investigates the published literature

describing the comparative PK/PD data and clinical outcomes of beta-lactam antibiotics administered by continuous or intermittent infusion. So far comparative clinical studies have failed to demonstrate significant differences in patients outcome. Although some retrospective and observation studies have found better clinical success in patients treated for sepsis and ventilator-associated pneumonia, meta-analysis of randomised controlled studies have found similar outcome between continuous infusion and intermittent bolus dosing of beta-lactam antibiotics. Most trials included only a small number of heterogeneous patient groups and utilized inconsistent antibiotic doses. Based on current data, it can be concluded that continuous infusion of beta-lactam antibiotics will not be beneficial for all patients. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics is likely to be beneficial in critically ill patients with sepsis due to less susceptible microorganisms. Large scales, prospective randomised multinational clinical trials in different patient group are required.

**Key words:** beta-lactam antibiotics, continuous infusion, critically ill, pharmacokinetic/pharmacodynamics

## UVOD

Zdravljenje z antibiotiki pri kritično bolnih zahteva dobro poznavanje tako infekcijske bolezni kot tudi specifičnega delovanja samih antibiotikov. Večina bolnikov v oddelkih intenzivnega zdravljenja ima številne osnovne bolezni, ki lahko vplivajo na izid zdravljenja. Pri hudi okužbi, kot je sepsa, pride do velikih sprememb v delovanju srca in krvotoka, poveča se volumen razporeditve in zelo se spremeni regionalna prekrvavitev, kar vpliva na farmakokinetiko (FK) in farmakodinamiko (FD) antibiotikov. Koncentracije antibiotikov so v hipervolemičnem stanju bolnika največkrat prenizke in ne dosegajo terapevtskega praga. Ob morebitni ledvični odpovedi pa lahko pride do kopičenja antibiotika in pojava neželenih učinkov. Poznavanje FK in FD je pogoj za pravilno in ustrezno uporabo antibiotikov. Glede na FD značilnosti in glede na način ubijanja bakterij delimo antibiotike na tri skupine. V prvi skupini so antibiotiki, katerih učinkovitost je odvisna od koncentracije antibiotika v krvi (*angl.* concentration-dependent). Njihovo učinkovitost tako določata najvišja koncentracija antibiotika v krvi (C<sub>max</sub>) in tudi razmerje do minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) (C<sub>max</sub>/MIK). Na ta način je določena učinkovitost aminoglikozidov. V drugi skupini so antibiotiki, katerih učinkovitost določa čas, ko je koncentracija antibiotika v serumu več kot MIK za določeno bakterijo (*angl.* time-dependent – CT>MIK), sama C<sub>max</sub> pa nima odločilnega pomena. V to skupino spadajo betalaktamski antibiotiki. Učinkovitost v tretji skupini antibiotikov pa je določena tako s C<sub>max</sub> kot s CT>MIK. V tej skupini je najboljši pokazatelj učinkovitosti razmerje med površino izpod koncentracijske krivulje, merjeno v 24 urah (*angl.* area under the concentration time curve – AUC<sub>0-24</sub>), in MIK (AUC<sub>0-24</sub>/MIK). V to skupino spadajo kinoloni in glikopeptidi.<sup>1</sup>

## NEPREKINJENO ODMERJANJE ANTIBIOTIKOV

Betalaktamski antibiotiki so osnova protimikrobnega zdravljenja pri bolnikih s sepsa in septičnim šokom. Za njihov protibakterijski učinek je ključen CT>MIK za določeno bakterijo. Ta čas naj bi bil med 50 in 80 % časa med posameznimi odmerki. To dosežemo z začetnim intravenskim odmerkom, ki mu sledi neprekinjeno intravensko odmerjanje antibiotika v velikih odmerkih.<sup>2</sup> Učinek neprekinjene infuzije betalaktamskih antibiotikov so v številnih retrospektivnih in v manj številnih prospektivnih randomiziranih raziskavah primerjali z običajnim intervalnim odmerjanjem.

V raziskavi Roberts in sod. so primerjali učinek neprekinjenega odmerjanja piperacilina s tazobaktamom z intervalnim odmerjanjem pri bolnikih s sepsa.<sup>3</sup> Uporabili so začetni odmerek 4g/0,5 g piperacilina s tazobaktamom (v 20 minutah) in nadaljevali z neprekinjeno infuzijo 8g piperacilina z 1g tazobaktama na 24 ur. Naslednji dan so odmerek povečali na 12g piperacilina z 1,5g tazobaktama na 24 ur. Tovrsten način odmerjanja je bil klinično uspešnejši od intervalnega načina (4g piperacilina in 0,5g tazobaktama na 8 ur) predvsem pri bolnikih s sepsa, ki so jo povzročale bakterije z višjimi MIK. Lodise in sod. so v kohortni raziskavi primerjal učinek podaljšanega odmerjanja (102 bolnika) in intervalnega odmerjanja (92 bolnikov) piperacilina s tazobaktamom pri okužbah z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>4</sup> Statistično značilno pomembna je bila razlika v 14-dnevnem preživetju, in sicer v prid podaljšanemu odmerjanju (smrtnost 12,2% in 31,6%). Krajši je bil tudi čas zdravljenja v bolnišnici (21 dni in 38 dni). Sklep je bil, da je podaljšana infuzija priporočljiva pri zdravljenju okužb, ki jih povzroča *P. aeruginosa*. Po pregledu objavljenih podatkov iz 12 primerjalnih raziskav obeh načinov odmerjanja so Mah in sod. ugotovili, da kljub boljšim FD pokazateljem pri neprekinjenem odmerjanju ni dovolj prepričljivih dokazov o boljšem kliničnem učinku podaljšane infuzije piperacilina s tazobaktamom.<sup>5</sup> V dveh raziskavah se je izkazalo z ozirom na preživetje uspešnejše neprekinjeno odmerjanje, in sicer pri kritično bolnih z višjim seštevkom APACHE II (*angl.* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). V eni od raziskav je bil klinični uspeh pri bolnikih, ki so prebolevali pljučnico ob mehanskem predihavanju, boljši v skupini z neprekinjenim odmerjanjem.

V retrospektivni raziskavi o učinku neprekinjenega odmerjanja ceftazidima pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, so avtorji primerjali klinični učinek neprekinjene infuzije 2g v 720 min/12 ur (pred tem so dobili bolniki začetni odmerek 1g) z intervalnim odmerjanjem 2g/12 ur v 30-minutni infuziji. Zdravljenje pljučnice ob mehanskem predihavanju je bilo, kadar so uporabili neprekinjene infuzije ceftazidima, klinično bolj uspešno kot zdravljenje z običajnim intervalnim odmerjanjem (89,3% proti 52,3%;  $p = 0,02$ ).<sup>6</sup>

Boselli in sod. so v prospektivni raziskavi merili koncentracije pri neprekinjenem odmerjanju ceftazidima, in sicer 4g v 24 urah, ob začetnem odmerku 2g v 30-minutni infuziji.<sup>7</sup> Srednje koncentracije antibiotika so bile tako v serumu kot v alveolarni tekočini ( $13,5 \pm 3,3 \mu\text{g/mL}$  in  $14,1 \pm 2,8 \mu\text{g/mL}$ ) ves čas odmerjanja nad MIK za večino povzročiteljev. Prodornost antibiotika v pljuča je bila 100%.

V retrospektivni raziskavi Bauerja in sod. so primerjali učinek intervalnega odmerjanja cefepima (2g/8 ur v 30-minutni infuziji; 390 bolnikov) z neprekinjenim odmerjanjem (2g/8 ur v 4-urni infuziji; 202 bolnikov) pri okužbah pljuč in/ali bakteriemiji, ki so jih povzročale gramnegativne bakterije.<sup>8</sup> Med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik glede časa zdravljenja (26,3 dneva in 23,1 dneva), stroškov zdravljenja (99,744 \$ in 83,328 \$) in preživetja (20% in 17%). Razlika med obema načinoma odmerjanja pa se je pokazala pri okužbah, ki jih je povzročala *P. aeruginosa*. V skupino z intervalnim odmerjanjem je bilo vključenih 54 bolnikov in v skupino z neprekinjenim odmerjanjem 33 bolnikov. MIK za cefepim je bila med 1 mg/L in 32 mg/L. Pri sevih, kjer je bila MIK 8 mg/L, je bila 90-odstotna verjetnost, da bo doseženih 60%  $C_{T>MIK}$  le pri neprekinjeni 4-urni infuziji 2g/8 ur. Bolniki, ki so prejeli neprekinjene infuzije antibiotika, so imeli v povprečju za 3,5 dneva krajši čas hospitalizacije, stroški zdravljenja pa so bili nižji za 23,183 \$.

Roberts in sod. so v randomizirani kontrolirani raziskavi merili koncentracijo meropenema v krvi in podkožju pri neprekinjenem in intervalnem odmerjanju.<sup>9</sup> Pri neprekinjenem odmerjanju so začeli zdravljenje z začetnim odmerkom 0,5g in nadaljevali z neprekinjeno infuzijo 1g v 8 urah/8 ur. Druga skupina je prejela antibiotik v začetnem odmerku 1,5g in nato 1g/8



ur v 3-minutni infuziji. Ugotovili so, da so bili doseženi boljši FD pokazatelji predvsem pri okužbah, ki sta jih povzročala *P. aeruginosa* in *Acinetobacter baumannii*. V retrospektivni raziskavi so Lorente in sod. primerjali učinek neprekinjenega in učinek intervalnega zdravljenja z meropenemom pri bolnikih, ki so zboleli s pljučnico ob mehanskem predihavanju.<sup>6</sup> Pri neprekinjenem odmerjanju so uporabili 1 g meropenema v neprekinjeni infuziji 360 minut vsakih 6 ur, pri intervalnem odmerjanju pa enak odmerek v 30-minutni infuziji na 6 ur. Klinični uspeh je bil signifikantno boljši v prvi skupini (90,47 % in 59,57 %;  $p < 0,001$ ). Po pregledu objavljenih raziskav, ki so primerjale oba načina odmerjanja, so Perrot in sod. sklenili, da neprekinjeno odmerjanje meropenema doseže ugodnejše PD pokazatelje, vendar pa pomanjkanje podatkov iz obsežnih kontroliranih raziskav za enkrat še omejuje rutinsko klinično uporabo.<sup>10</sup>

Pri bolnikih, ki so potrebovali neprekinjeno veno-vensko dializo, je bilo neprekinjeno odmerjanje betalaktamskih antibiotikov varno in učinkovito tudi pri mikroorganizmih, odpornih proti številnim antibiotikom.<sup>11</sup> Odmerjanje četrte generacije cefalosporinov v neprekinjeni infuziji je bilo učinkovito pri zdravljenju pljučnic pri kritično bolnih tudi takrat, ko so okužbe povzročale bakterije, odporne proti številnim antibiotikom.

V nedavno objavljeni prospektivni randomizirani dvojno slepi kontrolirani raziskavi, v kateri so primerjali neprekinjeno odmerjanje betalaktamskih antibiotikov (piperacilina s tazobaktamom, tikarcilina s klavulansko kislino in meropenema) z intervalnim odmerjanjem, so merili čas, ko je bila plazemska koncentracija antibiotika nad MIK za povzročitelja, klinično učinkovitost po 14 dneh in preživetje. V raziskavo je bilo vključenih po 30 bolnikov v vsaki skupini. Ugotovili so, da je bil čas, ko je terapevtska koncentracija antibiotika presežala MIK, pri neprekinjenem odmerjanju statistično značilno daljši (82 %) kot pri intervalnem odmerjanju (29 %). Statistično značilno večja je bila tudi klinična uspešnost (70 % in 43 %). Čas hospitalizacije in preživetje sta bila v obeh skupinah primerljiva.<sup>12</sup>

Arnold in sod. so v klinični raziskavi primerjali neprekinjeno odmerjanje antibiotikov v 3-urni infuziji (piperacilina s tazobaktamom, cefepima, meropenema) z intervalnim odmerjanjem v 30-minutni infuziji.<sup>13</sup> V raziskavo so vključili 503 bolnike. Klinični uspeh zdravljenja je bil pri obeh načinih odmerjanja primerljiv (56,6 % in 51,0 %), prav tako je bilo primerljivo preživetje v obeh skupinah. Ugotovili so, da rutinsko neprekinjeno odmerjanje antibiotika nima prednosti pred običajnim intervalnim odmerjanjem.

Roberts in sod. so v pregledu literature ocenili 14 randomiziranih kontroliranih raziskav, pri katerih so primerjali neprekinjeno odmerjanje betalaktamskih antibiotikov z intervalnim odmerjanjem.<sup>14</sup> V raziskave so vključili 846 bolnikov iz 9 držav. Med obema skupinama ni bilo statistično značilnih razlike glede kliničnega uspeha in smrtnosti. Vključili so tudi dve opazovalni raziskavi, v katerih pa je bilo neprekinjeno odmerjanje klinično uspešnejše. Večji odmerki in vključevanje manj kritično bolnih bolnikov v randomizirane kontrolirane raziskave naj bi bili glavni vzroki za neprimerljive rezultate.

Tamma in sod. so pregledali 14 randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so primerjale učinkovitost neprekinjenega odmerjanja betalaktamov (piperacilina s tazobaktamom, cefamandola, cefotaksima, ceftriaksona, ceftazidima, cefoperazona, cefepima, imipenema, meropenema in doripenema) z običajnim intervalnim odmerjanjem pri bolnikih, ki so imeli okužbe z bakterijami, odpornimi proti številnim antibiotikom.<sup>15</sup> V skupini z neprekinjenim odmerjanjem antibiotikov je bilo zdravljenje uspešno pri 470 bolnikih od skupaj 677 bolnikov, v skupini z intervalnim odmerjanjem pa pri 479 bolnikih od skupaj 703 bolnikov. Statistično ni bilo pomembne razlike med skupinama. Način odmerjanja antibiotikov prav tako ni vplival na preživetje bolnikov.

Učinek zdravljenja z glikopeptidnimi antibiotiki je odvisen od časa, ko je koncentracija antibiotika višja od  $C_{max}$ . Z neprekinjenim odmerjanjem vankomicina pri

zdravljenju okužb s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (MRSA) so Wysocki in sod. dosegli primerljiv uspeh, primerljiv z uspehom intervalnega zdravljenja.<sup>16</sup> Zdravljenje z neprekinjenim odmerjanjem pa je bilo cenejše. V prospektivni randomizirani raziskavi so Schmelzer in sod. primerjali učinek neprekinjenega odmerjanja vankomicina z običajnim intervalnim načinom zdravljenja pljučnice pri bolnikih na mehanskem predihavanju.<sup>17</sup> Serumska koncentracija vankomicina pri intervalnem odmerjanju je bila  $8,9 \pm 3,9 \mu\text{g/mL}$  in pri neprekinjenem odmerjanju  $19,8 \pm 6,13 \mu\text{g/mL}$  ( $p < 0,0001$ ). 7,4% bolnikov v skupini z intervalnim odmerjanjem je imelo serumsko koncentracijo v terapevtskem območju, v skupini z neprekinjenim odmerjanjem pa je bilo takih 57,1%. Motnje v delovanju ledvic so se pojavile pri 11,1% bolnikov z intervalnim odmerjanjem in pri 3,6% bolnikov z neprekinjenim odmerjanjem ( $p = 0,36$ ). Avtorji so bili mnenja, da bi neprekinjeno odmerjanje moralo postati standardni način zdravljenja za bolnike s pljučnico ob mehanskem predihavanju.

V preglednem članku so DiMondi in sod. analizirali podatke 14 kliničnih raziskav (11 retrospektivnih, 2 prospektivnih in 1 preglednega članka), ki so primerjale intervalno odmerjanje z neprekinjeno infuzijo vankomicina.<sup>18</sup> Glede na rezultate PK/PD pokazateljev in kliničnega učinka ni bilo razlike med obema načinoma odmerjanja. V sklepu so poudarili, da je na razpolago premalo randomiziranih raziskav in da bi bilo v prihodnje treba določiti specifične skupine bolnikov, v katerih bi tak način odmerjanja prinesel boljši klinični uspeh.

### **Prednosti in slabosti neprekinjenega in intervalnega odmerjanja**

Prednosti neprekinjenega odmerjanja so predvsem v doseganju boljših FD pokazateljev, manjših odmerkih, ki so bolj učinkoviti tudi ob višjih MIK, in cenejšem zdravljenju. Priprava zdravih zahteva manj časa. Slabost je predvsem v tem, da gre za nov način odmerjanja, ki zahteva dodatno šolanje osebja ter nabavo več črpalk, ki so potrebne za neprekinjeno infuzijo. Ker so nekateri antibiotiki (npr. meropenem) v pripravljeni infuziji na sobni temperaturi stabilni le omejen čas, je tak način odmerjanja primeren le za določene antibiotike. Zaradi neobstoynosti lahko pride do razpada antibiotika v potencialno toksične presnovke. V primeru prekinitve zdravljenja ali menjave antibiotika je velika možnost, da se že pripravljena infuzijska raztopina antibiotika zavrže. Na drugi strani pa ima običajni intervalni način odmerjanja svoje prednosti. Tak način odmerjanja ne potrebuje novega intravenskega pristopa, s čimer je tudi manj možnosti za dodatne zaplete in za nepotrebno ali škodljivo mešanje različnih zdravil. Pri tem načinu odmerjanja pa je manj verjetno, da bomo dosegli pričakovane vrednosti PK/PD pokazateljev, posebej takrat, ko gre za okužbe z bakterijami, ki imajo visoke MIK za izbrani antibiotik. Višji  $C_{\text{max}}$  je lahko vzrok za številnejše nevrološke zaplete.

### **SKLEP**

Neprekinjena infuzija antibiotikov pri kritično bolnih naj bi bila učinkovitejša v primerjavi z običajnim intervalnim odmerjanjem, saj zagotavlja višje koncentracije pri daljšem  $C_{T>\text{MIK}}$ . Na ta način se izognemo previsokim  $C_{\text{max}}$ . Glede na ugodnejše vrednosti PK/PD pri neprekinjeni infuziji antibiotika bi pričakovali tudi boljši klinični učinek. V številnih raziskavah pa ta pričakovanja niso bila potrjena. Razlogov za to je verjetno več. Tak način odmerjanja namreč ni primeren za vse bolnike z okužbami. Še najbolj je bil tak način učinkovit pri hudih okužbah, ki so jih povzročali mikroorganizmi, odporni proti številnim antibiotikom. Pri okužbah, ki jih povzročajo mikroorganizmi z nižjo MIK, je učinkovita koncentracija antibiotika dovolj dolgo nad MIK, zato ni razlike med neprekinjenim in intervalnim odmerjanjem. Vzorci, ki so bili zajeti v randomiziranih, kontroliranih, pa tudi opazovalnih in retrospektivnih raziskavah, so bili večinoma premajhni, še posebej, če so zajeli bolnike z okužbami, ki so jih povzročale dobro

občutljive bakterije.<sup>19</sup> Boljšo učinkovitost neprekinjenega odmerjanja bo zato v prihodnje še treba dokazati z obsežnimi prospektivnimi randomiziranimi multicentričnimi raziskavami v natančno določeni populaciji življenjsko ogroženih bolnikov. Morda nam bo odgovore dala trenutno potekajoča raziskava BLIG II (*angl.* Beta-Lactam Infusion Group).<sup>20</sup>

## LITERATURA

1. Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM, Lipman J, Roberts JA. Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anestesiol* 2012; 78: 94–104.
2. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 156–63.
3. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 2009; 37: 926–33.
4. Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 357–6.
5. Mah GT, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Evaluating outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 265–75.
6. Lorente L, Jiménez A, Palmero S, Jiménez JJ, Iribarren JL, Santana M et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. *Clin Ther* 2007; 29: 2433–9.
7. Boselli E, Breilh D, Duflo F, Saux MC, Debon R, Chassard D et al. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of cefepime administered in continuous infusion in critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31: 2102–6.
8. Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2907–12.
9. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 142–50.
10. Perrott J, Mabasa VH, Ensom MH. Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 557–64.
11. Moriyama B, Henning SA, Neuhauser MM, Danner RL, Walsh TJ. Continuous-infusion beta-lactam antibiotics during continuous venovenous hemofiltration for the treatment of resistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1324–37.
12. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial *Clin Infect Dis* 2013; 56: 236–44.
13. Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, Smith JR, Juang PH, Hampton NB et al. Prolonged infusion antibiotics for suspected gram-negative infections in the ICU: a before-after study. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 170–80.
14. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009; 37: 2071–8.

15. Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML. Does prolonged  $\beta$ -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 181.
16. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2460–7.
17. Schmelzer TM, Christmas AB, Norton HJ, Heniford BT, Sing RF. Vancomycin intermittent dosing versus continuous infusion for treatment of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Am Surg* 2013; 79: 1185–90.
18. DiMondi VP, Rafferty K. Review of continuous-infusion vancomycin. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 219–27.
19. Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM, Lipman J, Roberts JA. Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anestesiol* 2012; 78: 94–104.
20. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C et al. A protocol for a multicentre randomised controlled trial of continuous beta-lactam infusion compared with intermittent beta-lactam dosing in critically ill patients with severe sepsis: the BLING II study. *Crit Care Resusc* 2013; 15: 179–85.

---

# TRAJANJE PROTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA PLJUČNICE: VEMO ALI SAMO MISLIMO, DA VEMO?

## DURATION OF ANTIMICROBIAL TREATMENT OF PNEUMONIA: DO WE KNOW IT OR JUST THINK WE KNOW IT?

*as. mag. Tomaž Jurca, dr. med.*

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana; elektronski naslov: tomaz.jurca@kclj.si*

### IZVLEČEK

Podatki o trajanju protimikrobnega zdravljenja pljučnice, posebej na oddelkih intenzivnega zdravljenja, so skopi. Bolnike navadno zdravimo predolgo. V prispevku so prikazana različna priporočila. Trajanje skušamo s pomočjo vnetnih kazalcev prilagoditi individualno. Končno odločitev o trajanju zdravljenja prevzame klinik, ki zdravi bolnika in vsakodnevno presoja varnost posameznega bolnika in razvoj odpornosti.

**Ključne besede:** pljučnica, protimikrobno zdravljenje, trajanje

### ABSTRACT

Data about the duration of antimicrobial treatment of pneumonia, especially in the intensive care unit are sparse. Patients are usually treated too long. Various recommendations are presented. Duration of therapy should be adjusted individually by using inflammatory parameters. The final decision on the duration assumes physician treating the patient by daily weighting safety of the patient and the development of microbial resistance.

**Keywords:** pneumonia, antimicrobial therapy, duration

### UVOD

Vedeti pomeni imeti kaj v zavesti na osnovi zaznav, učenja, spominjanja ali sklepa; na osnovi lastnih izkušenj znati, poznati, navajati podatek. Misliti pomeni imeti povedano glede na svoje vedenje, poznavanje za resnično.<sup>1</sup> Naša predvidevanja in žal tudi vedenja so lahko pravilna ali napačna. Z dokazi podprta medicina nam omogoča prenesti v klinično prakso rezultate raziskav in pomaga pri obravnavi posameznega bolnika. Za oceno kakovosti dokazov so razvili različna merila (USPSTF, Oxford CEBM, Kategorije priporočil, GRADE).<sup>2</sup> Na podlagi

sistema GRADE (trdnost priporočila in kakovost dokaza) bi lahko stvari, ki jih vemo, razvrstili v kategorijo 1 (A, B in C), kar mislimo, da vemo, pa v kategorijo 2.

Bolnike navadno zdravimo predolgo. S krajšim protimikrobnim zdravljenjem zmanjšamo selekcijski pritisk in razvoj odpornih mikroorganizmov. Nadzor nad antibiotičnim zdravljenjem in osamljenimi bakterijami nam omogoča skrajšanje zdravljenja in zoženje spektra antibiotikov.<sup>3</sup> Spremljanje učinkovitosti in prilagajanje trajanja antibiotičnega zdravljenja nam omogočajo vnetni kazalci, kot sta prokalcitonin (PCT) in C-reaktivni protein (CRP). Metaanaliza 14 raziskav z vključenimi več kot 4.000 bolniki s pljučnico je pokazala bistveno krajše antibiotično zdravljenje v skupini, kjer so upoštevali koncentracijo PCT, kakor v kontrolni skupini (mediana 4 vs. 8 dni); razlik v izidu 30-dnevnega zdravljenja ni bilo.<sup>4</sup> Koncentracija PCT je v sorazmerju s težo pljučnice.<sup>5</sup> Trend njegove vrednosti kaže na učinkovitost zdravljenja in ga lahko uporabimo kot napovedni dejavnik.<sup>6</sup> Koncentracija PCT ob sprejemu je v sorazmerju tudi z verjetnostjo pozitivnega izvida hemokulture.<sup>7</sup> Poleg klinične slike imamo torej orodje za individualno prilagajanje trajanja antibiotičnega zdravljenja pri posameznem bolniku. Kaj pa smernice in praksa?

## ZDRAVLJENJE DOMA PRIDOBLENE PLJUČNICE

Ažurno revidirana spletna podatkovna zbirka svetuje za bolnišnično zdravljenje bolnikov s pljučnico domačega okolja (PDO) starejša priporočila Ameriškega združenja za nalezljive bolezni in Ameriškega torakalnega združenja (IDSA/ATS) iz leta 2007: bolniki naj bodo zdravljeni vsaj 5 dni, bolniki, ki se dobro odzovejo na izkustveno antibiotično zdravljenje drugi ali tretji dan, pa do 7 dni.<sup>8</sup> Priporočilo izhaja iz metaanalize 15 raziskav blagih do zmernih PDO (samo dve študiji sta zajeli le hospitalizirane bolnike), kjer je bil primerljiv izid zdravljenja pri terapiji, dolgi manj, in pri terapiji, dolgi več kot 7 dni.<sup>9</sup> V drugi metaanalizi 5 raziskav bolnikov z blago do zmerno PDO, ki niso potrebovali zdravljenja na oddelkih za intenzivno zdravljenje, prav tako ni bilo razlik pri kliničnem in mikrobiološkem izidu zdravljenja med skupinama, ki sta bili zdravljeni kratko (3–7 dni) oz. dolgo (7–10 dni).<sup>10</sup> Zdravljenje končamo, ko je bolnik 2 do 3 dni brez vročine, brez dodanega kisika, normokarden (pulz pod 100/min), evpnoičen (dihanje pod 24/min) in normotenziven (sistolični tlak > 90 mmHg). Daljše zdravljenje je potrebno, če izkustveno antibiotično zdravljenje v začetku ni bilo ustrezno, če so prisotna izvenpljučna žarišča, če je povzročitelj pljučnice *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp., neobičajni povzročitelji ali glive in v primeru nekrozantne pljučnice, empiema ali pljučnega abscesa. Pri teh bolnikih trajanje protimikrobnega zdravljenja prilagodimo individualno.<sup>8</sup> Priporočila IDSA/ATS so dejansko nekoliko drugačna. Bolnika s PDO zdravimo vsaj 5 dni (dokaz 1. stopnje); naj bo brez vročine 2–3 dni in naj nima več kot enega od kliničnih znakov nestabilnosti PDO (dokaz 2. stopnje, zmerno priporočilo). Znaki nestabilnosti so: temperatura > 37,8 °C, pulz > 100/min, frekvenca dihanja > 24/min, sistolični krvni tlak < 90 mmHg, saturacija arterijske krvi < 90 % ali pO<sub>2</sub> < 8,0 kPa brez dodanega kisika, nesposobnost oralnega hranjenja in spremenjen mentalni status. Daljše zdravljenje je lahko potrebno, če izkustveno protimikrobno zdravljenje v začetku ni bilo ustrezno ali če je prišlo do zapleta z izvenpljučnimi žarišči, kot sta meningitis in endokarditis (dokaz 2. stopnje, šibko priporočilo).<sup>11</sup>

Kljub priporočilom kaže analiza zdravljenja 2000 hospitaliziranih bolnikov s PDO, da je ustaljeno antibiotično zdravljenje trajalo 10 do 14 dni ne glede na težo in potek zdravljenja pljučnice.<sup>12</sup>

Priporočila, ki bi opredeljevala trajanje antibiotičnega zdravljenja PDO pri bolniku, ki potrebuje umetno predihavanje, nisem našel.

## **ZDRAVLJENJE BOLNIŠNIČNE PLJUČNICE, Z ZDRAVSTVOM POVEZANE PLJUČNICE IN PLJUČNICE OB UMETNEM PREDIHAVANJU**

Trajanje protimikrobnega zdravljenja prilagodimo kliničnemu odzivu. Zaradi bakterij, ki jih je težko zdraviti (npr. *P. aeruginosa*), je zdravljenje v preteklosti trajalo 2–3 tedne.

Pljučnico brez izvenpljučnih septičnih žarišč, ki jo povzroča proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA), zdravimo 7–21 dni. Bolnike, ki se odzovejo na zdravljenje v 3 dneh, zdravimo 7–10 dni.<sup>13</sup> Zdravljenje MRSA pljučnice pri umetno predihavanih bolnikih je bilo enako učinkovito ne glede na to, ali so bolnike zdravili 8 ali 15 dni.<sup>14</sup> 8-dnevno zdravljenje bolnišnične pljučnice (BP), ki jo je povzročil *P. aeruginosa*, je imelo za posledico več relapsov kot 15-dnevno zdravljenje (41 vs. 15%).<sup>15</sup> Omenjena raziskava zdravljenja pljučnic ob umetnem predihavanju (PUP) z 8- oz. 15-dnevnim režimom ni pokazala razlik v 28-dnevni umrljivosti ali ponovitvi bolezni. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do relapsa, so bile pri krajšem zdravljenju odporne bakterije manjkrat osamljene. Bolnike so izkustveno zdravili s proti psevdomonasu delujočimi β-laktamskimi antibiotiki v kombinaciji z aminoglikozidnim ali kinolinskim antibiotikom in pozneje glede na občutljivost osamljenega povzročitelja iz bronhoalveolarnega izpirka. V metaanalizi treh raziskav so leta 2011 primerjali zdravljenje 508 bolnikov z VAP s kratkim (7–8 dni) in daljšim (10–15 dni) zdravljenjem. V skupini s krajšim trajanjem zdravljenja je bilo manj ponovitev PUP z odpornimi bakterijami. Že omenjena razlika je bila prisotna le pri okužbah z gramnegativnimi nefermentativnimi bacili glede relapsov okužb, ki so bili pri krajšem zdravljenju pogostejši (bolniki iz prejšnje študije). Individualizirano krajšanje zdravljenja na podlagi kliničnih kazalcev ali PCT je bilo varno.<sup>16</sup>

Učinek zdravljenja ocenjujemo po 48–72 urah. Če je prišlo do izboljšanja in nam je uspelo osamiti povzročitelja, usmerimo antibiotično zdravljenje glede na njegovo občutljivost. Bolnike zdravimo 7 dni. Če je osamljen *P. aeruginosa*, zdravimo do 15 dni. Če je vzrok za PUP MRSA, zdravimo glede na obseg in potek okužbe od 8 do 21 dni.<sup>13, 14, 17</sup>

Če bolnik okreva in povzročitelj ni bil opredeljen, bi lahko ožili spekter antibiotikov in prekinili zdravljenje, usmerjeno proti psevdomonasu in MRSA.<sup>17</sup> Tak pristop je vprašljiv, saj ravno ta dva povzročitelja zahtevata podaljšano zdravljenje.

Če bolnik ne okreva in obstaja sum na prisotnost večkratno odpornega povzročitelja, ponovno odvezamo kužnine<sup>18</sup> in uvedemo antibiotike, ki so učinkoviti proti odpornim povzročiteljem. Ob osamitvi mikrobov zdravljenje ustrezno prilagodimo in zožimo spekter antibiotikov. Če je zdravljenje po 72 urah neuspešno, moramo iskati morebitne zaplete okužbe (empiem, absces), okužbe na drugih mestih in morebitne druge bolezni.<sup>17</sup>

Evropske smernice iz leta 2008 za zdravljenje in preprečevanje BP priporočajo 8-dnevno zdravljenje. Daljše zdravljenje potrebujejo bolniki z okužbo, ki jo povzroča *S. aureus*, imunsko oslabiljeni bolniki, bolniki, pri katerih izkustveno zdravljenje v začetku ni bilo ustrezno, in bolniki z BP, povzročeno z večkratno odpornimi povzročitelji, ki niso okrevali ob prejetem izkustvenem zdravljenju.<sup>18</sup> Omenjeni so tudi takrat novi podatki o varnem krajšem trajanju antibiotičnega zdravljenja hude sepse in septičnega šoka, ki je bilo vodeno s PCT.<sup>19</sup>

Neuspeh prvega izkustvenega antibiotičnega zdravljenja BP je resen zaplet, ki ga lahko glede na težo pljučnice in osnovne bolezni pričakujemo v 20–40%. V tem primeru moramo pri bolniku izvesti ponovne obširne diagnostične postopke vključno z bronhoskopskim odvzemanom vzorcev za mikrobiološke preiskave (zaščiteno krtačenje ali kvantitativna kultura BAL-a) in s hemokulturami. Najverjetnejši povzročitelji pri tovrstnih bolnikih so *P. aeruginosa*, MRSA, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. ali *Enterobacter* spp.<sup>18</sup>

Leta 2010 je izšel članek s primerjavo ameriških, kanadskih, južnoafriških, portugalskih in britanskih priporočil za zdravljenje BP in VAP.<sup>20</sup> Za večino povzročiteljev priporočajo

7–8-dnevno zdravljenje. Daljše zdravljenje (običajno 14 dni) svetujejo za nefermentativne gramnegativne bacile.

V zadnjih Evropskih priporočilih za zdravljenje okužb spodnjih dihal pri odraslih iz leta 2011 za bolnišnično zdravljenje PDO svetujejo, da naj praviloma zdravljenje ne traja dalj kot 8 dni (priporočilo C2). Zdravljenje je lahko krajše ob uporabi biomarkerjev, zlasti PCT (brez opredeljene ravni priporočila). Razen pri najbolj kritično bolnih lahko po umiritvi kliničnih simptomov in znakov preidemo s parenteralnega na peroralno antibiotično zdravljenje (A3) in bolnika odпустimo v domačo oskrbo (A3). Prehod na peroralno antibiotično zdravljenje po klinični stabilizaciji je varen tudi za bolnike s hudo pljučnico (A2). Odziv na zdravljenje in možnost varnega odpusta bolnika v domačo oskrbo ocenjujemo klinično s pomočjo telesne temperature ter dihalnimi in hemodinamskimi kazalci (A3). Posebej pri bolnikih z neugodnimi kliničnimi kazalci naj se prvi in tretji oz. četrti dan določa tudi CRP (brez opredeljene ravni priporočila).

Pljučnico, ki se ne odziva na antibiotično zdravljenje, moramo razlikovati od tiste, ki se na zdravljenje odziva počasi (A3). Pri pljučnici, ki se ne izboljšuje v prvih 72 urah od uvedbe antibiotičnega zdravljenja, gre običajno za pljučnico, ki jo povzročajo bakterije, odporne proti izkustveno izbranemu antibiotiku, za zelo virulenten mikroorganizem, za pomanjkljivo gostiteljevo obrambo ali za napačno diagnozo. Neodzivnost po več kot 72 urah od začetka antibiotičnega zdravljenja je običajno povezana z zapletom. Pri nestabilnem bolniku s pljučnico, ki se slabo ali sploh ne odzove na antibiotično zdravljenje, moramo ponoviti preiskave in začeti drugo izkustveno protimikrobno zdravljenje. Pri bolniku s pljučnico, ki se počasi odziva na antibiotično zdravljenje, ponavljamo preiskave glede na klinične okoliščine (C3). Smernice ne obravnavajo zdravljenja BP.<sup>21</sup>

## SLOVENSKA PRIPOROČILA

Slovenska priporočila za obravnavo zunajbolnišničnih pljučnic odraslih iz leta 2010 in priporočila za predpisovanje protimikrobnih zdravil v bolnišnicah iz leta 2013 za zdravljenje zmerne hude PDO v bolnišnici, ki jo povzročajo *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* ali gramnegativni bacili, svetujejo parenteralno antibiotično zdravljenje do kliničnega izboljšanja in nato še 3 dni peroralno. Pri hudi pljučnici z enakimi povzročitelji pa svetujejo, da traja skupno antibiotično zdravljenje 10–14 dni ali več.<sup>22, 23</sup>

Pri BP priporočajo pri ugodnem poteku 8-dnevno protimikrobno zdravljenje, pri počasnem uspehu, povzročiteljih, kot so *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., in pri nekrotizirajoči pljučnici pa zdravimo z antibiotiki 14 do več kot 21 dni (Tabela 1).<sup>23</sup>

## SKLEP

Podatki o trajanju protimikrobnega zdravljenja pljučnice, posebej na oddelkih intenzivnega zdravljenja, so skopi.<sup>24</sup> V prispevku so prikazana različna priporočila. Končno odločitev o trajanju sprejme klinik, ki zdravi bolnika in vsakodnevno presoja varnost posameznega bolnika in razvoj odpornosti. Mislimo, da mislimo, da vemo, kakšno je pravilno trajanje antibiotičnega zdravljenja. Ob tem pa si ne predstavljamo, kaj nas čaka v bližnji prihodnosti glede odpornosti bakterij proti antibiotikom zaradi njihove liberalne rabe pri vzreji živali, ki je za 400 % večja od porabe v humani medicini, in to na način, ki je idealen za razvoj bakterijske odpornosti.<sup>25</sup>



**Tabela 1.** Trajanje zdravljenja<sup>23</sup>

Povzročitelj/sindrom	Trajanje zdravljenja
<b>Zunajbolnišnična pljučnica</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	7 dni
<i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10–14 dni, azitromicin 3–6 dni
<i>Legionella pneumophila</i> pri imunsko oslabelem	21 dni
Gramnegativni bacili	14–21 dni, v primeru abscedentne pljučnice tudi več
<i>Staphylococcus aureus</i>	14–21 dni, v primeru abscedentne pljučnice tudi več
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (tudi sum)	14 ali več dni
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	14–21 dni
Aspiracijska pljučnica	Do izboljšanja oz. do 14 dni
Neznan povzročitelj	7–10 dni
<b>Bolnišnična pljučnica</b>	
Ugoden potek	8 dni
Počasen uspeh, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., nekrotizirajoča pljučnica	14 do več kot 21 dni
<b>Empiem plevre – drenaža!</b>	
Zunajbolnišnična okužba	14–21 dni
Bolnišnična okužba	14–21 dni ali dlje
<b>Pljučni absces</b>	
Zunajbolnišnična okužba	28–42 dni
Bolnišnična okužba	28–42 dni
<b>Nevtropenični bolnik z vročino in sumom na pljučnico</b>	
Do normalizacije nevtrofilnih granulocitov ( $> 0,5 \times 10^9/L$ ) ali glede na vrsto okužbe oziroma povzročitelja, navedenega zgoraj – kar traja dlje	

## LITERATURA

1. Slovar slovenskega knjižnega jezika. Slovenska akademija znanosti in umetnosti; Ljubljana 2000; Dosegljivo na <http://bos.zrc-sazu.si/sskj.html>.
2. Evidence-based medicine. Wikipedia. Dosegljivo na [http://en.wikipedia.org/wiki/Evidence-based\\_medicine](http://en.wikipedia.org/wiki/Evidence-based_medicine).
3. Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efrid LE, Bartlett JG, et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1581–7.
4. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007498.
5. Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005; 128: 2223–9.
6. Boussekey N, Leroy O, Alfordari S, Devos P, Georges H, Guery B, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 469–72.

7. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 2010; 138: 121–9.
8. File TM, Bartlett JG, Thorner AR. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. *UpToDate* Dec 2013. Dosegljivo na: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
9. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 783–90.
10. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a metaanalysis. *Drugs* 2008; 68: 1841–54.
11. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 30–31.
12. Aliberti S, Blasi F, Zanaboni AM, Peyrani P, Tarsia P, Gaito S, et al. Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 36: 128–34.
13. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 4.
14. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Gibert C, et al. Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 786–92.
15. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588–98.
16. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD007577.
17. File TM. Treatment of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults. *UpToDate* Dec 2013. Dosegljivo na [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
18. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35: 9–29.
19. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498–505.
20. File TM. Recommendations for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia: Review of Recent International Guidelines. *CID* 2010; 51: 42–7.
21. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1–59.
22. Mušič E, Osolnik K, Tomič V, Eržen R, Košnik M, Beović B, et al. Priporočila za obravnavo zunajbolnišničnih pljučnic odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja 2010). *Zdrav Vestn* 2010; 79: 245–64.
23. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. *Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD* 2013; 38–63.
24. De Pascale G, Bello G, Tumbarello M, Antonelli M. Severe Pneumonia in Intensive Care Cause, Diagnosis, Treatment and Management: A Review of the Literature. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18: 213–21.
25. Undurraga D, Congleton J, Sharp R. Superbugs invade American supermarkets. *EWG.org* Feb 2013. Dosegljivo na <http://www.ewg.org/meateatersguide/superbugs/>.

---

# DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TEŽJI POTEK DOMA PRIDOBLENE PLJUČNICE

## RISK FACTORS FOR MORE SEVERE COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

---

*asist. Primož Karner, dr. med.*

---

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana; elektronski naslov: primoz.karner@kclj.si*

### IZVLEČEK

Doma pridobljena pljučnica je pogosta bolezen, njena smrtnost pa je tudi ob ustreznem zdravljenju še vedno relativno visoka. K ustreznemu zdravljenju spada poleg pravilne izbire antibiotika tudi pravilna ocena resnosti bolezni in na njej temelječa odločitev o sprejemu v bolnišnico. Kot pomoč pri tej odločitvi s pridom uporabljamo razne točkovalnike. Del ocene resnosti pljučnice v nekaterih točkovalnikih je tudi ocena dejavnikov tveganja za težji potek doma pridobljene pljučnice. V prispevku so predstavljeni ti in še nekateri drugi dejavniki za težji potek doma pridobljene pljučnice. Namen predstavitve je zgodnje prepoznavanje bolnikov, pri katerih lahko zaradi njihovih značilnosti pričakujemo težji potek doma pridobljene pljučnice.

**Ključne besede:** doma pridobljena pljučnica, dejavniki tveganja

### ABSTRACT

Community acquired pneumonia is a common disease with relatively high mortality despite appropriate treatment. Appropriate treatment consists of appropriate antibiotic therapy and proper assessment of severity which influence decision on hospital or outpatient treatment. Scoring systems are useful tools for this purpose and are partially composed of assessment of risk factors for severe community acquired pneumonia. These and some other risk factors that are not used in scoring systems are exposed in the article. The purpose is to recognize high risk patients as soon as possible.

**Key words:** community-acquired pneumonia, risk factors

## **UVOD**

Doma pridobljena pljučnica (DPP) je pogosta bolezen. Incidenca pljučnice je bila v osnovnem zdravstvu pri odraslih v Sloveniji v letih 1999–2008 približno 10/1000 prebivalcev; približno 5000 bolnikov letno je potrebovalo bolnišnično zdravljenje. Smrtnost med bolniki, ki so potrebovali bolnišnično zdravljenje, je bila okrog 10 %, kar se ujema z zadnjimi evropskimi podatki (9,1 %).<sup>1,2</sup> Kliniki imamo na voljo dobre točkovalne sisteme za ocenjevanje intenzivnosti oziroma resnosti pljučnice in ogroženosti bolnika. Njihov namen je prepoznavanje ogroženih bolnikov, ki jih moramo zaradi pričakovanega hudega poteka bolezni zdraviti v bolnišnici. Točkovalni sistemi temeljijo na oceni kliničnih in laboratorijskih pokazateljev v trenutku, ko bolnika pregledujemo (npr. CURB-65), deloma pa tudi na oceni bolnikovih siceršnjih lastnosti (npr. Pneumonia Severity Index – PSI).<sup>3</sup> Če sklepamo, da ima hujše potekajoča bolezen po navadi slabši izid, lahko te bolnikove lastnosti enačimo z dejavniki tveganja, ki pri posamezniku odločajo, ali bo potek pljučnice blag ali hud.

## **DEJAVNIKI TVEGANJA**

### **Starost**

Starost je najpogosteje omenjan dejavnik tveganja za težji potek pljučnice, domnevno zaradi slabljenja imunskega sistema. Incidenca pljučnice s starostjo narašča, glede na delež bolnikov, ki potrebujejo hospitalizacijo, pa je težji tudi njen potek. Pri nas je večina (60–70 %) hospitaliziranih bolnikov s pljučnico starejših od 65 let. Hkrati ti bolniki sestavljajo samo 15 % slovenske populacije.<sup>1</sup> Zares prepričljivega odgovora, ali je starost res neodvisni dejavnik tveganja za težji potek pljučnice, ni, saj se s starostjo veča tudi število pridruženih kroničnih bolezni.

### **Spol**

Nekatere raziskave so potrdile povezavo med moškim spolom in težjim potekom pljučnice. Restrepo je ugotovil, da obstaja pri moških, ki prebolevajo DPP, večja verjetnost, da bodo potrebovali zdravljenje na oddelku intenzivnega zdravljenja (OIZ), kot pri ženskah.<sup>4</sup> V nekaterih raziskavah pa so ugotovili večjo smrtnost pri moških, in sicer tudi po tem, ko so izenačili druge dejavnike, ki bi lahko vplivali na smrtnost.<sup>5,6</sup> Razlaga bi se utegnila skrivati v dejstvu, da ženske redkeje zbolijo s sepsa kot moški in da je pri njih verjetnost bakteriemične pljučnice manjša.<sup>7</sup>

### **Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)**

Kronično obstruktivno pljučno bolezen pogosto povezujemo s težjim potekom DPP. Bolniki s pljučnico in KOPB so v primerjavi z bolniki, ki KOPB nimajo, pogosteje sprejeti na OIT, kar je verjetno povezano s težjo klinično sliko.<sup>5,8</sup> Ena izmed študij, ki je vključevala 215 bolnikov, pa je nasprotno dokazala celo zaščitno vlogo KOPB, ki se je izkazala kot neodvisni dejavnik za manjše tveganje odpovedi terapije DPP. Mogoč vzrok teh navidezno nasprotnojučih si ugotovitev bi lahko bil zavrt pretiran vnetni odziv zaradi sočasne uporabe steroidov pri zdravljenju KOPB.<sup>9</sup> Kljub vsemu večina študij kaže, da imajo bolniki s DPP in KOPB, predvsem bolniki, zdravljeni na OIT, precej manjšo možnost za preživetje, kot bolniki brez KOPB.<sup>10</sup>

### **Kajenje**

Kajenje je še eden izmed prepričljivih dejavnikov tveganja za hujši potek DPP, kar je bilo potrjeno v številnih študijah.<sup>11</sup> Ena izmed raziskav je dokazala, da je kajenje najmočnejši neodvisni dejavnik tveganja za invazivno pnevmokokno okužbo pri odraslih. Tveganje je bilo

neposredno odvisno od števila dnevno pokajenih cigaret, števila let kajenja in časa od prenehanja kajenja. Večje tveganje so imeleje bilo prisotno tudi osebe pri osebah, ki so bile kajenju izpostavljene pasivno.<sup>12</sup>

### **Kronične bolezni**

Kongestivna srčna odpoved je neodvisni napovedni dejavnik večje smrtnosti pri bolnikih s DPP.<sup>13</sup> V meta analizi, ki jo je leta 1996 opravil Fine in je zajela več kot 33.000 bolnikov, so bile napovedni dejavniki težjega poteka DPP še nekatere druge kronične bolezni, kot so sladkorna bolezen, jetrna bolezen in rakave bolezni.<sup>14</sup> Zadnji dve skupini bolezni imata velik pomen tudi v točkovanju Pneumonia Severity Index (PSI) veliko utež.

### **Alkohol**

Pretirano pitje alkohola je prepričljiv dejavnik tveganja za težji potek DPP. V študiji, ki je zajela 1347 bolnikov in v kateri je bila meja pretiravanja postavljena pri 80 g čistega alkohola dnevno za moške in 60 g dnevno za ženske, se je čezmerno pitje izkazalo za neodvisni napovedni dejavnik težjega poteka pnevmokokne pljučnice, vendar brez razlike v smrtnosti med pivci in abstinenti.<sup>15</sup> V eni izmed starejših raziskav, ki pa je zajela samo 50 bolnikov, so ugotovili, da je glavni dejavnik tveganja za DPP, njen hujši potek in večjo smrtnost, ravno pretirano uživanje alkohola.<sup>16</sup>

### **Etiologija**

Na resnost bolezni vpliva tudi vrsta povzročitelja. Na splošno velja, da so pljučnice, ki jih povzročajo mikoplazme in klamidije, blažje, pljučnice, ki jih povzročajo tipični bakterijski povzročitelji in še posebej legionela, pa hujše.<sup>17</sup> Virusna etiologija DPP ni med znanimi dejavniki tveganja za težji potek DPP, vendar je velik delež bolnikov, okuženih s ptičjo gripo, pred nekaj leti potreboval intenzivno zdravljenje. Dejavniki tveganja za težji potek ptičje gripe so bili debelost, kronične bolezni in nosečnost.<sup>18</sup> Podobno je bilo tudi med nedavnim pojavom respiratornega sindroma sSrednjega vzhoda (Middle East Respiratory Syndrome – MERS), ko je intenzivno zdravljenje potrebovalo 89 % bolnikov, umetno predihavanje pa 72 % bolnikov.<sup>19</sup> Virusi influence naj bi povzročali več kot 20 % DPP, bolezen pa se pogosto zaplete še s sekundarno bakterijsko pljučnico, ki jo povzročajo pnevmokoki, stafilokoki, pa tudi Haemophilus influenzae in atipični povzročitelji. Pnevmonok in virus gripe verjetno delujeta celo sinergistično. Verjetno tudi respiratorne okužbe z drugimi virusi ustvarjajo ustrezne pogoje razmere za sekundarne, ali morda tudi sočasne bakterijske pljučnice.<sup>20</sup>

### **Nosečnost**

Že od nekdaj velja, da so pljučnice med nosečnostjo hujše. Fiziološke prilagoditve med nosečnostjo hkrati povzročijo slabše prenašanje pljučnice, s pogostejšimi zapleti med zdravljenjem. 10–20 % nosečnic potrebuje med zdravljenjem pljučnice umetno predihavanje. Pljučnica je tretji najpogostejši vzrok za intubacijo med nosečnostjo.<sup>21</sup>

### **SKLEP**

Dejavniki tveganja za težji potek DPP so številni. Zdravnika lahko opozorijo na bolnika, pri katerem se utegne bolezen zapletati. Poznavanje teh dejavnikov nam utegne pomagati pri pravilni odločitvi o morebitnem sprejemu v bolnišnico ali o ambulantnem zdravljenju, še posebej, če jih uporabljamo skupaj s točkovnimi sistemi za ocenjevanje resnosti pljučnice.

## LITERATURA

1. Zunajbolnišnične pljučnice: analiza slovenskih smernic po enem letu / [urednik zbornika Mitja Košnik, Ema Mušič]. Golnik: Bolnišnica, Oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2007.
2. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock GN. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med*. 2013;107(7):1101.
3. Lim W, van der Eerden MM, Laing R, Boersma W, Town G, Lewis S, Macfarlane J. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58(5): 377–82.
4. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. Study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest* 2008; 133: 610–17.
5. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Watson RS, Linde-Zwirble WT. Hospitalized Community-acquired Pneumonia in the Elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (6): 766–72.
6. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275(2): 34–41.
7. Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S, Fiore G, Filippini C, Ranieri VM. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17(2): R50.
8. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine* 2007; 86(2): 103–11.
9. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Villasclaras JJM, Borderías L, Moya JMB, Ruiz-Manzano J, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Pérez D, Puzo C, Gascón FS, Gallardo J, Álvarez C, Molinos L. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960–96–5.
10. Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho- Montero JK, de la Torre MV, Sirvent JM, Bodi M. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27 (6): 1210–6.
11. Kohlhammer Y, Schwartz M, Raspe H, Schäfer T. Risk factors for community acquired pneumonia (CAP). A systematic review. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(8): 381–6.
12. Nuorti JP, Butler JC, Farley HM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, Breiman RF. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000; 342(10): 681–9.
13. Fujiki R, Kawayama T, Ueyama T, Ichiki M, Aizawa H. The risk factors for mortality of community-acquired pneumonia in Japan. *J Infect Chemother* 2007; 13(3): 157–65.
14. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A Meta-analysis. *JAMA*. 1996; 275(2): 134–41.
15. de Roux A, Marcos MA, Garcia E, Ewig S, Mensa J, Torres A. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 129(5): 1219–25.
16. Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A, Estruch R, Monforte R, Torres A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155(15): 1649–54.
17. Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, Yamakawa H, Nakamoto K, Takaku Y, Miyahara Y, Kagi-yama N, Kurashima K, Yanagisawa T, Sugita Y. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2013; 52(3): 317–24.
18. Yu H, Feng Z, Uyeki TM, Liao Q, Zhou L, Feng L, Ye M, Xiang N, Huai Y, Yuan Y, Jiang H, Zheng Y, Gargiullo P, Peng Z, Feng Y, Zheng J, Xu C, Zhang Y, Shu Y, Gao Z, Yang W, Wang Y. Risk factors

*for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. Clin Infect Dis* 2011; 52(4): 457–65.

19. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, Flemban H, Al-Nassir WN, Balkhy HH, Al-Hakeem RF, Makhdoom HQ, Zumla AI, Memish ZA. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(9): 752–61.
20. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(3): 571–82.
21. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: S390–7.

---

# NADZOR NAD PREDPISOVANJEM PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

## ANTIBIOTIC STEWARDSHIP IN INTENSIVE CARE UNITS

*prof. dr. Bojana Beović, dr. med.*

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana; elektronski naslov: bojana.beovic@kclj.si*

### IZVLEČEK

Oddelki za intenzivno zdravljenje so žarišča velike porabe antibiotikov in zelo odpornih bakterij, zato je smotrno predpisovanje antibiotikov še posebej pomembno. Poraba antibiotikov na oddelkih za intenzivno zdravljenje je zelo različna, kar kaže na različne pristope k zdravljenju. Raziskave kažejo, da lahko predpisovanje antibiotikov izboljšamo z različnimi metodami nadzorovane rabe antibiotikov. Metode se uveljavljajo tudi na oddelkih za intenzivno zdravljenje. Najpogosteje gre za omejevanje predpisovanja posameznih skupin antibiotikov. K nadzorovani rabi antibiotikov na oddelku za intenzivno zdravljenje pripomore tudi uporaba sodobnih mikrobioloških metod in biomarkerjev; posebej se je uveljavil prokalcitonin. Uspešnost nadzorovane rabe antibiotikov na oddelkih za intenzivno zdravljenje omejuje predvsem pomanjkanje ustreznih strokovnjakov.

**Ključne besede:** antibiotiki, protimikrobna odpornost, intenzivna medicina, nadzorovana raba antibiotikov

### ABSTRACT

Intensive care units (ICU) are hot zones of extensive antibiotic use and high levels of antimicrobial resistance. The consumption of antibiotics in ICUs varies from one unit to another, which indicates different approach to the antibiotic therapy. Many studies have shown that antibiotic stewardship may improve antibiotic prescribing. The methods of antibiotic stewardship have been introduced in ICUs as well. Additional tools which may improve antibiotic prescribing include modern microbiology diagnostics and the use of biomarkers, especially procalcitonin. Antibiotic stewardship in ICUs is limited by the availability of specially educated professionals.

**Key words:** antibiotics, antimicrobial resistance, intensive care medicine, antibiotic stewardship



## **UVOD**

Oddelki za intenzivno zdravljenje (OIZ) so žarišča velike porabe širokospektralnih antibiotikov in protimikrobne odpornosti.<sup>1</sup> Izkustveno zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki je zelo pomembno za preživetje hudo ogroženih bolnikov. Rezultati številnih raziskav so že pred 20 leti pokazali, da je za preživetje bolnikov na OIZ pomembno ustrezno izkustveno antibiotično zdravljenje.<sup>2-5</sup> V poznejšem velikem sistematičnem pregledu 48 raziskav, ki so se ukvarjale s pomenom ustreznega izkustvenega antibiotičnega zdravljenja, je bilo nedvomno prikazano, da je neustrezno zdravljenje povezano z večjo smrtnostjo. Povezanost je bila večja pri bolnikih s septičnim šokom kot pri manj bolnih.<sup>6</sup>

Protimikrobna odpornost je nujna posledica uporabe antibiotikov. Sposobnost prilagoditve mikroorganizmov na okolje je lastnost, veliko starejša od protimikrobnih zdravil, ki jih uporablja sodobna medicina. Vpliv antibiotikov na razvoj protimikrobne odpornosti pri bakterijah je različen, praviloma pa imajo večji ekološki učinek širokospektralni antibiotiki, ki močneje posežejo v bakterijsko floro.<sup>7</sup>

Pogosta raba širokospektralnih antibiotikov na OIZ je vzrok za veliko odpornost bakterij proti antibiotikom. Verjetnost, da bo izkustveno antibiotično zdravljenje ustrezno, se s tem zmanjšuje in spodbuja zdravnike k še širšemu izkustvenemu antibiotičnemu zdravljenju. Ustvarja se začarani krog protimikrobne odpornosti, ki vodi k okužbam s povsem ali skoraj povsem odpornimi bakterijami.

## **KAKO PREDPISUJEMO ANTIBIOTIKE NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE**

Podatkov o porabi protimikrobnih zdravil na OIZ ni prav veliko. Njihovo medsebojno primerljivost otežuje pomanjkanje podatkov o ogroženosti bolnikov v posamezni enoti. Precejšnje razlike morda kažejo na različne bolnike, ki jih oddelki obravnavajo. Dejstvo, da so razlike opazne tudi med primerljivimi oddelki, pa kaže na različne pristope k predpisovanju. Evropska raziskava, v katero je bilo vključenih 35 OIZ iz osmih držav, je pokazala, da so razlike v porabi antibiotikov med posameznimi oddelki nekajkratne.<sup>1</sup> Na slovenskih OIZ je bila v letih 2005 do 2009 povprečna poraba antibiotikov med 166 in 178 definiranih dnevni odmerki (*angl.* defined daily dose, DDD) na 100 bolniškooskrbnih dni (BOD).<sup>8</sup> Poraba na nemški oddelkih za intenzivno zdravljenje je bila 2008 in 2009 nekoliko manjša, od 83 do 186 DDD na 100 BOD.<sup>9</sup> Slovenskim bolj podobni podatki prihajajo iz Italije, kjer v letih 2002 do 2004 poročajo o povprečni porabi 162 DDD na 100 BOD.<sup>10</sup>

## **NADZOROVANA RABA ANTIBIOTIKOV (ANGL. ANTIBIOTIC STEWARDSHIP)**

Problemi protimikrobne odpornosti so spodbudili razvoj številnih izboljšav na področju predpisovanja antibiotikov in raziskav, ki so ugotavljale učinkovitost novih pristopov pri zmanjševanju porabe antibiotikov in izboljševanju občutljivosti bakterij. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja je bil prvič uporabljen izraz »antibiotic stewardship«, ki ga v slovenščino prevajamo s smotrnim ali nadzorovanim predpisovanjem antibiotikov. Gre za dejavnost, ki je namenjena izboljšanju rabe antibiotikov za boljši učinek zdravljenja pri posameznem bolniku ob ustrezni stroškovni učinkovitosti in kar najmanjših neželenih stranskih učinkih (mednje spada tudi razvoj bakterijske odpornosti).<sup>11</sup> Leta 2005 je bil objavljen prvi Cochranov sistematični pregled raziskav za izboljšanje predpisovanja antibiotikov. Večina raziskav (51 od 66) je dokazala uspešnost metod. Intervencije so učinkovito zmanjšale porabo antibiotikov, bakterijsko odpornost in/ali pogostnost bolnišničnih okužb. Več raziskav je analiziralo uspešnost več intervencij

hkrati.<sup>12</sup> Nedavno objavljen drugi Cochranov sistematični pregled raziskav ukrepov za izboljšanje predpisovanja antibiotikov je pokazal, da so pri zmanjšanju predpisovanja antibiotikov učinkoviti tako restriktivni kot prepričevalni in strukturni ukrepi. Restriktivni ukrepi so kratkoročno uspešnejši tako glede porabe antibiotikov kot glede izboljšanja bakterijske občutljivosti za antibiotike, pozneje pa so enako uspešni kot prepričevalni ukrepi.<sup>13</sup>

Leta 2007 sta Ameriško združenje infektologov (*angl.* Infectious Diseases Society of America, IDSA) in Ameriško združenje za zdravstveno epidemiologijo (*angl.* Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA) izdali priporočila za vzpostavitev programa za nadzorovano rabo antibiotikov v bolnišnicah. Ameriški združenji priporočata te ukrepe:<sup>14</sup>

1. večdisciplinarno delovno telo za nadzorovano rabo antibiotikov;
2. vključenost večdisciplinarnega telesa v dejavnost bolnišnične higiene, sodelovanje z lekarno in komisijo za zdravila;
3. sodelovanje z vodstvom bolnišnice; nadzorovana raba antibiotikov naj bo del zagotavljanja kakovosti in varnosti;
4. izvajalec programa mora imeti avtoriteto, biti mora ustrezno nagrajevan in poročati mora o rezultatih svojega dela;
5. nadzor nad porabo antibiotikov;
6. dve glavni strategiji: prospektivna presoja predpisovanja z intervencijo in povratno informacijo ter seznam antibiotikov, za katere je potrebno dovoljenje pooblaščen osebe;
7. drugi elementi strategije: izobraževanje, smernice, klinične poti, usmerjanje antibiotičnega zdravljenja glede na rezultate mikrobioloških preiskav, prehod na peroralno zdravljenje, kolobarjenje izkustveno izbranih antibiotikov, izbiranje ustreznih odmerkov glede na farmakokinetične in farmakodinamske lastnosti izbranih antibiotikov, naročanje antibiotikov s posebnimi naročilnicami in ustrezna raba antibiotičnih kombinacij;
8. tehnološka podpora v obliki elektronskih popisov bolezni in računalniške podpore odločanju;
9. računalniško podprt nadzor nad bakterijsko odpornostjo;
10. klinični mikrobiološki laboratorij, ki zagotavlja podatke za obravnavo posameznega bolnika, podlago za ukrepe preprečevanja bolnišničnih okužb in analizo epidemij;
11. merjenje rezultatov programa s pomočjo procesnih kazalnikov (spremembe v porabi antibiotikov in kazalnikov izidov (uspešnost zdravljenja, protibakterijska odpornost bakterij).

## **NADZOROVANA RABA ANTIBIOTIKOV NA ODDELKU ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE**

Leta 2011 je bil objavljen sistematični pregled raziskav nadzorovane rabe antibiotikov na OIZ. Med ukrepi, ki so jih preučevali v raziskavah, vključenih v pregled, so bili omejevanje predpisovanja določenih antibiotikov, konzultacije infektologa, uporaba smernic oziroma protokolov za de-eskalacijo, uporaba smernic za antibiotično profilakso ali zdravljenje, ocena antibiotičnega zdravljenja tretji dan zdravljenja in računalniško podprto odločanje. Ukrepi so učinkovito zmanjšali porabo antibiotikov, stroške za antibiotike in trajanje antibiotičnega zdravljenja. Manj je bilo neustreznega predpisovanja in neželenih učinkov antibiotikov. Ukrepi, ki so bili daljši od šestih mesecev, so vplivali na zmanjšanje protibakterijske odpornosti, učinek je bil različen glede na antibiotik in mikroorganizem. V nobeni raziskavi niso ugotovili povečanja pogostnosti bolnišničnih okužb, trajanja bolnišničnega zdravljenja ali smrtnosti.<sup>15</sup>

Poročil o rutinskem izvajanju ukrepov je malo. Iz redkih poročil pa je razvidno, da se izvajajo le nekateri ukrepi. Nemška raziskava, v katero so vključili 355 oddelkov, je pokazala, da je imelo leta 2011 več kot 80 % oddelkov uvedeno omejeno predpisovanje antibiotikov,

približno enak delež pa je imel tudi rutinski dostop do podatkov o porabi antibiotikov in protimikrobni odpornosti na oddelku. Tri četrtine jih je imelo na razpolago lokalne smernice za predpisovanje antibiotikov. Na 45 % oddelkov so izvajali redne, praviloma tedenske nadzore nad predpisovanjem antibiotikov, le na 14 % oddelkov pa so za nadzorovano rabo antibiotikov skrbeli posebej usposobljeni strokovnjaki.<sup>16</sup> Nedavna raziskava predpisovanja antibiotikov in bolnišničnih okužb, v katero je bilo vključenih 88 OIZ iz jugovzhodne Evrope, Turčije in Irana, je glede nadzorovane rabe antibiotikov ugotovila: pisne smernice za antibiotike uporablja v tem delu sveta 14 do 38 % oddelkov, usmerjeno zdravljenje glede na rezultate mikrobioloških preiskav pa 25 do 67%.<sup>17</sup>

### **POSAMEZNI UKREPI NADZOROVANE RABE ANTIBIOTIKOV NA ODELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE**

Ker je hitra in ustrezna izbira izkustvenega antibiotika na OIZ bistvena za preživetje bolnikov, je omejevanje v začetku zdravljenja zelo težavno in verjetno nevarno, še posebej, če je možnost okužbe z zelo odpornimi mikroorganizmi velika. Veliko lažje je antibiotično zdravljenje omejiti pozneje, ko so znani rezultati mikrobioloških preiskav in ko se bolnikovo stanje izboljša. Omejevanje antibiotičnega zdravljenja po prejemu rezultatov mikrobioloških preiskav, tako imenovana de-eskalacija, za zdaj podpira malo raziskav,<sup>15</sup> čeprav je ukrep – v rokah izkušenega zdravnika in ob jasnem dokazu povzročitelja okužbe – verjetno zelo varen in smiseln. Eden najbolj utemeljenih načinov zmanjšanja antibiotičnega bremena na OIZ je ustrezno trajanje zdravljenja bolnišnične pljučnice.<sup>18</sup> Vedno več je znanega o hitrejši mikrobiološki diagnostiki.<sup>19</sup> Med biomarkerji se je pri racionalizaciji antibiotičnega zdravljenja posebej uveljavil prokalcitonin.<sup>20</sup>

### **PROBLEMI NADZOROVANE RABE ANTIBIOTIKOV NA ODELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE**

Nadzorovana raba antibiotikov, ki vodi v omejevanje ene skupine antibiotikov, lahko pospeši širjenje bakterij, ki so odporne proti drugim antibiotikom. Omejevanje predpisovanja brez premisleka ob posameznem bolniku na OIZ je za tovrstnega bolnika posebej nevarno. Vzpostavitev uspešnih programov za nadzorovano rabo antibiotikov po ameriških izkušnjah<sup>21</sup> omejujejo pomanjkanje strokovnjakov na tem področju, pomanjkanje sredstev in administrativne ovire. Prav gotovo je pomembno tudi nasprotovanje starejših generacij zdravnikov na OIZ, ki s problemi protimikrobne odpornosti niso seznanjeni.<sup>22, 23</sup> Uspešnost nadzorovanega predpisovanja antibiotikov še vedno omejuje počasno uvajanje in pomanjkanje dobrih orodij, s katerimi bi izboljšali in pospešili diagnostiko okužb na OIZ.<sup>23</sup>

### **SKLEP**

Posebna skrb za predpisovanje antibiotikov na OIZ je – ob pomanjkanju novih protibakterijskih učinkovin in problemih protimikrobne odpornosti pri vedno bolj ogroženih bolnikih – nujnost. Ne glede na tehnološki napredek v obliki nove mikrobiološke diagnostike, biomarkerjev in raziskav, ki utemeljujejo učinkovitost metod nadzorovane rabe antibiotikov, pa ostaja za ustrezno antibiotično zdravljenje tudi na OIZ najpomembnejša presoja ustrezno izobraženega in izkušenega zdravnika.

## LITERATURA

1. Hanberger H, Arman D, Gill H, Jindrák V, Kalenic S, Kurcz A, et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med* 2009; 35: 91–100.
2. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676–85.
3. Álvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22: 387–94.
4. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196–200.
5. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 743–8.
6. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. 2010; 54: 4851–63.
7. Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 352–8.
8. Jereb M, Čižman M. Predpisovanje antibiotikov na oddelkih za intenzivno zdravljenje s poudarkom na slovenskih razmerah. V: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. *Infektološki simpozij 2011*. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni z epidemiologijo MF Ljubljana; 2011. p.
9. <http://www.p-e-g.org/context/germap> (dostop: 17. 1. 2014).
10. Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L, Motola D, Strahinja P, Vargiu A, et al. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 953–8.
11. McGowan JE Jr. Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 478–83.
12. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003543.
13. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003543.
14. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 159–77.
15. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simori A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1223–30.
16. Maechler F, Schwab F, Geffers C, Meyer E, Leistner R, Gastmeier P. Antibiotic stewardship in Germany: a cross-sectional questionnaire survey of 355 intensive care units. *Infection* 2013 Oct 18; [Epub ahead of print].
17. Erdem H, Inan A, Altindis S, et al. Surveillance, control and management of infections in intensive care units in Southern Europe, Turkey and Iran – A prospective multicenter point prevalence study. *J Infect* 2014; 68: 131–40.
18. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD007577.

19. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1237–45.
20. Matthaïou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Bimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 940–9.
21. Pope SD, Dellit TH, Owens RC, Hooton TM: Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 97–8.
22. Lawrence KL, Kollef MH. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit. *Advances and obstacles. Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179: 434–8.
23. George P, Morris AM. Pro/con debate: Should antimicrobial stewardship programs be adopted universally in the intensive care unit? *Critical Care* 2010, 14: 205–11.

---

# OKUŽBE Z VEČKRATNO ODPORNIMI BAKTERIJAMI NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

## INFECTIONS DUE TO MULTIDRUG RESISTANT MICROORGANISMS IN INTENSIVE CARE UNIT

---

*doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med.*

---

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana; elektronski naslov: tatjana.lejko@kclj.si*

### IZVLEČEK

Oddelki za intenzivno zdravljenje so področja v bolnišnicah, kjer so problemi z odpornostjo bakterij proti antibiotikom še posebej izraziti. Odporne bakterije, ki povzročajo največ težav, so gramnegativne enterobakterije in gramnegativni nefermentativni bacili, saj njihova odpornost narašča, učinkovitih antibiotikov pa ni. Okužbe z večkratno odpornimi bakterijami potekajo težje, imajo večjo smrtnost, podaljšujejo ležalno dobo na oddelkih za intenzivno zdravljenje in večajo stroške zdravljenja. Med dejavnike, ki vplivajo na nastanek odpornosti mikroorganizmov in na njihovo širjenje, spadajo selekcijski pritisk antibiotikov, prenos genov za odpornost med posameznimi mikroorganizmi, kontaminacija okolja z mikrobi ter prenos večkratno odpornih bakterij z bolnika na bolnika, v glavnem z rokami zdravstvenih delavcev. Ukrepi za preprečevanje nastanka odpornosti proti antibiotikom so usmerjeni predvsem k ustrezni in smotrni rabi antibiotikov in k onemogočanju prenosa odpornih mikroorganizmov z bolnika na bolnika.

**Ključne besede:** Oddelki za intenzivno zdravljenje, odpornost proti antibiotikom, epidemiologija, dejavniki tveganja, preprečevanje okužb

### ABSTRACT

Intensive care units are those areas in hospital where antimicrobial resistance creates most problems. Especially Gram negative enteric bacilli and Gram negative nonfermenters are microorganisms that currently cause majority of infections that are difficult to treat because of lack of effective antibiotics. Infections with multidrug resistant pathogens are more severe, have higher mortality, longer length of stay and higher cost than those caused by susceptible microorganisms. Factors influencing emergence of resistance and its spread are numerous,

including selective antibiotic pressure, transfer of resistance genes between microorganisms, environmental contamination and transmission of bacteria from patient to patient mainly by hands of healthcare workers. Effective measures for containing spread of resistance should include antibiotic stewardship and effective infection control measures.

**Key words:** Intensive care unit, antimicrobial resistance, epidemiology, risk factors, infection control

## UVOD

Odpornost bakterij proti antibiotikom narašča hitreje, kot se pojavljajo novi antibiotiki. Oddelki za intenzivno zdravljenje (OIZ) so posebna področja v bolnišnicah, kjer so zaradi značilnosti bolnikov, invazivnosti posegov in intenzivnosti antibiotičnega zdravljenja problemi z odpornostjo še posebej izraziti. Zdravljenje okužb, ki jih povzročajo odporni mikroorganizmi, je lahko pravi izziv, saj gre po eni strani za kritično bolnega bolnika s hudo okužbo, po drugi strani pa so zaradi bakterijske odpornosti zelo omejene možnosti zdravljenja.

Dejavniki, ki vplivajo na nastanek odpornosti mikroorganizmov in na njihovo širjenje, so številni. Mednje spadajo selekcijski pritisk antibiotikov, prenos genov za odpornost med mikroorganizmi, kontaminacija okolja ter prenosi večkratno odpornih bakterij (VOB) z bolnika na bolnika, v glavnem z rokami zdravstvenih delavcev.

V prispevku bomo obravnavali epidemiologijo pojavljanja VOB v OIZ, pomen odpornosti pri zdravljenju in pri izidu bolezni ter mogoče ukrepe za preprečevanje pojavljanja VOB v OIZ.

## EPIDEMIOLOGIJA BAKTERIJSKE ODPORNOSTI NA OIZ

V številnih bolnišnicah po svetu pojav bakterijske odpornosti že ustvarja kritične razmere, predvsem zaradi pojavnosti proti meticilinu odporne bakterije *Staphylococcus aureus* (MRSA), proti vankomicinu odpornih enterokokov (VRE) in večkratno odpornih gramnegativnih bacilov (MDR-GNB). Velikost deležev teh odpornih bakterij na OIZ je odvisna od lokalne epidemiološke situacije, ki se spreminja glede na geografsko lego, pa tudi glede na vrsto OIZ.

V raziskavi EPIC-2, ki je zajela 1265 OIZ v 75 državah po svetu, je imelo okužbo 51 % bolnikov, hospitaliziranih na OIZ. Več kot 60 % vseh povzročiteljev so bile gramnegativne bakterije, 47 % pa grampozitivne. Bolniki, ki so bili na OIZ hospitalizirani dalj časa, so imeli pogostejše okužbe, zlasti okužbe, povzročene s stafilokoki, acinetobaktri, *Pseudomonas* spp. in s kandido. Smrtnost bolnikov z okužbo je bila dvakrat večja od tiste pri bolnikih brez okužbe.<sup>1</sup>

Rezultati slovenske presečne raziskave, ki je potekala leta 2011, so pokazali, da so med znanimi povzročitelji bolnišničnih okužb (BO) prevladovala enterobakterije (43,3 %) z najpogostejše osamljeno bakterijo *Escherichia coli*.<sup>2</sup> *E. coli* je bila tudi najpogostejše prisotna povzročiteljica BO v evropski presečni raziskavi, ki jo je koordiniral ECDC (*angl.* European Centres for Disease Control).<sup>3</sup> Druga najpogostejša povzročiteljica BO pri nas je bila *Klebsiella* spp. (11,2 %), po oceni ECDC pa je bila z 12,3 % na drugem mestu bakterija *S. aureus*, ki se je pri nas pojavljala v 7,7 %. Delež MRSA je bil pri nas bistveno manjši (16,4 %) kakor po oceni ECDC za Evropo, kjer je bilo med vsem izolati bakterije *S. aureus* kar 41,2 % proti meticilinu odpornih. Več kot polovica izolatov *Klebsiella* spp. je bilo odpornih proti cefalosporinom tretje generacije tako v naši raziskavi kot po oceni ECDC (53,0 % odpornih). V Sloveniji je bilo tudi kar 41,9 % sevov *P. aeruginosa* odpornih proti karbapenemom, medtem ko je bil delež takih sevov po oceni ECDC manjši (31,8 %). Nasprotno je bilo pri bakterijski vrsti *Acinetobacter baumannii* po oceni za Evropo kar 81,2 % vseh testiranih sevov odpornih proti

karbapenemom, pri nas pa je bil takšen le eden od skupaj petih.<sup>2, 3</sup> Seveda gre tu za vse povzročitelje BO in ne le za okužbe na OIZ.

V UKC Ljubljana v zadnjih letih opažamo vztrajno zmanjševanje števila novoodkritih primerov okužbe in kolonizacije z MRSA kakor tudi zmanjševanje števila bolnišničnih prenosov, zlasti na OIZ, kot sta »Respiracijski center« Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja in Klinični oddelek za intenzivno interno medicino. V zadnjih letih ne opažamo invazivnih okužb z VRE, čeprav je bil v UKC Ljubljana manjši izbruh okužb/kolonizacij z VRE, ki se je začel oktobra 2012 in prizadel predvsem Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja. Pri 29 bolnikih je bil *Enterococcus faecium* – VRE odkrit samo v nadzornih kužninah, pri dveh v kliničnih, pri treh bolnikih pa najprej v nadzornih, nato še v kliničnih kužninah. Invazivnih izolatov nismo zasledili.<sup>4</sup>

Nedavno objavljena epidemiološka raziskava o okužbah na OIZ v Jugovzhodni Evropi, Turčiji in Iranu je pokazala, da so bile najpogostejše povzročiteljice okužb na OIZ enterobakterije, sledili sta *Acinetobacter* spp. in *Pseudomonas* spp. Več kot polovica mikroorganizmov je bila odporna proti vsaj trem razredom antibiotikov, desetina izolatov acinetobaktra je bila odporna proti vsem antibiotikom, prav tako desetina *Pseudomonas* spp.<sup>5</sup>

Proti karbapenemom odporni izolati *Acinetobacter baumannii* (KR-ABA) se pojavljajo po vsem svetu. V Evropi je delež KR-ABA v letu 2009 znašal 54,9%. Višji je bil v Italiji (2007, 60%) in v Grčiji (2007, 85%), v Sloveniji pa je v letu 2012 znašal 16%.<sup>6–8</sup> Pojavljanje izbruha KR-ABA v UKC Ljubljana opažamo že dalj časa. Večina bolnikov je obravnavanih na OIZ. Med izbruhom smo opažali pojav več različnih epidemičnih klonov in sočasne sporadične izolate KR-ABA z OXA-40- ali OXA-23-karbapenemazo. KR-ABA smo osamili predvsem iz vzorcev spodnjih dihal.<sup>9</sup>

Poseben problem so enterobakterije, ki proizvajajo encime betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL) in karbapenemaze. Epidemiologija bakterij, ki izločajo ESBL, se v zadnjih letih dramatično spreminja, saj so te bakterije vse pogostejše tudi v domačem okolju. Širjenje enterobakterij z zmanjšano občutljivostjo za karbapeneme je zaskrbljujoč pojav, o katerem poročajo z vsega sveta.<sup>10, 11</sup> Delež *E. coli*, odpornih proti karbapenemom, ostaja majhen. V Evropi znaša po podatkih EARS-Net do 2,6%, največji je v Grčiji in Bolgariji. Odpornost proti karbapenemom je bistveno bolj zaskrbljujoča pri *Klebsiella pneumoniae*. Po podatkih EARS-Net je bil v Evropi delež invazivnih izolatov *K. pneumoniae*, odpornih proti karbapenemom, v letu 2012 8,1% (0–62,4%), največja deleža opažajo v Italiji (31%) in Grčiji (62,4%).<sup>12</sup> V Sloveniji opažamo za zdaj le posamezne izolate, ki so velikokrat povezani s predhodno hospitalizacijo bolnika v tujini.

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK PROTIMIKROBNE ODPORNOSTI

V zadnjem času v večini razvitih držav opažajo zmanjševanje pojava bolnišničnih sevov MRSA. Dejavniki tveganja za kolonizacijo z MRSA so povezani predvsem z neupoštevanjem pravil bolnišnične higiene in manj s selekcijskim pritiskom antibiotikov. Obstaja bojazen, da bi ponovno prišlo do porasta okužb z MRSA, to pot s sevi, pridobljenimi v domačem okolju, kar že opažajo na primer v ZDA, v Sloveniji pa so to le posamezni primeri.<sup>13</sup>

V številnih raziskavah, objavljenih v zadnjih dveh desetletjih, so ugotavljali povezanost med porabo cefalosporinov in pogostnostjo oziroma deležem izolatov ESBL med izolati bakterije *K. pneumoniae*.<sup>14</sup> Med dejavniki tveganja za širjenje bakterij, ki izločajo ESBL, so še invazivni posegi, dolgotrajna hospitalizacija, nadomestno zdravljenje s hemodializo, umetno predihavanje in po nekaterih podatkih tudi zdravljenje s piperacilinom s tazobaktamom.<sup>15</sup>



Dejavniki tveganja za kolonizacijo in okužbo z VRE so: dolgotrajna hospitalizacija, stik z VRE-pozitivnim bolnikom, sprejem v sobo, kjer je bil pred tem VRE-pozitiven bolnik, osebje, ki ni posebej usposobljeno za nego VRE-pozitivnih bolnikov, abdominalna in torakalna kirurgija, bolnik z imunsko pomanjkljivostjo, hujše osnovne bolezni, hospitalizacija na OIZ, anti-biotično zdravljenje, zlasti z vankomicinom in antibiotiki s širokim protimikrobnim spektrom delovanja, invazivni posegi ter prisotnost katetrov in drenov. Pri nekaterih bolnikih, koloniziranih z VRE, obstaja večja verjetnost prenosa v bolnišnično okolje ali na roke zdravstvenih delavcev. To so bolniki z drisko ali fekalno inkontinenco, enterostomo, bolniki z ranami, bolniki s trajnim urinskim katetrom, bolniki z VRE-kolonizacijo sečil ter bolniki, ki ne morejo samostojno skrbeti za osebno higieno.<sup>16</sup>

*A. baumannii* najpogosteje povzroča okužbe dihal (predvsem pri intubiranih bolnikih), ran, opeklin in sečil (predvsem pri bolnikih s stalnimi urinskimi katetri), redkeje pa povzroči sepsa. Glavni dejavniki tveganja za okužbo so invazivni posegi, kot so mehansko predihavanje, prisotnost žilnih katetrov in uporaba antibiotikov s širokim protimikrobnim delovanjem. Največji problem pri *A. baumannii* niso njegove virulencne sposobnosti, temveč sposobnost hitrega razvoja odpornosti proti številnim antibiotikom. Pogosto se srečujemo z večkratno ali ekstremno odpornimi izolati.<sup>17</sup>

## **KLINIČNI POMEN PROTIMIKROBNE ODPORNOSTI**

Vprašanje, kaj prognozično v klinični praksi pomeni odpornost stafilokokov proti meticilinu, ni dokončno rešeno. V raziskavi EPIC-II so med drugim ugotavljali tudi vpliv odpornosti proti meticilinu na preživetje bolnikov s stafilokokno okužbo. Smrtnost bolnikov z okužbo MRSA na OIZ je bila 29,1-odstotna v primerjavi z 20,5-odstotno smrtnostjo bolnikov, ki so bili okuženi z dobro občutljivim stafilokokom (MSSA) ( $P < 0,01$ ). Okužba z MRSA je prav tako povečala tveganje za celotno bolnišnično smrtnost. Ob tem se je neodvisno od drugih dejavnikov povečala tudi smrtnost zaradi stafilokokne okužbe, in sicer za 50%.<sup>18</sup> Sistematični pregled literature o zdravljenju stafilokokne pljučnice, povezane z umetnim predihavanjem, pa je pokazal trend k slabšemu izidu omenjene bolezni.<sup>19</sup>

Zdravljenje enterokoknih okužb je težavno zaradi njihove naravne odpornosti proti številnim antibiotikom, ki jih sicer uporabljamo za zdravljenje okužb z grampozitivnimi bakterijami. Enterokoki so naravno odporni predvsem proti dvema skupinama antibiotikov, in sicer aminoglikozidom (v manjših koncentracijah) ter cefalosporinom, poleg teh pa še proti linkozamidom (klindamicin) in trimetoprimu/sulfametoksazolu. Naravna odpornost je eden glavnih dejavnikov prilagoditve in preživetja enterokokov v bolnišničnem okolju. Odpornost proti vankomicinu pogojujeta gena VanA in VanB. Prisotnost gena VanA se izraža kot visoka stopnja odpornosti proti vankomicinu in teikoplaninu, prisotnost gena VanB pa kot srednja do visoka stopnja odpornosti proti vankomicinu, medtem ko proti teikoplaninu odpornosti ni. Odpornost proti vankomicinu zelo omeji možnosti zdravljenja enterokoknih okužb, vendar klinični pomen tega ni povsem jasen. Hospitalizacija na OIZ, več sočasno prisotnih bolezni in daljši čas do ustreznega protimikrobnega zdravljenja so bili dejavniki tveganja, ki so bili povezani z večjo smrtnostjo pri enterokokni bakteriemiji. Prisotnost tipa odpornosti VanB je zelo podaljšala trajanje hospitalizacije in povečala stroške zdravljenja.<sup>20</sup>

Neustrezno izkustveno antibiotično zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki so jo povzročale ESBL-pozitivne enterobakterije, pa ni bilo povezano z večjo 30-dnevno smrtnostjo. V tej belgijski raziskavi so bili bolj pomembni ti dejavniki: prisotnost več sočasnih bolezni, zdravljenje na OIZ, huda sepsa in izvor bakteriemije zunaj sečil. Ustrezno izkustveno zdravljenje v prvih 24 urah je prejelo le 37 % vseh bolnikov in kar 54 % bolnikov, ki so bili že znani nosilci

ESBL-pozitivnih bakterij, kar daje velik pomen presejalnemu testiranju na ESBL ob sprejemu na OIZ.<sup>21</sup>

V retrospektivni analizi bolnikov, zdravljenih zaradi pljučnice, ki jo je povzročila *P. aeruginosa*, so primerjali dejavnike tveganja za smrt na OIZ. *P. aeruginosa* je bila večkratno odporna v 38% primerov, v 50,9% je bilo začetno izkustveno antibiotično zdravljenje neustrezno glede na izvid občutljivosti, 44,5% bolnikov je umrlo. Neustrezno izkustveno antibiotično zdravljenje je bilo neodvisno povezano s smrtnostjo, pri preživelih pa tudi z daljšim časom umetnega predihavanja v primerjavi z bolniki, pri katerih bakterija ni bila odporna oz. ki so prejeli ustrezno začetno antibiotično zdravljenje.<sup>22</sup>

Klinično najbolj problematična oblika odpornosti pri *Acinetobacter* spp. je nedvomno odpornost proti karbapenemom. Ta je lahko posledica pridobljenih karbapenemaz ali zmanjšane prepustnosti zunanje membrane zaradi izgube ali spremembe porinov ali spremembe proteinov, ki vežejo penicilin (*angl.* penicillin binding proteins – PBP). Kaže, da so dejavniki, ki prispevajo k slabšemu izidu okužbe z acinetobaktrom, bolj povezani z lastnostmi bolnikov (npr. pojav večorganske odpovedi) ali z vrsto acinetobaktra (npr. *A. baumannii*) kot pa s samo odpornostjo proti karbapenemom.<sup>23</sup>

Vpliv ustrezne izkustvene antibiotične terapije na klinični in ekonomski izid so preučevali Piskin in sod., ki so poročali, da neustrezno izkustveno antibiotično zdravljenje pomembno podaljša čas hospitalizacije: pri bolnišnično pridobljeni pljučnici za 4,6 dneva ( $p = 0,001$ ), pri pljučnici ob umetnem predihavanju pa za 16,4 dneva ( $p = 0,009$ ).<sup>24</sup> Neustrezna začetna izbira antibiotika je poleg slabšega kliničnega izida pomembno povečala stroške zdravljenja.<sup>25</sup> Tega pa niso potrdili v vseh raziskavah. Kett in sod. so ugotovili, da je upoštevanje splošnih smernic za zdravljenje bolnišnične pljučnice poslabšalo izid zdravljenja. Avtorji niso mogli izključiti vpliva dodatnih dejavnikov.<sup>26</sup> Pomembno je poznavanje lokalne bakterijske odpornosti in ustrezno prilagajanje smernic za zdravljenje različnih okužb.<sup>27</sup>

## PRAKTIČNI VIDIKI NADZORA NAD ŠIRJENJEM ODPORNOSTI PROTI ANTIBIOTIKOM NA OIZ

Glede na to, da v kratkem ne pričakujemo novih antibiotikov, moramo problem odpornosti reševati na druge načine. CDC (*angl.* Centres for Diseases Control) priporočajo štiri strategije:

- a) preprečevanje okužb,
- b) hitro diagnosticiranje in zdravljenje okužb,
- c) smotrna raba antibiotikov (*angl.* antibiotic stewardship),
- d) preprečevanje prenosa odpornih mikroorganizmov.<sup>28</sup>

Pri preprečevanju okužb in preprečevanju prenosa odpornih mikroorganizmov so pomembni ti ukrepi:

- a) **Mikrobiološko testiranje bolnikov (nadzorne kužnine).** Smiselno je za tiste mikroorganizme, ki imajo velik potencial za prenos v bolnišničnem okolju (MRSA, VRE). Zlasti testiranje na MRSA ob sprejemu na OIZ lahko ob ustrezni kontaktni osamitvi bolnika zmanjša pogostnost prenosa na druge bolnike in zmanjša pojav okužb z MRSA.
- b) **Osamitev bolnikov.** Bolnike, kolonizirane z odpornimi bakterijami, če je mogoče, osamimo v enoposteljni sobi ali izvedemo kohortno osamitev. Vrsta izolacije je odvisna od vrste mikroorganizma, od mesta okužbe, načina prenosa, količine izločkov, virulence in protimikrobne odpornosti povzročitelja. Zlasti bolniki, ki so na OIZ hospitalizirani dalj časa, sčasoma postanejo pravi »rezervoar« VOB, zato jih je smotno ločiti od bolnikov, katerih bivanje na OIZ je kratko.<sup>29, 30</sup>

- c) **Higiena rok.** To je najpomembnejši in najbolj učinkovit način preprečevanja prenosa mikroorganizmov z bolnika na bolnika. Žal pa je prav ta ukrep izredno težko dosledno izvajati. Doslednost izvajanja higiene rok je tudi na zelo dobrih OIZ običajno okrog 40 %. Praviloma uporabljamo alkoholno razkužilo. Roke pa si umivamo le ob teh indikacijah:
- ob prihodu na delo, če so vidno umazane,
  - po uporabi stranišča,
  - če smo izpostavljeni mikroorganizmom, ki tvorijo spore (npr. *Clostridium difficile*),
  - pred jedjo.
- Higieno rok je treba vzdrževati aktivno, s pogostim izobraževanjem osebja in z občasnimi strokovnimi nadzori.<sup>31, 32</sup>
- d) Druga zaščitna sredstva. Rutinska uporaba rokavic na OIZ pri vseh bolnikih nima prednosti pred striktnim razkuževanjem rok. Popolna zaščitna oprema (plašči, predpasniki ipd.) je potrebna pri določenih vrstah okužb in pri večji možnosti kontaminacije.

Za preprečevanje prenosa VRE v bolnišničnem okolju je poleg poostrenih postopkov bolnišnične higiene potrebno aktivno iskanje nosilcev VRE z odvzemom nadzornih kužnin, intenzivnejše čiščenje in razkuževanje neživih površin, osamitev ali kohortiranje nosilcev in okuženih bolnikov, strožja pravila predpisovanja glikopeptidnih in drugih antibiotikov ter obveščanje ustanov ob premetitvah koloniziranih ali okuženih bolnikov. Praviloma lahko le z velikimi naporji zamejimo širjenje VRE in preprečimo prehod v endemično stanje.

Podobne težave pri preprečevanju prenosa pomeni tudi bakterija *Acinetobacter* spp. Treba je vzorčiti več odvzemnih mest (npr. aspirat dihal ali izmeček, brisi kožnih gub, bris žrela ali ran), saj so nadzorne kužnine manj občutljive za iskanje nosilstva. Za zamejevanje izbruha so potrebni obsežni ukrepi, ki včasih vključujejo tudi začasno zaprtje oddelka, saj je znano, da kontaminacija površin v okolju pomembno prispeva h kolonizaciji bolnikov. Bolniki z nedavno kolonizacijo in tudi bolniki s kolonizacijo KR-ABA v preteklosti (več kot 2 meseca) so pomemben rezervoar in vir KR-ABA.<sup>9</sup>

Pri širjenju večkratno odpornih sevov *Pseudomonas* spp. moramo pomisliti še na okoljski vir, saj jo najdemo tudi na vlažnih okoljskih površinah (korita, odtoki, stranišča in tuš) in bolnišničnih pripomočkih, ki pridejo v kontakt z vodo (respiratorni ventilatorji, čistilne raztopine, omela in hrana).

Za optimalno in ustrezno rabo antibiotikov je potreben skupen napor ne samo kliničnih zdravnikov, ampak vseh, ki sodelujejo pri izdelavi mnenj, navodil, smernic, kakor tudi vodstvenih struktur v bolnišnici, državi in širši skupnosti.<sup>33, 34</sup> Bolnikom na OIZ s sumom na okužbo antibiotike praviloma predpišemo izkustveno. Na izbiro antibiotika vpliva anatomsko mesto okužbe in to, ali je okužba pridobljena v domačem ali bolnišničnem okolju. Pomembno je poznavanje lokalnih podatkov o odpornosti mikroorganizmov in pogostnosti posameznih mikroorganizmov pri določenih okužbah. Zavedati se moramo, da se zaradi porasta odpornosti proti antibiotikom večja poraba določenih skupin antibiotikov, zlasti antibiotikov s širokim spektrom delovanja, zato narašča tveganje za selekcijo VOB. Ukrepi za manjšo porabo antibiotikov na OIZ morajo biti večplastni. Zmanjšati moramo pojavljanje BO na OIZ, kar je povezano z boljšim epidemiološkim spremljanjem, doslednim upoštevanjem ukrepov bolnišnične higiene in z izboljšanjem standardov dela na OIZ, zlasti glede ustrezne kadrovske zasedenosti in zadostnega števila postelj. OIZ morajo imeti priporočila za uporabo protimikrobnih učinkovin, ki morajo biti prilagojena lokalnim epidemiološkim razmeram. Zdravljenje naj bo čim bolj prilagojeno mikrobiološkimi izvidom.<sup>35</sup>

## SKLEP

Odpornost bakterij proti antibiotikom narašča in pomeni resno grožnjo. OIZ so zaradi posebne ranljivosti svojih bolnikov in invazivnosti posegov najbolj ogrožena področja v bolnišnicah, zaradi velike porabe antibiotikov pa tudi mesta, kjer odpornost bodisi nastaja bodisi se širi. Le z uporabo vseh ukrepov smotrnega predpisovanja antibiotikov in z upoštevanjem načel preprečevanja BO je mogoče ohraniti učinkovitost trenutno dostopnih antibiotikov.

## LITERATURA

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. *International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units*. JAMA 2009; 302: 2323–9.
2. Kolman J, Lejko-Zupanc T, Kotnik-Kevorkijan B, Klavs I, Korošec A, Serdt M. *Prevalenca proti antibiotikom odpornih povzročiteljev bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo*. Med Razgl 2013; 52 suppl 6: 23–8.
3. *European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*. Stockholm: ECDC; 2013 Dosegljivo na: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>.
4. Triglav T, Pirš M, Lejko-Zupanc T, Harlander T, Kofol R. *Izbruha proti vankomicinu odpornega Enterococcus faecium v letu 2012*. Med Razgl 2013; 52 suppl 6: 223–32.
5. Erdem H, Inan A, Altindis S, Carevic B, Askarian M, Cottle L, et al. *Surveillance, control and management of infections in intensive care units in Southern Europe, Turkey and Iran – A prospective multicenter point prevalence study*. J Infect 2014; 68: 131–40.
6. Gales AC, Jones RN, Sader HS. *Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a world-wide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09)*. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2070–4.
7. Kempf M, Rolain JM. *Emergence of resistance to carbapenems in Acinetobacter baumannii in Europe: clinical impact and therapeutic options*. Int J Antimicrob Agents 2012; 39: 105–14.
8. Štrumbelj I, Berce I, Črenik – Žohar T, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, et al. *Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2012*. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2013. 1. izdaja. Dosegljivo na: [http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/dokumenti/novo\\_bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2012\\_final.pdf](http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/dokumenti/novo_bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2012_final.pdf).
9. Pirš M, Cerar Kišek T, Lejko Zupanc T, Mrvič T, Logar M, et al. *Karbapenemaze pri Acinetobacter baumannii – izbruh v UKC Ljubljana in prenosu v druge bolnišnice*. Med Razgl 2013; 52 suppl 6: 149–61.
10. Livermore DM, Woodford N. *Carbapenemases: a problem in waiting?* Curr Opin Microbiol 2000; 3: 489–95.
11. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galkani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. *Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues*. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 112–22.
12. EARS-Net. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012*.
13. Švent Kučina N, Lah LL, Kofol R, Pirš M, Mrvič T, Seme K. *Opredelitev izolatov proti meticilinu odpornega Staphylococcus aureus (MRSA) iz Osrednjeslovenske regije – ali prihaja do vnosa MRSA iz domačega okolja (CA-MRSA) v bolnišnico*. Med Razgl 2013; 52 Suppl 6: 241–50.
14. Tangden T, Eriksson BM, Melhus A, Svännblad B, Cars O. *Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2011; 66: 1161–7.

15. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. *Intensive Care Med* 2009; 35: 862–70.
16. Infection prevention and control of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in Western Australian acute care healthcare facilities. Western Australia: Healthcare Associated Infection Unit (HAIU), Communicable Disease Control Directorate, Department of Health. 2010. Dosegljivo na: <http://www.health.wa.gov.au/CircularsNew/attachments/541.pdf>.
17. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 692–9.
18. Hanberger H, Walther S, Leone M, Barie PS, Rello J, Lipman J, et al. Increased mortality associated with methicillin-resistant (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 331–5.
19. Athanassa Z, Siempos II, Falagas ME. Impact of methicillin resistance on mortality in *Staphylococcus aureus* VAP: a systematic review. *Eur Respir J* 2008; 31: 625–32.
20. Cheah AL, Spelman T, Liew D, Peel T, Howden BP, Spelman D, et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E181–9.
21. Frakking FN, Rottier WC, Dorigo-Zetsma JW, van Hattem JM, van Hees BC, Kluytmans JA, et al. Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3092–9.
22. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, Spanu T, Antonicelli F, Maviglia R, et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2013; 39: 682–92.
23. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V, et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection* 2010; 38: 173–80.
24. Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, Akduman D, Commert F, Kocurk F, Celebi G. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 268.
25. Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res*. 2011; 16: 315–23.
26. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 181–9.
27. Becher RD, Hoth JJ, Rebo JJ, Kendall JL, Miller PR. Locally derived versus guideline-based approach to treatment of hospital-acquired pneumonia in the trauma intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012; 13: 352–9.
28. Salgado CD, O'Grady N, Farr BM. Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients. *Crit Care Med* 2005, 33: 2373–82.
29. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients.
30. Siegel J, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. *Am J Infect Control* 2007; 35: S65-S164.
31. SAVE LIVES: Clean Your Hands: WHO's global annual campaign. Dosegljivo na: <http://www.who.int/gpsc/5may/background/en/index.html>.

- 
32. CDC, WHO. *Measuring Hand Hygiene Adherence: Overcoming the Challenges*. Dosegljivo na: [http://www.jointcommission.org/assets/1/18/bh\\_monograph.pdf](http://www.jointcommission.org/assets/1/18/bh_monograph.pdf).
  33. Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ: *Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7: 1175–1183.
  34. Beovič B. *Smotrno predpisovanje protimikrobnih zdravil v Sloveniji – priložnosti in omejitve*. V: Beovič M, Strle F, Tomažič J, eds. *Infektološki simpozij; 2011, marec; Ljubljana, Slovenija*. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2011: 182–8.
  35. Jereb M, Čižman M. *Predpisovanje antibiotikov na oddelkih za intenzivno zdravljenje s poudarkom na slovenskih razmerah*. V: Beovič M, Strle F, Tomažič J, eds. *Infektološki simpozij; 2011, marec; Ljubljana, Slovenija*. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2011: 21–8.

---

# MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA PLJUČNICE, POVEZANE Z MEHANSKIM PREDIHAVANJEM

## MICROBIOLOGIC DIAGNOSIS OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

*prof. dr. Katja Seme, dr. med.*

*Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani,  
Zaloška 4, 1525 Ljubljana; elektronski naslov: katja.seme@mf.uni-lj.si*

### IZVLEČEK

Pljučnica, povezana z mehanskim predihavanjem, je ena najpogostejših hudih okužb v oddelkih intenzivnega zdravljenja. Diagnoza, ki temelji na kliničnih, slikovnih ter mikrobioloških kriterijih in ugotovitvah, ni standardizirana, zato tudi ni preprosta. Mikrobiološka diagnostika pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, je nujna ali vsaj zelo koristna za optimalno protimikrobno zdravljenje. V prispevku so predstavljene kužnine in trenutne mikrobiološke diagnostične metode, primerne za mikrobiološko diagnostiko pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem. Prav tako so izpostavljene diagnostične omejitve kvantitativne kulture vzorcev iz spodnjih dihal.

Rezultatov mikrobioloških preiskav v okviru diagnostike pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, ne moremo interpretirati brez poznavanja bolnikovega kliničnega stanja, vseh kliničnih in laboratorijskih parametrov ter rezultatov slikovne diagnostike. Mikrobiološka diagnostika je kljub pomanjkljivosti nepogrešljiv del diagnostike pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, saj le na ta način lahko ugotovimo najpogostejše povzročitelje tovrstne pljučnice in njihovo občutljivost za antibiotike, na tej podlagi oblikujemo priporočila za empirično zdravljenje ter pri posameznem bolniku ustrezno zožimo spekter protimikrobnega zdravljenja.

**Ključne besede:** pljučnica, povezana z mehanskim predihavanjem, mikrobiološka diagnostika, bronhoalveolarni izpirek, zaščiteno krtačenje, kvantitativna kultura

### ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia is a common serious intensive care unit healthcare-associated infection. Rapid and accurate diagnosis of ventilator-associated pneumonia is a major challenge and no generally accepted gold standard exists for diagnosis of ventilator-associated

pneumonia. Microbiologic diagnosis may be necessary or at least very useful for optimal treatment. Respiratory lower airway samples may be obtained using endotracheal aspirates or either bronchoscopic or nonbronchoscopic guided bronchoalveolar lavage or protected specimen brush. These samples can be analyzed by qualitative or quantitative culture. Quantitative culture-based diagnosis may not be more accurate than clinical diagnosis, and quantitative cultures have a number of methodologic limitations that can cause both false-positive and false-negative results. Despite shortcomings microbiologic diagnostic approach is crucial for grounding guideline for empirical antimicrobial therapy a given health care setting.

**Key words:** ventilator-associated pneumonia, VAP, bronchoalveolar lavage, BAL, protected specimen brush, quantitative culture

## **UVOD**

Pljučnica, povezana z mehanskim predihavanjem, je ena najpogostejših hudih okužb v oddelkih intenzivnega zdravljenja (OIZ). Diagnoza, ki temelji na kliničnih, slikovnih ter mikrobioloških kriterijih in ugotovitvah, ni standardizirana, zato tudi ni preprosta.<sup>1-6</sup> Glavni namen mikrobiološke diagnostike pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, je opredeliti povzročitelja in omogočiti optimalno protimikrobno zdravljenje. Zaradi relativne počasnosti mikrobioloških diagnostičnih metod je začetek protimikrobnega zdravljenja lahko samo izkustven. S pomočjo rezultatov mikrobioloških raziskav pa ga je pozneje mogoče ustrezno prilagoditi/zožiti, kar je zlasti pomembno v luči preprečevanja razvoja in širjenja bakterijske odpornosti. Velik problem pri mikrobiološki diagnostiki pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, je v tem, da je intubacija povezana z mikrobno kolonizacijo spodnjih dihal in da nimamo niti idealne kužnine niti mikrobiološke metode, s katero bi lahko zanesljivo ločili kolonizatorje od dejanskih povzročiteljev okužbe.<sup>1-6</sup>

## **KUŽNINE**

Kužnine iz spodnjih dihal, ki jih lahko odvezamo za mikrobiološko diagnostiko pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, delimo na neinvazivno in invazivno odvzete. V prvo skupino spadata endotrahealni aspirat in mali bronhoalveolarni izpirek (BAL), v drugo pa BAL in zaščiteno krtačenje. Iz vseh kužnin lahko pogledamo razmaz, obarvan po Gramu, kar omogoča prvo in najhitrejšo informacijo, ki jo mikrobiološki laboratorij lahko pošlje kliniku. Kužnine za kulturo lahko obdelamo kvalitativno, polkvantitativno ali kvantitativno.<sup>1</sup>

## **PREGLED RAZMAZA KUŽNINE, OBARVANEGA PO GRAMU**

Rezultati lani opravljene metaanalize 21 raziskav, v kateri so ugotavljali uporabnost pregleda razmaza kužnine iz spodnjih dihal, obarvanega po Gramu, za mikrobiološko diagnostiko pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, so pokazali, da je njegova skupna občutljivost 0,79 (95 % interval zaupanja 0,77–0,81;  $p < 0,0001$ ), specifičnost 0,75 (95 % interval zaupanja 0,73–0,78;  $p < 0,0001$ ) in skupno diagnostično razmerje obetov 16,44 (95 % interval zaupanja 10,45–25,67;  $p = 0,0000$ ).<sup>7</sup> Zaradi v metaanalizi ugotovljene velike negativne napovedne vrednosti (91 %) in nizke pozitivne napovedne vrednosti (40 %) lahko negativen rezultat razmaza, obarvanega po Gramu, povežemo z zelo majhno verjetnostjo pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, medtem ko pozitiven rezultat ni zelo specifičen za tovrstno pljučnico.<sup>7</sup> Ujemanje med rezultati pregleda razmaza, obarvanega po Gramu, in kulture kužnine je bilo samo zmerno (skupni koeficient kapa 0,42). Iz tega tudi izhaja zadnji sklep metaanalize,



da pozitivnega rezultata pregleda razmaza, obarvanega po Gramu, ni mogoče uporabljati za zoženje protimikrobnega zdravljenja.<sup>7</sup>

## **KULTURA KUŽNIN, ODVZETIH IZ SPODNJIH DIHAL**

Ker pri vseh intubiranih bolnikih pride do kolonizacije dihal z mikrobnno floro in ker se tudi pri invazivnem odvzemu kužnin iz spodnjih dihal ne moremo v celoti izogniti kontaminaciji kužnine z izločki in mikrobnno floro ustno-žrelnega prostora, se je v nekaterih okoljih uveljavilo priporočilo kvantitativne kulture teh vzorcev za namen mikrobiološke diagnostike pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem.<sup>1, 8, 9</sup> S tem pristopom naj bi lažje razlikovali med kolonizirajočimi bakterijami in tistimi, ki dejansko povzročajo okužbo (pljučnico). Mejne vrednosti za koncentracijo bakterij v vzorcih iz spodnjih dihal, ki ločijo kolonizirajoče bakterije od potencialnih povzročiteljev okužbe, so odvisne od vrste vzorca in znašajo  $10^{5-6}$  CFU/mL za endotrahealni aspirat,  $10^4$  CFU/mL za BAL ter  $10^3$  CFU/mL za zaščiteno krtačenje.<sup>1</sup> Občutljivosti kvantitativne kulture vzorcev iz spodnjih dihal v primerjavi s histopatološko potrjeno diagnozo pljučnice, ugotovljene v različnih raziskavah, znašajo 1 do 83 % za BAL, 36 do 83 % za zaščiteno krtačenje in 44 do 87 % za endotrahealni aspirat. Primerjave specifičnosti pa znašajo 45 do 100 % za BAL, 50 do 95 % za zaščitno krtačenje in 31 do 92 % za endotrahealni aspirat.<sup>2</sup> Če želimo doseči maksimalno občutljivost kulture kužnine, odvzete iz spodnjih dihal, zadošča kvalitativna obdelava, medtem ko s kvantitativno obdelavo lahko izboljšamo specifičnost.<sup>10</sup>

## **DIAGNOSTIČNE OMEJITVE KVANTITATIVNE KULTURE KUŽNIN IZ SPODNJIH DIHAL**

Nasprotniki kvantitativne kulture opozarjajo na pomembne omejitve takšnega pristopa v mikrobiološki diagnostiki pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem.<sup>8, 10, 11</sup> Pri podaljšanem mehanskem predihavanju je lahko koncentracija kolonizirajočih bakterij zelo velika in so posledično rezultati kvantitativne kulture lažno pozitivni, čeprav klinično ne gre za pljučnico. Nasprotno so lahko pri bolniku, pri katerem je bilo nedavno, pred odvzemu kužnin, uvedeno antibiotično zdravljenje, rezultati kvantitativne kulture negativni. Ker zajame pljučnica pljučno tkivo neenakomerno, z več žarišči, lahko odvzem vzorca s področja, kjer ni žarišč(a), pripelje do lažno negativnih rezultatov. Prav tako se lahko odvzem vzorca v zgodnji fazi pljučnice, ko je količina bakterij v vnetnih žariščih še manjša, kaže v lažno negativnem rezultatu. Problematična je tudi metodološka omejitev bronhoskopije in z njo odvzetih vzorcev, in sicer zaradi slabe ponovljivosti metode. Ko so v nekaj raziskavah pri istem bolniku zaporedno odvzeli BAL-e ali vzorce z zaščitnim krtačenjem, so bili rezultati kvantitativne kulture tako negativni kakor pozitivni.<sup>12, 13</sup> Rezultati kvantitativne kulture 60 % vzorcev, odvzetih z zaščitnim krtačenjem pri istem bolniku petkrat z istega mesta, so se razlikovali za več kot 1 logaritem in bili pri 14 % bolnikov na različni strani definiranih mejnih vrednosti za pljučnico.<sup>12</sup> Zaradi razlik v volumnu tekočine, ki se uporabi za izpiranje pri BAL-u, je tudi porušeno matematično razmerje med koncentracijo bakterij (bakterijskim bremenom), ki jo najdemo v vzorcu, in dejanskim bakterijskim bremenom v tkivu. Tako v primeru, ko za izpiranje uporabimo manjši volumen, precenimo bakterijsko breme, ko pa uporabimo večji volumen tekočine, podcenimo dejansko bakterijsko breme.<sup>10</sup>

Tudi mednarodne smernice niso enotne niti pri opredeljevanju vloge invazivno odvzetih kužnin niti pri opredeljevanju vloge kvantitativne obdelave kužnin iz spodnjih dihal v diagnostiki bolnišnične pljučnice in pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem.<sup>14</sup> Večina smernic navaja pomen mikrobiološke obravnave kužnine iz spodnjih dihal. Sicer pa smernice

Ameriškega torakalnega združenja in Ameriškega združenja za infekcijske bolezni omenjajo, da naj odločitev za uporabo kvantitativne kulture iz invazivno ali neinvazivno odvzetih vzorcev temelji na lokalnih izkušnjah, možnosti za izvedbo in ceni.<sup>15</sup> Smernice Kanadskega združenja za medicinsko mikrobiologijo in infekcijske bolezni navajajo, da za diagnostiko pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, zadošča kvantitativna kultura neinvazivno odvzetih vzorcev.<sup>16</sup> Južnoafriško torakalno združenje v svojih smernicah navaja, da za mikrobiološko diagnostiko ni nujna kultura invazivno odvzetih vzorcev.<sup>17</sup> Smernice Portugalskega pulmoškega združenja in združenja za intenzivno medicino pri mehansko predihavanih bolnikih s sumom na pljučnico priporočajo odvzem BAL-a ali vzorca z zaščitenim krtačenjem, če je to izvedljivo.<sup>18</sup> Britansko združenje za protimikrobno zdravljenje pa navaja, da endotrahealni aspirati niso uporabni za diagnostiko pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, in da ni dokazov, da bi bila katerakoli invazivna metoda odvzema vzorcev boljša. Zato za mikrobiološko diagnostiko priporočajo uporabo najcenejše in najmanj invazivne metode, ki za izvedbo zahteva najmanj izkušenj.<sup>19</sup>

### **KLINIČNA UPORABNOST KVANTITATIVNIH KULTUR VZORCEV IZ SPODNJIH DIHAL**

Glede klinične uporabnosti kvantitativnih kultur vzorcev iz spodnjih dihal je treba omeniti leta 2012 objavljeno pregledno primerjavo vpliva rezultatov kvantitativnih in kvalitativnih kultur na klinični izid pri bolnikih s pljučnico, povezano z mehanskim predihavanjem.<sup>20</sup> Na podlagi analize petih randomiziranih kliničnih raziskav, ki so zajele 1367 bolnikov, so ugotovili, da ni dokazov, da bi uporaba kvantitativnih kultur vzorcev iz spodnjih dihal, odvzetih bolnikom s pljučnico, povezano z mehanskim predihavanjem, v primerjavi s kvalitativnimi kulturami zmanjšala umrljivost, skrajšala čas zdravljenja v OIZ in z mehanskim predihavanjem ali bila povezana z večjo stopnjo zamenjav antibiotikov. Prav tako niso ugotovili nobenih razlik med omenjenimi parametri, ko so primerjali invazivne in neinvazivne diagnostične pristope.<sup>20</sup>

### **SKLEP**

Glede na vse omejitve, povezane z vzorci iz spodnjih dihal, načinom njihovega odvzema ter trenutno stopnjo razvoja mikrobioloških metod, ni presenetljivo, da mikrobiološka diagnostika pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, ni standardizirana in da zanjo nimamo zlatega standarda. Rezultatov mikrobioloških preiskav zato nikakor ne moremo interpretirati samostojno, torej brez poznavanja bolnikovega kliničnega stanja, vseh kliničnih parametrov in rezultatov slikovne diagnostike. Mikrobiološka diagnostika je kljub pomanjkljivostim nepogrešljiv del diagnostike pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem, saj le na ta način lahko ugotovimo najpogostejše povzročitelje te pljučnice in njihovo občutljivost za antibiotike, na tej podlagi oblikujemo priporočila za empirično zdravljenje ter pri posameznem bolniku ustrezno zožimo spekter protimikrobnega zdravljenja.

### **LITERATURA**

1. *Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. Curr Opin Infect Dis 2013; 26(2): 140–50.*
2. *Bassetti M, Taramasso L, Giacobbè DR, Pelosi P. Management of ventilator-associated pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. Expert Rev Anti Infect Ther 2012; 10(5): 585–96.*

3. Craven DE, Hudcova J, Lei Y. *Diagnosis of ventilator-associated respiratory infections (VARI): microbiologic clues for tracheobronchitis (VAT) and pneumonia (VAP)*. *Clin Chest Med* 2011; 32(3): 547–57.
4. Craven DE, Hjalmarson KI. *Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box*. *Clin Infect Dis* 2010; 51 Suppl 1: S59–66.
5. Bouza E, Burillo A. *Advances in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia*. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(4): 345–51.
6. Langer M, Haeusler EA. *Ventilator associated pneumonia (VAP): an impossible diagnosis? Call for a pragmatic approach*. *Minerva Anestesiol* 2009; 75(10): 584–90.
7. O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. *Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis*. *Clin Infect Dis* 2012; 55(4): 551–61.
8. Baselski V, Klutts JS, Baselski V, Klutts JS. *Quantitative cultures of bronchoscopically obtained specimens should be performed for optimal management of ventilator-associated pneumonia*. *J Clin Microbiol* 2013; 51(3): 740–4.
9. Chastre J, Trouillet JL, Combes A, Luyt CE. *Diagnostic techniques and procedures for establishing the microbial etiology of ventilator-associated pneumonia for clinical trials: the pros for quantitative cultures*. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (Suppl 1): S88–92.
10. Niederman MS. *The argument against using quantitative cultures in clinical trials and for the management of ventilator-associated pneumonia*. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (Suppl 1): S93–9.
11. Fujitani S, Yu VL. *Quantitative cultures for diagnosing ventilator-associated pneumonia: a critique*. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (Suppl 2): S106–13.
12. Marquette CH, Hereingt F, Mathieu D, Saulnier F, Courcol R, Ramon P. *Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the protected specimen brush*. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 211–4.
13. Gerbeaux P, Ledoray V, Boussuges A, Molenat F, Jean P, Sainty J-M. *Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: Repeatability of the bronchoalveolar lavage*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 76–80.
14. File TM Jr. *Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines*. *Clin Infect Dis* 2010; 51 Suppl 1: S42–7.
15. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388–416.
16. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. *Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19: 19–53.
17. Brink A, Feldman C, Duse A, Gopalan D, Grolman D, Mer M, et al. *Guideline for the management of nosocomial infections in South Africa*. *S Afr Med J* 2006; 96:642–652.
18. Froes F, Paiva JA, Amaro P, Baptista JP, Brum G, Bento H, et al. *Consensus document on nosocomial pneumonia [in Portuguese]*. *Revisia Portuguesa de Pneumologia* 2007; 13: 419–86.
19. Masterton RG, Gaooloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. *Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 5–32.
20. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. *Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD006482.

---

# PLJUČNICA *PNEUMOCYSTIS JIROVECI* NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

## PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA IN INTENSIVE CARE UNIT

*prof. dr. Janez Tomažič, dr. med.*

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana; elektronski naslov: janez.tomazic@kclj.si*

### IZVLEČEK

Pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PCP), je potencialno zelo nevarna oportunistična okužba, ki ogroža življenje bolnikov, okuženih s HIV, in drugih bolnikov z imunsko pomanjkljivostjo. V tovrstni populaciji je smrtnost večja kot pri osebah, okuženih s HIV. V zadnjih letih so imunsko oslabele osebe vse bolj izpostavljene tveganju za okužbo s *P. jirovecii*. Za osebe, okužene s HIV, so na voljo številne smernice in priporočila, za druge imunsko oslabele bolnike pa priporočila niso tako jasna. V prispevku so prikazani načini prenosa okužbe, klinični pomen kolonizacije ter diagnostika, prognoza, zdravljenje in profilaksa PCP.

**Ključne besede:** pljučnica *Pneumocystis jirovecii*, zdravljenje, profilaksa

### ABSTRACT

Pneumonia, caused by *Pneumocystis jirovecii* (PCP), is a potentially life-threatening opportunistic infection in HIV-infected and other immunocompromised patients. Mortality in this population is higher than in HIV-infected individuals. In the last years immunosuppressed patients have been exposed to an increased risk of *P. jirovecii* infection. Several guidelines and recommendations for HIV-infected individuals are available; however, such guidelines for HIV-negative patients remain less clear. In this paper, transmission modes of infection, colonization and its clinical significance, diagnosis, prognosis, treatment and prophylaxis of PCP are presented.

**Key words:** *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, treatment, prophylaxis

## UVOD

*Pneumocystis jirovecii* lahko pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo povzroči pljučnico (PCP), ki ima veliko smrtnost. Pri tovrstnih bolnikih moramo vedno pomisliti na PCP, če postanejo dispnoični. Klinična slika PCP je neznačilna (trias: dispneja ob naporu, kašelj, subfebrilnost), na slikovnih preiskavah gre za obojestransko intersticijsko pljučnico. Diagnozo postavimo na podlagi dokaza povzročitelja v izločkih spodnjih dihal ali v pljučnem tkivu.<sup>1</sup>

*P. jirovecii* je enocelični organizem. Spada med oportunistične glive (podobna je kvasovkam), ki jih tudi po več kot 100 letih od odkritja ne znamo kultivirati. Najprej so jo imenovali *Pneumocystis carinii*, vendar so v zadnjem obdobju ugotovili, da se ta pojavlja samo pri podganah. Približno 80 % otrok v starosti štirih let ima protitelesa in 20 do 50 % zdravih odraslih oseb je koloniziranih s *P. jirovecii*.<sup>2, 3</sup> Zdrave osebe se kolonizacije znebijo hitro, imunsko oslabele pa zaradi dolgotrajnejše in izdatnejše kolonizacije pomenijo potencialen izvor okužbe *de novo*.<sup>4</sup>

Patogenetsko je za razvoj PCP pomembna okvara T-celične imunosti. *P. jirovecii* pri tovrstnih bolnikih povzroči progresivno okvaro pljučnih mešičkov.<sup>3</sup> Patogeneza je drugačna pri bolnikih, ki so okuženi s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), kot pri ostalih imunsko oslabilih bolnik – pljuča se odzovejo z različnimi vnetnimi odzivi.<sup>5</sup> Pri HIV-negativnih bolnikih se lahko hitro razvije fulminantna PCP s hudo motnjo oksigenacije, z difuzno okvaro pljučnih mešičkov in dihalno stisko.<sup>6</sup> V raziskavah so bili HIV-neokuženi bolniki starejši, imeli so več dodatnih bolezni (ko-morbidnosti), daljši čas od začetka težav do postavljene diagnoze in večjo koncentracijo nevtrofilcev v bronhoalveolarnem izpirku (BAL).<sup>7</sup>

## BOLNIKI, PRI KATERIH OBSTAJA NEVARNOST RAZVOJA PCP

Večino bolnikov s PCP še vedno sestavljajo bolniki z aidsom, vendar se vse bolj povečuje število bolnikov z drugimi imunskimi pomanjkljivostmi, ki pomenijo že tretjino vseh primerov. Zdravljenje z glukokortikoidi, presajanje čvrstih organov in krvotvornih matičnih celic (glukokortikoidi, kalcijnevrijski zaviralci, pridružena okužba z virusom citomegalije (CMV), zavrnitvena reakcija itd.), rakave bolezni (glukokortikoidi, analogi purinov, monoklonska protitelesa proti CD52 in proti CD20 itd.) in v zadnjem času tudi zdravljenje vnetnih, predvsem revmatoloških bolezni (glukokortikoidi, antagonisti TNF-alfa, metotreksat itd.) so najpomembnejši vzroki okvare T-celične imunosti, kar je povezano s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe, še posebej za PCP.<sup>5, 8</sup>

Glukokortikoidi so najpomembnejši samostojni nevarnostni dejavnik za razvoj PCP.<sup>9</sup> Od 76 do 91 % bolnikov, ki niso okuženi s HIV in so zboleli za PCP, je prejemale glukokortikoide kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi učinkovinami.<sup>8, 10</sup>

K povečani pojavnosti bolnikov s PCP prispeva deloma tudi izboljšana diagnostika – uvedba verižne reakcije s polimerazo (PCR) v realnem času (pri nas uvedena septembra 2011).

## IZVOR OKUŽBE IN NEMEDIKAMENTNI UKREPI ZA ZMANJŠEVANJE PRENOSA

Dolgo smo mislili, da je za razvoj PCP pomembna reaktivacija latentne okužbe iz mladosti, vendar je vse več dokazov, da gre za *de novo* pridobljeno okužbo. V zadnjih letih so bili v številnih transplantacijskih centrih, predvsem pri prejemnikih presajenih ledvic, opisani »skupinski izbruhi« (angl. cluster outbreaks) PCP.<sup>11, 12</sup> Pri prejemnikih presadkov, ki niso na zaščitnem zdravljenju (profilaksi), se PCP pojavi v obdobju od 1 do 6 mesecev po presaditvi, pri osebah, ki so na zaščitnem zdravljenju, pa se PCP večinoma pojavi v obdobju dveh let po presaditvi (lahko tudi do 10 let po presaditvi).<sup>13</sup> Glede na rezultate različnih raziskav je prevalenca

nosilstva pnevmociste pri osebah, ki niso okužene s HIV, od 11 do 59%.<sup>14</sup> Kolonizirani bolniki so mogoč izvor prenosa pnevmociste na drugega imunsko oslabelega bolnika in razvoja PCP.<sup>15</sup> Torej ne gre za reaktivacijo »speče kolonizacije«, ampak za okužbo *de novo*, povezano z zdravstvom. Gre za kapljični prenos z bolnika na bolnika in ne za okužbo iz okolja, kar dokazujejo genotipizacije *P. jirovecii* in iskanje stikov (kontaktov) pri opisanih skupinskih izbruhih PCP. Nevarni so predvsem bližnji stiki z bolniki s PCP.<sup>16, 17</sup> Nevarnost pa prav tako pomenijo brezsimptomni nosilci *P. jirovecii*, kot so osebe po preboleli PCP, kolonizirane osebe (tudi zdravstveni delavci) in otroci.<sup>18, 19</sup> Skladišče in izvor okužbe s *P. jirovecii* je torej tudi splošna populacija.<sup>20</sup>

Gre za antropozono in ne za zoonozo. Bolniki s PCP ne smejo biti skupaj z drugimi bolniki z imunsko pomanjkljivostjo.

## **KLINIČNA SLIKA**

Vsi zdravniki, posebej tisti, ki zdravijo bolnike z imunskimi pomanjkljivostmi, morajo poznati simptome in znake PCP, ki so sicer neznčilni: dispneja ob naporu, kašelj, subfebrilna temperatura (trias) ob hipoksemiji (saturacija manj kot 94%). Bolnika je treba aktivno vprašati po tovrstnih težavah in mu izmeriti frekvenco dihanja. Pri bolnikih, okuženih s HIV, je značilen subakuten potek bolezni (razvija se več tednov, včasih več mesecev). Praviloma se pojavlja sočasno z oralno kandidozo, oralno lasasto levkoplakijo in izgubo telesne teže. Pri večini ostalih imunsko oslabeledih bolnikov je razvoj bolezni navadno hiter (v nekaj dneh), mogoč pa je tudi počasnejši potek. Pri bolnikih s PCP lahko pride v zadnjem obdobju bolezni do hitrega poslabšanja z razvojem dihalne stiske (hitreje, kot bi pričakovali), zato moramo pri vseh bolnikih s sumom na PCP hitro izvesti ustrezne diagnostične postopke – še preden pride do hujše dihalne stiske, ki onemogoča bronhoskopijo. Bolniki, ki so dispnoični v mirovanju, potrebujejo takojšnjo hospitalizacijo. Posebej pri prejemnikih presadkov, ki imajo PCP, je treba preveriti tudi sočasno okužbo s CMV (viremija).<sup>2, 7-9</sup>

## **PROGNOZA**

Daljši čas od začetka težav do postavitve diagnoze in začetka zdravljenja (posebej, ko bolnik že potrebuje umetno predihavanje) je slab napovedni kazalec. Roembke F. s sod. navaja zdravljenje na oddelku intenzivnega zdravljenja in ne-okuženost s HIV kot neodvisna dejavnika tveganja za preživetje.<sup>1</sup> Večja smrtnost je pri starejših bolnikih (> 50 let), pri bolnikih, ki imajo pridružene okužbe in bolezni, pri bolnikih s hemoglobinom < 100 g/L, z visoko aktivnostjo laktat-dehidrogenaze (LDH) in povečano koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP), kar je najverjetneje povezano z večjo okvaro tkiv.<sup>1, 5</sup> Kljub pravočasnemu in ustreznemu zdravljenju se učinkovitost zdravljenja pogosto pokaže šele čez 7 do 10 dni. Eden prvih znakov izboljšanja je, da lahko bolnik ponovno globoko vdihne zrak. Če zdravljenje ni uspešno, je treba razširiti diagnostiko na morebitne pridružene okužbe (ponoviti plazemsko kvantitativno PCR na CMV DNA, ponoviti bronhoskopijo, hemokulture, glivne krvne označevalce itd.); redko je vzrok odpornost *P. jirovecii* proti zdravilu trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX).<sup>2, 7, 21</sup>

## **SMRTNOST**

Pri bolnikih z aidsom je smrtnost od 10 do 20%, pri ostalih imunsko oslabeledih osebah pa je smrtnost od 30 do 60%.<sup>1, 9, 22</sup>

## DIAGNOZA

Pri imunsko oslabelem bolniku z ustrežno klinično sliko in slikovnimi preiskavami diagnozo postavimo z dokazom povzročitelja iz izločkov spodnjih dihalnih poti ali iz biopsijskega vzorca pljuč. Na rentgenski sliki pljuč so prisotni obojestranski infiltrati, ki se širijo iz perihilarnih področij (metuljček), na računalniško-tomografskem posnetku pljuč pa je slika mlečnega stekla. Kvalitetni kužnini za diagnostiko povzročitelja sta BAL in aspirat traheje, manj uporabna pa sta induciran izmeček in izmeček (manjše glivno breme). Izvid je lahko pozitiven tudi po nekajdnevnem ustreznem zdravljenju. Metoda direktne imunofluorescence (DIF) je zelo specifična, vendar manj občutljiva. V zadnjih letih imamo na voljo semi-kvantitativni PCR v realnem času (qPCR), ki je zelo občutljiva metoda, vendar se lahko pojavijo težave pri razlikovanju med simptomatsko okužbo in kolonizacijo. Glivno DNK pomnožujemo 40-krat; izvedemo 40 ciklov. Če dokažemo *P. jirovecii* v zgodnejšem obdobju (do 37. ciklusa), nakazuje izvid PCP, če pa dokažemo glivo v poznih ciklikih, gre najverjetneje za kolonizacijo.<sup>4</sup> Serološke teste uporabljamo samo v raziskovalne namene.<sup>23</sup>

Pri postavitvi diagnoze PCP sta nam prav tako v pomoč aktivnost LDH, ki je koristna tudi za spremljanje učinkovitosti zdravljenja, in koncentracija glivnega označevalca beta-D-glukana (povečan je še pri okužbi s *Candida* spp. in *Aspergillus* spp.). V primeru PCP so vrednosti beta-D-glukana zelo visoke, lahko tudi > 500 pg/mL; meja pozitivnosti testa Fungitell® (Associates of Cape Cod; ZDA) je 80 pg/mL. Vrednosti CRP so neznatne, večje vrednosti pa so povezane s slabšo prognozo in lahko tudi z dodatno bakterijsko okužbo (npr. pnevmokokno). Skoraj vedno je prisotna delna dihalna odpoved, ki jo preverimo s plinsko analizo arterijske krvi.<sup>2</sup>

## ZDRAVLJENJE (TABELA 1)

**Tabela 1.** Zdravljenje pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PCP).<sup>23</sup>

Zdravilo	Odmerek <sup>1</sup>	Pot vnosa	Komentar
trimetoprim/ sulfametoksazol	15–20 mg/kg/d v 4 odmerkih 75–100 mg/kg/d v 4 odmerkih	oralno ali intravensko	prva izbira
primakin in klindamicin	30 mg/d 600 mg/8 ur/d	oralno	alternativno
atovakon	750 mg/12 ur/d	oralno	alternativno
pentamidin	4 mg/kg/d	intravensko	alternativno
dodatek glukokortikoidov <sup>2</sup>	prednison 40 mg/12 ur, 5 dni, nato 40 mg/d, 5 dni, nato 20 mg/d do 21. dne	intravensko ali oralno	pri bolnikih <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Zdravljenje traja 3 tedne. <sup>2</sup> Priporočamo za PCP pri HIV-pozitivnih bolnikih. Pride v poštev tudi pri bolnikih, ki niso okuženi s HIV. <sup>3</sup> Pri bolnikih s  $pO_2 < 9,3$  kPa ali alveolarnem arterijskem kisikovem gradientu > 35.

TMP/SMX je najučinkovitejše zdravilo proti PCP; odmerek prilagajamo trimetoprimu (15–20 mg/kg/dan, v štirih dnevni odmerkih, pri normalnem delovanju ledvic). Zdravljenje navadno traja tri tedne. Če zdravljenje s TMP/SMX ni učinkovito (izključiti je treba pridružene okužbe) ali če je prišlo do neželenih učinkov (alergija, nevtropenija, povečana aktivnost transaminaz), imamo na voljo druga zdravila, ki pa so manj učinkovita in o katerih ni bilo opravljenih veliko raziskav: primakin (30 mg/dan) s klindamicinom (600 mg/8 ur) ali intravenski pentamidin (4 mg/kg/dan) ali atovakon, ki pa je primeren le za blažje primere, ko je

$PO_2 > 9,3$  kPa (750 mg/12 ur). Verjetno so učinkoviti tudi kaspofungin in ostali ehinokandini, vendar ni na voljo kliničnih raziskav.<sup>23</sup> Mogoča je tudi odpornost *P. jirovecii* proti TMP/SMX, kar se da dokazati s sekvenciranjem dela genoma, ki enkodira encim dihidropteroat sintetazo, DHPS.<sup>24</sup>

Dodatek glukokortikoidov je pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo PCP z dihalno stisko ( $pO_2 < 9,3$  kPa ali alveolarni arterijski kisikov gradient  $> 35$ ), zelo koristen, ker zmanjšuje smrtnost. Prednizon odmerjamo prvih pet dni 40 mg/12 ur, nato pet dni 40 mg/dan in nato do 21. dne 20 mg/dan.<sup>23</sup> Za bolnike s PCP in dihalno stisko, ki niso okuženi s HIV, ni na voljo kontrolirane klinične raziskave (retrospektivne raziskave si nasprotujejo), vendar »Ameriško torakalno združenje« (angl. American Thoracic Society) tovrstno dodatno zdravljenje priporoča.<sup>23, 25</sup>

Z ustreznim zdravljenjem je treba začeti čim prej, ker je to povezano z večjim preživetjem bolnikov.<sup>1</sup> Pri vsakem bolniku z imunsko pomanjkljivostjo, pri katerem posumimo na PCP, posebej, če je v dihalni stiski, je treba takoj začeti z zdravljenjem, sočasno pa izvajati ustrezne diagnostične postopke.

## KEMOPROFILAKSA (TABELA 2)

**Tabela 2.** Zdravila, ki jih uporabljamo za profilakso pred pljučnico *Pneumocystis jirovecii* (PCP) (prilagojeno po<sup>23</sup>).<sup>1</sup>

Zdravilo	Odmerek	Pot vnosa	Komentar
trimetoprim/ sulfametoksazol	1 tbl/dan ali 2tbl 3 ×/teden ali 2 tbl/dan	oralno	prva izbira
dapson	50 mg/12 ur ali 100 mg/dan	oralno	alternativno; bolnik ne sme imeti pomanjkanja G6PD
dapson in pirimetamin in levkovorin	50 mg/dan 50 mg/teden 25 mg/teden	oralno	
dapson in pirimetamin in levkovorin	200 mg/teden 75 mg/teden 25 mg/teden	oralno	
Atovakon	750 mg/12 ur	oralno	alternativno; uživati z mastno hrano
Pentamidin	300 mg/mesec	Aerosol	alternativno; uporabljamo redko <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pri HIV-pozitivnih osebah uporabljamo profilakso pri  $< 200$  CD4/mm<sup>3</sup>. Profilaksa traja, dokler ni koncentracija celic CD4 vsaj 3 mesece  $> 200$  CD4/mm<sup>3</sup>. Pri ostalih imunsko oslabilih bolnikih profilaksa ni tako dobro opredeljena (glej v tekstu, pri katerih bolnikih se odločimo zanjo) in traja različno dolgo: po presaditvi ledvic 12 mesecev; po presaditvi jeter 6 mesecev; po presaditvi srca 12 mesecev; po presaditvi pljuč in pljuč/srca je dolgotrajna (včasih tudi vseživljenjska); po presaditvi avtolognih krvotvornih matičnih celic traja 3 mesece, pri alogenskih pa dlje časa, pri hudi imunosupresiji tudi vse življenje; pri glukokortikoidih traja, dokler je odmerek  $\geq 20$  mg/dan (za uvedbo se odločimo pri odmerku  $\geq 20$  mg/dan, traja  $> 4$  tedne, posebej pri bolnikih s T-celično imunsko pomanjkljivostjo in pri dodatnih imunosupresivnih zdravilih). Nekateri predlagajo tudi pri HIV-negativnih osebah spremljanje koncentracije celic CD4 in vzdrževanje profilakse ob koncentraciji  $< 200$  CD4/mm<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> Pride lahko do relapsa PCP v zgornjih pljučnih lobusih.

G6PD: glukoza-6-fosfat dehidrogenaza.



Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo manj kot  $200 \text{ CD4/mm}^3$  ( $< 14\%$ ), obstaja veliko tveganje za PCP, zato jih zaščitno zdravimo s TMP/SMX v odmerku ena tableta dnevno (TMP 80 mg/SMX 400 mg) ali dve tableti trikrat tedensko (lahko se odločimo tudi za dve tableti dnevno). Vsakodnevno zaščitno zdravljenje je nekoliko bolj učinkovito kot tridnevni tedenski režim. TMP/SMX je za profilakso najprimernejše zdravilo, ki za več kot 90 % zmanjša pojavnost PCP. Učinkoviti so tudi dapson (100 mg/dan), atovakon (750 mg/12 ur) in inhalacije pentamidina (300 mg mesečno), vendar TMP/SMX, posebej v odmerku dve tableti dnevno, preprečuje še toksoplazmozo, okužbo z *Listeria monocytogenes*, nokardiozo in do določene mere okužbe sečil, enteritis, sinuzitis in pljučnice. Dapson lahko povzroča črevesne težave, zavira delovanje kostnega mozga in pogosto povzroči porast aktivnosti LDH, ki postane zato diagnostično neuporabna (pred uporabo je treba preveriti, da ne gre za deficit encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza). Zdravilo atovakon bolniki najbolje prenašajo (bolje v obliki oralne suspenzije kot v tabletah); ima tudi najmanj neželenih učinkov. Najmanj primerne so inhalacije pentamidina (enkrat mesečno), potreben je ustrezen inhalacijski sistem s predhodno inhalacijo z beta-simpatomimetikom za razširitev dihalnih poti. Pri tej obliki profilakse obstaja nevarnost relapsa PCP v zgornjih pljučnih režnjih. Alternativna režima profilakse sta še: dapson (50 mg/dan) s pirimetaminom (50 mg/teden) in levkovorinom (25 mg/teden) ter dapson (200 mg/teden) s pirimetaminom (75 mg/teden) in levkovorinom (25 mg/teden).<sup>23, 26</sup>

Primarno profilakso ukinemo, ko ima bolnik več kot  $200 \text{ CD4/mm}^3$  v obdobju vsaj treh mesecev.<sup>26</sup>

Številni bolniki, ki niso okuženi s HIV, prav tako potrebujejo profilakso proti PCP. To so prejemniki presadkov, hematoonkološki in drugi rakavi bolniki, ki prejemajo citotoksične učinkovine, bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila zaradi revmatskih in vnetnih bolezni in predvsem bolniki, ki so na dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi.<sup>23</sup> Zaradi teh priporočil številni zdravniki (npr. revmatologi) predpisujejo profilakso proti PCP pri bolnikih, ki prejemajo glukokortikoide ( $\geq 20 \text{ mg/dan}$ ,  $> 4$  tedne), še posebej, če sočasno prejemajo citotoksične imunosupresivne učinkovine, npr. antagoniste TNF-alfa, metotreksat, ciklofosamid itd.<sup>10, 20</sup> Bolnikom, ki prejemajo metotreksat, moramo na dan, ko ga prejmejo, dodati še levkovorin, enkrat tedensko pa moramo nadzorovati kompletno krvno sliko in teste za oceno delovanja jeter.<sup>20</sup>

Trajanje profilakse ni tako dobro opredeljeno kot pri bolnikih, okuženih s HIV, se pa podaljšuje in vključuje vse več dovzetnih bolnikov, ker PCP postaja javnozdravstven problem. Glede na različna mednarodna priporočila traja profilaksa pri prejemnikih ledvic od 3 do 12 mesecev (pri nas 12 mesecev), pri prejemnikih jeter 6 mesecev (enako pri nas), pri prejemnikih srca 12 mesecev (enako pri nas), pri prejemnikih pljuč in pljuč/srca pa niso navedene omejitve glede dolžine profilakse (vseživljenjska profilaksa).<sup>21</sup> Dolgotrajnejša profilaksa je posebej priporočljiva pri spremljajoči kronični okužbi CMV, zavrnitveni reakciji, velikih odmerkih glukokortikoidov, dolgotrajni nevtropeniji in izbruhih avtoimunske bolezni. Nasprotno kot pri bolnikih z aidsom po preboleli PCP v odsotnosti hujše imunske pomanjkljivosti ne dajemo sekundarne profilakse.<sup>23, 27, 28</sup>

## **ŠIRŠA UPORABA PROFILAKSE?**

V velikem transplantacijskem centru ledvic v Avstraliji so zaradi skupinskih izbruhov PCP vsem svojim bolnikom (približno 500) dali 12-mesečno profilakso s TMP/SMX (univerzalna zaščita). S tem ukrepom so povsem zaježili pojavljanje novih primerov PCP. Na temelju te raziskave novim prejemnikom ledvic dajejo profilakso 12 mesecev, zaščitno pa zdravijo tudi bolnike, ki imajo bolezen CMV, pozno zavrnitveno reakcijo ali pri katerih pride do poslabšanja oziroma do ponovnega izbruha kronične pljučne bolezni.<sup>29</sup>

Zaradi vse pogostejšega pojavljanja PCP z veliko smrtnostjo med revmatološkimi bolniki Mori S. s sod. predlaga kratkotrajno zdravljenje s TMP/SMX vseh bolnikov, ki so bili v stiku z novoodkritim bolnikom s PCP; 2- do 4-tedensko zdravljenje zmanjša morebitno kužno breme koloniziranih bolnikov, da niso več nevarni za okužbe *de novo*, potrebni pa so tudi vsi drugi preventivni ukrepi hospitalne higijene.<sup>30, 31</sup>

## SKLEP

Pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi, posebej pri osebah, ki niso okužene s HIV, PCP ostaja in postaja vse pogostejša bolezen ter vse večji problem in izziv za profilakso oziroma zdravljenje. Preživetje pri osebah, ki niso okužene s HIV, je slabše. Profilaksa in zgodnje zdravljenje sta ključna za večje preživetje tovrstnih bolnikov, za obvladovanje PCP pa je vse bolj pomembno preprečevanje prenosov te nevarne oportunistične okužbe.

## LITERATURA

1. Roembke F, Heinzow HS, Gosseling T, Heinecke A, Domagk D, Domschke W, et al. Clinical outcome and predictors of survival in patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia – results of a tertiary referral centre. *Clin Resp J* 2013; Jul 15. doi: 10.1111/crj.12042 (Epub ahead of print).
2. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumoniae*. *N Engl J Med* 2004; 350: 2487–98.
3. Thomas CF, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 298–308.
4. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of *Pneumocystis colonization*. *J Infect Dis* 2008; 197: 10–7.
5. Enomoto T, Azuma A, Kohno E, Kaneko K, Saito H, Kametaka M, et al. Differences in the clinical characteristics of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromized patients with and without HIV infection. *Respirology* 2010; 15: 126–31.
6. Hahn PY, Limper AH. The role of inflammation in respiratory impairment during *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003; 18: 40–7.
7. Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, Hamzaoui O, Durrbach A, Goujard C, et al. Critical care management and outcome of severe *Pneumocystis pneumonia* in patients with and without HIV infection. *Crit Care* 2008; 12: 28–33.
8. Overgaard UM, Helweg-Larsen J. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in HIV-1-negative patients: a retrospective study 2002–2004. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 589–95.
9. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098–1107.
10. Kelly DM, Cronin S. PCP prophylaxis with use of corticosteroids by neurologists. *Pract Neurol* 2013; (Epub ahead of print).
11. Chapman JR, Marriott DJ, Chen SC, MacDonald PS. Post-transplant *Pneumocystis jirovecii* pneumonia – a re-emerged public health problem? *Kidney Int* 2013; 84: 240–3.
12. Rostved AA, Sassi M, Kurtzhals JA, Sørensen SS, Rasmussen A, Ross C, et al. Outbreak of *Pneumocystis pneumonia* in renal and liver transplant patients caused by genotypically distinct strains of *Pneumocystis jirovecii*. *Transplantation* 2013; 96: 834–42.
13. Borstnar S, Lindic J, Tomazic J, Kandus A, Pikelj A, Prah J, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: a national center experience. *Transplant Proc* 2013; 45: 1614–7.
14. Fritzsche C, Riebold D, Munk-Hartig A, Klammt S, Neeck G, Reisinger E. High prevalence of *Pneumocystis jirovecii* colonization among patients with autoimmune inflammatory diseases and corticosteroid therapy. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 208–13.

15. Fritzsche C, Riebold D, Fuehrer A, Mitzner A, Klammt S, Mueller-Hilke B, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization among renal transplant recipients. *Nephrology* 2013; 18: 382–7.
16. Phipps LM, Chen SC, Kable K, Halliday CL, Firacative C, Meyer V, et al. Nosocomial *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: lessons from a cluster in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; 92: 1327–34.
17. Le Gal S, Damiani C, Rouille A, Grall A, Treguer L, Virmaux M, et al. A Cluster of *Pneumocystis* infections among renal transplant recipients: molecular evidence of colonized patients as potential infectious sources of *pneumocystis jirovecii*. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 62–71.
18. Goto N, Oka P. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2011; 13: 551–8.
19. Hayes GE, Denning DW. Frequency, diagnosis and management of fungal respiratory infections. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 259–65.
20. Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; 51: 2120–30.
21. Martin SI, Fishman JA. *Pneumocystis* pneumonia in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S227–S33.
22. Festic E, Gajic O, Limper AH, Aksamit TR. Acute respiratory failure due to *Pneumocystis* pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: outcome and associated features. *Chest* 2005; 128: 573–9.
23. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al., on behalf of the American Thoracic Society Fungal Working Group. *Am J Respir Crit Care Med*; 2011; 183: 96–128.
24. Matos O, Esteves F. Epidemiology and clinical relevance of *Pneumocystis jirovecii* Frenkel, 1976 dihydropteorate synthase gene mutations. *Parasite* 2010; 17: 219–32.
25. Delclaux C, Zahar JR, Amraoui G, Leleu G, Lebargy F, Brochard L. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients: retrospective study of 31 patients. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 670–2.
26. Hoffmann C. Opportunistic infections. In: Hoffmann C, Rockstroch JK. *HIV* 2013; p 336–97. Dostopno na: [www.hivbook.com](http://www.hivbook.com)
27. McCaughan JA, Courtney AE. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplantation: time to review our practice? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 13–5.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1. 2012. <http://www.nccn.org>
29. Chapman JR, Marriott DJ, Chen SCA, MacDonald PS on behalf of TSANZ and the consensus meeting attendees. Post-transplant *Pneumocystis jirovecii* pneumonia – a re-emerged public health problem? *Kidney Int* 2013; 84: 240–3.
30. Mori S, Cho I, Sugimoto M. A followup study of asymptomatic carriers of *Pneumocystis jirovecii* during immunosuppressive therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1600–5.
31. Mori S, Cho I, Sugimoto M. A cluster of *Pneumocystis jirovecii* infection among outpatients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 1547–8.

