



# OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

---

OKUŽBE DIHAL IN POSEBNOSTI PROTIMIKROBNEGA  
ZDRAVLJENJA PRI KRITIČNO BOLNIH



*Združenje za infektologijo pri SZD*

*Slovensko združenje za intenzivno medicino*

*Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani*



*Ljubljana, februar 2019*



<b>Naslov</b>	<i>Okužbe pri kritično bolnih</i>
<b>Podnaslov</b>	<i>Okužbe dihal in posebnosti protimikrobnega zdravljenja pri kritično bolnih</i>
<b>Organizatorja srečanja in založniki zbornika</b>	<i>Združenje za infektologijo pri SZD Slovensko združenje za intenzivno medicino Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani</i>
<b>Urednika</b>	<i>prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med. doc. dr. Igor Muzlovič, dr. med.</i>
<b>Recenzenta</b>	<i>prof. dr. Janez Tomažič, dr. med. doc. dr. Mateja Logar, dr. med.</i>
<b>Lektor</b>	<i>dr. Luka Vidmar</i>
<b>Tehnična podpora</b>	<i>Simona Rojs, dipl. ekon. Andreja Sorman, dipl. ekon.</i>
<b>Fotografija na naslovnici</b>	<i>Nejc Pernek za Paideia d.o.o</i>
<b>Tisk</b>	<i>Tiskarna Povše</i>
<b>Založnik</b>	<i>Združenje za infektologijo pri SZD</i>
<b>Naklada</b>	<i>150 izvodov</i>
<b>Kraj in leto izdaje</b>	<i>Ljubljana, 2019</i>

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

616.2-022.1-083.98(082)  
616.24-002(082)

MEDNARODNO izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih (6 ; 2019 ; Ljubljana)

Okužbe pri kritično bolnih : okužbe dihal in posebnosti protimikrobnega zdravljenja pri kritično bolnih / 6. mednarodno izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih, Ljubljana, februar 2019 ; [organizatorji srečanja] Združenje za infektologijo pri SZD [in] Slovensko združenje za intenzivno medicino [in] Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani ; [urednika Matjaž Jereb, Igor Muzlovič]. - Ljubljana : Združenje za infektologijo pri SZD, 2019

ISBN 978-961-93974-4-2

1. Gl. stv. nasl. 2. Jereb, Matjaž, 1961- 3. Slovensko zdravniško društvo. Združenje za infektologijo 4. Slovensko združenje za intenzivno medicino 5. Univerza v Ljubljani. Medicinska fakulteta. Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo 298301440

## KAZALO ZBORNIKA

<b>Predgovor</b> .....	5
<b>Nina Kmet Lunaček</b> .....	7
<i>Obravnava zunajbolnišnične pljučnice na oddelku za intenzivno zdravljenje</i>	
<b>Natalija Planinc Strunjaš</b> .....	23
<i>Bolnišnična pljučnica – diagnostika, zdravljenje in preprečevanje</i>	
<b>Matjaž Jereb</b> .....	35
<i>Etiologija bolnišnične pljučnice – verjetni in manj verjetni povzročitelji</i>	
<b>Milica Lukić</b> .....	44
<i>Hude okužbe dihal pri bolnikih po presaditvi čvrstih organov</i>	
<b>Janez Tomažič, Vesna Bizjak</b> .....	52
<i>Okužbe dihal in biološka zdravila</i>	
<b>Mateja Logar</b> .....	68
<i>Hude okužbe dihal pri bolnikih po presaditvi matičnih krvotvornih celic</i>	
<b>Nejc Šoštarič, Nina Gorišek Miksić</b> .....	79
<i>Posebnosti pljučnice, povzročene s <i>S. aureus</i></i>	
<b>Tomaž Vovko</b> .....	87
<i>Zdravljenje in preprečevanje virusne pljučnice v enotah za intenzivno zdravljenje</i>	
<b>Tatjana Lejko Zupanc, Kristina Nadrah</b> .....	96
<i>Merjenje serumskih koncentracij protimikrobnih zdravil pri kritično bolnih</i>	
<b>Daša Stupica</b> .....	105
<i>Je konziljarni infektolog na oddelkih za intenzivno zdravljenje dodaten strošek ali dodana vrednost?</i>	

## GLAVNI SPONZOR SREČANJA

Merck Sharp & Dohme

Srečanje so podprli (po abecednem redu):

Amomed

Anmedic

Astellas

GSK

Lab Consulting

Medis

Pfizer

---

## UVODNIK

Okužbe so pogost vzrok sprejema na oddelek za intenzivno zdravljenje in na drugi strani ne tako redek vzrok zapletov pri bolnikih, ki jih na intenzivne oddelke sprejemamo zaradi drugih razlogov. Zaradi staranja prebivalcev, sočasnih kroničnih bolezni in vse pogostejšega zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili je bolnikov z življenjsko nevarnimi okužbami vse več. Število razpoložljivih postelj in tehnična oprema pogosto ne zadoščata potrebam, kar je posebno očitno v zimskih mesecih, ko se srečujemo s porastom hudih virusnih okužb dihal in sekundarnimi bakterijskimi pljučnicami. Gripa je za starostnika ali bolnika z oslABLJENO imunostjo žal pre pogosto smrtna bolezen. Tega se posamezniki v našem okolju očitno ne zavedajo in se preredko odločajo za zaščito s cepljenjem.

Pred nami je 6. Mednarodno izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih. Tokrat bomo obravnavali okužbe dihal in na kratko osvetlili posebnosti protimikrobnega zdravljenja pri kritično bolnih. Avtorji bodo v svojih prispevkih osvetlili obravnavo zunajbolnišnične pljučnice, ki pri približno desetih odstotkih bolnikov zaradi hudega poteka zahteva zdravljenje na intenzivnem oddelku. Poseben poudarek bomo namenili okužbi s *S. aureus*, ki je pomemben povzročitelj pljučnic. Zgodovinsko gledano je bil to eden najpomembnejših patogenov, povzročiteljev zapletov ob izbruhu pandemije gripe leta 1918.

Razpravljali bomo o diagnostiki, zdravljenju in preprečevanju bolnišnične pljučnice, ki je pogost vzrok obolevnosti in smrtnosti ter pomembno zvišuje stroške zdravljenja. Poudarili bomo najpogostejše povzročitelje bolnišnične pljučnice in se dotaknili problema proti antibiotikom odpornih bakterij, ki so velik izziv pri izbiri zdravljenja. Danes na oddelkih za intenzivno zdravljenje vse pogosteje obravnavamo bolnike po presaditvi parenhimskih organov in po presaditvi matičnih krvotvornih celic. Hude okužbe dihal in dihalna odpoved so običajen vzrok sprejemov. Predstavljeni bodo etiologija pljučnic pri bolnikih z oslABLJENO imunostjo, diagnostični algoritmi, izbira izkustvenega in možnosti usmerjenega protimikrobnega zdravljenja po opredelitvi povzročitelja. Poseben izziv nam pomenijo bolniki na bioloških zdravilih, pri katerih je treba poznati in prepoznati okužbe, ki lahko vodijo v življenjsko nevarne zaplete. Avtorja bosta predstavila povezavo med posameznimi biološkimi zdravili in pojavnostjo bakterijskih, glivnih in virusnih okužb dihal ter njihovo zdravljenje.

V nadaljevanju bomo razpravljali o virusnih okužbah dihal, ki so pomemben dejavnik tveganja za sekundarno bakterijsko okužbo in sepsa. Predstavili bomo možnosti zdravljenja virusne pljučnice in načine preprečevanja ter ta del sklenili z novostmi v mikrobiološki diagnostiki okužb dihal.

V zadnjem delu bomo osvetlili farmakodinamične in farmakokinetične spremembe pri življenjsko ogroženih bolnikih ter predstavili možnosti spremljanja terapevtskih koncentracij nekaterih protimikrobnih zdravil. Zavedati se moramo, da se farmakokinetika pri kritično bolnih pomembno razlikuje od farmakokinetike pri ostalih bolnikih, kar ima za posledico pogosto prenizke odmerke protimikrobnih zdravil in lahko slabši izid

okužbe. Predstavili bomo zdravila in odmerke antibiotikov, ki jih je pri življenjsko ogroženih bolnikih z okužbami treba prilagajati.

Za letošnje 6. Mednarodno izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih so avtorji pripravili 14 prispevkov, v katerih bodo predstavljene nekatere doktrinarne značilnosti in novosti pri obravnavi bolnikov z okužbami dihal in posebnosti protimikrobnega zdravljenja pri kritično bolnih. Verjamemo, da sta izbrani temi aktualni in zanimivi ter da bo klinična naravnost prispevkov pripomogla k boljši obravnavi, hitrejši diagnostiki in pravilnemu zdravljenju življenjsko ogroženih bolnikov.

Zahvaljujemo se avtorjem za tvorno sodelovanje, recenzentoma, lektorju, tehničnemu osebju in sponzorjem.

V imenu organizatorjev  
prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med.

---

# OBRAVNAVA ZUNAJBOLNIŠNIČNE PLJUČNICE NA ODDELKU ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

## MANAGEMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN INTENSIVE CARE UNIT

**Asist. dr. Nina Kmet Lunaček, dr. med.**

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana  
nina.kmetlunacek@kclj.si

**Ključne besede:** zunajbolnišnična pljučnica, intenzivno zdravljenje, ocena tveganja, povzročitelji, algoritem obravnave

**Key words:** *community-acquired pneumonia, intensive care unit, risk stratification, aetiology, management algorithm*

### IZVLEČEK

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) je eden izmed najpogostejših vzrokov za sprejem v bolnišnico in hkrati najpogostejši vzrok septičnega šoka, ki zahteva zdravljenje v enoti za intenzivno zdravljenje (EIZ). Kljub hitri prepoznavi in napredku v podpornem zdravljenju ostaja pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti, posebej pri ogroženih skupinah, kot so starejše osebe, imunsko oslABLJENE osebe ter osebe s pridruženimi kroničnimi boleznimi. Okoli 10 % bolnikov z ZBP, ki se zdravijo bolnišnično, potrebuje obravnavo v EIZ. Najpogostejši povzročitelj ZBP je *Streptococcus pneumoniae*, sledijo pa *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp., po Gramu negativne bakterije in virusi. Kombinacija virusnih in bakterijskih okužb pljučnega parenhima lahko povzroči težji potek bolezni.

V prispevku smo se osredotočili na obravnavo hude ZBP pri odraslih imunokompetentnih bolnikih: predstavljamo celostno obravnavo bolnikov s hudo ZBP, ki potrebujejo zdravljenje v EIZ.

### Abstract

*Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most common causes of admission to the hospital and the most common cause of septic shock requiring treatment in the Intensive Care Unit (ICU). In spite of the rapid recognition and advances in supportive care, it remains an important cause of morbidity and mortality, especially in high-risk groups such as elderly, immunocompromised and patients with comorbidities. Approximately 10% of hospitalized patients with CAP need treatment in the ICU. The most common aetiologic agent is *Streptococcus pneumoniae*, followed by *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp., gramnegative bacteria and viruses. A combination of viral and bacterial infections of the lung parenchyma can lead to a more severe course of the disease.*

*The paper presents the overall management of immunocompetent adult patients with severe CAP who need treatment in the ICU.*

## UVOD

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) je opredeljena kot akutna okužba pljučnega parenhima, s pojavom simptomov in znakov v domačem okolju ali v 48 urah od sprejema v bolnišnico. Huda ZBP je opredeljena kot pljučnica, ki potrebuje podporno zdravljenje v enoti za intenzivno zdravljenje (EIZ), kar je povezano tudi z večjo stopnjo smrtnosti. Huda ZBP je pogosto večorganska bolezen, kar pomeni, da se pri bolnikih pojavi prizadetost številnih organskih sistemov (1).

V razvitem svetu je ZBP sedmi najpogostejši vzrok smrtnosti in je povezana z visokimi stroški zdravljenja (2, 3). V Evropi je letna pojavnost ZBP ocenjena na 1,6 do 10,6 primera na 1000 odraslih prebivalcev. Med 1,2 % in 10 % bolnikov, ki potrebujejo bolnišnični sprejem za obravnavo ZBP, potrebuje zdravljenje v EIZ. Huda ZBP je eden najpogostejših vzrokov za sprejem v bolnišnico ter najpogostejši vzrok smrtnosti med okužbami, ki zahtevajo sprejem v bolnišnico (4). Pojavnost ZBP se povečuje s starostjo; več kot 90 % smrtnih primerov, povezanih s hudo ZBP, se pojavlja pri bolnikih, starejših od 70 let. Rezultati raziskave L. Laporte s sod. so pokazali, da se je v zadnjih 10 letih pomembno povečala tudi zahteva po intenzivnem zdravljenju starejših, predvsem starejših od 85 let (5). Rezultati raziskave Waldena in sod., ki je zajela 1166 bolnikov z ZBP, zdravljenih v 102 evropskih EIZ, je pokazala 17,3 % 28-dnevno smrtnost, ki je porasla na 24,4 % pri tistih, ki so potrebovali invazivno mehansko predihavanje (MP), ter na 28,8 % pri tistih, ki so razvili septični šok. Celotna šestmesečna smrtnost v preučevani kohorti je bila 27 % (6).

Dejavniki tveganja za hud potek ZBP so višja starost, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), kajenje, prisotnost kroničnih bolezni, sindrom odvisnosti od alkohola (SOA), nosečnost ter okužba z določenimi povzročitelji (nekateri virusi, *Pseudomonas aeruginosa*) (7). Rezultati nekaterih raziskav so kot pomemben dejavnik tveganja za hujši potek poudarili moški spol (8), medtem ko je Arnold s sod. dokazal, da sta potek in izid ZBP pri ženskah, ki potrebujejo bolnišnično zdravljenje, slabša. Ženske so namreč potrebovale dlje časa za dosego klinične stabilnosti, daljše bolnišnično zdravljenje ter imele 15 % višjo 28-dnevno smrtnost kot moški (9).

V Sloveniji je pojavnost ZBP pri starejših od 15 let v obdobju 1999–2008 znašala 10 primerov na 1000 prebivalcev. Po ocenah Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) bolnišnično zdravljenje zaradi ZBP v naši državi letno potrebuje od 5000 do 7000 bolnikov, od katerih predstavljajo polovico predšolski otroci in osebe, starejše od 65 let (10). Podatkov, koliko bolnikov z ZBP v Sloveniji potrebuje zdravljenje v EIZ, ni.

## KLINIČNA SLIKA IN POVZROČITELJI

Pljučnica se razvije, kadar patogeni, ki jih vdihnemo ali aspiriramo, prevladajo nad intrinzičnimi obrambnimi mehanizmi v pljučih. Dosti bolj redko je pljučnica posledica hematogenega razvoja mikroorganizmov (10).

Glede na klinično sliko razdelimo pljučnice na klasične bakterijske pljučnice in atipične pljučnice. Pri klasični bakterijski pljučnici je začetek nenaden z mrzlico, visoko vročino in splošno prizadetostjo. Bolniki imajo produktiven kašelj z gnojnim izmečkom, dihanje je hitro in plitvo. Pri starejših ali imunsko oslabljenih osebah je klinična slika lahko zabrisana, sploh pri starejših je lahko vodilni znak zmedenost. Klinično ugotavljamo



omejeno gibljivost prsnega koša na prizadeti strani, perkusijsko zamolkline, bronhialno dihanje, okrepljen fremitus ter inspiratorne poke. Kadar je prizadeta tudi prsna mrena, govorimo o plevropnevmoniji, bolniki pa tožijo o plevralni bolečini pri vdihu. Pri atipičnih pljučnicah so v ospredju splošni simptomi in znaki, kašelj pa se pojavi kasneje v poteku bolezni ter je suh in dražeč. Fizikalni izvid nad pljuči je praviloma boren (10).

Glede na rezultate raziskav je najpogostejši povzročitelj ZBP *Streptococcus pneumoniae*, ki je povzročitelj pri več kot tretjini etiološko opredeljenih ZBP, sledijo pa atipični povzročitelji (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp., *Chlamydomphila pneumoniae*), virusi ter *Haemophilus influenzae*. Pri do 58 % bolnikov povzročitelja ne ugotovimo (10).

V evropskih EIZ je bil najpogostejši povzročitelj hude ZBP *S. pneumoniae* (28 %), sledili pa so *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. ter atipični in virusni povzročitelji. Pri 36 % povzročitelja niso dokazali (6).

V Tabeli 1 so predstavljeni najpogostejši povzročitelji ZBP, dejavniki tveganja za okužbo ter njihove glavne značilnosti.

**Tabela 1: Najpogostejši povzročitelji, dejavniki tveganja ter značilnosti zunajbolnišnične pljučnice (1).**

POVZROČITELJ	DEJAVNIK TVEGANJA	OSTALE ZNAČILNOSTI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	alkoholizem, HIV, zloraba drog, hiposplenizem, starost	parapnevmonični izliv, empiem
<i>Staphylococcus aureus</i>	kronične bolezni pljuč, zloraba drog, gripa	pnevmotoraks, kavitacije
<i>Staphylococcus aureus</i> , odporen proti meticilinu, pridobljen v zunajbolnišničnem okolju (CA-MRSA)	gripa	nekrotizirajoča pljučnica, nevtropenija, kavitacije, kožne pustule
<i>Legionella</i> spp.	kajenje, potovanje	nevrolška simptomatika, povišane koncentracije CK, driska, hepatitis, relativna bradikardija
po Gramu negativne bakterije	strukturne bolezni pljuč, nedavno antibiotično zdravljenje, imunosupresija	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	alkoholizem, aspiracija hrane	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	alkoholizem, aspiracija hrane	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	kajenje, aspiracija hrane, okužba s HIV, kronične bolezni pljuč	
<i>Haemophilus influenzae</i>	aspiracija hrane, KOPB, kajenje, HIV, zloraba drog	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	KOPB, kajenje	
respiratorni virusi		intersticijski infiltrati ali normalen RTG prsnih organov
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	ciklične epidemije	glavobol, erythema multiforme, pozitivni titri hladnih aglutininov v serumu
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	kajenje, KOPB	intersticijski infiltrati

<i>Chlamydomphila psittaci</i>	stik s pticami	Horderjeve lise, hepatitis
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	alkoholizem, HIV, zloraba drog	kavitacije
anaerobi	alkoholizem, aspiracija hrane, zloraba drog	
<i>Coxiella burnetii</i>	stik z drobnico	intersticijski kroglasti infiltrati, granulomatozni hepatitis, infekcijski endokarditis

HIV – angl. *human immunodeficiency virus* – humani virus imunske pomanjkljivosti, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen, CK – kreatin kinaza, CA-MRSA – angl. *community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus* – *Staphylococcus aureus*, odporen proti meticilinu, pridobljen v zunajbolnišničnem okolju, RTG – rentgen

### ***Streptococcus pneumoniae***

*S. pneumoniae* je po Gramu pozitiven  $\alpha$ -hemolitičen diplokok in najpogostejši povzročitelj ZBP. Zaradi učinkov cepljenja se v zadnjih letih v nekaterih državah že zmanjšuje število tovrstnih okužb. Čeprav se pojavnost odpornosti *S. pneumoniae* proti penicilinu med odraslimi zmanjšuje, pogosto odporne seve najdemo prav pri osebah, zdravljenih v EIZ, starostnikih, pri bolnikih, ki so nedavno prejeli  $\beta$ -laktamske antibiotike, imunsko oslabljenih bolnikih, alkoholikov ter bolnikih s sočasnimi okužbami (1, 10).

### ***Staphylococcus aureus***

*S. aureus* je aeroben po Gramu pozitiven diplokok, ki vsebuje koagulazo. Sevi *S. aureus*, odporni proti meticilinu (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA), lahko povzročajo hudo pljučnico. MRSA, pridobljena v zunajbolnišničnem okolju (angl. *community-acquired MRSA* – CA-MRSA), se lahko razvije pri predhodno zdravih osebah, pogosteje po gripi, in lahko povzroči hudo nekrotizirajočo pljučnico. Nekateri sevi CA-MRSA, pa tudi nekateri sevi *S. aureus*, ki so občutljivi za meticilin (angl. *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* – MSSA), vsebujejo bakteriofag z genetskim zapisom za tvorbo citotoksina levkocidin Panton-Valentine (PVL). Značilnosti pljučnice PVL so predstavljene v Tabeli 2. PVL v okuženih celicah deluje na membranske fosfolipide in povzroči večjo prepustnost membrane, posledica pa je odmrtnje celic, kar se klinično kaže kot nekrotizirajoča hemoragična pljučnica. Pljučnica, povzročena s PVL, je redka, vendar je z njo povezana visoka stopnja smrtnosti (11, 12). Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Univerze v Ljubljani le redko dokažejo toksin PVL, v vseh primerih pa gre za namensko iskanje ob kliničnem sumu (prof. dr. Katja Seme, dr. med., osebna komunikacija). Protimikrobni učinkovini, kot sta linezolid in klindamicin, preprečujeta tvorbo toksina PVL.

**Tabela 2. Značilnosti pljučnice, povzročene s *Staphylococcus aureus*, ki izloča levkocidin Panton-Valentine (1).**

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI	KLINIČNA SLIKA	PREISKAVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• imunokompetentni</li> <li>• pogosteje sevi <i>Staphylococcus aureus</i>, občutljiv za meticilin, pridobljen v zunajbolnišničnem okolju</li> <li>• predhodno gripi podobno obolenje ali okužba kože s <i>Staphylococcus aureus</i>, občutljiv za meticilin, pridobljen v zunajbolnišničnem okolju</li> <li>• kontakt s PVL v gospodinjstvu</li> <li>• hitro potekajoča okužba z visoko smrtnostjo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemoptiza</li> <li>• hipotenzija</li> <li>• driska in bruhanje</li> <li>• tahikardija</li> <li>• tahipneja</li> <li>• pustule na koži</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RTG prsnih organov – multilobarni infiltrati, izliv, kavitacija</li> <li>• močno povišan CRP</li> <li>• levkopenija</li> <li>• povišan CK</li> <li>• G+ koki v gramskem razmazu sputuma</li> <li>• negativna pnevmokokni in legionelni Ag v urinu</li> </ul>

PVL – levkocidin Panton-Valentine, G+ – po Gramu pozitiven, CK – kreatin kinaza, CRP – C-reaktivni protein, Ag – antigen, RTG – rentgen

## Virusne pljučnice

Virusne okužbe so vse pogostejši vzrok hude ZBP in glede na podatke predstavljajo od 15 do 30 % primerov vseh ZBP (1, 10). V zadnjem desetletju se je v svetu pojavilo več zelo virulentnih sevov respiratornih virusov, ki lahko povzročijo hudo pljučno prizadetost s pridruženo večorgansko odpovedjo. To so virus ptičje gripe A (H5N1), bližnje-vzhodni respiratorni sindrom (angl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus* – MER-SCoV), pandemski virus gripe A (H1N1) ter sindrom akutnega oteženega dihanja (angl. *severe acute respiratory syndrome* – SARS) (1). Ti virusi z izjemo pandemske gripe nas v Sloveniji neposredno ne ogrožajo, vendar je zaradi potovanj in migracij prebivalstva vedno mogoč njihov vnos tudi v našo državo (13). Rezultati metaanalize Alimija in sod. so pokazali, da v Evropi ZBP največkrat povzroča virus influence, po pogostosti pa sledijo koronavirus, virus parainfluence, človeški metapnevmovirus in respiratorni sincicijski virus (RSV) (14). Rezultati raziskave Choa in sod. so pokazali, da je bil pri bolnikih, ki so se zaradi ZBP zdravili v EIT, najpogosteje osamljen RSV, sledili pa so virus influence, človeški metapnevmovirus in rinovirus (15), medtem ko so rezultati raziskave Wiemkena in sod. pokazali, da je bil najpogosteje izoliran virus influence, sledili pa so rinovirus, človeški metapnevmovirus in RSV (16). Skoraj 20 % bolnikov, ki imajo dokazano bakterijsko ZBP, je sočasno okuženih tudi z enim od respiratornih virusov (2, 9); pogosto je nejasno, ali je virusni povzročitelj primarni patogen, ki pomeni le predispozicijo bolnika za sekundarno bakterijsko okužbo, ali gre za nacepljeno virusno okužbo. V letu 2009 so med pandemijo gripe H1N1 poročali o 4 do 29 % bolnikov s sekundarno bakterijsko okužbo, ki so potrebovali zdravljenje v EIZ, najpogosteje izolirani bakterijski povzročitelji pa so bili *S. pneumoniae*, *S. aureus* in *H. influenzae* (17). Rezultati raziskave Stupice in sod., opravljene v naši EIZ v letu 2009, so pokazali, da je imelo kar 41,8 % vseh bolnikov pozitiven bris na prisotnost respiratornih virusov. Z verjetnostjo pozitivnega testiranja na respiratorne viruse je bil statistično značilno povezan čas od sprejema v EIZ; verjetnost pozitivnega brisa se je zmanjšala ob daljšem trajanju zdravljenja v EIZ. Pri bolnikih z okužbo spodnjih dihal je bila prisotnost virusov dokazana kar pri 64,5 %, najpogosteje izolirana virusa pa sta bila virus influence ter koronavirus (18).

Sočasne virusne in bakterijske okužbe spodnjih dihal dokazano povzročijo močnejši vnetni odzivi v primerjavi s posameznim patogenom, kar vpliva na večjo smrtnost (19). Virusi v pljučih povzročijo aktivacijo imunskih celic, kar vodi v tvorbo številnih provnetnih citokinov in interleukinov, posledica pa je poškodba pljučnih kapilar, njihova večja prepustnost, nekardiogeni pljučni edem, hipoksemija, hiperplazija pnevmocitov tipa II ter infiltracija z nevtrofilnimi granulociti (20).

## DIAGNOSTIKA

### *Radiološke preiskave*

Klinični sum na ZBP potrdimo z **rentgenskim slikanjem pljuč v dveh projekcijah**. Pri kritično bolnih se moramo zaradi njihove nepokretnosti pogosto zadovoljiti s slikanjem v zgolj eni projekciji. Pri reženjski pljučnici najdemo homogen infiltrat (če so infiltrati prisotni v več pljučnih režnjih, govorimo o bronhopnevmoniji), pri atipičnih pljučnicah pa najdemo difuzno, neostro omejene, lahko obojestranske infiltrate v intersticiju (10). Pri neugodnem poteku, sumu na zaplete ali sumu na nekatere glivne povzročitelje, predvsem *Aspergillus* spp., uporabljamo slikanje z **računalniško tomografijo** (angl. *computed tomography* – CT) (1).

V EIZ nam je pri diagnostiki ZBP lahko v veliko pomoč tudi **ultrazvočna (UZ) preiskava pljuč**. Gre za poceni, neinvazivno obposteljno metodo brez dodatnega obsevanja bolnika z rentgenskimi žarki (21, 22). Rezultati nedavne metaanalize Longa in sod. so pokazali, da ima UZ pljuč 88 % občutljivost in 86 % specifičnost pri postavitvi diagnoze pljučnice, kar je primerljivo s klasičnim rentgenskim slikanjem in CT (21).

Vnetni proces v pljučih povzroči, da tekočina zamenja alveolarni zrak. Ko se proces konsolidacije zračnega prostora razteza na popljučnico, ga lahko prikažemo z UZ, saj se kaže kot slabo omejeno hipohogeno območje s številnimi dodatnimi značilnostmi:

- a) z izgubo ehogenosti pljučne linije nad območjem konsolidacije in odsotnostjo A linij znotraj območja,
- b) s povečanjem B linij, ki obkrožajo območje konsolidacije,
- c) z B linijami, ki izhajajo iz roba konsolidacije in ne popljučnice,
- d) s prisotnostjo zračnega bronhograma.

Velika konsolidacija ima značilen videz, ki spominja na strukturo jeter, kar imenujemo hepatizacija (22). UZ je tudi najboljša metoda za potrjevanje oz. izključevanje plevralnega izliva (23). Ocenjujejo, da ima do 62 % bolnikov, ki zaradi bakterijske pljučnice potrebujejo zdravljenje v EIZ, tudi plevralni izliv (24). Z UZ vidimo izlive, ki so veliki le nekaj 10 ml, pri velikosti izliva 100 ml pa ima metoda 100 % občutljivost (25). Plevralne izlive glede na UZ videz delimo na preproste in zapletene. Preprosti plevralni izlivi so anehogeni in navadno transudat. Kompleksni plevralni izlivi se delijo na homogeno ali heterogeno ehogene ter septirane in neseptirane. Navadno gre biokemično za eksudat (23). Empiem ima na UZ navadno pepelnat videz. UZ je zelo pomemben tudi pri opravljanju plevralnih punkcij, tako diagnostičnih kot razbremenilnih, saj UZ vodena punkcija pri naša manjše tveganje za iatrogena zapleta, kot sta pnevmotoraks in krvavitev (23).

## Mikrobiološke preiskave

ZBP etiološko zanesljivo opredelimo, če osamimo povzročitelja iz sterilne kužnine (kri, plevralni punktati, transtorakalni ali transtrahealni aspirat). Pri sumu na hudo ZBP je vedno potreben odvzem hemokultur (HK). To je preiskava z visoko specifičnostjo, vendar majhno občutljivostjo. Pri drugih respiratornih kužninah je opredelitev zanesljiva le, če osamimo povzročitelja, ki ne kolonizira zgornjih ali spodnjih dihal (*M. tuberculosis*, *Legionella* spp., *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, virusi). Etiološka opredelitev je zanesljiva tudi, če dokažemo topni antigen *L. pneumophila* v seču (10).

Etiološka opredelitev ZBP je verjetna, če smo osamili potencialno patogeno bakterijo iz kakovostne respiratorne kužnine – izmeček, aspirat sapnika, kvantitativna kultura bronhoskopsko odvzetih vzorcev, (mini)bronhoalveolarni izpirek (angl. *bronchoalveolar lavage* – BAL) ob ustrezni klinični sliki.

Kultiviranje bakterij je **zlati diagnostični standard**, saj omogoča določitev občutljivosti povzročitelja za antibiotike, na podlagi katere preidemo na usmerjeno zdravljenje. Razmaz dobljene respiratorne kužnine barvamo po Gramu. Ustreznost vzorca se preverja glede na prisotnost celic ploščatega epitelija; več kot 10 celic ploščatega epitelija pomeni onesnaženje vzorca z izločki zgornjih dihal, zato tak vzorec ni primeren za oceno dogajanja v spodnjih dihalih (10). Ostale diagnostične metode, ki so nam v pomoč pri diagnostiki, so dokaz nekaterih topnih antigenov bakterij in gliv v urinu (pnevmokok, histoplazma), določanje galaktomanana v BAL ter direktna imunofluorescenca (DIF) respiratornih kužnin pri sumu na *P. jirovecii* (1). Molekularne metode so nam v pomoč pri ugotavljanju atipičnih povzročiteljev (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), *P. jirovecii* ter virusov. Serološke metode uporabljamo le v redkih primerih (vročica Q, psitakoza), potrditev diagnoze je namreč dolgotrajna, saj moramo dokazati štirikratni porast titra protiteles v rekonvalescentnem serumu (1, 10).

Slovenske smernice za zdravljenje in obravnavo ZBP pri bolnikih v EIZ predlagajo te mikrobiološke preiskave (26):

- odvzem HK,
- odvzem izmečka ali aspirata sapnika, mini bronhoalveolarni izpirek (angl. *bronchoalveolar lavage* – BAL) in/ali bronhoskopski odvzemi respiratornih kužnin za razmaz, obarvan po Gramu, kultiviranje in testiranje na občutljivost izoliranih bakterij za antibiotike,
- odvzem plevralnega punktata, če je prisoten – razmaz punktata, obarvanega po Gramu, kultiviranje in testiranje na občutljivost bakterij za antibiotike,
- ob sumu na okužbo z *Legionella* spp. – odvzem seča za določitev antigena *L. pneumophila* tip 1, respiratorne kužnine za PCR in kultiviranje ter serološke preiskave v krvi,
- pri sumu na okužbo z *M. pneumoniae* in *C. pneumoniae* – odvzem brisa nosno-žrelnega prostora, plevralnega punktata ali BAL za molekularne preiskave in serološke preiskave v krvi in
- pri sumu na virusne povzročitelje uporaba molekularnih testov za dokazovanje virusne nukleinske kisline v respiratornih kužninah.

## Laboratorijske preiskave

Pri etiološki opredelitvi in oceni resnosti ZBP so nam v pomoč laboratorijske preiskave krvi. Določimo C-reaktivni protein (CRP), celotno krvno sliko ter biokemijske preiskave (10). Več raziskav je dokazalo, da lahko laboratorijski kazalnik vnetja prokalcitonin (PCT) uporabljamo za sledenje uspešnosti protimikrobnega zdravljenja ZBP ter se na podlagi upadanja njegove koncentracije odločamo o dolžini antibiotičnega zdravljenja (27), rezultati nedavne metaanalize pa so pokazali tudi, da pomenijo povišane koncentracije PCT pri kritično bolnih s pljučnico večje tveganje za smrt (28).

## ZAPLETI

Pri bolnikih s hudo ZBP, ki se zdravijo v EIZ, se zaradi dolgega zdravljenja pojavljajo splošni in pljučni zapleti. Najpogostejši splošni zapleti so akutna dihalna odpoved, septični šok, ledvična in jetrna odpoved, koagulopatija ter motnje osrednjega živčevja. Najpogostejši pljučni zapleti so:

- **Parapnevmonični izliv in empiem**, ki se pojavljata pri do 60 % vseh bolnikov s hudo ZBP. Parapnevmonični izliv nastane, če se vnetje pljučnega parenhima razširi na rebrno mreno, laboratorijsko ugotovimo eksudat. Nekateri preprosti izlivi se reabsorbirajo sami, pri tistih, ki vztrajajo, pa je potrebna punkcija. Ob sumu na empiem uporabljamo poskusno igelno aspiracijo. V biokemični preiskavi punktata, značilnega za empiem, najdemo nizek pH ( $< 7,2$ ), povišano razmerje med albumini v punktatu in plazmi ( $\geq 0,5$ ) ter povišano razmerje med laktatno dehidrogenazo (LDH) v punktatu in plazmi ( $\geq 0,6$ ) (10). V primeru začetnega, minimalno septiranega empiema opravimo torakalno drenažo, pri napredovalih empiemih pa je terapija izbora z videom podprta torakoskopska kirurgija (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery* – VATS). Če gre za organiziran kronični empiem, priporočajo torakoskopsko dekortikacijo. Intraplevralno fibrinolitično zdravljenje glede na zadnja priporočila Ameriškega združenja za torakalno kirurgijo nima več mesta pri zdravljenju empiema (29, 30).
- **Akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS)** se pojavlja pri do 30 % bolnikov z ZBP, ki potrebujejo zdravljenje v EIZ, vendar njegov nastanek ne vpliva na 30-dnevno smrtnost zaradi ZBP v primerjavi s tistimi, ki ARDS ne razvijejo (31). Pri hudih oblikah ARDS priporočajo obračanje bolnika na trebuh (32) ter zgodnjo uporabo živčno-mišičnih zaviralcev – na primer cisatrakurijevega bezilata (33), kar statistično značilno zmanjša smrtnost.
- **Nastanek kavitacij in pljučnega abscesa** je navadno povezan z okužbo s *S. aureus*, po Gramu negativnimi bacili, aspergili, mikobakterijami in nokardijo (1).
- **Srčno-žilni zapleti** so lahko pridruženi bakterijskim in virusnim pljučnicam, najpogosteje pa pride do akutnega miokardnega infarkta, motenj srčnega ritma ali poslabšanja srčnega popuščanja. Vnetje pljučnega parenhima lahko sproža sproščanje citokinov, ki vplivajo na pospešeno tvorbo ateroskleroznih plakov, njihovo posledično nestabilnost ter povečano tveganje za njihovo rupturo (1).

## OCENA RESNOSTI ZUNAJBOLNIŠNIČNE PLJUČNICE IN OCENA OGROŽENOSTI

Pri oceni resnosti ZBP, stopnje ogroženosti ter potrebe po MP si lahko pomagamo s točkovnimi sistemi. Dejavniki, ki napovedujejo neugoden izid bolezni, so prizadetost več pljučnih režnjev, plevralni izliv, po Gramu negativni povzročitelji, bolezni jeter, levkopenija, dispneja in zmedenost. Pri evropskih bolnikih, zdravljenih v EIZ, so bili neodvisni dejavniki za neugoden izid: potreba po MP, prisotnost difuznih pljučnih infiltratov, nizek hematokrit, zmanjšan volumen seča in nizek pH arterijske krvi (6). Na primarnem nivoju resnost ZBP ocenjujemo po britanskem sistemu CRB-65, ki vključuje štiri klinične znake (zmedenost, frekvenco dihanja > 30/min, sistolični tlak < 90 mmHg ali diastolični tlak < 60 mmHg, starost > 65 let), v bolnišnici pa po sistemu PSI/PORT (angl. pneumonia severity index/pneumonia outcome research team), kar je predstavljeno v Tabelah 3 in 4 (1, 10).

**Tabela 3: Parametri za oceno resnosti zunajbolnišnične pljučnice in ogroženosti po sistemu PSI/PORT (10).**

PARAMETER	ŠTEVILO TOČK
<ul style="list-style-type: none"><li>• moški</li><li>• ženske</li></ul>	leta starosti leta starosti - 10
oskrbovanec DSO	10
rakava bolezen	30
bolezen jeter	20
možgansko-žilna bolezen	10
bolezen ledvic	10
srčno popuščanje	10
nevrolška bolezen	10
duševne spremembe	20
frekvenca dihanja > 30/min	20
krvni tlak < 90/60 mmHg	20
telesna temperatura $\geq 40$ °C ali < 35 °C	15
tahikardija $\geq 125$ /min	10
pH arterijske krvi < 7,35	30
sečnina $\geq 11$ mmol/L	20
serumski natrij < 130 mmol/L	20
krvni sladkor $\geq 14$ mmol/L	10
hematokrit < 0,3	10
pO <sub>2</sub> arterijske krvi < 8,0 kPa (saturacija $\leq 90$ %)	10
plevralni izliv	10

DSO – dom starejših občanov

**Tabela 4: Ocena ogroženosti zaradi pljučnice po sistemu PORT/PSI (10).**

OGROŽENOST	KATEGORIJA	RESNOST PLJUČNICE	ŠTEVILO TOČK	SMRTNOST (%)
majhna	I	lažja	≤ 50	do 0,5
majhna	II	lažja	51–70	do 0,9
majhna	III	lažja	71–90	do 2,8
srednja	IV	zmerna	91–130	do 12,5
velika	V	huda	> 130	do 31

Pri odločitvi, ali bolnik potrebuje sprejem v EIZ, si lahko pomagamo s točkovnim sistemom Ameriškega torakalnega združenja (angl. *American Thoracic Society* – ATS) in Ameriškega združenja za infekcijske bolezni (angl. *Infectious society of America* – IDSA) za hudo ZBP (2). Zdravljenje v EIZ je priporočljivo ob prisotnosti enega major kriterija ali treh ali več minor kriterijev (Tabela 5). Lestvica SMART-COP (angl. *Systolic blood pressure, Multilobar chest radiography involvement, Albumin level, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, and arterial pH*) je bila razvita za oceno potrebe po MP ter podpori z vazopresorji (Tabela 6). Vsota točk, večja od tri, identificira 92 % bolnikov, ki bodo potrebovali MP (34).

**Tabela 5: Kriteriji Ameriškega torakalnega združenja in Ameriškega združenja za infekcijske bolezni za hudo zunajbolnišnično pljučnico, ki zahteva sprejem v enoto intenzivnega zdravljenja (2).**

MINOR KRITERIJI	MAJOR KRITERIJI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• frekvenca dihanja &gt; 30/min ali potreba po NIV</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 250 ali potreba po NIV</li> <li>• multilobarni infiltrati</li> <li>• zmedenost</li> <li>• sečnina &gt; 7,14 mmol/L</li> <li>• levkopenija &lt; 4 × 10<sup>9</sup> /L</li> <li>• trombocitopenija &lt; 100 × 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• hipotermija &lt; 36 °C</li> <li>• hipotenzija (ST &lt; 90 mmHg; potreba po agresivnem nadomeščanju tekočine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• invazivno mehansko predihavanje</li> <li>• septični šok s potrebo po vazopresorjih</li> </ul>

NIV – neinvazivna ventilacija, ST – sistolični tlak

**Tabela 6: Lestvica SMART-COP za oceno tveganja za invazivno dihalno podporo in podporo z vazopresorji (34).**

SPREMENLJIVKA	ŠTEVILO TOČK
sistolični tlak < 90 mmHg	2
multilobarni infiltrati	1
serumski albumin < 35 g/L	1
frekvenca dihanja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 50 let: ≥ 25/min</li> <li>• &gt; 50 let: ≥ 30/min</li> </ul>	1
tahikardija ≥ 125/min	1



na novo nastala zmedenost	1
nivo kisika: • < 50 let: PaO <sub>2</sub> < 70 mm Hg/saturacija ≤ 93 %/PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 333 • > 50 let: PaO <sub>2</sub> < 60 mm Hg/saturacija ≤ 90 %/PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	2
arterijski pH < 7,35	2

## ZDRAVLJENJE

Bolnike z ZBP v EIZ zdravimo s protimikrobnimi učinkovinami ter podporno. Antibiotično zdravljenje je treba začeti v prvi uri po sprejemu v bolnišnico (10). V Sloveniji so bile smernice za obravnavo in zdravljenje ZBP nazadnje posodobljene v letu 2010 (26), v Tabeli 8 pa je predstavljeno izkustveno protimikrobno zdravljenje hude ZBP, ki zahteva sprejem v EIZ.

Hudo legionelno pljučnico zdravimo s kombinacijo dveh antibiotikov. V prospektivni multicentrični raziskavi je Rello s sod. dokazal, da dvojno antibiotično zdravljenje hude legionelne pljučnice pomembno zmanjša smrtnost (35).

Izkustveno zdravljenje ZBP ne deluje proti okužbi s *P. aeruginosa*, zato je, posebno pri hudi pljučnici, zaradi katere je potreben sprejem v EIZ, pomembna ocena tveganja za tovrstno okužbo. *P. aeruginosa* je sicer redek povzročitelj ZBP, pojavlja se pri 1,1 do 8,3 % bolnikov, zdravljenih v EIZ, vendar je z njim povezana od 50 do 100 % smrtnost. Dejavniki tveganja za okužbo so: imunska motnja in predhodno zdravljenje z antibiotiki, kronične bolezni pljuč (npr. cistična fibroza), prisotnost bronhiektazij, KOPB (predvsem pri tistih na glukokortikoidih in tistih, ki so pogosto prejeli antibiotike), moški spol, nizek CRP in PSI razred IV in V (36). V okolju z veliko pojavnostjo večkratno odpornih bakterij (angl. *multidrug resistant* – MDR) priporočajo izkustveno zdravljenje z dvema protipsevdomonasnima antibiotikoma (37), glede na rezultate nedavne metaanalize pa je od bolusne aplikacije učinkovitejša neprekinjena intravenska aplikacija protipsevdomonasnih antibiotikov (38).

**Tabela 7: Slovenske smernice za izkustveno protimikrobno zdravljenje hude zunajbolnišnične pljučnice (26).**

STOPNJA PLJUČNICE	ANTIBIOTIK IZBIRE	ALTERNATIVA	TRAJANJE
huda pljučnica PSI V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cefotaksim 2 g/6 ur ali ceftriakson 2 g/12–24 ur ali amoksilin/klavulanska kislina 1,2 g/8 ur</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>• azitromicin 500 mg/24 ur ali levofloksacin 500 mg/12 ur</li> <li>• penicilin G 2–4 mio. IE/4 ure</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>• ciprofloksacin 400 mg/12 ur</li> </ul>	iv. <ul style="list-style-type: none"> <li>• klindamicin 900 mg/8 ur</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>• moksifloksacin 400 mg/24 ur ali levofloksacin 500 mg/12 ur</li> </ul>	iv. 10–14 dni ali več

iv. – intravenozno

Poleg protimikrobnega zdravljenja omogočamo bolniku tudi podporno zdravljenje.

**Splošne ukrepe** v bolnišnici začnemo izvajati takoj po sprejemu. Raziskava Phua in sod. iz leta 2016, ki je zajela podatke, objavljene med letoma 1981 in 2016, je preučeva-

la vpliv zgodnjega in agresivnega zdravljenja v prvih 24 urah na zmanjšanje smrtnosti zaradi hude ZBP. Dokazali so, da: (i) izkustveno protimikrobno zdravljenje po veljavnih smernicah, ki vključuje makrolid, (ii) zgodnja hemodinamska podpora z merjenjem laktata, nadomeščanjem tekočin in uvedbo vazopresorja, (iii) zgodnja podpora dihanju s pomočjo visoko pretočne nosne kanile, zaščitno MP in obračanje na trebuh ter (iv) zgodnja živčno-mišična blokada pri ARDS pomembno zmanjšajo smrtnost (39).

V EIZ bolnikom omogočamo optimalno **dihhalno podporo**, ki zagotavlja dobro oksigenacijo. Čeprav je do nedavnega veljalo, da je neinvazivna ventilacija (NIV) rezervirana za bolnike s poslabšanjem KOPB in kardiogenim pljučnim edemom ter za imunsko oslabele bolnike (npr. pljučnica, ki jo povzroča *P. jirovecii*), lahko glede na najnovejše podatke po novem uporabljamo NIV pri tistih izbranih bolnikih s hudo ZBP, ki imajo po točkovniku SAPS II (angl. *Simplified Acute Physiology Score*) < 34 točk, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ob sprejemu > 150 ali PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> po eni uri NIV > 175 (40). Nekateri bolniki z najtežjim potekom ZBP potrebujejo zdravljenje z zunajtelesno membransko oksigenacijo (angl. *extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO). Glede na podatke Registra zunajtelesne življenjske podpore (angl. *Extracorporeal Life Support Organization Registry database*), ki zbira podatke o zdravljenih bolnikih iz 250 centrov ECMO po vsem svetu, je ECMO zaradi ZBP med letoma 2002 in 2012 potrebovalo 3656 odraslih bolnikov (41), od tega 1055 zaradi ZBP. Smrtnost je bila 34 %, najpogosteje izoliran povzročitelj je bil virus gripe, sledili pa so *S. pneumoniae*, *S. aureus* in *Legionella* spp (42).

Vloga **imunomodulatornih zdravil** pri zdravljenju ZBP ni dokončno raziskana. Makrolidi zavirajo pomembne medcelične signalizacijske poti in tvorbo vnetnih citokinov. Rezultati nekaterih retrospektivnih raziskav so pokazali, da dodatek makrolida betalaktamskemu antibiotiku pri zdravljenju ZBP zmanjša obolevnost in smrtnost. Rezultati nekaterih raziskav so pokazali tudi boljši izid zdravljenja pri bolnikih, ki so med redno terapijo prejeli statine (1), vendar nedavna raziskava vpliva simvastatina na smrtnost zaradi pljučnice, povezane z MP (angl. *ventilator associated pneumonia* – VAP), ni pokazala značilne povezave (43).

Zadnje posodobljene smernice za obravnavo ZBP je IDSA/ATS objavil v letu 2007 (2), Britansko torakalno združenje (angl. *British Thoracic Society* – BTS) pa leta 2009 (44). Del obeh smernic, ki se navezuje na obravnavo in zdravljenje v EIZ, je predstavljen v Tabeli 9 in 10. Poudariti je treba, da so glede na nedavna dognanja priporočila, ki se navezujejo na uporabo NIV, zastarela (40). Prav tako že od leta 2011 ni več priporočena uporaba rekombinantnega proteina C (45).

**Tabela 8: Smernice Ameriškega združenja za infekcijske bolezni in Ameriškega torakalnega združenja za obravnavo in zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice, ki zahteva zdravljenje v enoti intenzivnega zdravljenja (2).**

PRIPOROČILO	MOČ PRIPOROČILA
Bolnike s septičnim šokom, ki potrebujejo vazopresor, in bolnike z ARI, ki zahteva ET intubacijo, sprejmemo neposredno v EIZ.	močno, II
Vse bolnike z vsaj 3 minor kriteriji po priporočilih ATS/IDSA sprejmemo v EIZ.	srednje, II
Za izkustveno zdravljenje je priporočena kombinacija β-laktamskega antibiotika in azitromicina ali fluorokinolona.	močno, I/II
Za zdravljenje okužb, ki jih povzročata <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , priporočajo kombinacijo protipnevmonoknega protipsevdomonasnega antibiotika in fluorokinolona/azitromicina/aminoglikozida.	srednje, III
Za zdravljenje <i>Staphylococcus aureus</i> , odpornega proti metilicinu, ki je pridobljen v zunajbolnišničnem okolju, dodamo vankomicin ali linezolid.	srednje, III
Za bolnike s persistentnim septičnim šokom se priporoča rekombinantni protein C*.	nizko, II
Pri bolnikih, kjer hipotenzija vztraja kljub tekočinskemu zdravljenju, iščemo insuficienco delovanja nadledvične žleze.	srednje, II
Bolnike s hipoksemijo in dihalno stisko, ki ne potrebujejo takojšnje ET intubacije in so brez obojestranskih infiltratov, predihavamo z NIV.	srednje, I
Bolnike z ARDS predihavamo z nizkimi DV.	močno, I

ARI – akutni respiratorni infekt, ET – endotrahealna, EIZ – enota intenzivnega zdravljenja, NIV – neinvazivna ventilacija, ARDS – akutni respiratorni distresni sindrom, DV – dihalni volumen, IDSA/ATS – Ameriško združenje za infekcijske bolezni (angl. *Infectious society of America* – IDSA)/Ameriško torakalno združenje (angl. *American Thoracic Society* – ATS)

\* Od leta 2011 je uporaba rekombinantnega proteina C odsvetovana.

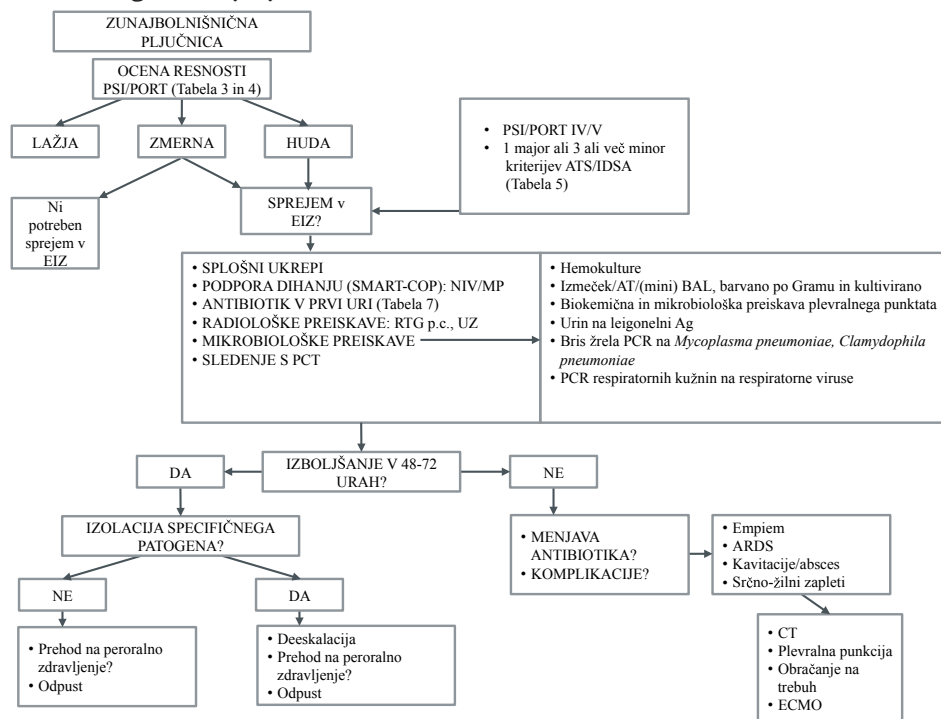
**Tabela 9: Smernice Britanskega torakalnega združenja za obravnavo in zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice, ki potrebuje zdravljenje v enoti intenzivnega zdravljenja (44).**

PRIPOROČILO	MOČ PRIPOROČILA
Bolnike z ZBP mora v EIZ obravnavati specialist intenzivist v sodelovanju s pulmologom.	D
Rutinsko se ne priporoča uporaba NIV in C-PAP.	A-
NIV se sme uporabljati le v EIZ.	D
Rutinsko zdravljenje s glukokortikoidi se ne priporoča.	A+
GCS faktor se rutinsko ne priporoča kot dodatek antibiotikom.	A+
Za izkustveno zdravljenje se priporoča kombinacija širokospektralnega β-laktamskega antibiotika in makrolida.	C

GCS – angl. *granulocyte colony-stimulating*, NIV – neinvazivna ventilacija, C-PAP – trajno predihavanje s pozitivnim tlakom, ZBP – zunajbolnišnična pljučnica, EIZ – enota intenzivnega zdravljenja

Shema 1 predstavlja Algoritem za obravnavo hude ZBP v EIZ, ki povzema najpomembnejše pristope, predstavljene v prispevku.

## Shema 1: Algoritem za obravnavo hude zunajbolnišnične pljučnice v enoti intenzivnega zdravljenja.



EIZ – enota intenzivnega zdravljenja, NIV – neinvazivna ventilacija, MP – mehansko predihavanje, UZ – ultrazvok, PCT – prokalcitonin, AT – aspirat sapnika, BAL – bronhoalveolarni izpirek, Ag – antigen, ARDS – akutni respiratorni distresni sindrom, CT – računalniška tomografija, ECMO – zunajtelesna membranska oksigenacija, PCR – verižna reakcija s polimerazo, ATS – Ameriško torakalno združenje (angl. *American Thoracic Society*), IDSA – Ameriško združenje za infektivne bolezni (angl. *Infectious Society of America*), RTG – rentgen

## SKLEPI

Huda ZBP je urgentno stanje, s katerim je povezana visoka stopnja obolevnosti in smrtnosti. Poznavanje možnih povzročiteljev, ustrezno zgodnje protimikrobno zdravljenje in agresivno izvajanje ukrepov ob prepoznani hudi ZBP je zelo pomembno za zdravljenje in izboljšanje preživetja bolnikov.

## Literatura

- Morgan AJ, Glossop AJ. Severe community-acquired pneumonia. *BJA Education*. 2016; 16 (5): 167–72.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett 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: S27–72.
- Eurostat. Causes of death – standardised death rate, EU-28, 2015 (per 100000 inhabitants). Dostopno na: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes\\_of\\_death\\_-\\_standardised\\_death\\_rate,\\_EU-28,\\_2015\\_\(per\\_100\\_000\\_inhabitants\)\\_HLTH18.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_-_standardised_death_rate,_EU-28,_2015_(per_100_000_inhabitants)_HLTH18.png).
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007; 35: 1244–50.
- Laporte L, Hermetet C, Jouan Y, Gaborit C, Rouve E, Shea KM, et al. Ten-year trends in intensive care admissions for respiratory infections in the elderly. *Ann. Intensive Care*. 2018; 8: 84–95.

6. Walden AP, Clarke GM, McKechnie S, Hutton P, Gordon AC, Rello J, et al. Patients with community-acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Critical Care*. 2014; 18: R58.
7. Karner P. Dejavniki tveganja za težji potek doma pridobljene pljučnice. V: Jereb M, Muzlovič I, eds. Okužbe pri kritično bolnih: glivne okužbe in okužbe dihal. Ljubljana: Združenje za infektologijo. 2014, str. 51–5.
8. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. Study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and ICU. *Chest*. 2008; 133: 610–17.
9. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Mirsaedi M, Ramirez JA. Outcomes in females hospitalised with community-acquired pneumonia are worse than in males. *Eur Respir J*. 2012; 41: 1135–40.
10. Pokorn M, Lejko Zupanc T. Pljučnica. Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2016. p. 272–80.
11. Gillet Y, Issarotel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leucocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002; 359: 753–9.
12. Tsai YF, Ku YH. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. *Curr Opin Pulm Med*. 2012; 18: 246–52.
13. Al-Tawfiq JA, Zumla A, Memish ZA. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. *Travel Med Infect Dis*. 2014; 12 (5): 422–8.
14. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol*. 2017; 95: 26–35.
15. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, et al. Viral infections in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 325–32.
16. Wiemken T, Peyrani P, Bryant K, Kelly RR, Summersgill J, Arnold F, et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 32: 705–10.
17. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File MT, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Intern J Infect Dis*. 2012; 16: e321–31.
18. Stupica D, Lusa L, Petrovec M, Žigon N, Jevšnik M, Bogovič P, et al. Respiratory viruses in patients and employees in an intensive care unit. *Infection*. 2012; 40 (4): 381–8.
19. Quah J, Jiang B, Tan CP, Siau C, Tan TY. Impact of microbial aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases*. 2018; 18: 451–60.
20. Gattarello S, Rello J. Severe viral pneumonia in adults: what is important for the ICU physician? *Hospital Practise*. 2017; 45 (4): 131–4.
21. Long L, Zhao HT, Zhang ZY, Wang GY, Zhao HL. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (3): e5713.
22. Stadler JAM, Andronikou S, Zar JH. Lung ultrasound for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Radiol*. 2017; 47 (11): 1412–19.
23. Soni NJ, Franco R, Velez MI, Schnobrich D, Dancel R, Restrepo MI, et al. Ultrasound in the diagnosis and management of pleural effusions. *J Hosp Med*. 2015; 10 (12): 811–6.
24. Mattison LE, Coppage L, Alderman DF, Herlong JO, Sahn SA. Pleural effusions in the medical ICU: prevalence, causes, and clinical implications. *Chest*. 1997; 111 (4): 1018–23.
25. Kalokairinou-Motogna M, Maratou K, Paianid I, Soldatos T, Antipa E, Tsikkinis A, et al. Application of color Doppler ultrasound in the study of small pleural effusion. *Med Ultrason*. 2010; 12 (1): 12–6.
26. Mušič E, Osolnik K, Tomič V, Eržen R, Košnik M, Beović B, et al. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010). *Zdrav Vestn*. 2010; 79: 245–64.
27. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 498–505.
28. Liu D, Long-Xiang S, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016; 21: 280–8.
29. Shen KR, Bribriescio A, Crabtree T, Denlinger C, Eby J, Eiken P, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153 (6): e129–e146.
30. Heimes J, Copeland H, Lulla A, Duldulao M, Bahjri K, Zaheer S, et al. The use of thrombolytics in the management of complex pleural fluid collections. *J Thorac Dis*. 2017; 9 (5): 1310–6.
31. Ciloniz C, Ferrer M, Liapikou A, Garcia-Vidal C, Gabarrus A, Ceccato A, et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2018; 51: 1702215.
32. Guerin C, Reigner J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2159–68.
33. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1107–16.
34. Charles PGP, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (3): 375–84.
35. Rello J, Gattarello S, Souto J, Sole-Violan J, Valles J, Peredo R, et al. Community-acquired *Legionella Pneumonia* in the intensive care unit: impact on survival of combined antibiotic therapy. *Med Intensiva*. 2013; 37 (5): 320–6.

- 
36. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context*. 2018; 7: 212527.
  37. Klešnik M, Stalowsky Poglajen B. Okužbe, povzročene z najpogostejšimi po Gramu negativnimi bakterijami (enterobakterije, nefermentativnimi bacili, *Haemophilus influenzae*). Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2016. p. 624–6.
  38. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18: 108–20.
  39. Phua J, Dean NC, Guo Q, Kuan WS, Lim HF, Lim TK. Severe community-acquired pneumonia: timely management measures in the first 24 hours. *Critical Care*. 2016; 20: 237–48.
  40. Nicolinini A, Cilloniz C, Piroddi IMG, Faverio P. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure due to community-acquired pneumonia: a concise review and update. *Community Acquir infect*. 2015; 2: 46–50.
  41. Extracorporeal Life Support Organization. International Summary – February, 2017. Dostopno na: <https://www.else.org/Portals/0/Files/Reports/2017/International%20Summary%20January%202017.pdf>.
  42. Ramanathan K, Tan CS, Rycus P, MacLaren G. Extracorporeal membrane oxygenation for adult community-acquired pneumonia: outcomes and predictors of mortality. *Crit Care Med*. 2017; 45: 814–21.
  43. Mucher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1619–28.
  44. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Torax*. 2009; 64 (Suppl III): iii1–55.
  45. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut J-F, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012; 366 (21): 1–10.

---

# BOLNIŠNIČNA PLJUČNICA – DIAGNOSTIKA, ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE

## NOSOCOMIAL PNEUMONIA - DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION

Natalija Planinc Strunjaš, dr. med

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Japljeva 2, Ljubljana  
natalija.planinc@kclj.si

**Ključne besede:** bolnišnična pljučnica, pljučnica ob umetnem predihavanju, diagnostika, zdravljenje, preprečevanje, kritično bolni  
**Keywords:** nosocomial pneumonia, ventilator associated pneumonia, diagnostics, treatment, prevention, critically ill

### IZVLEČEK

Bolnišnična pljučnica (BP) je pljučnica, ki se pojavi najmanj 48 ur po sprejemu v bolnišnico. Je druga najpogostejša bolnišnična okužba (BO) in vodilni vzrok smrti zaradi BO pri kritično bolnih. V enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ) je najpogostejša BO. Povezana je z visoko smrtnostjo in velikimi stroški zdravljenja. Uporablja se kot kazalnik kakovosti. Pri mikrobiološki diagnostiki ima prednost kvantitativna analiza vzorcev iz spodnjih dihal (glej pri diagnostiki), s katero natančneje opredelimo, ali bolnik sploh ima okužbo, natančneje opredelimo povzročitelje, s tem pa lahko vplivamo na izbiro in trajanje antibiotičnega zdravljenja. Zgodnje izkustveno, ustrezno (čim bolj) protimikrobno zdravljenje, čimprejšnje usmerjeno zdravljenje, upoštevanje povzročitelja (povzročiteljev) in gostiteljevih dejavnikov ter poznavanje farmakokinetike in farmakodinamike protimikrobnih zdravil so najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na izid zdravljenja. Zelo pomembno je tudi preprečevanje BP.

### Abstract

*Hospital pneumonia is a pneumonia occurring at least 48 hours after admission to the hospital. It is the second most common hospital infection and is the leading cause of death due to hospital infections in critically ill patients. It is the most common hospital infection in intensive care units. It is associated with high mortality and high costs of treatment. It is used as a quality indicator. In microbiological diagnostics, a quantitative analysis of samples from the lower respirators (see for diagnosis) is preferred, in order to define more precisely whether the patient has an infection at all, to identify the pathogens more precisely and thus influence the choice and duration of antibiotic treatment. Early adequate (as far as possible) empirical antimicrobial treatment, soonest directed treatment, the consideration of the agent (-s), the host factors and the knowledge of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs are the most important factors influencing the outcome of treatment. Prevention of BP is also very important.*

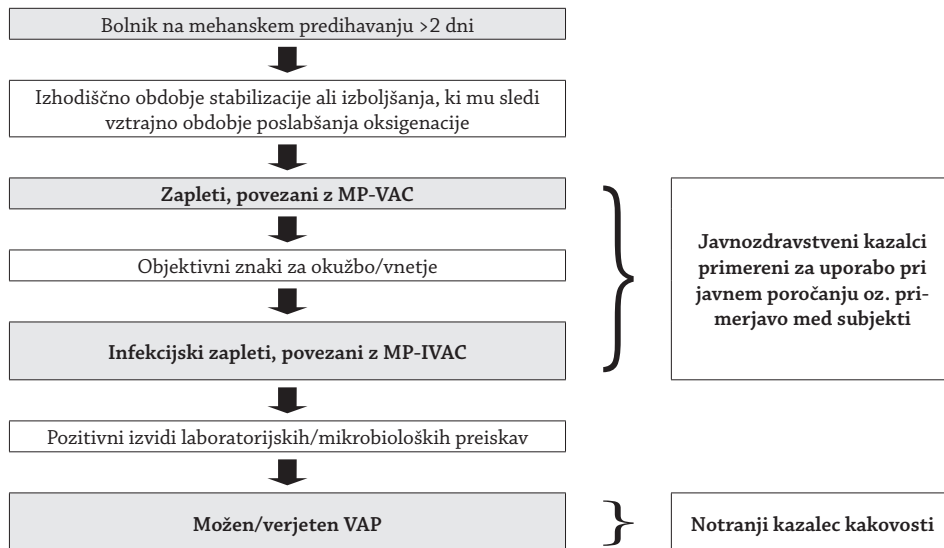
## UVOD

Bolnišnična pljučnica (BP) je pljučnica, ki se pojavi najmanj 48 ur po sprejemu v bolnišnico. Med oblike BP štejemo tudi pljučnico ob mehanskem predihavanju (MP) (angl. *ventilator associated pneumonia* – VAP) in pljučnico, povezano z zdravstvom (PPZ). VAP je pljučnica, ki se pojavi več kot 48 do 72 ur po vstavitvi dihalne cevke v sapnik in je kazalnik kakovosti posamezne EIZ. Ker zapleti, povezani z MP, ne zajemajo samo VAP, je Ameriški center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *Center for Disease Control* – CDC) uvedel tri nove kazalnike za dogodke, povezane z umetnim predihavanjem – MP (angl. *ventilator associated event* – VAE):

- zapleti, povezani z MP (angl. *ventilator associated condition* – VAC)
- infekcijski zapleti, povezani z MP (angl. *infection related ventilator associated complication* – IVAC)
- možna in verjetna VAP

Za izpolnitev merila VAC mora imeti bolnik z MP za seboj vsaj dva dneva stabilnosti ali izboljšanja dihalnih kazalnikov, ki jima sledita vsaj dva dneva poslabšanja. Bolnikom z VAC, pri katerih domnevamo, da gre za infekcijski vzrok poslabšanja, damo oznako IVAC, če uvedemo novo protimikrobno zdravilo, ki ga bolnik prejema vsaj štiri dni. Nadaljnja delitev zajema VAP, če bolnik zadosti vsem merilom BP oz. traheobronhitisa ob MP (angl. *ventilator associated tracheobronchitis* – VAT), v primeru, da so prisotni le znaki, značilni za okužbo dihal brez novih radioloških infiltratov. Povzetek algoritma za definicijo VAE kot javnozdravstvenega kazalnika je prikazan na Sliki 1.

**Slika 1. Povzetek algoritma za definicijo VAE kot javnozdravstvenega kazalnika.**



Dogodek, povezan z MP (angl. *ventilator associated event* – VAE); zapleti, povezani z MP (angl. *ventilator associated condition* – VAC); infekcijski zapleti, povezani z MP (angl. *infection related ventilator associated complication* – IVAC); možna in verjetna VAP (angl. *ventilator associated pneumonia* – VAP). Povzeto po CDC.



PPZ je pljučnica, ki se pojavlja pri bolnikih, ki imajo pogoste stike z zdravstvom. Dejavniki tveganja za razvoj PPZ so intravensko zdravljenje, oskrba rane, prejetje kemoterapije v zadnjih 30 dneh, nastanitev v oskrbovalnih ali negovalnih ustanovah, hemodijaliza in hospitalizacija v trajanju najmanj dveh dni v zadnjih 90 dneh (1–3).

BP so druga najpogostejša BO in vodilni vzrok smrti zaradi BO pri kritično bolnih. V EIZ je VAP najpogostejša BO. Njena pojavnost je odvisna od vključitvenih kriterijev in znaša med 5 % in 67 % (3).

Najbolj so izpostavljeni imunsko oslabljeni bolniki, kirurški bolniki in starostniki, pri katerih tveganje za razvoj VAP v prvih petih dneh narašča za 3 % dnevno, nato pa pada za 1 % dnevno (4).

Po rezultatih Druge slovenske nacionalne presečne raziskave BO (Slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb II – SNPRBO II) je prevalenca BP v Sloveniji leta 2017 znašala 1,3 % in s tem zasedla drugo mesto, takoj za okužbami sečil. Rezultati presečne raziskave so bili primerljivi z rezultati za EU/EEA, z izjemo precej visoke prevalen-ce BO v EIZ (35,7 %) v primerjavi z isto prevalenco v EU/EEA, ki je znašala 19,5 % (5).

Etiologija in posledično izbira izkustvenega protimikrobnega zdravljenja ter izid bolezni so povezani s časovnim okvirom razvoja BP. Zgodovinsko BP delimo glede na čas nastanka na zgodnje, ki se pojavljajo v prvih petih dneh in jih večinoma povzročajo mikrobi, navadno dobro občutljivi za protimikrobna zdravila, ter pozne BP, pri katerih so pogostejši večkratno odporni povzročitelji (VOB). Zadnji podatki to delitev čedalje bolj spodbijajo in med dejavnike tveganja za VOB na prvo mesto postavljajo resnost bolezni in lokalne epidemiološke razmere posamezne EIZ, ne glede na čas nastanka BP (2).

Smrtnost pozne BP je večja v primerjavi s smrtnostjo zgodnje BP. Celotna smrtnost BP je ocenjena na 70 %, neposredna smrtnost zaradi BP pa na 10 % (6). Z BP, predvsem z VAP, je povezano tudi podaljšano bolnišnično zdravljenje in s tem večji stroški zdravljenja. Po nekaterih podatkih so stroški zdravljenja enega primera VAP primerljivi s stroški sedemdnevne oskrbe bolnika v EIZ (7).

## DIAGNOSTIKA

Za klinično opredelitev BP je potrebno, da bolnik poleg časovnega okvira (več kot 48 ur po sprejemu v bolnišnico oz. več kot 48 do 72 ur po vstavitvi dihalne cevke) zadosti kliničnim merilom, med katere spadajo:

- novonastali ali napredovali vnetni infiltrati, vidni na radiološki preiskavi;
- najmanj dva izmed teh kazalnikov:
  - sprememba telesne temperature (pod 36 °C ali  $\geq 38,3$  °C),
  - koncentracija levkocitov manj kot  $5 \times 10^9/L$  oz. več kot  $10 \times 10^9/L$ ,
  - gnojen izmeček ali trahealni aspirat.

CDC (polet razdelitev, namenjene spremljanju kazalnikov kakovosti, omenjenih v uvodu) uporablja podobno opredelitev, dopolnjeno še z drugimi kliničnimi kazalniki, kot so spremenjeno duševno stanje, povečanje količine izločkov dihal, nov pojav kašlja ali dispneje ter prisotnost pokov ali bronhialnega dihanja pri avskultaciji pljuč. Obenem pa zahteva tudi vsaj enega od teh mikrobioloških meril:

- pozitivna hemokultura,

- pozitivna kultura plevralnega izliva,
- pozitivna kvantitativna kultura vzorcev bronhoalveolarnega izpirka (angl. *bronchoalveolar lavage* – BAL) ali zaščitene krtačenja, več kot 5 % znotrajceličnih bakterij v razmazu BAL, barvanem po Gramu, oz. histološki dokaz pljučnice.

Hemokulture pri dokazovanju povzročiteljev pljučnic imajo visoko specifičnost, žal pa je občutljivost metode nizka.

Kužnine iz spodnjih dihal lahko pridobimo neinvazivno (izmeček ali trahealni aspirat), minimalno invazivno (slepo krtačenje ali mini BAL) ali invazivno (BAL, zaščiteno krtačenje). Ker bakterije, osamljene iz omenjenih vzorcev, lahko pomenijo le kolonizacijo ali kontaminacijo vzorca, specifičnost vzorcev povečamo z njihovo kvantitativno analizo.

O pozitivnih kvantitativnih kulturah vzorcev, na katerih temelji mikrobiološka potrditev diagnoze, govorimo, ko koncentracija bakterij preseže diagnostični prag, kar se razlikuje glede na vrsto vzorca. Ta pri zaščitenem krtačenju znaša več kot  $1 \times 10^3$  CFU (angl. *colony forming units*)/mL, pri BAL več kot  $1 \times 10^4$  CFU/mL oz. več kot  $1 \times 10^5$  CFU/mL in več kot  $1 \times 10^6$  CFU/mL pri vzorcu endotrahealnega aspirata. Pomanjkljivost mikrobiološke potrditve je v tem, da v praksi ni vedno mogoče pridobiti ustreznega vzorca pred aplikacijo protimikrobnega zdravljenja, ki vpliva na koncentracijo bakterij v vzorcu (1, 8).

Odločitev o izbiri metode je povezana z različnimi dejavniki, med drugim tudi s finančnimi viri in dostopnostjo preiskave. Invazivne metode so povezane s potrebo po ustrezno usposobljenem kadru, pa tudi z neposrednim tveganjem zapletov in na ta način z večjimi stroški. Dostopnost dobro usposobljenih mikrobioloških laboratorijev omogoča tako kvalitativno kot kvantitativno analizo mikrobioloških vzorcev. Randomiziranih kontroliranih raziskav (RKR), ki bi neposredno primerjale kvantitativno in kvalitativno analizo kulture istega vzorca, ni. Prav tako združena analiza petih RKR ni pokazala nobene razlike v smrtnosti med bolniki z VAP glede na način zbiranja vzorcev (invazivna vs. neinvazivna metoda) (9).

Kvantitativne analize kultur vzorcev omogočajo natančno identifikacijo in občutljivost povzročitelja in na ta način pomagajo pri izbiri izkustvenega protimikrobnega zdravljenja. Slaba lastnost je, da so zanesljive le v prvih 48 urah od začetka zdravljenja. V literaturi so dostopne tri RKR, ki so primerjale učinkovitost invazivnih metod s kvantitativno analizo kultur in učinkovitost neinvazivnih metod s kvalitativno analizo. Skupna analiza teh raziskav ni pokazala pomembnega vpliva na spremembo začetnega protimikrobnega režima, celotno smrtnost, čas hospitalizacije v EIZ in trajanje MP (10).

Neinvazivne diagnostične metode pogosto precenijo koncentracijo povzročiteljev v vzorcu v primerjavi z invazivnimi metodami (86 % vs. 43 %) in so pogosto vzrok čezmerne rabe protimikrobnih zdravil (11). Opazovalna raziskava pri bolnikih s sumom na VAP in negativno kvantitativno kulturo vzorca, pridobljenega z BAL, ni pokazala razlik v smrtnosti pri bolnikih z zgodnjo ukinitvijo protimikrobnega zdravljenja (< 1 dan) v primerjavi z bolniki s kasnejšimi ukinitvami, vendar pa je bilo v skupini z zgodnjo ukinitvijo pomembno manj superinfekcij (22,5 % vs. 43 %) in pojava VOB (7,5 % vs. 36 %) (12).

Glede na lokalne epidemiološke podatke moramo pri nekaterih primerih BP posumiti tudi na možnost BO z *Legionella pneumophila*. Takrat je poleg molekularne diagnostike

invazivnega vzorca spodnjih dihal smiselno še pregled seča glede na prisotnost topnega antigena. Ob tem se je treba zavedati, da z njim dokažemo samo serotip 1, ki je sicer najpogostejši, vendar ne edini povzročitelj legioneloze. Prav tako je v zimskih mesecih treba pomisliti na bolnišnično pridobljeno okužbo z virusom influence in opraviti molekularno diagnostiko brisa nosno-žrelnega prostora ali invazivnega vzorca iz dihal oz. v okviru diagnostike pomisliti tudi na dejavnike tveganja za oportunistične povzročitelje.

Pri postavitvi diagnoze si lahko pomagamo tudi z ocenjevalno lestvico CPIS (angl. *Clinical Pulmonary Infection Score*), prikazano v Tabeli 1. Lestvico je oblikoval Pugin s sod. leta 1991 in ugotovil, da ima seštevek več kot 6 veliko napovedno vrednost za BP s 93 % občutljivostjo in 100 % specifičnostjo. Novejša revizija napovedne vrednosti lestvice CPIS kaže na bistveno manjšo napovedno vrednost s 60 % občutljivostjo in 59 % specifičnostjo, zaradi česar priporočajo uporabo lestvice le ob sočasni mikrobiološki diagnostiki (13).

**Tabela 1. Ocenjevalna lestvica CPIS.**

Število točk	0	1	2
Izloček iz sapnika	minimalen	obilan	gnojen
Infiltrat na rentgenskem posnetku pljuč	brez	difuzen	lokaliziran
Telesna temperatura (°C)	≥ 36,5 ali ≤ 38,4	≥ 38,5 ali ≤ 38,9	≤ 36 ali ≥ 39
Koncentracija levkocitov v periferni krvi (× 10 <sup>9</sup> /L)	≥ 4 in ≤ 11	< 4 in > 11	> 5 % nezrelih oblik nevtrofilcev
P <sub>i</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (kPa)	> 32 ali ARDS	/	< 32 brez ARDS
Mikrobiološke preiskave	negativne	/	pozitivne

P<sub>i</sub>O<sub>2</sub> – delni arterijski tlak kisika; FiO<sub>2</sub> – delež kisika v vdihnem zraku; ARDS – sindrom akutne dihalne stiske pri odraslem (1).

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje BP se opira na pravočasno uvedbo ustreznega antibiotika, saj je neustrezno antibiotično zdravljenje povezano s večjo smrtnostjo. Zaradi pogoste polimikrobne etiologije BP in hitrega naraščanja pojavnosti VOB je izkustvena izbira ustreznega protimikrobnega zdravila pogosto velik izziv.

Pri izbiri antibiotičnega zdravljenja je treba upoštevati več dejavnikov, tako farmakološke lastnosti protimikrobnih zdravil kot samega povzročitelja oz. gostitelja. Izbira antibiotika, ki dobro prodira v pljučno tkivo, dosega ustrezne koncentracije in se ne inaktivira z izločki dihal, je ključna. Pomembna je tudi izbira ustreznega časovnega intervala aplikacij glede na način delovanja same protimikrobne učinkovine (14). Fiziološke spremembe pri kritično bolnih se kažejo med drugim tudi s spremembo ledvičnega očistka in volumna porazdelitve, kar pogosto prispeva k doseganju prenizkih koncentracij antibiotikov v krvi in s tem k razvoju odpornosti mikrobov. Za zagotavljanje ustreznih koncentracij je treba pogosto dajati večje odmerke, kot so predpisani v povzetku značilnosti zdravila. Za β-laktamske antibiotike velja, da so najboljši rezultati pri plazemskih koncentracijah, ki so večje od štirikratne minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) za posameznega povzročitelja, in to je treba vzdrževati v celotnem obdobju med

dvema odmerjanjema. To lahko dosežemo s polnitvenimi odmerki in kontinuiranimi ali podaljšanimi infuzijami antibiotika. Kombinirano zdravljenje z aminoglikozidi lahko prispeva k takojšnjemu ustreznemu kritju predvsem večkratno odpornih po Gramu negativnih bakterij. Akutna ledvična okvara, ki je pogosta pri bolnikih v EIZ, vpliva na interval odmerjanja aminoglikozidov. S podaljševanjem teh intervalov zmanjšamo število maksimalnih koncentracij, zato je lahko zdravljenje manj učinkovito. Randomiziranih raziskav, s katerimi bi opredelili koristi in tveganja uporabe aminoglikozidov v okoljih z veliko incidenco VOB ob rednem spremljanju plazemskih koncentracij, žal ni. Če pri kombiniranem zdravljenju uporabimo fluorokinolone, se poveča tveganje za razvoj VOB. Karbapenemi ostajajo najprimernejše učinkovine za zdravljenje okužb, povzročenih z enterobakterijami, ki izločajo betalaktamaze širokega spektra – ESBL (angl. *extended-spectrum  $\beta$ -lactamase*). V primeru majhnih MIK je smiselna uporaba piperacilina s tazobaktamom ali velikih odmerkov cefalosporinov tretje generacije v kontinuiranih ali podaljšanih infuzijah. Na trgu sta na voljo tudi nova antibiotika, z aktivnostjo proti ESBL in večkratno odpornim *Pseudomonas aeruginosa*, ceftazidim z avibaktamom in ceftolozan s tazobaktamom, pri katerem pričakujemo v letošnjem letu odobritev indikacije za zdravljenje BP (3).

Začetna izbira antibiotika je izkustvena in je odvisna od lokalnih epidemioloških podatkov in dejavnikov tveganja za okužbo z določenimi povzročitelji, vključno z VOB. Dejavniki tveganja za BP, povzročeno z VOB, so višja starost, predhodno protimikrobno zdravljenje, čas hospitalizacije več kot 5 dni, predhodna kolonizacija z VOB, okolje z veliko pojavnostjo VOB, zdravljenje z inhibitorji protonske črpalke, enteralno hranjenje po oro- ali nazogastrični sondi, kronična ledvična odpoved med nadomestnim zdravljenjem s hemodializo, srčno popuščanje in kirurško zdravljenje (15). Zgodnja aspiracija pri bolnikih, ki so jih oživljali zaradi zastoja srca, je povezana s sorazmerno majhno pojavnostjo VOB (16). Pri kritično bolnih z BO izkustveno izberemo čim bolj ustrezna protimikrobna zdravila (širokospektralni antibiotik; včasih tudi protiglavno ali protivirusno zdravilo) in nato čim prej preidemo na usmerjeno zdravljenje (potrebna je hitra mikrobiološka, slikovna itd. diagnostika). V literaturi ni najti RKR, ki bi primerjala učinkovitost široko- in ozkospektralnega izkustvenega zdravljenja pri bolnikih z majhnim tveganjem za VOB. Zadnje smernice za zdravljenje BP dopuščajo možnost uporabe ozkospektralnih antibiotikov pri bolnikih z majhnim tveganjem za VOB in brez spremljajočega šoka, seveda pod pogojem, da lokalna epidemiološka situacija to dopušča. V luči naraščanja pojavnosti VOB povsod po svetu nekaj zadnjih raziskav kaže na porast VOB pri zgodnji BP z incidenco 25 % (10 % do 51 %), kar postopoma spreminja prepričanje, da je pri bolnikih z zgodnjo BP običajno boljši izid in da so večkrat povzročitelji dobro občutljivi mikroorganizmi. V prihodnosti se bomo lahko z uporabo novih, hitrih diagnostičnih preiskav morda lažje odločili za izkustveno ožjespektralno antibiotično zdravljenje in s tem ustavili tendenco naraščanja VOB (2). Do takrat pa je pri bolnikih z zgodnjo BP, ki so v šokovnem stanju, s prisotnimi dejavniki tveganja za VOB in v neugodnih lokalnih epidemioloških okoliščinah priporočena izkustvena uporaba širokospektralnih antibiotikov s kritjem *P. aeruginosa*, bakterij, ki izločajo ESBL, *Acinetobacter* spp. in ev. MRSA (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) ob visoki prevalenci v EIZ (17, 18). V okolju, kjer je profil odpornosti proti po Gramu negativnim bakterijam ugoden in ne gre za spremljajoči šok, je priporočena monoterapija, sicer pa je smiselno razmisliti

o kombiniranem izkustvenem antibiotičnem zdravljenju. V raziskavah, v katerih so primerjali izkustveno monoterapijo s kombinirano pri bolnikih z VAP, niso ugotovili razlik v smrtnosti ali neuspehu zdravljenja (19). Ob veliki prevalenci VO *Acinetobacter* spp. v EIZ je treba razmisliti o dodatku kolistina v izkustvenem zdravljenju (20).

Kliničnih raziskav o usmerjenem kombiniranem zdravljenju BP je malo. Vemo, da uporaba kombinacije antibiotikov ne preprečuje pojava odpornosti med zdravljenjem in da je povezana z večjo nefrotoksičnostjo (21, 22). Sestop iz kombinirane v monoterapijo je varen po pridobitvi izvidov mikrobioloških preiskav, kar je navadno po 3 do 5 dneh. Usmerjeno kombinirano zdravljenje priporočajo pri bolnikih z zelo odpornimi povzročitelji, ko je izolat občutljiv le za eno ali dve skupini antibiotikov (angl. *extensively drug-resistant* – XDR) in ko so mikrobi odporni proti vsem antibiotikom (angl. *pan drug-resistant* – PDR) in so možnosti protimikrobnega zdravljenja izčrpane (20, 23). Retrospektivni podatki kažejo, da kombinirano zdravljenje (predvsem kombinacija širokospektralnega  $\beta$ -laktamskega antibiotika in aminoglikozida) lahko izboljša preživetje teh bolnikov, kar odtehta neželene učinke (24).

BP ob dobrem kliničnem odzivu praviloma zdravimo 7 do 8 dni. Pomembno dejstvo, ki vpliva na dolžino zdravljenja BP, je, da so bili iz večine raziskav, kjer so primerjali različne dolžine zdravljenja, izključeni bolniki s prirojeno ali pridobljeno imunsko motnjo, bolniki s cistično fibrozo, bolniki z empiemom, kavitacijami ali nekrotizirajočo pljučnico, zato je v teh primerih verjetno primerno daljše zdravljenje. Daljše zdravljenje je potrebno tudi v primeru spremljajoče bakteriemije ali sočasnega infekcijskega endokarditisa. Odločitve so individualne (2). Slovenska priporočila za zdravljenje BP so prikazana v Tabeli 2.

**Tabela 2. Slovenska priporočila za zdravljenje BP.**

Oblika BP	Povzročitelji	Izbira	Parenteralni antibiotik	Odmerjanje
Blaga do zmerno huda BP brez dejavnikov tveganja za posamezne povzročitelje	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , enterobakterije	I	amoksisicilin/klavulanska kislina ali	1,2 g/8 h
			ampicilin/sulbaktam	3 g/6 h
		A	cefuroksim ali	1,5 g/8 h
			cefotaksim ali	2 g/8 h
			ceftriakson ali	2 g/12 h ali 24 h
			ciprofloksacin (slabo deluje na <i>S. pneumoniae</i> ) ali	400 mg/12 h
			moksifloksacin ali	400 mg/24 h
			levofloksacin ali	500 mg/12 h
ertapenem	1 g/24 h			

Oblika BP	Povzročitelji	Izbira	Parenteralni antibiotik	Odmerjanje
Blaga do zmerno huda BP z dejavniki tveganja za posamezne povzročitelje	Anaerobi	I	amoksisicilin/klavulanska kislina	1,2 g/8 h
		A	cefotaksim ali	2 g/8 h
			ceftriakson	2 g/12 h ali 24 h
			+ klindamicin ali metronidazol	600 mg/6–8 h 500 mg/8 h
	MRSA	/	dodatek vankomicina ali	1 g/12 h (nivo 12–15 mmol/L)
			dodatek linezolida	600 mg/12 h
	<i>Legionella pneumophila</i>	/	dodatek azitromicina ali	500 mg/24 h
			dodatek levofloksacina ali	500 mg/24 h
			dodatek moksifloksacina	400 mg/24 h
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	/		Glej huda pljučnica!
<sup>1</sup> Huda BP brez nevarnostnih dejavnikov za VOB in/ali posamezne povzročitelje: glej blaga do zmerno huda BP brez dejavnikov za posamezne povzročitelje.				
Huda BP z nevarnostnimi dejavniki za VOB in/ali posamezne povzročitelje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterobakterije</li> <li>• ESBL</li> <li>• MRSA</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• <i>Acinetobacter</i> spp.</li> </ul>	I	imipenem ali	500 mg/6 h ali 1 g/8 h
			meropenem ali	1 g/8 h
			piperacilin/tazobaktam ali	4,5 g/6–8 h
			cefepim ali	2 g/12 ali 8 h
			ceftazidim	2 g/8 h
			± gentamicin ali amikacin ali	7 mg/kg/24 h 20 mg/kg/24 h
			ciprofloksacin	400 mg/8 h
			± vankomicin ali linezolid	1 g/12 h 600 mg/12 h

<sup>1</sup> Huda BP: obravnava na oddelku intenzivnega zdravljenja, dihalna stiska (umetno predihavanje,  $FiO_2 > 0,35$  za sat.  $O_2 < 90\%$ ), hitro RTG poslabšanje, huda sepsa z odpovedjo organov (1, 25). MRSA (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), ESBL (angl. *extended-spectrum  $\beta$ -lactamase*).

Učinkovitost zdravljenja spremljamo rutinsko s klinično oceno stanja bolnika. Pomagamo si s spremljanjem telesne temperature, pogostnostjo aspiracij in obilnosti ter videza izločka dihal. Kontroliramo rentgenogram prsnih organov, krvno sliko, spremljamo spremembo potrebe po dodatku kisika, obenem pa si lahko pomagamo tudi z ocenjevalnimi lestvicami, kot so SOFA (angl. *Sequential Organ Failure Assessment*), CPIS, SAPS II (angl. *Simplified Acute Physiological Score II*) in APACHE II (angl. *acute physiology and chronic health evaluation II*). Nekatere raziskave nakazujejo, da z meritvami vrednosti SOFA, ocene SAPS II in APACHE II lahko napovemo prognozo. Naraščanje vrednosti SOFA in pomanjkanje izboljšanja razmerja  $PaO_2/FiO_2$  v dneh po nastopu VAP sta povezani s slabšim preživetjem bolnika (26). Klinična merila za BP so sicer zelo občutljiva, vendar je njihova specifičnost majhna. Klinične slike zapletov pri kritično bolnih, kot so npr. atelektaze, pljučni edem, pljučna embolija in podobno, pogosto ne moremo ločiti od

klinične slike BP. Ideja o idealnem biološkem označevalcu, ki bi omogočil hitro in zanesljivo oceno, ali gre za BP, in bi bil natančen vodnik učinkovitosti in dolžine zdravljenja, je rdeča nit številnih raziskav. Tak biološki označevalec (še) ni znan (27). Določenih je bilo več bioloških označevalcev za BP, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP), prokalcitoninom (PCT), kopeptinom in MR-pro ANP (angl. *midregional pro-Atrial Natriuretic Peptide*), vendar raziskav, ki bi primerjale rezultate zdravljenja bolnikov, vodenih glede na klinično sliko oz. biološki označevalec, ni. Raziskava, ki je ugotavljala neposredno povezavo med nižanjem vrednosti SOFA in boljšim preživetjem, je ugotavljala tudi neposredno povezavo med upadom CRP in PCT četrty dan zdravljenja in preživetjem bolnikov z VAP (26). Podobne rezultate glede PCT so opazili tudi v drugih raziskavah, vendar je treba poudariti, da ima PCT omejeno vrednost v primerih ledvičnega odpovedovanja, nadomestnega zdravljenja s hemodializo in po kardiopulmonalnem oživljanju, ko so višje bazalne koncentracije PCT posledica obsežne poškodbe tkiva, ishemije in reperfuzije ali stika krvi s biokompatibilnimi membranami med hemodializo (28). V nekaterih okoljih se za spremljanje učinkovitosti zdravljenja uporabljata še kopeptin in MR-pro ANP. Raziskave, ki so spremljale koncentracije kopeptina pri bolnikih z BP, so ugotavljale nižje koncentracije pri preživelih bolnikih (29). PCT je najpogosteje uporabljan biološki označevalec za oceno trajanja zdravljenja. Po podatkih rutinsko določanje serumske PCT za tri dni skrajša čas zdravljenja z antibiotiki in zmanjša 28-dnevno smrtnost. Izkazalo se je tudi, da spremljanje PCT lahko pomaga pri načrtovanju časovnega okvira antibiotičnega zdravljenja. Njegova uporaba je smiselna skupaj s klinično oceno (2).

## PREPREČEVANJE

Preprečevanje BP, vključno z VAP, v prvi vrsti zajema osnovne higienske in epidemiološke ukrepe za nadzor in preprečevanje BO. Zmanjšanje izpostavljenosti dejavnikom tveganja za VAP je obenem najučinkovitejši način preprečevanja. Priporočljivo je izogibanje endotrahealni intubaciji, če pa to ni mogoče, pa je priporočena minimalna sedacija in dnevno zbujanje bolnikov, pri katerih za to ni kontraindikacij. Priporočena je zgodnja uvedba fizioterapije in čimprejšnja mobilizacija bolnika. Pri bolnikih s tveganjem za VAP je smiselna uporaba t. i. svežnjev ukrepov za preprečevanje VAP. Glede na izsledke raziskav sta med ukrepi prepričljivo učinkovita le menjava dihalnega cevja v primerih, ko je to vidno umazano ali okvarjeno (in ne rutinsko), in selektivna dekontaminacija. Ta je priporočljiva le v okoljih z majhno stopnjo odpornosti proti protimikrobnim zdravilom. Za zmerno učinkoviti sta se izkazali uporaba endotrahealnih cevč z možnostjo subglotične aspiracije in redna ustna nega s klorheksidinom. V praksi se vedno uporabljamo tudi dvigovanje vzglavja, avtomatsko merjenje tlaka v dihalnem mešičku in podobno, vendar jasnih dokazov o učinkovitosti teh ukrepov nimamo.

Ker pomenijo BP veliko finančno breme, so bile v zadnjem desetletju izpeljane številne raziskave, katerih rezultati so pokazali velik uspeh uporabe »svežnjev ukrepov« pri zmanjševanju pojavnosti VAP, vendar metaanalize tega niso potrdile, kar je v skladu s skoraj nespremenjeno pojavnostjo VAP v tem času (30). Med ukrepe za preprečevanje VAP, ki se niso izkazali za učinkovite ali imajo v nekaterih primerih celo škodljive učinke, prištevamo: rutinsko merjenje želodčnih zastankov hrane, parenteralno prehrano, preprečevanje stresnih ulkusov, predbolezensko (angl. *preemptive*) uporabo sistemskih ali

inhalacijskih antibiotikov, statinov, zaprtih sistemov aspiracij, izboljšanih (konusnih in poliuretanskih) tubusnih mešičkov in kinetičnih postelj ter pronacijo bolnikov. Nekateri od teh ukrepov (npr. zaprti sistem ventilacije, pronacija bolnikov) imajo uveljavljeno mesto na drugih področjih obravnave kritično bolnih (31).

Glede na patogenezo BP, ki nastane praviloma zaradi mikroaspiracij izločkov zgornjih dihal, katerih mikrobiota se pri hospitaliziranih bolnikih spremeni iz prevladujoče po Gramu pozitivne v po Gramu negativno populacijo, je ustna higiena temeljni kamen preprečevanja BP. Ustreznost uporabe antiseptikov (klorheksidin) za dodatno zmanjševanje bakterijskega bremena pa še ni popolnoma dorečena. Rezultati raziskav so si precej nasprotujoči glede preprečevanja VAP, pri čemer nobena raziskava ni potrdila izboljšanega preživetja, skrajšanja časa MP ali časa zdravljenja v EIZ. Retrospektivno gledano je bila uporaba klorheksidina sicer povezana z manjšo pojavnostjo VAP, vendar obenem z večjo smrtnostjo, najverjetneje zaradi sindroma akutne dihalne stiske pri odraslih (angl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) ob aspiracijah klorheksidina (32, 33). Glede na te nasprotujoče si rezultate uporaba klorheksidina ni priporočena v evropskih smernicah (2). Za zmanjšanje pojavnosti infekcijskih zapletov pri bolnikih z MP se lahko uporabi selektivna dekontaminacija ustne votline in prebavnega trakta (*selektivna dekontaminacija ustne votline* – SOD in *selektivna dekontaminacija prebavnega trakta* – SDD). SOD in SDD vključujeta preprečevanje kolonizacije s po Gramu pozitivnimi in po Gramu negativnimi bakterijami in glivami. Izvajata se lokalno (v ustih) ali sočasno tudi v preostalih prebavilih z uporabo antibiotikov, ki se ne absorbirajo iz prebavil. Uporaba SOD je po raziskavah povezana z manjšo pojavnostjo VAP, vpliv na preživetje pa se med raziskavami razlikuje; na čas zdravljenja v EIZ ali na čas trajanja MP nima vpliva. SDD je povezan z boljšim preživetjem. Potrjenega vpliva SOD in SDD na razvoj odpornosti proti antibiotikom ni. Glede na to, da ni jasnih razlik med koristmi, povezanimi s SOD in SDD, evropske smernice priporočajo samo uporabo SOD (2).

Ne glede na to, da obstajajo trdni dokazi o učinkovitosti nekaterih ukrepov pri preprečevanju BP, brez implementacije njihove uporabe v vsakdanjo prakso rezultati ne morejo biti vidni. Dve evropski raziskavi sta pokazali, da 37 % zdravnikov in 22,3 % zdravstvenih tehnikov ni ravnalo v skladu s priporočili za preprečevanje VAP (3).

## SKLEP

BP, vključno z VAP, je najpogostejša življenje ogrožajoča BO v EIZ. Klinična slika je pogosto podobna drugim zapletom na dihalih pri kritično bolnih, zaradi česar je postavitev diagnoze nemalokrat izziv. Odvzem ustreznih vzorcev s kvantitativno analizo je potreben pred uvedbo ali menjavo antibiotičnega zdravljenja. Antibiotično zdravljenje mora biti pravočasno in ustrezno, pri čemer je ključno poznavanje lokalne epidemiološke situacije ter farmakokinetike in farmakodinamike uporabljenih protimikrobnih zdravil. Priporočljiva je uporaba visokih odmerkov  $\beta$ -laktamskih antibiotikov v kontinuiranih ali podaljšanih infuzijah. Širino izkustvenega kritja in morebitno odločitev o kombiniranem antibiotičnem zdravljenju prilagajamo glede na prizadetost bolnika in morebitne dejavnike tveganja za VOB. BP zdravimo predvidoma 7 do 8 dni, vendar je pri določenih skupinah bolnikov potreben podaljšan čas zdravljenja.



Opredelitev »optimalnega« svežnja ukrepov za preprečevanje BP, izobraževanje kadra in nadzor nad implementacijo ukrepov v vsakdanjo prakso so pomembni dejavniki za zmanjševanje pojavnosti BP.

## Literatura

1. Karner P. Bolnišnična pljučnica. V: Tomažič J, Strle F s sod. (Eds) Infekcijske bolezni, Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014–15; 288–290.
2. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50: 1700582.
3. Timsit JF, Esaïed W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Res* 2017; 6: 2061.
4. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433–40.
5. Klavs I, Serdt M, Korošec A, Glavan U, Lejko Zupanc T, Pečavar B. Epidemiološko spremljanje okužb, povezanih z zdravstvom, v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Kje smo? V: Beovič B, Lejko Zupanc T, Tomažič J (Eds) Infektološki simpozij; 2018; Ljubljana, Slovenija: Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2018; 125–31.
6. Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJ. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med* 2011; 39: 2736–42.
7. Wyncoll D, Camporata L. Number needed to treat and cost-effectiveness in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012; 16: 430.
8. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, Hraïeh S, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37: 83–98.
9. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2619–30.
10. 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* 2014; 10: CD006482
11. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, et al. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28: 2737–41.
12. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, et al. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 462–7.
13. Fartoukh M, Maitre B, Honore´ S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 173–9.
14. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136: 1237–48.
15. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 153–60.
16. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1048–54.
17. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1651–64.
18. Micek ST, Reichley RM, Kollef MH. Health care-associated pneumonia (HCAP): empiric antibiotics targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa* predict optimal outcome. *Medicine* 2011; 90: 390–95.
19. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36: 737–44.
20. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–81.
21. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, et al. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 49–158.
22. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003344.
23. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943–50.

- 
24. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35: 1888–95.
  25. Čižman M, Beovič B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
  26. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10: R125.
  27. Salluh JIF, Souza-Dantas VC, Póvoa P. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 391–7.
  28. Amour J, Birenbaum A, Langeron O, et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med* 2008; 36: 1147–54.
  29. Seligman R, Seligman BGS, Teixeira PJ. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator-associated pneumonia. *J Bras Pneumol* 2011; 37: 495–503.
  30. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. *Pneumonia* prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 64–75.
  31. MakrisD, Luna C, Nseir S. Ten ineffective interventions to prevent ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2018; 44: 83–6.
  32. Klompas M, Speck K, Howell MD, et al. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 751–61.
  33. Klompas M, Li L, Kleinman K, et al. Associations between ventilator bundle components and outcomes. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1277–83.

---

# ETIOLOGIJA BOLNIŠNIČNE PLJUČNICE – VERJETNI IN MANJ VERJETNI POVZROČITELJI

## ETIOLOGY OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA – PROBABLE AND LESS LIKELY AGENTS

Izr. prof. Matjaž Jereb, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, Ljubljana  
in  
Katedra za infektologijo in epidemiologijo  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani  
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana  
matjaz.jereb@kclj.si

**Ključne besede: bolnišnična pljučnica, etiologija, redki povzročitelji**

**Key words: nosocomial pneumonia, etiology, rare agents**

### IZVLEČEK

Bolnišnična pljučnica je pogost vzrok obolevnosti in smrtnosti ter pomembno zvišuje stroške zdravljenja. Mehansko predihavanje je eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja. Najpogostejši povzročitelji so po Gramu negativne bakterije. Šest najpogostejših povzročiteljev (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. in *Staphylococcus aureus*) povzroči 80 % vseh v bolnišnici pridobljenih pljučnic. Virusne in glivne okužbe so redke. Vse večji problem so proti antibiotikom odporne bakterije, ki so velik izziv pri izbiri zdravljenja.

### Abstract

*Hospital-acquired pneumonia is associated with significant morbidity and mortality and increases treatment costs. Mechanical ventilation is one of the most important risk factor. The main pathogens are Gram-negative bacteria and six most prevalent pathogens (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* species, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* species, *Enterobacter* species and *Staphylococcus aureus*) consistently cause 80% of all hospital-acquired pneumonia episodes. Viral and fungal pathogens are rare causes. The increasing number of multidrug-resistant bacteria are a major problem for clinicians when deciding the antimicrobial treatment.*

### UVOD

Bolnišnična pljučnica (BP) je pljučnica, ki se pojavi 48 ur po sprejemu v bolnišnico, in ena od najpogostejših v bolnišnici pridobljenih okužb. Ocenjujejo, da se BP pojavi v 5 do več kot 20 primerih na 1000 sprejemov (1). Najbolj so ogroženi bolniki z oslabiljeno imunostjo, starostniki in bolniki s poškodbami, predvsem glave. Okužba dihal je pogost zaplet na oddelkih za intenzivno zdravljenje (EIT) in pomembno povečuje smrtnost. Najpogostejša je pri bolnikih, ki jih mehansko predihavamo (MP), kjer se pojavi do 20-

krat pogosteje. Z vsakim dnem MP se verjetnost okužbe spodnjih dihal poveča za enega do tri odstotke. BP je pogostejša v prvih dneh MP; približno polovica primerov se pojavi v prvih petih dneh. Ocenjujejo, da je pojavnost BP na EIT med 2,7 in 3,6 primera na 1000 dni MP (2). Višjo smrtnost opisujejo pri bolnikih s pljučnico, povzročeno z bakterijami, kot so: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. in *Stenotrophomonas maltophilia*. Ocenjujejo, da zaradi BP, ne glede na povzročitelja, smrtnost naraste za 30 do 50 %. Poleg povzročanja višje smrtnosti BP podaljšuje čas in pomembno zvišuje stroške zdravljenja (3).

Redki povzročitelji BP so koagulazno negativni stafilokoki, ustni streptokoki, enterokoki, bakterije, ki povzročajo atipično pljučnico, glive in virusi. V zimskih mesecih poraste število bolnišničnih okužb dihal z različnimi virusi; virusi influence so lahko vzrok manjših ali večjih izbruhov. Med imunsko oslabeledimi bolniki je pogostejši povzročitelj BP *Legionella pneumophila*, ki je lahko, podobno kot virusi influence, vzrok za lokalne izbruhe (4).

## PATOGENEZA IN ETIOLOGIJA

BP je najpogosteje posledica mikroaspiracije z bakterijami poseljenih žrelnih izločkov. Vzrok okužbe je lahko tudi večja aspiracija želodčne vsebine pri poškodbah, utapljanju, zastrupitvah, zgodnji intubaciji ipd. Govorimo o zgodnji, primarno endogeni pljučnici, ki se pojavi v prvih štirih dneh in jo najpogosteje povzročajo bakterije iz domačega okolja, kot so: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Moraxella catarrhalis*. Zgodnjo BP lahko povzročajo tudi večkratno odporne bakterije (VOB), če so bolniki v zadnjih 90 dneh že dobivali antibiotik, bili nedavno zdravljeni v bolnišnici (5 dni ali več), bili v stiku z bolnikom, okuženim ali poseljenim z VOB, in v primeru bolezni ali zdravljenja, ki pomembno zavira imunski odziv.

BP, ki se pojavi peti dan ali kasneje, uvrščamo med sekundarno endogene. Viri okužbe so bolnikovo neposredno bolnišnično okolje, drugi bolniki, s katerimi prihaja v stik, medicinsko osebje ter medicinski pripomočki, namenjeni njegovi negi ali zdravstveni oskrbi. Pomemben in odločilen del patogeneze je lokalna poselitev zgornjih dihal z bolnišničnimi mikrobi, običajno z retrogradnim zatekanjem z bakterijami poseljene želodčne vsebine. Ta skupaj z žrelnimi izločki zateka v spodnja dihalna, kjer ob okrnjeni mehaniki ali imunski obrambi in ustrezno veliki koncentraciji patogenih bakterij pripelje do BP. Najpogostejši povzročitelji so po Gramu negativne bakterije, pogosto odporne proti številnim antibiotikom (*Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis* idr.), in, med po Gramu pozitivnimi bakterijami, *Staphylococcus aureus*. Pri intubiranih bolnikih je poselitev zgornjih dihal s patogenimi bakterijami pravilo in zaradi tega je razvoj BP močno olajšan. Poškodba sluznice zgornjih dihal ob intubaciji ali aspiracijah in prisotnost umetnih materialov dodatno pospešujeta rast in razmnoževanje bakterij ter s tem poselitev in okužbo dihal. Med povzročitelji v zadnjih letih raste odstotek enterobakterij, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL). Pojavljajo pa se tudi po Gramu negativne bakterije, odporne proti karbapenemom. Najpomembnejši dejavniki za okužbe z VOB so: MP več kot sedem dni, predhodno zdravljenje z antibiotiki širokega spektra in lokalne epidemiološke razmere (3, 5).

Poselitev zgornjih dihal s patogenimi mikrobi je dejavnik tveganja za razvoj BP, vendar osamitev bakterij v izločkih dihal še ne pomeni, da bolnik pljučnico dejansko tudi ima. Tu se postavlja vprašanje smiselnosti jemanja nadzornih kužnin in ob izvajanju ukrepov za preprečevanje prenosa odpornih bakterij tudi vprašanje, ali je vir poselitve bolnikova endogena flora ali bakterije prihajajo iz okolja? Bertrand in sod. so ocenjevali vir poselitve žrela s *P. aeruginosa* pri bolnikih, zdravljenih na EIT. Odvzete so bile nadzorne (rektum, nos, traheja) in klinične kužnine (z mesta okužbe) pri 473 bolnikih, poseljenih s *P. aeruginosa*. Pri večini bolnikov (75 %) je do prenosa bakterij prišlo v bolnišničnem okolju in s trajanjem zdravljenja na EIT je rasla verjetnost nastanka BP. Po sedmih dneh je bila okužba s *P. aeruginosa* dokazana pri 23,4 % in po 14 dneh pri 57,8 % bolnikov (6). To pomeni, da lahko z nadzornimi kužninami do določene mere predvidimo etiologijo aktualne pljučnice in usmerjamo izkustveno izbiro protimikrobnega zdravljenja. Podobno je tudi Hayon s sod. ocenjeval vrednost nadzornih kužnin za oceno etiologije BP pri bolnikih na MP. Dokazali so, da BP v 50 do 60 % povzročajo iste bakterije, ki so jih v izločkih dihal osamili v 72 urah pred pojavom pljučnice (7). V klinični praksi nadzorne kužnine na EIT jemljemo enkrat do dvakrat tedensko. Z raziskavami so ugotovili, da koncentracija bakterij, ki poseljujejo zgornja dihalna, raste s časom do dneva pojava BP. Ewig s sod. je dokazal, da lahko z nadzornimi kužninami izločkov dihal, odvzetih en do tri dni pred pojavom BP, v 88 % pravilno ocenimo etiologijo pljučnice (8). To pomeni, da bi bilo verjetno smiselno jemati nadzorne kužnine pogosteje, predvsem, če gre za bolj ogrožene bolnike, ki jih zdravimo na EIT in so na MP. Posamezni avtorji ocenjujejo, da je vrednost nadzornih kužnin za oceno etiologije BP pri bolnikih na MP odvisna od vrste povzročitelja. Chan s sod. dokazuje, da ima osamitev bakterije *S. aureus*, ki je odporna proti meticilinu (MRSA), v nadzornih kužninah, odvzetih enkrat tedensko, visoko specifično in visoko negativno napovedno vrednost. To v praksi pomeni, da odsotnost MRSA v nadzornih kužninah z veliko verjetnostjo izključuje okužbo dihal z omenjeno bakterijo in vpliva na izkustveno antibiotično terapijo pri bolniku z jasnimi znaki BP. Visoko občutljivost (83 %), specifičnost (96 %), pozitivno napovedno vrednost (87 %) in negativno napovedno vrednost (95 %) imajo nadzorne kužnine tudi v primeru okužbe z večkratno odpornimi *P. aeruginosa* in *Enterobacter* spp. pri bolnikih na MP po opeklinah in inhalacijskih poškodbah dihal (9).

Ob tem na drugi strani ni jasno, v kolikšni meri je mikrobiološka diagnostika pomembna za oceno uspeha protimikrobnega zdravljenja in ukinitve antibiotika. Dejstvo je, da spodnjih dihal z antibiotikom, predvsem pri življenjsko ogroženih bolnikih, pogosto ne moremo sterilizirati in so za oceno prekinitve zdravljenja pomembnejši klinična slika, laboratorijski izvidi in do neke mere tudi radiološka diagnostika. Izkoreninjenje bakterij v dihalih z antibiotičnim zdravljenjem je učinkovitejše v primeru zgodnje pljučnice, povzročene s *H. influenzae* ali *S. pneumoniae*. Pri drugih po Gramu negativnih povzročiteljih BP, predvsem pa v primeru *P. aeruginosa*, bakterije v izločkih dihal vztrajajo, zato njihova osamitev ob dobrem kliničnem odzivu ni razlog za nadaljevanje protimikrobnega zdravljenja (10). Nepotrebno antibiotično zdravljenje je ne nazadnje pomemben dejavnik tveganja za poselitev z drugimi proti antibiotikom odpornimi bakterijami.

BP je lahko tudi posledica vdihavanja onesnaženega aerosola, neposrednega vnosa bakterij v spodnja dihalna z onesnaženimi instrumenti in medicinskimi pripomočki, pose-

ljenimi z bakterijami, ali redkeje posledica razsoja bakterij po krvi iz nekega drugega vnetnega žarišča.

## VERJETNI POVZROČITELJI BOLNIŠNIČNE PLJUČNICE

BP v prvih štirih dneh pogosteje povzročajo bakterije domačega okolja, ki so dobro občutljive za antibiotike ožjega spektra; smrtnost teh bolnikov je nižja. Pa vendarle se tudi v zgodnjem poteku zdravljenja v bolnišnici vse pogosteje pojavljajo okužbe z VOB. Odstotek okužb spodnjih dihal z VOB se v tem zgodnjem obdobju pojavlja v 10 do 51 %. Dejavniki tveganja za okužbe z VOB v zgodnjem obdobju so poleg predhodnega antibiotičnega zdravljenja, predhodnega zdravljenja v bolnišnici in epidemioloških okoliščin še starost, alkoholizem, srčno popuščanje, sladkorna bolezen, končna ledvična odpoved in zdravljenje z glukokortikoidi. Pravilna ocena etiologije BP je pomembna predvsem zaradi izbire pravilnega izkustvenega antibiotičnega zdravljenja. Podatki iz literature kažejo, da smrtnost BP ob neustreznem antibiotiku naraste na več kot 90 % (11). Ocenjujejo, da so v 55 do 85 % povzročitelji BP aerobne po Gramu negativne bakterije iz družine enterobakterij, *Acinetobacter species* in *P. aeruginosa*. Med po Gramu pozitivnimi bakterijami je *S. aureus* povzročitelj BP v 13 do 40 %, in to najpogosteje na oddelkih za opekline, pri bolnikih z okužbami ran in pri bolnikih po nevrokirurškem posegu ali poškodbi. *S. pneumoniae*, ki je najpogostejši povzročitelj pljučnice domačega okolja, povzroča BP v manj kot desetih odstotkih. Najvišja pojavnost BP je značilna za EIT, kjer zdravijo bolnike z opekljami (12,3 primera na 1000 dni MP), poškodbami (10,2 primera na 1000 dni MP) in po nevrokirurških posegih (7,0 primerov na 1000 dni MP) (12).

Etiologija BP na EIT je podobna ne glede na to, ali so bolniki na MP ali ne, čeprav je razporeditev povzročiteljev med skupinama različna. Esperatti s sod. je pri bolnikih na MP z bolnišnično okužbo dihal na EIT pogosteje dokazal okužbe z nefermentativnimi po Gramu negativnimi bakterijami (*P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* (24 % vs. 13 %), enterobakterijami (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* (26 % vs. 13 %) in *S. aureus* (23 % vs. 14 %). Pri bolnikih na MP je bila pogosteje dokazana tudi polimikrobna okužba (17 % vs. 10 %) (13).

Koulenti s sod. poroča o etiologiji BP na 27 EIT v Evropi z opaznimi razlikami med posameznimi okolji. V Španiji, Franciji, Belgiji in na Irskem je med povzročitelji najpogosteje dokazan *S. aureus*, v Italiji in na Portugalskem *P. aeruginosa*, v Grčiji in Turčiji *Acinetobacter spp.* in v Nemčiji *E. coli*. Polimikrobna okužba je bila dokazana v 32 % in pri 14,6 % bolnikov je bil povzročitelj osamljen tudi iz hemokultur (najpogosteje MRSA in *A. baumannii*) (14).

Na EIT je BP v 70 do 80 % povezana z MP in v tej skupini bolnikov so okužbe dihal z VOB pogostejše od 25 %, kar je treba upoštevati pri izkustveni izbiri antibiotika. Ustrezna izbira antibiotika odločilno vpliva na prognozo BP, zato je pomembno poznati lokalne epidemiološke razmere in temu primerno načrtovati zdravljenje. Vendar na drugi strani nekritična uporaba širokospektralnih antibiotikov ni dobra rešitev. Ključno vlogo ima tu predvsem hitra mikrobiološka diagnostika z opredelitvijo povzročitelja in določitvijo občutljivosti za antibiotike.

Pri izkustveni izbiri protimikrobnega zdravila se do določene mere lahko opremo na nekatere dejavnike tveganja za okužbo z VOB. Pri bolnikih z BP je to antibiotično zdravljenje v zadnjih 90 dneh, pri bolnikih z BP na MP pa antibiotično zdravljenje v zadnjih 90 dneh, septični šok, ARDS, vsaj 5 dni bolnišničnega zdravljenja pred nastankom pljučnice in akutno ledvično odpovedovanje.

Nekatere dejavnike tveganja lahko povežemo tudi z določenimi povzročitelji. Bolnišnično okužbo dihal s *P. aeruginosa* povezujemo s predhodnim antibiotičnim zdravljenjem, MP, ki traja dlje kot sedem dni, in z lokalnimi epidemiološkimi razmerami (15). Okužbe z MRSA so pogostejše pri nosilcih te bakterije v nosu, osebah s predhodnim antibiotičnim zdravljenjem, zdravljenjem na EIT, poškodbo glave in predhodno virusno okužbo (16). BP z *Acinetobacter* spp. povezujemo s podaljšanim bolnišničnim zdravljenjem, podaljšanim MP, prebolelo sepso, ponovno intubacijo in predhodnim antibiotičnim zdravljenjem (17).

Odpornost bakterij proti antibiotikom postaja vse večji globalni zdravstveni problem. Neustrezno izkustveno antibiotično zdravljenje BP spremlja pomembno slabša prognoza, zato je poznavanje in prilagajanje zdravljenja lokalnim epidemiološkim razmeram ključno. Med VOB, ki pogosteje povzročajo bolnišnične okužbe dihal, so enterobakterije ESBL, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. in MRSA.

V Sloveniji imamo danes v bolnišničnem okolju največ težav z odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami, stanje glede odpornosti *S. aureus* proti oksacilinu je nekoliko boljše. Po poročilih evropske mreže EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), v kateri se zbirajo podatki izolatov iz hemokultur iz evropskih mikrobioloških laboratorijev, je bil delež bakterije *K. pneumoniae* z ESBL v Sloveniji leta 2017 23,7 % in *E. coli* 12,5 %. V zadnjih desetih letih je upadel delež *K. pneumoniae* ESBL, porastel pa delež odpornih *E. coli*. Med izolati *P. aeruginosa* smo imeli v Sloveniji leta 2017 10,5 % večkratno odpornih (odporni proti: piperacilinu ± tazobaktamu, ceftazidimu, fluorokinolonom, aminoglikozidom in karbapenemom) in med izolati *Acinetobacter* spp. kar 41,7 % večkratno odpornih (odporni proti: fluorokinolonom, aminoglikozidom in karbapenemom). Delež MRSA iz hemokultur v Sloveniji je bil leta 2017 9,0 %. Po podatkih Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani je bilo stanje glede odpornosti bakterij proti antibiotikom v lokalnem okolju Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (UKCL) za spoznanje boljše. V letu 2017 je bil delež bakterij *K. pneumoniae* z ESBL 14,3 % in *E. coli* z ESBL 8,5 %. Med izolati *P. aeruginosa* smo imeli leta 2017 v UKCL 16,4 % odpornih proti fluorokinolonom, 9,2 % odpornih proti piperacilinu ± tazobaktamu, 8,2 % odpornih proti ceftazidimu in 9 % odpornih proti imipenemu. Med izolati *Acinetobacter* spp. je bilo 46,1 % odpornih proti fluorokinolonom in 32,5 % odpornih proti imipenemu. Delež MRSA v UKCL je bil leta 2017 7,7 %.

## MANJ VERJETNI POVZROČITELJI BOLNIŠNIČNE PLJUČNICE

### Glive

Bolnišnične okužbe dihal z glivo *Candida* spp. so redke; pogosteje sta okužba in prizadetost pljuč odraz sistemske glivne okužbe oziroma posledica kandidemije. Bolnike na EIT pogosto, vendar napačno, zdravimo s protiglivnimi zdravili samo na podlagi osamitve

kandid iz aspirata traheje ali bronhoalveolarnega izpirka (BAL), ki pa nimata nobene diagnostične vrednosti za postavitev diagnoze invazivne pljučne kandidoze (IPK) in sta večinoma odraz kolonizacije. *Candida spp.* je v izločkih spodnjih dihal pri bolnikih na MP z ohranjeno imunostjo na EIT dokazana v 40 do 50 %, glivna pljučnica pa je po podatkih iz literature potrjena v manj kot 10 % (18). Na žalost je zanesljivo diagnozo, ki temelji na dokazu kvasovk v bioptičnem vzorcu pljučnega tkiva, težko postaviti (histološki ali mikrobiološki dokaz). Invazivna diagnostika pri življenjsko ogroženih bolnikih na EIT pogosto ni mogoča in velikokrat šele obdukcija omogoči dokončno etiološko opredelitev bolezni. Ob tem se postavlja vprašanje, ali je pljučna kandidoza resnično tako redka ali samo ni prepoznana. Masur s sod. poroča o tridesetih bolnikih (3 %) s histološko, po smrti dokazano glivno pljučnico med 995 umrlimi, ki so jih zaporedoma obducirali. Med njimi so prevladovali bolniki z nevtropenijo ob krvnem raku. Samo iz 18 od 30 odvzetih vzorcev je v kulturi porasla *Candida spp.*, pri desetih je bila za časa življenja pozitivna tudi hemokultura (19). V podobni raziskavi Harona in sod. je bila pljučna kandidoza histološko dokazana pri 351 od 7725 umrlih bolnikov (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 alveolarne infiltrate in enako število bolnikov tudi krvavitve (20). V raziskavi Chena in sod. je bila pljučna kandidoza dokazana pri 20 od 140 bolnikov; 8 od 20 je imelo kandidemijo. Smrtnost v skupini z IPK je bila 70 % (21). Zanimiva je raziskava Meerssemana in sod., ki dokazuje, da primarna glivna pljučnica, povzročena s kandido, ne obstaja. V retrospektivno raziskavo je vključil 301 od 1587 bolnikov, ki so umrli na EIT. 232 (77 %) bolnikov je bilo obduciranih, pri 135 (58 %) od teh pa so 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) osamljeno bakterijo *Candida spp.*, vendar pri nobenem od njih 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 (22). *Candida spp.* je del normalne mikrobiote prebavil ter lahko poseljuje kožo in sluznice. Pogosto je prisotna tudi v izmečkih zdravih oseb. Kandidate so prisotne v izločkih dihal pri do več kot polovici oseb v bolnišnicah, ki jih zdravimo s protimikrobnimi zdravili. Pogosto se postavlja vprašanje, ali lahko pri bolnikih na EIT, ki so na MP in izpolnjujejo kriterije BP, vsako osamitev *Candida spp.* v izločkih dihal (npr. v aspiratu traheje, BAL) ovrednotimo kot kolonizacijo in bolnikom ne predpišemo antimikotika. Wood s sod. je v retrospektivni raziskavi, v katero je vključil bolnike z EIT na MP in z izpolnjenimi kriteriji BP, dokazal, da je v skupini bolnikov brez imunske pomanjkljivosti to zelo verjetno varen pristop. V 1077 vzorcih, odvzetih z BAL, je bila *Candida spp.* v ustreznem titru ( $> 10^5$  kolonij/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 (23).



## Virusi

Respiratorni virusi so pogosti povzročitelji doma pridobljene pljučnice, njihova vloga pri nastanku BP pa ni popolnoma jasna. V bolnišničnem okolju so neposreden vir virusne okužbe dihal obiskovalci, bolniki ali osebje, posreden vir pa različni onesnaženi zdravstveni pripomočki, ki jih uporabljamo pri bolnikovi oskrbi. Pojavnost bolnišničnih virusnih okužb je odvisna od aktivnosti virusov v domačem okolju. Med povzročitelji najpogosteje dokažemo okužbe z virusi influence, rinovirusi, virusi parainfluence, bokavirusi, respiratornim sincicijskim virusom, humanim metapneumovirusom, koronavirusi in adenovirusi. Shorr s sod. je virusno BP dokazal pri 39 (22,4 %) od 174 bolnikov, ki so jih vključili v raziskavo (24). Najpogosteje je bila dokazana okužba z rinovirusi, virusi influence in virusi parainfluence. Prognoza med bolniki z virusno in bolniki z bakterijsko bolnišnično okužbo dihal je bila podobna, je bila pa virusna okužba pogosteje dokazana pri bolnikih z ishemično boleznijo srca in posameznikih, ki so bili v bolnišnici zdravljeni dlje kot deset dni. O podobnih rezultatih poroča Loubet s sod., ki je virusno BP dokazal pri 17 % bolnikov, zdravljenih na EIT; v 13 % je bila ob virusni sočasno dokazana tudi bakterijska okužba (25). Hong s sod. je med virusnimi povzročitelji BP na EIT pri bolnikih na MP najpogosteje dokazal okužbo z rinovirusi in virusi parainfluence. Virusno bolnišnično okužbo dihal so dokazali pri 12 % vključenih bolnikov; 8 % jih je sočasno imelo tudi bakterijske okužbe, med katerimi je prevladovala okužba s *S. aureus*. Samo bakterijska etiologija BP je bila dokazana v 60 %. Bolniki z ohranjeno imunostjo in virusno BP so bili v povprečju starejši in so pogosteje imeli sočasne kronične bolezni pljuč ter ledvic (26). Glavna težava pri oceni pojavnosti virusne BP je v sami diagnostiki, ki temelji na dokazu virusnega genoma v izločkih dihal, kar vedno ne pomeni aktivne okužbe in je lahko zgolj odraz kolonizacije ali nedavne okužbe v domačem okolju.

Pri življenjsko ogroženih bolnikih, zdravljenih na EIT, je vir virusne okužbe dihal tudi endogena reaktivacija virusa herpesa simpleksa tipa 1 (HSV-1) ali virusa citomegalije (CMV). Bruyneseels s sod. je pri 22 % bolnikov na EIT v izločkih zgornjih dihal dokazal reaktivacijo HSV-1 (27), Luyt s sod. je reaktivacijo virusa v zgornjih dihalih dokazal pri 54 % bolnikov z ohranjeno imunostjo, ki so bili vsaj pet dni na MP (28). Po podatkih iz literature je HSV-1 v distalnih delih dihal življenjsko ogroženih bolnikov prisoten v 5 do 64 %. Ob tem ni jasno, v kolikšni meri prisotnost virusa v spodnjih dihalih pomeni le kolonizacijo ali kontaminacijo vzorca in kako pogosto je HSV-1 resnično povzročitelj BP. Zanesljivo bi lahko okužbo pljuč dokazali z biopsijo pljučnega tkiva, kar pa pri bolnikih, zdravljenih na EIT, zaradi številnih kotraindikacij praviloma ni izvedljivo. Druga možnost je določanje virusnega bremena v BAL. Luyt s sod. poroča, da ima koncentracija HSV-1 več kot  $8 \times 10^4$  kopij/ $10^6$  celic 81 % občutljivost in 83 % specifičnost za diagnozo pljučnice HSV. Tudi glede ustreznosti in učinkovitosti zdravljenja bolnikov z dokazano reaktivacijo HSV-1 ni enotnih ugotovitev. V edini randomizirani, s placebom kontrolirani raziskavi, v katero so bili vključeni bolniki z ARDS in reaktivacijo HSV-1, zdravljeni z aciklovirom oziroma placebom, poročajo, da med skupinama ni bilo razlik v dolžini trajanja MP in preživetju (29).

Okužba dihal s CMV je pri bolnikih z ohranjeno imunostjo, ki jih zdravimo na EIT, možen, vendar redek zaplet. Okužba je odraz reaktivacije virusa, ki ga pri življenjsko ogroženih bolnikih v spodnjih dihalih dokažemo v 4 do 30 %. Pojavnost virusa v dihalih raste

s trajanjem zdravljenja na EIT, do okužbe pride v povprečju po treh tednih MP. Podobno kot pri HSV-1 tudi tu ni jasno, kako pogosto dokaz virusa v BAL dejansko odraža aktualno okužbo dihal. Eden od kriterijev okužbe je prisotnost za CMV specifičnih znotrajci-toplazemskih vključkov v bioptičnem vzorcu pljuč. Sočasno lahko določamo CMV-DNA-emijo (viremijo), ki ob kliničnih simptomih in znakih okužbe pljuč kaže na okužbo dihal s CMV, je pa zanesljivo ne potrjuje. Velja tudi obratno, da odsotnost CMV v krvi ne izključuje okužbe pljuč s CMV. Pnevmonitis CMV zanesljivo dokažemo le s potrditvijo virusa v bioptičnem vzorcu pljuč, česar pa rutinsko ne izvajamo. Luyt s sod. ugotavlja, da večja koncentracija CMV v krvi ( $> 1000$  IE/ml) in/ali prisotnost virusa v BAL pri bolnikih na MP s kriteriji BP napoveduje daljše zdravljenje na EIT in večjo smrtnost. Ni pa jasno, ali je slabši izid posledica okužbe CMV ali je reaktivacija CMV posledica resnosti temeljne bolezni (28).

## SKLEP

BP ostaja velik epidemiološki, diagnostični, terapevtski in ekonomski problem, ki pomembno vpliva na prognozo. Predvsem je to pogost zaplet pri bolnikih na MP na EIT. Najpogostejši povzročitelji so po Gramu negativne bakterije, pogosto odporne proti številnim antibiotikom. Virusi in glive so možen, vendar redek vzrok. Z ustreznimi diagnostičnimi postopki in pravilnim, epidemiološkim razmeram prilagojenim izkusvenim zdravljenjem pomembno vplivamo na potek in izid BP. Nekritična raba protimikrobnih zdravil vpliva na razvoj in širjenje VOB. Zavedati se moramo, da je osamitev bakterij ali gliv v izločkih dihal pogosto le odraz kolonizacije, zato naj bo vsako zdravljenje klinično utemeljeno.

## Literatura

1. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 (S2): 915–36.
2. Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical Care* 2014; 18 (2): 208.
3. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50 (3): 1700582.
4. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50 (6): 742–63.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (5): e61–e111.
6. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C, et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2001; 27 (8): 1263–8.
7. Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassir N, Dombret MC, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (1): 41–6.
8. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, Hernández C, González J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, riskfactors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (1): 188–98.
9. Brusselaers N, Logie D, Vogelaers D, Monstrey S, Blot S. Burns, inhalation injury and ventilator-associated pneumonia: value of routine surveillance cultures. *Burns* 2012; 38 (3): 364–70.
10. Luna CM, Bledel I, Raimondi A. The role of surveillance cultures in guiding ventilator-associated pneumonia therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27 (2): 184–93.
11. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 60 (1): 64–75.
12. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (S1): 81–7.

13. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (12): 1533–9.
14. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: Perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36 (11): 1999–2006.
15. Rello J, Allegri C, Rodriguez A, Vidaur L, Sirgo G, Gomez F, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia by *Pseudomonas aeruginosa* in presence of recent antibiotic exposure. *Anesthesiology* 2006; 105 (4): 709–14.
16. Lam AP, Wunderink RG. Methicillin-Resistant *S. aureus* Ventilator-Associated Pneumonia: Strategies to Prevent and Treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27 (1): 92–103.
17. Luna CM, Aruj PK. Nosocomial Acinetobacter pneumonia. *Respirology* 2007; 12 (6): 787–91.
18. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzales J, Ramirez J, et al. Significance of the Isolation of *Candida* Species from Respiratory Samples in Critically Ill, Non-neutropenic Patients. *Am J Resp Crit Med* 1997; 156 (2): 583–90.
19. Masur H, Rosen PP, Armstrong D. Pulmonary disease caused by *Candida* species. *Am J Med* 1977; 63 (6): 914–25.
20. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary *Candida* pneumonia: experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72 (3): 137–42.
21. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Pulmonary fungal infection: emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors. *Chest* 2001; 120 (1): 177–84.
22. 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 (9): 1526–31.
23. Wood GC, Mueller EW, Croce MA, Boucher BA, Fabian TC. *Candida* sp. Isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med* 2006; 32 (4): 599–603.
24. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. *Respir Med* 2017; 122 (1): 76–80.
25. Loubet L, Voirit G, Houhou-Fidouh N, Neuville M, Bouadma L, Lescure FX, et al. Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: A single-center retrospective study. *J Clin Virol* 2017; 91 (6): 52–7.
26. Hong HL, Hong SB, Ko GB, Huh JW, Sung H, Do KH, et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One* 2014; 9 (4): e95865.
27. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, Goossens H, Pattyn SR, Elseviers MM, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003; 362 (9395): 1536–41.
28. Luyt CE, Brechot N, Chastre J. What role do viruses play in nosocomial pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27 (2): 194–9.
29. Tuxen DV, Wilson JW, Cade JF. Prevention of lower respiratory herpes simplex virus infection with acyclovir in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136 (2): 402–5.

---

# HUDE OKUŽBE DIHAL PRI BOLNIKIHI PO PRESADITVI ČVRSTIH ORGANOV

## SEVERE RESPIRATORY INFECTIONS IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS

Asist. Milica Lukić, dr.med

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana  
milica.lukic@kclj.si

**Ključne besede: prejemnik čvrstega organa, pljučnica, akutna dihalna odpoved, oportunistične okužbe, mehanska ventilacija**

**Key words: solid organ transplant recipient, pneumonia, acute respiratory failure, oportunist infections, mechanical ventilation**

### IZVLEČEK

Okužbe dihal so med najpogostejšimi in najresnejšimi zapleti po presaditvi čvrstih organov. Zaradi imunske oslabeledosti so povzročitelji okužb lahko številne bakterije, virusi in glive. Diagnostika je stopenjska, za pridobitev ustreznih kužnin je pogosto potrebna bronhoskopija. Izbor izkustvenega protimikrobnega zdravljenja temelji na individualni oceni bolnika, vrsti presajenega organa, stopnji in trajanju imunosupresije ter epidemioloških okoliščinah.

### Abstract

*Severe respiratory infections are one of the commonest and most severe complications in solid organ transplant recipients. Due to immune deficiency, these infections might be caused by broad spectrum of bacteria, viruses and fungi. Diagnostic approach is step-wise and bronchoscopy is usually required to obtain adequate respiratory specimens. Choice of empirical antimicrobial treatment depends on individual patient characteristics, type of transplanted organ, degree and duration of immunosuppression and epidemiologic circumstances.*

### UVOD

Prejemniki čvrstih organov (PČO) so raznovrstna skupina imunsko oslabeledjenih bolnikov, ki z napredkom transplantacijske dejavnosti postaja vedno bolj številčna. Po podatkih Zavoda Republike Slovenije za presaditve organov in tkiv Slovenija transplant je bilo v letu 2017 presajenih 24 src, 46 ledvic mrtvega darovalca, dve ledvici živega darovalca in 23 jeter. Na uspešnost programa presajanja organov v Sloveniji kaže tudi podatek, da je bilo v zadnjem desetletju v UKC Ljubljana opravljenih več kot 1000 presaditev čvrstih organov, v letu 2018 pa je bila prvič uspešno izvedena tudi presaditev pljuč (1).

Pri osebah s presajenim organom so okužbe eden najpogostejših in najresnejših zapletov. V točkovno prevalenčni prospektivni raziskavi, ki je leta 2012 potekala v Španiji in

v Italiji, je bila pojavnost pljučnice pri PČO ocenjena na 10,1 epizode/1000 PČO/leto. Najvišja je bila pri prejemnikih pljuč (13,7/1000 PČO/leto), najnižja pa pri prejemnikih jeter (8,3/1000 PČO/leto). Večina bolnikov (70 %) je zbolela v poznem obdobju po presaditvi, kar je v skladu z rezultati ostalih novejših raziskav in kaže na učinkovitost zgodnje protimikrobne profilakse (2, 3). Pljučnica je bila etiološko opredeljena pri 60,7 % bolnikov. Največkrat je šlo za bakterijske okužbe (87 %), redkeje pa virusne (29 %) in glivne (6,4 %). Med bakterijskimi povzročitelji pljučnic so prevladovale večkrat odporne bakterije. Do poslabšanja delovanja presadka je prišlo pri 18,5 % bolnikov, zaradi pljučnice pa je umrl le en bolnik (1,9 %) (2). Podobnih podatkov za naše okolje žal nimamo. Izjema je retrospektivna raziskava, v kateri so ocenili, da je incidenca pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jirovecii* (PCP), pri bolnikih s presajeno ledvico 2,2 % (4).

Hude okužbe dihal so lahko pri PČO življenjsko nevarne, zato je zgodnje prepoznavanje in zdravljenje izjemno pomembno. Da bolezen poteka huje kot v splošni populaciji, kaže podatek, da večina PČO s pljučnico potrebuje hospitalizacijo, okoli 11 % pa tudi zdravljenje v enoti za intenzivno zdravljenje (EIT) (2). Pojav pljučnice pri PČO pomembno vpliva tudi na preživetje oseb s presajenim organom. V večji retrospektivni raziskavi o značilnostih pljučnice pri PČO so ugotovili, da je bila smrtnost bolnikov, ki so zboleli s pljučnico, za celih 22 % večja kot pri tistih brez pljučnice, med katerimi je v opazovanem obdobju umrlo za 2 % oseb (5). Po podatkih iz literature je smrtnost zaradi pljučnice pri PČO največja pri prejemnikih pljuč in jeter (> 30 %), ki zbolijo v zgodnjem obdobju po presaditvi (6, 7).

Vzročna opredelitev okužb dihal je pri PČO težavna. Zaradi imunske oslabelosti, ki je pri PČO v največji meri posledica okvare celične imunosti, lahko pričakujemo bistveno širši spekter povzročiteljev, med katerimi so tudi povzročitelji oportunističnih okužb. Za okužbe so še posebno dovzetni PČO, pri katerih je prišlo do zavrnitve presajenega organa. V prispevku so predstavljeni najpogostejši povzročitelji ter pristop k diagnostiki, zdravljenju in preprečevanju hudih okužb dihal pri PČO.

## ETIOLOGIJA OKUŽB DIHAL PRI PČO

Okužbe dihal pri PČO lahko povzročajo številne bakterije, virusi in glive, na katere moramo pomisliti pred uvedbo izkustvenega protimikrobnega zdravljenja. V zgodnjem obdobju po presaditvi (prvi mesec) prevladujejo okužbe, ki bodisi izvirajo od darovalca bodisi prejemnika ali pa so povezane z zapleti pri kirurškem posegu oziroma bolnišničnem zdravljenju. V srednjem obdobju po presaditvi (od drugega do šestega meseca) se začnejo pojavljati oportunistične okužbe z znotrajceličnimi bakterijami, mikobakterijami, glivami in nekaterimi virusi. V kasnejšem obdobju po presaditvi (po šestih mesecih) se imunosupresivno zdravljenje običajno zmanjšuje, zato je tudi nevarnost za nastanek okužb manjša. Kljub temu moramo ob ustrezni klinični sliki pomisliti na možnost oportunističnih okužb – med njimi predvsem na PCP. Od ostalih oportunističnih okužb se lahko pojavijo listerioza, nokardioza, invazivne glivne okužbe ter druge okužbe z redkimi povzročitelji. Ves čas pa obstaja tudi nevarnost okužb s povzročitelji iz domačega okolja (8). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih pride do zavrnitve presadka. Ti bolniki potrebujejo dodatno imunosupresivno zdravljenje, kar jih glede na tveganje za okužbe uvršča v zgodnejše obdobje, kot je dejanski čas po presaditvi.

## Okužbe z bakterijami

Bakterijska pljučnica se najpogosteje pojavi v poznem obdobju po presaditvi. Največkrat jo povzročajo bakterije *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* in *Stenotrophomonas maltophilia* (2, 6). Vedno je treba izključiti možnost okužbe z *Legionella spp.* in povzročitelji atipičnih pljučnic (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothilla pneumoniae*). Od oportunističnih bakterijskih okužb je treba pomisliti na nokardiozo, ki prizadene 0,7 do 3,5 % PČO (10). Okužba se običajno pojavi v prvem ali drugem letu po presaditvi, pogosteje pri prejemnikih pljuč in redkeje po presaditvi jeter ali ledvic. Smrtnost zaradi nokardioze pri PČO znaša okoli 20 %. Glede na rezultate nedavno objavljene retrospektivne raziskave je večje tveganje za nastanek nokardioze pri PČO povezano z visokimi terapevtskimi koncentracijami zaviralcev kalcinevrina v zadnjem mesecu pred nastankom bolezni, uporabo takrolimusa, večmesečnim zdravljenjem z visokimi odmerki glukokortikoidov, višjo starostjo in daljšo hospitalizacijo na OIM v obdobju po presaditvi (9, 10). Okužbe z mikobakterijami se lahko pojavijo kadar koli po presaditvi, najpogosteje pri prejemnikih pljuč (11). Pojavnost okužb je odvisna od lokalnih epidemioloških razmer. Tveganje za okužbo z mikobakterijami je pri PČO 20- do kar 74-krat večje kot v splošni populaciji, okoli tretjina obolelih s pljučno tuberkulozo pa zaradi bolezni umre (5, 11). Še posebno pri prejemnikih pljuč je treba pomisliti tudi na možnost okužbe z bakterijami kompleksa *Burkholderia cepacia*. Pri bolnikih s cistično fibrozo, pri katerih so dihala pred presaditvijo pljuč kolonizirana s temi bakterijami, je nevarnost za nastanek pljučnice *B. cepacia* neposredno po presaditvi pljuč večja kot pri bolnikih brez kolonizacije (12). Prejemnike pljuč tudi bolj ogroža okužba z netuberkuloznimi mikobakterijami.

## Okužbe z virusi

Virusne okužbe dihal pri PČO najpogosteje povzročajo respiratorni virusi (RV), ki v splošni populaciji običajno povzročijo prehlad (respiratorni sincicijski virus – RSV, virusi influence, virusi parainfluence, rinovirusi, koronavirusi, adenovirusi, človeški metapnevmovirus, človeški bokavirus). Poglavitna nevarnost okužbe z RV pri PČO je velika verjetnost širjenja bolezni v pljuča. Okužbe z RV lahko vplivajo tudi na delovanje presadka, predvsem pri prejemnikih pljuč naj bi bile povezane s t. i. kronično disfunkcijo alografta (angl. *chronic allograft dysfunction* – CLAD) (13). Največ podatkov o poteku okužb z RV pri PČO je na voljo za okužbe z virusi influence. Najvišjo stopnjo incidence okužb z virusi influence so zabeležili pri prejemnikih pljuč (41,8 primera/1000 osebnih let), najtežji potek okužbe pa so ugotavljali v zgodnjem obdobju po presaditvi (manj kot tri mesece) (13, 14). Sočasne okužbe z bakterijami, drugimi virusi in glivami so razmeroma pogoste ter se pojavljajo pri 7 do 29 % PČO z gripo (15). Težji potek in tudi slabši izid zdravljenja gripe pri PČO lahko pričakujemo pri bolnikih, ki imajo pljučnico in sladkorno bolezen, pri tistih, ki so prejeli antitimocitni globulin, in pri bolnikih, pri katerih je bilo protivirusno zdravljenje uvedeno z zakasnitvijo (14). Tudi drugi RV lahko povzročijo hude pljučnice pri PČO, še posebno nevarna je lahko okužba z RSV.

Od oportunističnih virusnih okužb dihal je možna okužba z virusom citomegalije (CMV). Okužba je najpogostejša v prvih treh mesecih po presaditvi organa, vendar je CMV pnevmonitis pri PČO, z izjemo prejemnikov pljuč, redkokoli zaplet. Za preprečevanje okužbe s CMV lahko uporabimo zaščitno ali pred-bolezensko zdravljenje, odvisno od

ocene tveganja za nastanek CMV bolezni (status CMV prejemnika in darovalca, vrsta presajenega organa, zdravljenje zavrnitvene reakcije z limfocitotoksičnimi protitelesi in/ali visokimi odmerki glukokortikoidov).

### Pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii*

PCP je v zgodnjem obdobju po presaditvi redka zaradi učinkovite protimikrobne profilakse. Čeprav se okužba lahko pojavi kadar koli po presaditvi, se to najpogosteje zgodi v drugem letu, ko večina PČO konča profilaktično zdravljenje. V retrospektivni raziskavi Iriarta in sod. so ugotovili, da je tveganje za PCP največje v drugem letu po presaditvi, in to pri starejših od 65 let, pri bolnikih po nedavni okužbi CMV ter pri bolnikih z limfopenijo (pod  $0,75 \times 10^9/L$ ) (16). PCP pri PČO poteka kot akutna hipoksemična dihalna odpoved (AHDO), s suhim kašljem, dispnejo in vročino. Napovedni kazalniki slabega izida bolezni niso znani, kot možna kazalnika omenjajo visoko koncentracijo laktatne dehidrogenaze (LDH) ob sprejemu ( $> 8,25 \mu\text{kat/L}$ ) in zdravljenje s prenizkimi odmerki trimetoprima/sulfametoksazola (18). V prospektivni multicentrični raziskavi Azoulayja in sod. sta bila vzročno specifična ogroženost za intubacijo in invazivno mehansko predihavanje pomembno večja pri bolnikih, pri katerih je bila PCP vzrok za AHDO (razmerje obetov (RO) 2,11, 95 % interval zaupanja (IZ) 1,42–3,14) (32).

### Invazivne glive okužbe

Invazivna pljučna aspergiloza (IPA) je najpogostejša glivna okužba dihal pri PČO. Pojavnost bolezni je različna glede na okolje. V evropskih raziskavah opisujejo pojavnost od 0,2 do 3,5 %, odvisno od vrste presadka (18). IPA se najpogosteje pojavlja pri prejemnikih pljuč in srca, pri ostalih PČO je zelo redka. V nedavno objavljeni švicarski raziskavi je bila incidenca IPA pri prejemnikih pljuč 8,3 %, srca 7,1 %, srca/pljuč 2,6 %, ledvic 1,3 % in jeter 1,2 % (19). Tveganje za nastanek IPA je odvisno tudi od časa po presaditvi in stopnje imunske oslabelosti. Več možnosti za nastanek zgodnje IPA imajo bolniki z zapletenim pooperacijskim potekom zdravljenja, ledvično odpovedjo ter akutno zavrnitvijo in odpovedjo presajenega organa. Pozno po presaditvi pa so za nastanek IPA ogroženi predvsem bolniki s kronično zavrnitvijo presadka, tisti, ki prejemajo visoke odmerke glukokortikoidov, nevtropenični bolniki, bolniki, pri katerih je po presaditvi prišlo do kronične odpovedi ledvic, ter tisti, ki se zdravijo na OIM (18). Pri prejemnikih pljuč in srca je pomemben dejavnik tudi kolonizacija dihalnih poti z *Aspergillus spp.* Pri prejemnikih pljuč lahko IPA nastane na mestu anastomoze ter povzroči dehiscenco. Izid zdravljenja IPA je pri PČO odvisen od številnih dejavnikov, v splošnem pa je boljši kot pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic (21).

Redkejši povzročitelji invazivnih glivnih okužb dihal pri PČO so zigomicete, *Cryptococcus spp.*, *Fusarium spp.* in endemske glive. Zadnje se pojavljajo v Severni in Južni Ameriki, pa tudi v nekaterih delih Azije in Afrike, zato je pri bolniku, ki je zbolel po potovanju, treba pomisliti tudi na to možnost.

### DIAGNOSTIKA OKUŽB DIHAL PRI PČO

Za uspešen izid zdravljenja okužb pri imunsko oslabelem bolniku je ključna zgodnja prepoznavna povzročitelja. Poznavanje povzročitelja okužbe omogoča izbiro ustreznega usmerjenega protimikrobnega zdravila in posledično prekinitev zdravljenja z izkustve-

no predpisanimi zdravili, ki so namenjena širokemu spektru možnih povzročiteljev. Za PČO, ki prejema številna zdravila, je to izjemno koristno, saj na ta način lahko preprečimo številne zaplete, ki nastanejo bodisi zaradi toksičnosti zdravil bodisi zaradi interakcij med posameznimi učinkovinami.

Za diagnostiko okužb dihal pri PČO uporabljamo slikovne in mikrobiološke preiskave. Od slikovnih preiskav priporočamo računalniško tomografijo pljuč z visoko ločljivostjo (angl. *high resolution computed tomography* – HRCT), ki ima večjo občutljivost in specifičnost kot rentgensko slikanje pljuč. Strukturne značilnosti infiltratov na HRCT lahko nakažejo možnost okužbe z nekaterimi mikroorganizmi, vendar same po sebi niso diagnostične, zato je vedno treba opraviti dodatne mikrobiološke preiskave, pri čemer nam razporeditev infiltratov na HRCT pomaga izbrati najboljše mesto za odvzem kuznin (20).

Pri vseh PČO z infiltratom na pljučih je priporočljiv odvzem hemokultur in seča za določitev prisotnosti pnevmokoknega in legionelnega antigena. Ob sumu na okužbo z RV je treba odvzeti bris nosno-žrelnega prostora, ki ga pošljemo na molekularne preiskave za dokaz respiratornih virusov, zajetih v t. i. respiratornem panelu. Če s temi preiskavami povzročitelja ne opredelimo in se bolnik ne odziva na izkustveno zdravljenje, je treba čim prej razširiti mikrobiološko diagnostiko. Najbolj ustrezen vzorec je bronhoalveolarni izpirek (angl. *bronchoalveolar lavage* – BAL), ki ga pridobimo z bronhoskopijo. Preiskave, ki jih opravimo na vzorcu BAL, so barvanje po Gramu in kultiviranje, molekularne preiskave (verižna reakcija s polimerazo – angl. *polymerase chain reaction* – PCR) za dokaz povzročiteljev atipičnih pljučnic (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.), RV, CMV, *P. jirovecii*, preiskave za dokaz okužbe z mikobakterijami in citološke preiskave (21). Ob sumu na IPA lahko iz vzorcev BAL določimo vrednost galaktomanana (GM) ter PCR na *Aspergillus* spp. (PCR ASP). Podatkov o uporabnosti GM pri PČO je malo. V raziskavi Clancyja in sod. so ugotovili nizko občutljivost (41,7 %) in visoko specifičnost (100 %) testa GM iz BAL pri mejni vrednosti 1,0 OD (22). GM v serumu se je izkazal kot slab označevalec IPA pri PČO, saj je bila občutljivost testa le 41 %, specifičnost pa 81 % (23). Diagnostična uporabnost PCR ASP je odvisna od vrste presajenega organa in morebitne predhodne kolonizacije z aspergili. Primerjava PCR ASP in GM v BAL pri prejemnikih pljuč je pokazala visoko občutljivost in specifičnost obeh metod (100 % in 88 % za PCR ASP in 93 % in 89 % za GM). Specifičnost PCR ASP je bila manjša (50 %), če je bil bolnik predhodno koloniziran z aspergili (24). V mešani skupini imunsko oslabljenih bolnikov so testirali kombinacijo obeh preiskav in ugotovili zelo visoko občutljivost in specifičnost za IPA (občutljivost 100 %, specifičnost 95–98 %) (2). Rutinsko določanje (1-3)- $\beta$ -D-glukana (BDG) v serumu ni priporočljivo. Vzrok za to je nizka občutljivost in specifičnost preiskave za diagnostiko pljučnih infiltratov in dolgotrajna izvedba. Izjema so bolniki, pri katerih sumimo na PCP, izvedba bronhoskopije z BAL pa ni mogoča. V kombinaciji z ustrezno klinično sliko je občutljivost serumskega BDG za PCP visoka (88–100 %) (26).

Če z naštetimi preiskavami ni mogoče dokazati povzročitelja okužbe, lahko opravimo biopsijo pljuč. Pri kritično bolnih se za tovrstno diagnostiko odločimo redko, saj je povezana z velikim številom zapletov.



## PRISTOP K ZDRAVLJENJU HUDIH OKUŽB DIHAL PRI PČO

### Protimikrobno zdravljenje

Pri izbiri izkustvenega protimikrobnega zdravljenja je treba upoštevati možen vir okužbe, klinično sliko, oceno teže bolezni, epidemiološke okoliščine, vrsto presajenega organa, čas po presaditvi, stopnjo imunske pomanjkljivosti in morebitno predhodno kolonizacijo dihal. Zaradi številnih dejavnikov, ki vplivajo na izbor zdravljenja, je priporočljiva konzultacija z infektologom. Začetno protimikrobno zdravljenje doma pridobljene pljučnice mora biti usmerjeno proti najpogostejšim povzročiteljem pljučnice domačega okolja, vključno z *Legionella* spp. Pri nedavno hospitaliziranih bolnikih je treba upoštevati možnost okužbe z bakterijo *P. aeruginosa* in drugimi odpornejšimi povzročitelji. Pri PČO je vedno treba pomisliti tudi na možnost PCP ter čim prej opraviti ustrezno diagnostiko ter uvesti protimikrobno zdravljenje s trimetoprimom/sulfametoksazolom v odmerku 10 do 15 mg/kg/dan (prilagojeno trimetoprimu) v treh ali štirih odmerkih. Zdravljenje običajno traja 21 dni. Sočasno zdravljenje z glukokortikoidi se je izkazalo za koristno pri bolnikih s PCP in AHDO, ki so bili okuženi s HIV. O vplivu glukokortikoidov na preživetje bolnikov s PCP in AHDO, ki niso okuženi s HIV, imamo na voljo nasprotujoče si rezultate pretežno retrospektivnih raziskav. V zadnji večji opazovalni raziskavi, ki je zajela precej heterogeni skupini bolnikov, so ugotovili ugoden učinek glukokortikoidov na preživetje, če so jih prejeli bolniki s hudo AHDO ( $\text{PaO}_2 \leq 7,99$  kPa). V skupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide, je bila 60-dnevna smrtnost pomembno nižja kot pri bolnikih, ki so prejeli le trimetoprim/sulfametoksazol (24,7 % v primerjavi s 36,6 %,  $p = 0,0006$ ) (36). Pri nas za zdaj upoštevamo priporočila Ameriškega torakalnega združenja, ki svetujejo zdravljenje z metilprednizolonom po shemi 32 mg na 12 ur prvih 5 dni, nato 32 mg na dan naslednjih 5 dni in nato do 21. dneva 16 mg na dan (37).

### Mehansko predihavanje

Pomemben del zdravljenja kritično bolnih PČO s hudo okužbo dihal je podporno intenzivno zdravljenje. AHDO je glavni vzrok za sprejem imunsko oslabiljenega bolnika na OIZ. Obravnava AHDO pri imunsko oslabiljenem bolniku je ena najbolj zahtevnih nalog v intenzivni medicini, saj je poleg zagotavljanja dihalne podpore in hemodinamske stabilnosti treba čim prej izpeljati tudi vso potrebno diagnostiko. Smrtnost zaradi AHDO je pri imunsko oslabiljenih najvišja, če vzrok dihalne odpovedi ni ugotovljen, če gre za invazivno glivno okužbo, če je sprejem na OIZ zamujen in če je bilo potrebno invazivno mehansko predihavanje (IMP) (27, 28, 31). V praksi se zato pogosto srečujemo z dilemo, ali poskusiti z neinvazivnim mehanskim predihavanjem (angl. *non-invasive ventilation* – NIV) ter se na ta način izogniti intubaciji in zapletom zaradi IMP ali pa bolnika intubirati in s tem zagotoviti pogoje za izvedbo bronhoskopije z BAL. V večini raziskav na to temo so preučevali precej raznovrstne skupine imunsko oslabiljenih bolnikov, med katerimi so prevladovali hemato-onkološki bolniki. V nedavno objavljenih priporočilih združenj ERS/ATS (angl. *European Respiratory Society/American Thoracic Society*) lahko najdemo pogojno priporočilo za zgodnjo uporabo NIV pri imunsko oslabiljenih bolnikih. Priporočilo temelji na rezultatih začetnih, pretežno opazovalnih raziskav na tem področju, ki so pokazale pozitiven učinek NIV na preživetje in potrebo po intubaciji pri tej skupini bolnikov (30). Žal z novimi randomiziranimi raziskavami tega ni bilo mogoče potrditi, saj so dokazali, da tako uporaba NIV kot uporaba visoko pretočne nosne

oksigenacije (angl. *high flow nasal oxygenation* – HFNO) pri imunsko oslabeledih bolnikih z AHDO ne vplivata na preživetje, potrebo po IMP, čas zdravljenja na OIZ, pojav okužb in subjektivno počutje bolnika (29, 32, 33). Azoulay in sod. so znova dokazali, da je etiološko neopredeljena AHDO povezana z večjim številom bolnikov IMP ter slabšim preživetjem, kar za zdaj daje prednost vzročni diagnostiki pred izbiro manj invazivnega načina dihalne podpore (31).

## PREPREČEVANJE HUDIH OKUŽB DIHAL PRI PČO

Pri PČO preprečevanje okužb izvajamo pred in po presaditvi organa. Za zaščito pljuč je pomembno cepljenje: proti pnevmokokom ga je treba opraviti pred presaditvijo, proti gripi pa je priporočljivo vsakoletno cepljenje. Profilaksa s trimetoprimom/sulfametoksazolom štiti PČO pred PCP, pa tudi pred številnimi drugimi bakterijskimi okužbami. Trajanje profilakse se razlikuje glede na presajen organ – običajno traja tri do 12 mesecev, po presaditvi pljuč in srca pa je dosmrtna. Za preprečevanje okužbe s CMV se uporablja predvsem valganciklovir (34). Protiglivna profilaksa se rutinsko ne uporablja (8).

## SKLEP

V naraščajoči populaciji PČO so okužbe dihal pogoste. Pristop k diagnostiki in zdravljenju mora biti individualen, saj je treba upoštevati številne dejavnike, med katerimi je ocena stopnje imunske oslabeledosti eden najpomembnejših. Temeljito načrtovana diagnostika in etiološka opredelitev okužbe sta ključni za dober izid zdravljenja.

## Literatura

1. Slovenija transplant. Statistike. Statistično poročilo o transplantacijski dejavnosti. Dosegljivo na: <http://www.slovenija-transplant.si/index.php?statistike>
2. Giannella M, Muñoz P, Alarcón JM, Mularoni P, Grossi E, Bouza E, et al. Pneumonia in solid organ transplant recipients: a prospective multicenter study. *Transpl Infect Dis* 2014; 16: 232–41.
3. Kupeli E, Ulubay G, Colak T, Ozdemirel TS, Ozyurek BA, Akcay S, et al. Pulmonary complications in renal recipients after transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 531–53.
4. Borstnar S, Lindic J, Tomazic J, Kandus A, Pikelj A, Prah J, et al. *Pneumocystis pneumonia* in renal transplant recipients: a national center experience. *Transplant Proc* 2013; 45: 1614–17.
5. Eyüboğlu FÖ, Küpeli E, Bozbaş ŞS, Özen ZE, Akkurt ES, Aydoğan C, et al. Evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant patients: 12 years experience. *Transplant Proc* 2013; 45: 3458–61.
6. Bonatti H, Pruet TL, Brandacher G, Hagspiel KD, Housseini AM, Sifri CD, et al. Pneumonia in solid organ recipients: spectrum of pathogens in 217 episodes. *Transplant Proc* 2009; 41: 371–74.
7. Cervera C, Agusti C, Angeles Marcos M, Cofán F, Navasa M, et al. Microbiologic features and outcome in pneumonia in transplanted patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 47–54.
8. Tomažič J. Okužbe po presaditvi čvrstih organov. V: Tomažič J, Strle F s sod. Infekcijske bolezni, Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. s. 435–41.
9. Lebeaux D, Morelon E, Suarez F, Lanternier E, Scemla A, Frange P, et al. Nocardiosis in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 689–702.
10. Coussement J, Lebeaux D, van Delden C, Guillot H, Freund R, Marbus S, et al. Nocardia infection in solid organ transplant recipients: a multicenter European case control study. *Clin Inf Dis* 2016; 63: 338–45.
11. Bodro M, Sabe N, Santin M, Cruzado JM, Liado L, Gonzalez-Costello J, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2012; 44: 2686–9.
12. Shoham S, Shah PD. Impact of multidrug-resistant organisms on patients considered for lung transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 343–58.
13. Manuel O, Estabrook M. AST Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viruses in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 212–9.
14. Lopez-Medrano F, Cordero E, Galvada J, Cruzado JM, Marcos MÁ, Pérez-Romero P, et al. Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 526.

15. Cordero E, Perez-Romero P, Moreno A, Len O, Montejo M, Vidal E, et al. Pandemic influenza A (H1N1) virus infection in solid organ transplant recipients: impact of viral and non-viral coinfection. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 67–73.
16. Ghassemieh B, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, et al. Decreased incidence of cytomegalovirus infection with sirolimus in a post hoc randomized, multicenter study in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 701–6.
17. Iriart X, Challan Belval T, Fillaux J, Esposito L, Lavergne RA, Cardeau-Dasangeles I, et al. Risk factors of Pneumocystis pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. *Am J Transplant* 2015; 15: 190–9.
18. Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, Stoll M, Haller H, Gottlieb J, et al. Clinical course, treatment and outcome of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care* 2018; 22: 307.
19. Gavalda J, Meije Y, Fort J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Inf* 2014; 20: 27–48.
20. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, Janke Boely E, Lecompte Doco T, Garzoni C, et al. Swiss Transplant Cohort Study. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Inf Dis* 2018; 20: e12898.
21. Tanaka N, Kunihiro N, Yanagawa N. Infection in immunocompromised host. *Imaging. J Thorac Imaging* 2018; 33: 306–21.
22. Trubiano JA, Chen S, Slavin MA. An approach to a pulmonary infiltrate in solid organ transplant recipients. *Curr Fungal Infect Rep* 2015; 9: 144–54.
23. Clancy CJ, Reia AJ, Leather HL, Wingard JR, Staley B, Wheat LJ, et al. Bronchoalveolar Lavage Galactomannan in Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis among Solid-Organ Transplant Recipients. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1759–65.
24. Pfeifer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta analysis. *Clin Inf Dis* 2006; 42: 1417–27.
25. Luong ML, Clancy CJ, Vadnerkar A, Kwak EJ, Silveira FP, Wissel MC, et al. Comparison of an Aspergillus real-time polymerase chain reaction assay with galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1218–26.
26. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Pruellner F, Raggam RB, et al. Performance of galactomannan, beta-d-glucan, Aspergillus lateral-flow device, conventional culture and PCR test with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2039–45.
27. Cuetara MS, Alhambra A, Chaves F, Moragues MD, Ponton J, del Palacio A. Use of a serum (1→3)-beta-D-glucan assay for diagnosis and follow-up of Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1364–6.
28. Burghi G, Lemiale V, Seguin A, Lambert J, Lacroix C, Canet E, et al. Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Intensive Care med* 2011; 37: 1605–12.
29. Contejean A, Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Increased mortality in hematological malignancy patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care* 2017; 6: 102.
30. Azoulay E, Pene F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M, et al. Managing critically ill hematology patients: time to think differently. *Blood Rev* 2015; 29: 359–67.
31. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602426.
32. Azoulay E, Pickkers P, Soares M, Perner A, Rello J, Bauer PR, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efrain multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1808–19.
33. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, et al. Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patients d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 1711–9.
34. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pene F et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *JAMA* 2018; doi:10.1001/jama.2018.14282.
35. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Sunwen C, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333–60.
36. Inoue N, Fushimi K. Adjunctive corticosteroids decreased the risk of mortality of non-HIV Pneumocystis pneumonia. *Int J Infect Dis* 2018; 79:109–15.
37. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennet 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.

---

# OKUŽBE DIHAL IN BIOLOŠKA ZDRAVILA

## LUNG INFECTIONS AND BIOLOGICALS

Janez Tomažič,<sup>1</sup> Vesna Bizjak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana  
janez.tomazic@kclj.si

Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,  
Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana  
<sup>2</sup>Lekarna, Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana  
vesna.bizjak@kclj.si

**Ključne besede: biološka zdravila, okužbe pljuč, oportunistične okužbe**

**Keywords: biologicals, lung infections, opportunistic infections**

### POVZETEK

Z biološkimi zdravili lahko učinkovito zdravimo različne revmatske, rakave, vnetne, dermatološke in gastroenterološke bolezni. Pri zdravljenju s temi učinkovinami lahko pride do hudih bakterijskih, glivnih in virusnih okužb dihal. Tveganje za okužbe pri različnih bioloških zdravilih je težko oceniti pri tovrstnih bolnikih, ker imajo imunske pomanjkljivosti zaradi temeljnih bolezni in/ali zaradi predhodnih ali sočasnih imunosupresivnih zdravil (posebno glukokortikoidov). Tveganje za okužbo moramo oceniti pri vsakemu posamezniku posebej zaradi komorbidnosti in zaradi preteklega ali sočasnega zdravljenja.

### Abstract

*Biologicals proved effective in the treatment of various rheumatologic, oncologic, inflammatory, dermatologic and gastrointestinal diseases. Severe respiratory tract infections of bacterial, fungal and viral origin have emerged as complications in patients receiving such treatments. The risk of infections due to different biologicals is difficult to evaluate in these patients who are immunocompromised because of the underlying disease and/or immunosuppressive drugs (especially glucocorticoids). The risk of infection should be evaluated as an individual risk depending on co-morbidities and past or concomitant treatments.*

### UVOD

Biološka zdravila (BZ) ali tarčna zdravila zmanjšajo imunski odziv in posredno tudi vnetje; delujejo na mestih, ki so v molekularni patogenezi ključna za razvoj številnih revmatskih, rakavih, vnetnih in nekaterih drugih bolezni. Glede na rezultate številnih dobro nadzorovanih raziskav in po podatkih nacionalnih registrov prinaša uporaba BZ tudi večjo nevarnost pojava navadnih okužb (virusnih, bakterijskih), lahko tudi hudih

okužb in oportunističnih okužb. Napovedovalci okužbe so: značilnosti gostitelja (starost, komorbidnosti), temeljne bolezni, zaradi katerih predpišemo BZ (stopnja aktivnosti bolezni in že prisotna prizadetost bolnika zaradi nje, motena imunoregulacija, kar je problematično predvsem pri revmatskih in onkoloških bolnikih, manj pa npr. pri dermatoloških bolnikih), in imunosupresivna oz. imunomodulatorna zdravila. Nekatera od teh zdravil niso povezana z večjo pojavnostjo okužb (leflunomid, sulfasalazin, ciklosporin, protimalarijska zdravila), vendar je treba biti zaradi kompleksnosti tovrstnih bolnikov pazljiv tudi pri njih; nekatera so povezana z nekoliko povečano pojavnostjo okužb (ciklofosfamid, metotreksat, azatioprin); bolj so nevarni glukokortikoidi in nekatera BZ (npr. učinkovine anti-TNF- $\alpha$ , anti-interleukin 6, anti-CD20) (Tabela 1) (1). Natančnih podatkov ni veliko, ker je pri vseh raziskavah BZ glavni cilj učinkovitost zdravljenja, zato tudi ni dobrih primerjav med posameznimi zdravili (1–5).

Pri hujših infekcijskih boleznih je treba zmanjšati imunosupresijo, včasih BZ prehodno ali trajno ukinemo, pri uporabi nekaterih monoklonskih protiteles je možna tudi plazmafereza.

V prispevku smo se osredotočili na BZ in okužbe pljuč. V Tabeli 2 so prikazani povzetki glavnih značilnosti (angl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC) BZ z dovoljenjem za promet v Republiki Sloveniji; v rubriki »Okužbe kot neželeni učinki zdravljenja z zdravilom« so okužbe zgornjih dihal podčrtane, okužbe spodnjih dihal oz. pljučnica, gripa in oportunistične okužbe, ki prizadenejo pljuča, pa so v okrepljenem tisku. Na kratko so predstavljene tudi najpomembnejše oportunistične okužbe, ki lahko prizadenejo pljuča.

## BIOLOŠKA ZDRAVILA IN OKUŽBE PLJUČ

V Sloveniji ima dovoljenje za promet več kot 50 tarčnih zdravil, ki so ena poglavitnih skupin BZ (glej Tabelo 2). Pri večini BZ so v SmPC opisane okužbe dihal, pri skoraj 50 % so to okužbe zgornjih dihal, pri okoli 30 % pa okužbe spodnjih dihal oz. pljučnica. Le pri nekaterih tarčnih zdravilih lahko med zdravljenjem pride do hudih pljučnic, sepse ali do okužb z mikobakterijami in drugimi oportunističnimi okužbami.

Še največ podatkov o povezanosti med BZ in hudimi okužbami pljuč ponuja nedavno objavljena prospektivna raziskava Britanskega združenja za revmatologijo in njihovega registra za revmatoidni artritis (6). Primarni predmet raziskave so bile hude okužbe, opredeljene kot okužbe, ki so povzročile sprejem v bolnišnico, intravensko protimikrobno zdravljenje ali smrt. Druga predmeta raziskave pa sta bila pojavnost okužb posameznih organov in 30-dnevna smrtnost po hudih okužbah. V analizo je bilo vključenih 19.282 bolnikov, ki jim je sledilo 46.771 bolnikovih let (BL). Pojavnost hudih okužb je bila 5,51 primera hudih okužb na 100 BL (95 % interval zaupanja – IZ; 5,29–5,71). BZ, posebno v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so povečala tveganje za navadne okužbe in okužbe z oportunističnimi mikrobi. V primerjavi z etanerceptom (največ bolnikov je bilo zdravljenih z njim, zato so ga uporabili za primerjavo; poleg tega je to edini topni receptor TNF- $\alpha$ ) je imel tocilizumab večje tveganje za hude okužbe (razmerje tveganj – RT 1,22; 95 % IZ 1,02–1,47), certolizumab pegol je imel manjše tveganje za hude okužbe (RT 0,75; 95 % IZ 0,58–0,97), rituksimab pa podobno tveganje v popolnoma prilagojenem (angl. adjusted) modelu. Okužbe dihal so bile najpogostejše (42 % vseh hudih okužb), sledile so okužbe kože in podkožja, nato okužbe urogenitalnih poti

itd.; 30-dnevna smrtnost zaradi hudih okužb je bila 10,4 % (95 % IZ, 9,2–11,6). Največja smrtnost je bila pri sepsi/bakteriemiji (45 %) in nato pri okužbah kože in podkožja (2 %). Podobne podatke imajo tudi v francoskem registru (RATIO) (7).

Izbira BZ ni bila napovedovalec smrti zaradi hudih okužb. Pri izbiri BZ je pomembno relativno in absolutno tveganje za hude okužbe. Pri bolnikih, pri katerih je temeljno tveganje za okužbo majhno (npr. dermatološki bolnik z luskavico), bo izbira BZ zelo malo vplivala na posledično tveganje za hude okužbe. Pri bolnikih, ki imajo več nevarnostnih dejavnikov in pri katerih je večje temeljno tveganje za okužbe (npr. revmatološki in onkološki bolniki), pa ima izbira BZ veliko večji vpliv na tveganje za pojav hudih okužb. Vedeti moramo tudi, da je populacija bolnikov, ki jim damo BZ kot drugi ali tretji nivo zdravljenja, drugačna od bolnikov, ki jim damo BZ kot prvo zdravilo (6).

## NEKATERA BIOLOŠKA ZDRAVILA IN OKUŽBE PLJUČ

### *Zaviralci TNF- $\alpha$ – zaviralci »dejavnika tumorske nekroze alfa« (anti-TNF- $\alpha$ )*

Anti-TNF- $\alpha$  lahko povzročajo okužbe ali reaktivacije granulomatoznih okužb, kot so tuberkuloza (pred uvedbo zdravila je treba izključiti latentno tuberkulozo), glivne okužbe (npr. invazivna aspergiloza, pnevmocistoza, histoplazmoza), nokardioza, aktinomikoza itd. Zaradi okvare fagocitoze, predvsem na nivoju makrofagov, so pogostejše še bakterijske okužbe s piogenimi bakterijami in pnevmokoki (potrebno je cepljenje pred uvedbo zdravljenja!) in z *Legionella* spp. (glej spodaj) kot tudi razsejane okužbe, predvsem s salmonelami in listerijami. Redkeje, a vendar, se lahko pojavijo tudi invazivne virusne okužbe (npr. z virusom citomegalije – CMV, virusom varičele zostra – VZV; nekateri predlagajo cepljenje proti pasovcu pred uvedbo anti-TNF- $\alpha$ ) (7–9) (glej Tabeli 1 in 2). Tveganje za okužbe je večje pri bolnikih, ki prejemajo monoklonska protitelesa anti-TNF- $\alpha$ , kot pri tistih, ki prejemajo topne receptorje TNF- $\alpha$  (etanercept). Okužbe se navadno pojavijo prvih šest mesecev po uvedbi tovrstnih učinkovin; delni vzrok je tudi dejstvo, da pozneje, zaradi boljšega obvladovanja bolezni, uporabljamo manj drugih imunosupresivnih zdravil (predvsem glukokortikoidov) (9).

### *Rituksimab – in ostala monoklonska protitelesa proti CD20 (anti-CD20)*

Anti-CD20 zmanjšajo koncentracijo limfocitov B, povzročijo pa tudi nevtropenijo in hipogamaglobulinemijo. Tveganje za respiratorne okužbe je manjše kot pri anti-TNF- $\alpha$ , lahko pa pride, še posebno pri komorbidnostih in dodatnih imunosupresivnih zdravilih (posebno glukokortikoidih), do hudih respiratornih okužb. Dodatek rituksimaba h »konvencionalni kemoterapiji« ne poveča tveganja za pljučnico, povzročeno s *Pneumocystis jirovecii* (PCP), in ni vzrok za morebitno kemoprofilakso (10).

### *Tocilizumab – monoklonska protitelesa proti interleukinu-6 (anti-IL6)*

IL-6 se vpleta v številne imunske odzive na okužbo, med drugim poveča koncentracijo C-reaktivnega proteina – CRP. Med infekcijskimi zapleti (njihova pojavnost je podobna kot pri anti-TNF- $\alpha$ ) so najpogostejše okužbe dihal (bakterijske pljučnice, PCP, okužbe z netuberkuloznimi mikobakterijami itd.). Tocilizumab zavre tvorbo CRP, ki za diagnostiko okužb pri teh bolnikih ni uporaben. Zaradi tega obstaja nevarnost (pre)pozne diagnoze infekcijskega zapleta. Pri uporabi tega BZ je pomembno, da smo pozorni na simp-

tome in znake okužbe (kašelj, dispneja, bolečina, prizadetost bolnika). Zelo pomembna je tudi edukacija bolnikov (11, 12).

## NEKATERE OPORTUNISTIČNE OKUŽBE, KI LAHKO PRIZADENEJO PLJUČA

### *Invazivna aspergiloza (IA)*

Najpogostejša je pri prolongirani nevtropeniji; nanjo moramo misliti tudi pri bolnikih z različnimi revmatskimi boleznimi, ki jih zdravimo z anti-TNF- $\alpha$ , možna je tudi pri zdravljenju z rituksimabom, tocilizumabom in ekulizumabom (glej Tabelo 2); zdravljenje moramo prekiniti (1). Pri bolnikih z različnimi rakavimi boleznimi lahko pri zdravljenju z določenimi BZ, posebno v kombinaciji s citostatiki, pride do febrilne nevtropenije in posledične IA (ramucirumab, aflibercept, cetuksimab, ofatumumab itd.; glej Tabelo 2). Pri IA so v več kot 90 % prizadeta pljuča in sinusi. Na pljučno IA pomislimo pri bolniku z vročino in/ali respiratornimi simptomi in znaki, na rentgenskem posnetku pljuč pa so vidne nodularne spremembe (bolj senzitivna je računalniška tomografija (CT) pljuč visoke ločljivosti). Bolezen dokažemo s pozitivno kulturo/histologijo prizadetega tkiva (13). Še vedno je problematična diagnostika, ker nimamo na voljo specifičnih kliničnih in slikovnih znakov in zaradi slabe senzitivnosti mikrobiološke, na kulturi temelječe metode (14). Kot nadomestni marker uporabljamo serumski galaktomanan (GM), ki pa ima pri nenevtropeničnih bolnikih zelo slabo senzitivnost; neprimerno bolj je uporaben v bronhoalveolarnem izpirku (angl. *bronchoalveolar lavage* – BAL). V diagnostičnih smernicah je tudi molekularna preiskava *Aspergillus* PCR, ki ga uporabljamo v BAL (13). Test je primerljiv ali celo boljši od GM (večja specifičnost). Priporočajo kombinacijo obeh testov in smiselno interpretacijo v okviru celostne obravnave bolnika. Oba testa “pokrijeta” različni fazi rasti aspergila (GM se sprošča, ko gliva raste, PCR pa, ko gliva razpada).

Pri nas je že na voljo tudi »hitri test za *Aspergillus*«. Gre za test lateralne imunodifuzije (angl. *lateral flow device*, LFD). Test detektira v BAL aspergilni antigen. Preiskava je končana v dobrih 15 min. V diagnostičnih smernicah je predviden za uporabo pri hematoloških bolnikih, za ostale pa še ni dovolj podatkov (13).

Najprimernejše zdravilo je vorikonazol, alternativna pa so liposomalni amfotericin B, kaspofungin, posakonazol in isavukonazol (13, 15). Pri zdravljenju z vorikonazolom moramo meriti njegovo serumsko koncentracijo (13).

### **Pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii* (PCP)**

Poleg bolnikov, ki imajo aids, bolnikov, ki se več kot en mesec zdravijo z metilprednizolonom v odmerku vsaj 16 mg/dan, in še nekaterih drugih bolnikov (oz. zdravil) moramo na PCP pomisliti tudi pri bolnikih z revmatskimi boleznimi, ki se zdravijo z določenimi BZ (anti-TNF- $\alpha$ , tocilizumab), pri bolnikih z rakavimi boleznimi, ki se zdravijo z bren-tuksimabom vedotinom, ter pri uporabi alemtuzumaba, pri katerem je potrebno profilaktično zdravljenje (glej Tabelo 2). Simptomi in znaki PCP so neznaki (suh kašelj, vročina, dispneja), drugače kot pri bolnikih s HIV (subakutni potek) je razvoj bolezni pri bolnikih, ki niso okuženi s HIV, hitrejši, z možnim naglim poslabšanjem, z večjim tveganjem za dihalno odpoved in večjo smrtnostjo. Na rentgenu je prisotna obojestranska intersticijska pljučnica, na CT pljuč pa so vidna obojestranska obarvanja mlečnega

stekla z ali brez cističnih sprememb. Diagnoza temelji na mikrobiološkem dokazu (verižna reakcija s polimerazo, PCR) v dihalnih izločkih (izmeček, induciran izmeček, najbolj senzitivna pa je BAL). Povečana koncentracija serumskega encima laktat-dehidrogenaze (LDH) poveča sum na PCP, serumski 1-3-beta-D-glukan pa ima veliko senzitivnost (do 95 %) in dobro negativno napovedno vrednost (blizu 100 %) (16–18). Pri sumu na PCP, še posebno, če je nujna hospitalizacija, je treba uvesti takojšnje izkustveno zdravljenje. Najprimernejši je trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) intravensko v visokem odmerku. Pri dihalni odpovedi se običajno doda tudi glukokortikoide, vendar za bolnike, ki niso okuženi s HIV, ni randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav. Glede na rezultate metaanalize iz leta 2017 ni povezave med dodatkom glukokortikoidov in preživetjem zaradi PCP, vendar so sklenili, da so podatki omejeni in ugotovitve niso dokončne (19). Rezultati nedavno končane opazovalne raziskave na 1.299 tovrstnih bolnikih pa kažejo, da so glukokortikoidi povezani z zmanjšano 60-dnevno smrtnostjo pri hudi ne-HIV PCP (20). Okužba se lahko prenaša od osebe na osebo (antroponoza), pogosto gre za nozokomialno okužbo, zato je treba poostri preventivne ukrepe predvsem v ambulantah, kjer se zbirajo osebe z imunsko motnjo (hodijo na kontrole) – vsaka oseba, ki kašlja, mora uporabljati masko in upoštevati temeljna načela higiene kašlja in higiene rok (18).

### **Legionarska bolezen**

Pri bolnikih, ki se zdravijo z anti-TNF- $\alpha$ , je legionarska bolezen pogostejša in ima lahko zelo hud potek, zato moramo pri tovrstnih bolnikih s pljučnico izkustveno izbrati antibiotik, ki deluje tudi proti *Legionella* spp. (21). Povečana pojavnost legionarske bolezni je tudi pri bolnikih, ki se zdravijo z učinkovinami anti-interlevkin 6 (npr. tocilizumab) (22).

Zaradi sekvestracije bakterij v nekrotičnem tkivu lahko pride do kavitacij. Večinoma je vzrok *Legionella pneumophilla* serotip 1, lahko pa tudi drugi serotipi in »non-pneumophilla« *Legionella* spp.: *L. micdadii*, *L. bosemanii*, *L. dumoffii*, *L. longbeachae* (Avstralija) itd. Legionelni antigen v urinu je specifičen test za *L. pneumophilla* serotip 1, senzitivnost je 70 do 90 %, specifičnost pa 100 %. Pri sumu na »non-pneumophilla« je potrebna PCR (na voljo je le »in house«) ali kultura iz dihalnih izločkov, najboljša kužnina je izmeček. Za zdravljenje uporabljamo makrolide, kinolone, tetracikline in rifampicin. Pri hudi bolezni nekateri predlagajo zdravljenje z intravenoznim moksifloksacinom ali levofloksacinom v kombinaciji z azitromicinom (21, 22).

### **Citomegalovirusni pnevmonitis**

Pred uvedbo zdravljenja z anti-TNF- $\alpha$  ni potrebno presejalno testiranje na viremijo CMV, kot je to nujno npr. pri uporabi alemtuzumaba (anti-CD52), kjer je potrebno profilaktično zdravljenje. Reaktivacija CMV je možna (redko) tudi pri uporabi baziliksimumaba in belatacepta (glej Tabelo 2). Če ugotovimo viremijo CMV, moramo vedno uvesti zdravljenje (23). Če ugotovimo prisotnost CMV le v BAL (kvalitativna CMV DNA PCR) brez viremije CMV, zdravljenje večinoma ni potrebno. V BAL je bolj povedna kvantitativna CMV DNA PCR: za razlikovanje med pnevmonitisom in asimptomatsko replikacijo CMV predlagajo pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic prag 500 IU/mL (24), pri prejemnikih pljuč pa 4545 IU/mL (25). Pri bolnikih, ki jih zdravimo zaradi bolezni CMV in imajo viremijo CMV, moramo tedensko določati kvantitativni CMV DNA



PCR za spremljanje učinkovitosti zdravljenja. S preventivno strategijo se skušamo izogniti pnevmonitisu CMV, ki ima še vedno veliko smrtnost. Zaradi toksičnosti zdravil, ki jih imamo na voljo, nestrpno čakamo na nova, predvsem na letermovir, ki bo kmalu na voljo tudi za zdravljenje. Gre za prvo zdravilo, ki je usmerjeno specifično proti CMV – ne-nukleozidni zaviralec terminalnega kompleksa CMV. Zanj je značilna dobra biološka uporabnost; kaže, da je učinkovit in ne deluje preveč toksično. Uporaba CMV-specifičnih imunoglobulinov za dodatno zdravljenje pnevmonitisa CMV je sporna, vendar jih pogosto uporabimo, ko gre za življenjsko nevarno bolezen. Ko so izčrpane vse možnosti zdravljenja, pride v poštev še »adaptivno imunsko zdravljenje« – infuzije CMV-specifičnih citotoksičnih limfocitov T (26).

CMV ima tudi posredne učinke: najpomembnejši je, da dodatno slabi imunske odzive in tako ustvarja priložnosti za bakterijske, glivne in druge oportunistične okužbe (19).

### ***Tuberkuloza***

Je najpogostejša oportunistična okužba pri zdravljenju z anti-TNF- $\alpha$ . Najpogosteje gre za reaktivacijo latentne tuberkuloze s posledično pljučno tuberkulozo, sledi ji miliarna tuberkuloza. Pri vročini, močnem potenju in izgubi telesne teže moramo vedno pomisliti tudi na tuberkulozo. Kronični kašelj in hemoptize so sumljive za pljučno tuberkulozo. Pomisliti je treba tudi na okužbe z netuberkuloznimi mikobakterijami. Pomemben je npr. epidemiološki podatek o hobijih bolnikov, kot so ribolov, plavanje v bazenih, akvarij s tropskimi ribicami itd. Do reaktivacije latentne tuberkuloze lahko pride že po nekaj odmerkih tovrstnih zdravil, zato je treba pred uvedbo anti-TNF- $\alpha$  izključiti latentno oz. aktivno tuberkulozo. Na voljo je tuberkulinski kožni test, vendar v zadnjem obdobju uporabljamo v Sloveniji novejši test sproščanja interferona gama (QuantiFERON TB Gold test). Če pride do aktivne tuberkuloze med zdravljenjem z anti-TNF, nadaljujemo zdravljenje in uvedemo kombinacijo štirih standardnih zdravil proti tuberkulozi (27–29). Reaktivacija bacila tuberkuloze je možna (redka) tudi pri uporabi baziliksimaba in belatacepta (glej Tabela 2).

### **SKLEP**

Pri uporabi BZ, še posebej v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili in pri bolnikih s pomembnimi temeljnimi boleznimi (npr. revmatske bolezni, rakave bolezni), lahko pride do okužb in včasih tudi do hudih okužb. Pljuča so najpomembnejše anatomsko mesto okužbe; pogostejše so navadne bakterijske in virusne okužbe, ki imajo lahko tudi hud potek, vedno pa moramo pomisliti tudi na možnost oportunističnih okužb, ki imajo, posebno v zgodnjem obdobju okužbe, neznačilno klinično sliko. Vsak zdravnik, ki se ukvarja z bolniki, zdravljenimi z BZ, mora upoštevati to možnost. Pri nekaterih BZ imamo že dolgoletne izkušnje in veliko podatkov, pri novejših pa se podatki še dopolnjujejo. Okužbe se lahko pojavijo tudi pozno po ukinitvi BZ, saj imajo pogosto dolgo razpolovno dobo. Zaradi kompleksnosti bolnikov, ki jih zdravimo z BZ, je pogosto potreben multidisciplinaren pristop. Potrebna je hitra diagnostika. Poleg natančnega kliničnega pregleda je pogosto potrebna bronhoskopija z BAL in/ali biopsijo pljuč ter sodelovanje mikrobiologa (posebna gojišča, uporaba molekularnih mikrobioloških metod itd.). Izkuštenemu zdravljenju mora čim prej slediti usmerjena protimikrobna terapija.

**Tabela 1. Najpogostejše okužbe, povezane z imunosupresivnimi zdravili, ki jih uporabljamo v revmatologiji (1).**

Zdravila	Okužbe
glukokortikoidi	<b>Veliko tveganje za pljučnico</b> , ok. kože in podkožja ter lokalizirano kandidozo; ↑ <b>pojavnost oportunističnih ok.</b> (mikobakterije, glive, virusne okužbe – npr. reaktivacija VZV)
metotreksat	<b>Blago ↑ tveganje za pljučnice</b> , ok. sečnih poti in kože ter reaktivacija VZV
sulfasalazin	Blago ↑ tveganje za septični artritis
hidroksiklorokin	Precej varno zdravilo pred ok.
leflunomid	<b>Zmerno ↑ tveganje za ok. dihal</b> , objavljeni primeri tuberkuloze
ciklosporin	<b>Zmerno ↑ tveganje za pljučnico</b> , ↑ <b>pojavnost oportunističnih ok.</b> (glivne, virusne)
ciklofosfamid	↑ <b>tveganje za bakterijske ok. dihalne</b> in sečne poti ter kože, ok. sinusov, bakteriemija in septični šok, reaktivacija VZV, <b>oportunistične glivne in virusne ok. dihal</b> , ok. osrednjega živčevja, ok. požiralnika
mofetilmikofenolat	↑ <b>pojavnost pljučnic</b> , ok. sečnih poti, celulitis in septični artritis, ↑ pojavnost virusnih ok. (reaktivacija CMV in VZV)
azatioprin	↑ <b>pojavnost ok. dihalnih</b> in sečnih poti, bakterijske kožne in glivne ok., reaktivacija VZV
anti-TNF- $\alpha$	<b>Veliko tveganje za tuberkulozo in netuberkulozne mikobakterije</b> , ok. dihalnih in sečnih poti, ok. kože in podkožja, ok. kirurških ran, <b>oportunistične glivne ok.</b> (pnevmocistoza, aspergiloza), <b>nokardioza</b> , <b>legionarska bolezen</b> , diseminirane ok. z listerijo in salmonelo, reaktivacija VZV, HBV in HCV
tocilizumab	<b>Pljučnica in piogene bakterijske ok.</b> , divertikulitis z možno perforacijo, <b>poročila o invazivni aspergilozi in tuberkulozi</b>
rituksimab	<b>Pljučnica in piogene bakterijske ok.</b> , PML, reaktivacija HBV, <b>pnevmocistoza</b> , <b>poročila o invazivni aspergilozi in tuberkulozi</b>
abatacept	<b>Pljučnica in piogene bakterijske ok.</b> , <b>poročila o invazivni aspergilozi in tuberkulozi</b>

ok. = okužbe; ↑ = povečano; VZV = virus varičele zostra; CMV = virus citomegalije; HBV = virus hepatitisa B; HCV = virus hepatitisa C; PML = progresivna multifokalna levkoencefalopatija; TNF- $\alpha$  = tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (anti-TNF- $\alpha$  = zdravila, ki zavirajo TNF- $\alpha$ )

**Tabela 2. Temeljne značilnosti v Sloveniji odobrenih bioloških zdravil in nevarnosti infekcijskih bolezni.**

Učinkovina	Zdravilo	Vrsta	Tarča zdravila	Indikacije (SmPC <sup>1</sup> )	Okužbe kot neželeni učinki zdravljenja z zdravilom (iz SmPC <sup>1</sup> )	«Črna škatla» (Lexicomp) za infekcijske bolezni <sup>2</sup>
abatacept	Orencia®	fuzijski protein, vezan na humani IgG <sub>1</sub>	CD80, CD86	RA, PsA, poliartrikularni JIA	ok. zg. dihal, pljučnica, gripa, ok. sečil, ok. s herpesvirusi, občasno sepsa, kožni absces, rinitis, redko TB	/

Učinkovina	Zdravilo	Vrsta	Tarča zdravila	Indikacije (SmPC <sup>1</sup> )	Okužbe kot neželeni učinki zdravljenja z zdravilom (iz SmPC <sup>1</sup> )	«Črna škatla» (Lexicomp) za infekcijske bolezni <sup>2</sup>
adalimumab	Humira*	humano IgG <sub>1</sub>	TNF- $\alpha$	hidradenitis suppurativa, psoriza, PsA, PP (pediatr.), JIA (poliartikularni), AS, RA, CB, UK, uveitis	zelo $\uparrow$ ok. dihal ( <b>pljučnica</b> , <b>pnevmonitis</b> ); HSV, vnetje obnosnih votlin, sluznice žrela); $\uparrow$ sepsa, gripa, kandidoza, OKMT, črevesne ok., ok. ušes, ok. sečil in spolovil, možne oport. ok., TB in, zelo pomembno: reaktivacija HBV	<b>nevarnost hudih ok.</b> , pri sočasni uporabi z MTX in/ali glukokortikoidi: <b>reakt. latentne TBC, invazivne glivne ok.</b> (aspergiloza, kandidoza, PCP), legioneloza in listerioza; več tudi drugih bakterijskih in virusnih ok.; obvezni so presejalni testi za HBV <sup>3</sup>
afibercept	Zaltrap*	fuzijski protein, vezan na humani IgG <sub>1</sub>	VEGF A in B, PIGF	metastatski kolorektalni rak	zelo $\uparrow$ ok., $\uparrow$ nevtropenična ok./sepsa, ok. sečil, nazofaringitis	/
alemtuzumab	Lemtrada*	humanizirano IgG <sub>1</sub>	CD52 na limfocitih T in B	MS-recidivna, remitentna	zelo $\uparrow$ ok. zg. dihal, ok. sečil, ok. s herpesvirusi; $\uparrow$ ok. sp. dihal, gastroenteritis, sluznična kandidoza, gripa, ok. ušesa, ok. obzobnih tkiv, vročina v povezavi z infuzijo	/
alirokumab	Praluent*	humano IgG <sub>1</sub>	PCSK9	primarna hiperholesterolemija, mešana dislipidemija	lahko težave zg. dihal (bolečina v ustih in žrelu, nahod, kihanje)	/
anakinra	Kineret*	rekombinantni antagonist humanega receptorja za IL-1	IL-1	RA, s kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS), Stillova bolezen (vključno s s.JIA)	bakterijske ok. (flegmona, <b>pljučnica</b> , okužbe kosti in sklepov itd.); <u>možne oport. ok.</u>	/
baziliximab	Simulect*	himerno IgG <sub>1</sub>	$\alpha$ -eriga receptorja za IL-2 (antigen CD25)	profilaksa akutne zavrnitve organa pri <i>de novo</i> alogeni presaditvi ledvice	zelo $\uparrow$ ok. sečil in <u>zg. dihal</u> , pri otrocih tudi <u>sepsa</u> in virusna ok.; nekoliko $\uparrow$ dovzetnost za okužbe, <u>vključno z oport. ok.</u> (npr. CMV)	/

Učinkovina	Zdravilo	Vrsta	Tarča zdravila	Indikacije (SmPC <sup>1</sup> )	Okužbe kot neželeni učinki zdravljenja z zdravilom (iz SmPC <sup>1</sup> )	«Črna škatla» (Lexicomp) za infekcijske bolezni <sup>2</sup>
belatacept	Nulojix®	fuzijski protein, vezan na Fc del humanega IgG <sub>1</sub>	CD80, CD86	preprečevanje zavrnitve ledvice pri odraslih po presaditvi ledvice	zelo ↑ ok. sečil, ok. zg. dihal, CMV, bronhitis; ↑ pljučnica, gripa, sepsa, ok. s herpesvirusi, glivne ok. sluznic/kože/nohtov; glivne ok. OŽ, kolitis CMV, občasno PML, TB	večje tveganje za razvoj post-Tx-limfoproliferativne bolezni, ki pretežno vključuje OŽ; prejemniki brez imunosti proti EBV so posebej izpostavljeni tveganju (zato se uporablja le pri bolnikih, ki so prekuženi z EBV)
belimumab	Benlysta®	humano IgG <sub>1</sub>	B-limfociti	nekateri oblike SLE	zelo ↑ bakterijske ok. (bronhitis, ok. sečil), ↑ virusne ok. prebavil, ok. zg. dihal	/
bevacizumab	Avastin®	humanizirano IgG <sub>1</sub>	VEGF	metastatski rak debelega črevesa in danke, dojka, nmcPCa, ledvičnih celic, epitelijski rak jajčnikov, karcinom jajcevodov ali primarni peritonealni karcinom, rak materničnega vratu	zelo ↑ febrilna nevtropenija, ↑ sepsa, ok. sečil, celulitis, kožni absces; nevarnost perforacije prebavil, redko nekrotizirajoči fasciitis	perforacija črevesja, nevarne krvavitve v različne organe, slabo celjenje kirurške rane
blinatumomab	Blinicyto®	rekombinantno protitelo, bispecifičen T-celični povezovalc	CD19 (izražen na celicah B) in CD3 (izražen na celicah T)	CD19-pozitivna recidivna ali refraktarna ALL	zelo ↑ ok. in febrilna nevtropenija, ↑ sepsa in pljučnica; zelo ↑ vročina, povezana z aplikacijo zdravila	sindrom sproščanja citokinov, nevrološka toksičnost; oboje smrtno nevarno ali smrtno
brentuximab vedotin	Adcetris®	himerno IgG <sub>1</sub>	CD30	ponovljeni ali refraktarni CD30+ HL ter sALCL ter CD30+ kožni T-celični limfom	zelo ↑ ok. zg. dihal; ↑ pljučnica, herpesvirusi in oralna kandidoza; občasno PCP, CMV ter sepsa/sept. šok	primeri PML

Učinkovina	Zdravilo	Vrsta	Tarča zdravila	Indikacije (SmPC <sup>1</sup> )	Okužbe kot neželeni učinki zdravljenja z zdravilom (iz SmPC <sup>1</sup> )	«Črna škatla» (Lexicomp) za infekcijske bolezni <sup>2</sup>
certolizumab pegol	Cimzia*	pegilirano humanizirano anti-TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$	RA, AS, PsA, PP	<u>možne oport. ok. (PCP, glivni ezofagitis, nokardioza, diseminirani pasovec, TB), reaktivacija HBV; pogoste so druge bakterijske in virusne ok.</u>	glej adalimumab
cetuksimab	Erbixit*	himerno IgG <sub>1</sub>	receptor za EGFR	metastatski kolorektalni rak, rak skvamoznih celic glave in vratu	kožne reakcije na mestu dajanja zdravila in posledične ok. (OKMT, stafilokokni sindrom luščenja kože, nekrotizirajoči fasciitis); <u>febrilna nevtropenija, pljučnica in sepsa</u> (pri sočasni terapiji s kemoterapevtiki na osnovi platine)	/
daratumumab	Darzalex*	humano monoklonsko protitelo IgG <sub>1</sub>	CD38	diseminirani plazmocitom	<u>zelo ↑ pljučnica, ok. zg. dihal, ↑ gripa;</u> zelo ↑ vročina, zaradi aplikacije zdravila	/
denozumab	Prolia*	humano IgG <sub>2</sub>	RANKL	osteoporoza pri ženskah po menopavzi in pri moških z večjim tveganjem zlomov	<u>↑ ok. zg. dihal</u> in ok. sečil, občasno divertikulitis, celulitis, ok. ušesa	/
denozumab	Xgeva*	humano IgG <sub>2</sub>	RANKL	zaščita kostni- ne pri bolnikih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev	/	/
dupilumab	Dupixent*	humano monokl. protitelo IgG4	IL-4 (ki zavre signalizacijo IL-4/IL-13)	zmerni do hudi atopijski dermatitis za kandidate za sistemsko zdravljenje	↑ konjunktivitis, labialni herpes	/
ekulizumab	Soliris*	humanizirano IgG <sub>2</sub>	beljakovina kompleksa C5	PNH, aHUS	<u>↑ pljučnica, ok. zg. dihal, ok. sp. dihal, kašelj, ok. sečil</u> in oralni herpes; občasno: meningokokna ok., <u>sepsa, gripa, virusne in glivne ok.</u>	meningokokna okužba – cepljenje ne odpravi, lahko pa ↓ verjetnost za meningokokno ok.

Učinkovina	Zdravilo	Vrsta	Tarča zdravila	Indikacije (SmPC <sup>1</sup> )	Okužbe kot neželeni učinki zdravljenja z zdravilom (iz SmPC <sup>1</sup> )	«Črna škatla» (Lexicomp) za infekcijske bolezni <sup>2</sup>
etanercept	Enbrel® Benepali® (biološko podobno zdravilo)	rekombinantni fuzijski protein	TNF	RA, JIA, PsA, AS, PP	zelo ↑ ok. zg. dihal, OKMT; občasno <b>pljučnica</b> , <b>sepsa</b> , bakt. artritis, celulitis; redko TB, reakt. HBV, paraziti in oport. ok. (PCP, <b>aspergiloza</b> , listerioza, <b>legioneloza</b> )	glej adalimumab
golimumab	Simponi®	humano IgG <sub>1</sub>	TNF-α	RA, JIA, PsA, AS, UK	zelo ↑ ok. zg. dihal, bakterijski celulitis in virusne ok. ( <b>gripa</b> , herpes), <b>bronhitis</b> , površinske glivne okužbe, možni tudi kožni abscesi; <u>možne bakterijske ok. (sepsa, pljučnica, OKMT), mikobakterijske, invazivne glivne in druge oport. ok. ter reaktivacija HBV</u>	glej adalimumab
guselkumab	Tremfya®	humano monoklonsko protitelo IgG1	IL-23	zmerna do huda PP pri odraslih	↑ tveganje za pojav okužb; <u>pred zdravljenjem izključiti TB</u> ; zelo ↑ ok. zg. dihal; ↑ okužbe črevesa, okužbe s HSV, glivne ok. kože (dermatofitije)	/
idarucizumab	Praxbind®	humanizirani fragment (Fab)	dabigatran	protiučinkovina za dabigatran (Pradaxa) oz. za izničenje njegovega antikoagulacijskega učinka	/	/
iksekizumab	Taltz®	humanizirano monoklonsko protitelo IgG4	IL-17A	PP, PsA	↑ tveganje za pojav okužb; <u>pred zdravljenjem izključiti TB</u> ; zelo ↑ ok. zg. dihal; ↑: glivne ok. kože, HSV (sluznično-kožni)	/
infliksimab	Remicade® Flixabi®, Inflixtra®, Remsima® (podobna biološka zdravila)	himerno IgG <sub>1</sub>	TNF-α	RA, CB, UK, AS, PsA, psoriza	zelo ↑ virusne ok.: <b>gripa</b> , ok. s herpesvirusi; ↑ bakt. ok.: <b>sepsa</b> , celulitis, kožni absces, <b>pljučnica</b> ; <u>možne oport. ok.: TB (pred zdravljenjem jo je treba izključiti), invaziv. glivne ok. (PCP, kandidoza, listerioza in aspergiloza)</u>	glej adalimumab

Učinkovina	Zdravilo	Vrsta	Tarča zdravila	Indikacije (SmPC <sup>1</sup> )	Okužbe kot neželeni učinki zdravljenja z zdravilom (iz SmPC <sup>1</sup> )	«Črna škatla» (Lexicomp) za infekcijske bolezni <sup>2</sup>
ipilimumab	Yervoy*	humano IgG <sub>1</sub>	CTLA-4 (citotoksični T-limfocitni antigen 4)	napredovali (neoperabilni ali metastatski) melanom pri odraslih	čezmerna T-celična aktivacija s posledično okvaro številnih organov; <u>občasno sepsa in septični šok, ok. dihal</u> in sečil	reakcije so navadno med zdravljenjem, lahko mesece pozneje; ukrep: prekinitev in veliki odmerki glukokortikoidov
kanakinumab	Ilaris*	humano IgG <sub>1</sub>	IL-1 beta	CAPS, sJIA, UA, Stillova bolezen, družinska mediteranska vročica, periodični sindrom, povezan z receptorjem za TNF, sindrom hiperglobulinemije D	zelo ↑ <u>ok. zg. dihal (pljučnica, bronhitis, gripa)</u> , virusna ok., ok. ušesa, flegmona, črevesne okužbe, ok. sečil	/
mepolizumab	Nucala	humanizirano monoklonsko protitelo IgG <sub>1</sub>	IL-5	huda trdovratna eozinofilna astma	↑ <u>ok. sp. dihal</u> , okužba sečil, <u>vnetje žrela</u>	/
natalizumab	Tysabri*	humanizirano IgG <sub>4</sub>	α <sub>4</sub> -podenota integrinov	hude oblike multiple skleroze	↑ ok. sečil in <u>zg. dihal</u> ; PML (nevarno pri prisotni IgG anti-JCV, zdravljenje > 2 leti, drugi imunosupresivi); primeri ok. s kriptosporidiji, herpesvirusi (encefalitis HSV)	nevarnost PML
nivolumab	Opdivo*	humano monoklonsko protitelo IgG <sub>4</sub>	PD-1	melanom, nmcPCa, karcinom ledvičnih celic, Hodgkinov limfom, ploščatocelični karcinom glave in vratu, urotelijski karcinom	↑ <u>ok. zg. dihal, pljučnica</u> ; možna huda <u>pljučnica</u> ali bolezen pljučnega intersticija in hepatitis (lahko v povezavi s sočasno uporabo drugih zdravil)	/
obinituzumab	Gazyvaro*	humanizirano IgG <sub>1</sub>	CD20 na membrani limfocitov B	KLL; folikularni limfom	zelo ↑ <u>ok. zg. dihal, pljučnica</u> , pasovec, ok. sečil, <u>gripa</u> , herpes labialis	reaktivacija HBV, primeri PML

Učinkovina	Zdravilo	Vrsta	Tarča zdravlila	Indikacije (SmPC <sup>1</sup> )	Okužbe kot neželeni učinki zdravljenja z zdravilom (iz SmPC <sup>1</sup> )	«Črna škatla» (Lexicomp) za infekcijske bolezni <sup>2</sup>
ofatumumab	Arzerra*	humano IgG <sub>1</sub>	CD20 na membrani limfocitov B	KLL (predhodno nezdravljena ali ponovitev)	zelo ↑ okužbe sp. (pljučnica) in zg. dihal, ↑ sepsa, febrilna nevtropenija, ok. s herpesvirusi, ok. sečil	reaktivacija HBV, primeri PML; obvezni so presejalni testi za HBV <sup>3</sup>
okrelizumab	Ocrevus*	rekombinantno, humanizirano monoklonsko protitelo	CD20 na membrani limfocitov B	recidivne oblike multiple skleroze (RMS), zgodnja primarna progresivna multipla skleroza (PPMS)	zelo ↑: ok. zg. dihal, gripa, ↑ bronhitis, črevesne ok., ok. dihal, virusna ok., konjunktivitis, celulitis, pasovec in oralni herpes	reaktivacija HBV (fulminantni hepatitis, odpoved jeter), primeri PML
olaratumab	Lartruvo*	rekombinantno, humano monoklonsko IgG <sub>1</sub>	PDGFR-a	napredovali sarkom mehkih tkiv	/	/
omalizumab	Xolair*	humanizirano IgG <sub>1</sub>	IgE	astma (v katero je vpleten IgE), kronična spontana urtikarija	možna serumska bolezen ter infestacija s paraziti (helmiti); ↑ ok. zg. dihal	/
palivizumab	Synagis*	humanizirano IgG <sub>1</sub>	protein F RSV	preprečevanje resne bolezni zaradi RSV pri ogroženih otrocih	lahko zelo ↑ vročina ob aplikaciji zdravila	/
panitumumab	Vectibix*	humano IgG <sub>2</sub>	EGFR	metastatski KRCa z divjim tipom RAS	zelo ↑ konjunktivitis in paronihija; ↑ pustulozni izpuščaji, celulitis, ok. sečil, folikulitis in lokalizirana ok.	dermatološka toksičnost
pembrolizumab	Keytruda*	humanizirano IgG <sub>4</sub>	PD-1	melanom, nmcPCa, klasični HL, urotelijski karcinom, ploščatocelični karcinom glave in vratu	↑ pljučnica, febrilna nevtropenija, nefritis, vročina, gripi podobna bolezen, mrzlica, miozitis	/
pertuzumab	Perjeta*	humanizirano IgG <sub>1</sub>	HER 2	zgodnji in metastatski rak dojke	zelo ↑ ok. zg. dihal, febrilna nevtropenija ↑ paronihija in ok. zg. dihal	/
ramucirumab	Cyramza*	humano IgG <sub>1</sub>	VEGF 2	raki GIT, nmcPCa	zelo ↑ febrilna nevtropenija	/



Učinkovina	Zdravilo	Vrsta	Tarča zdravila	Indikacije (SmPC <sup>1</sup> )	Okužbe kot neželeni učinki zdravljenja z zdravilom (iz SmPC <sup>1</sup> )	«Črna škatla» (Lexicomp) za infekcijske bolezni <sup>2</sup>
ranibizumab	Lucentis®	fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa	VEGF-A	določene okvare vida	<u>zelo ↑ ok. zg. dihal</u> , očne bolezni (v povezavi z injiciranjem zdravila); ↑ ok. sečil	/
reslizumab	Cinquaero®	humanizirano monoklonsko protiteleso IgG4	IL-5	huda eozinofilna astma	↑ zvečana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi (prehodno, asimptomatsko)	anafilaksija
rituksimab	Mabthera® Rixathon®, Blitzima® (brez indikacije za RA) (podobna biološka zdravila)	himerno IgG <sub>1</sub>	CD20 na membrani limfocitov B	NHL, KLL, RA, granulomatoza s poliangiitisom in mikroskopski poliangiitis	reaktivacija HBV in fulminantni hepatitis (navadno v kombinaciji s kemoterapijo); <u>zelo redko PML</u> ; <u>zelo ↑ bakterijske in virusne ok. zg. dihal</u> in sečil, ↑ <u>pljučnica</u> , <u>sepsa</u> , <u>glivne ok.</u> , pasovec, GEA, ok. neznanega izvora, <u>tinea pedis</u>	reaktivacija HBV, primeri PML; obvezni so presejalni testi za HBV <sup>3</sup>
sarilumab	Kevzara®	humano IgG <sub>1</sub>	IL-6	RA	↑ <u>ok. zg. dihal</u> , ok. sečil in oralni herpes	<b>nevarnost hudih ok.</b> , pri sočasni uporabi MTX in/ali glukokortikoidov; primeri <b>aktivne TB</b> , <u>invazivne glivne ok.</u> ( <u>aspergiloza</u> , kandidoza, PCP), druge oport. ok.
sekukinimab	Cosentyx®	humano IgG <sub>1</sub>	IL-17A	PP, PsA, AS	<u>zelo ↑ ok. zg. dihal</u> , ↑ oralni herpes	/
siltuksimab	Sylvant®	himerno IgG <sub>1</sub>	IL-6	Castelmanova bolezen	<u>zelo ↑ ok. zg. dihal</u> , ok. sečil	/
tocilizumab	RoActemra®	humanizirano IgG <sub>1</sub>	IL-6	RA, aktivni sJIA in JIpa	<u>zelo ↑ ok. zg. dihal</u> , ↑ <u>pljučnica</u> , celulitis, ok. s herpesvirusi	glej sarilumab
trastuzumab	Herceptin® Herzuma®, Kanjinti® (podobna biološka zdravila)	humanizirano IgG <sub>1</sub>	receptor za HER 2	zgodnji in metastatski rak dojk, metastatski rak želodca	<u>zelo ↑ febrilna nevtropenija</u> , vročina, <u>kašelj</u> , ↑ <u>nevtropenična sepsa</u> , cistitis, <u>ok. zg. dihal</u> , <u>gripa</u> , <u>pljučnica</u> , HSV, OKMT, ok. sečil, erizipel	hude in smrtne reakcije na infuzijo zdravila in <b>pljučna toksičnost</b> (navadno se pojavijo v 24 urah po aplikaciji zdravila)

Učinkovina	Zdravilo	Vrsta	Tarča zdravlila	Indikacije (SmPC <sup>1</sup> )	Okužbe kot neželeni učinki zdravljenja z zdravilom (iz SmPC <sup>1</sup> )	«Črna škatla» (Lexicomp) za infekcijske bolezni <sup>2</sup>
trastuzumab emtanzin	Kadcyla*	humanizirano IgG <sub>1</sub>	receptor za HER 2	neoperabilni, lokalno napredovali ali metastatski rak dojke	zelo ↑ ok. sečil, vročina, mrzlica, stomatitis	resne in smrtno reakcije na infuzijo zdravila in <b>pljučna toksičnost</b> (navadno se pojavijo v 24 urah po aplikaciji zdravila)
ustekinumab	Stelara*	humano IgG <sub>1</sub>	IL-12, IL-23	PP, PsA, CB	↑ ok. zg. dihal, <u>možne hude bakterijske, glivne in virusne ok.</u> , ↑ tveganje za ok. ali reaktivacijo latentnih ok.	/
vedolizumab	Entyvio*	humanizirano IgG <sub>1</sub>	integrin α <sub>4</sub> β <sub>7</sub>	UK, CB	↑ ok. zg. dihal, <b>bronhitis, gripa</b>	/

Legenda (po abecednem redu):

↑ = pogosto; aHUS = atipični hemolitično-uremični sindrom; ALL = akutna limfoblastna levkemija; AS = ankilozirajoči spondilitis; BKLL = B-celična kronična limfatična levkemija; CAPS = *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CB = Crohnova bolezen; CGRP = *calcitonin gene related peptide*; CRP = C-reaktivni protein; CMV = virus citomegalije; EBV = virus Epstein-Barr; EGFR = receptor za epidermalni rastni dejavnik; GEA = akutni gastroenteritis; HBV = virus hepatitisa B; HCV = virus hepatitisa C; HER = receptor za epidermalni rastni dejavnik; HL = Hodgkinov limfom; HSV = virus herpesa simpleksa; Ig = imunoglobulin; IL = interleukin; JCV = virus JC; JIA = juvenilni idiopatski artritis; JIPa = juvenilni idiopatski poliartritis; KLL = kronična limfocitna levkemija; KRAS = Kirstenov homolog virusnega onkogenega podganjega sarkoma 2; KRCa = kolorektalni karcinom; MTX = metotreksat; MS = multipla skleroza; NHL = ne-Hodgkinov limfom; nmcPCa = nedrobnocelični pljučni karcinom; NRAS = nevroblastomski RAS homolog virusnega onkogenega; ok. = okužba; OKMT = okužba kože in mehkih tkiv; ok. zg. dihal = okužbe zgornjih dihal; oport. ok. = oportunistična okužba; OŽ = osrednje živčevje; PCP = pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii*; PCSK9 = *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*; PML = progresivna multifokalna levkoencefalopatija; PNH = paroksizmalna nočna hemoglobinurija; PP = psoriza v plakih; PsA = psoriatični artritis; RA = revmatoidni artritis; RANKL = ligand receptorja za aktivator jedrnega dejavnika κB; RAS = ime označuje družino podobnih proteinov (Rat sarcoma); RSV = respiratorni sincicijski virus; sALCL = ponovljeni ali refraktarni sistemski anaplastični velikocelični limfom; sJIA = sistemski juvenilni idiopatski artritis; SLE = sistemski eritematozni lupus; TB = tuberkuloza; TNF-α = dejavnik tumorske nekroze alfa; UA = urični artritis; UK = ulcerozni kolitis; VEGF = žilni endotelijski rastni dejavnik; VZV = virus varičele zostra

<sup>1</sup>SmPC = povzetek glavnih značilnosti zdravila (angl. *Summary of Product Characteristics*); vir: Centralna baza zdravil: [www.cbz.si](http://www.cbz.si), EPAR: [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/).

<sup>2</sup>»Black box warning« ali »opozorilo črna škatla« (pogovorno) je v ZDA vrsta opozorila, ki je navedeno na začetku navodil za bolnika in priloženo k zdravilu ter sestavni del SmPC. Ameriški Zvezni urad za živila in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) lahko od proizvajalca zdravila zahteva takšno označevanje zdravil. To je najresnejša vrsta opozorila, ki je vidno označena, da predpisovalca opozori na resne neželene učinke zdravila in druge posebne probleme. Ker so opozorila različna in jih je lahko več, smo za potrebe članka vzeli le tista, ki se nanašajo na infekcijske bolezni.

Vir: Lexicomp je plačljiva ameriška klinična baza podatkov, ki vsebuje bistvene podatke o zdravilih. Po njej lahko iščemo podatke bodisi po generičnem imenu bodisi po zaščitenem imenu zdravila. Ker je baza ameriška, vsebuje tudi posebna opozorila, med katera spada »black box warning«.

<sup>3</sup>Presejalne teste za HBV bi morali opraviti pri vseh bolnikih pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja.

## Literatura

- Di Franco M, Lucchino B, Spaziante M, Iannuccelli C, Valesini G, Iaini G. Lung infections in systemic rheumatic disease: Focus on opportunistic infections. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 293–312.
- Winthrop KI, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESCMID study group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules (II): agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: S21–S40.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong GE, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Sys Rev* 2011; 2: 17–37.

4. Skai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 74–86.
5. Richter A, Listing J, Schneider M, Klopsch T, Kapelle A, Kaufmann J, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1667–73.
6. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 905–10.
7. Blanchard E, Truchetet ME, Machelart I, Sèneschal J, Raherison-Semjen C. Respiratory infections associated with anti-TNF $\alpha$  agents. Complications pulmonaires infectieuses des anti-TNF $\alpha$ . *Médecine et maladies infect* 2017; 47: 375–81.
8. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, Ftesi A, Stone J, Bronze MS. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Health Patient Saf* 2013; 5: 79–99.
9. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol* 2011; 38: 1643–55.
10. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernandez-Ruiz M, et al. ESCMID study group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: S71–S82.
11. Atsumi T, Ando Y, Matsuda S, Tomizawa S, Tanaka R, Takagi N, et al. Prodromal signs and symptoms of serious infections with tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis: Text mining of the Japanese postmarketing adverse event-reporting database. *Modern Rheumatol* 2018; 28: 435–43.
12. Listing J, Kerstin G, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 2012; 52: 53–61.
13. Patterson TF, Thomsson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (4): e1–e60.
14. Mutschlechner W, Risslegger B, Willinger B, Hoenigl M, Bucher B, Eschertzhuber S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid (1,3) beta-D-glucan for the diagnosis of invasive fungal infections in solid organ transplantation: a prospective multicentre study. *Transplantation* 2015; 99 (9): e140–e4.
15. Alsaeed M, Husain S. Infection in heart and lung transplant recipients. *Crit Care Clin* 2019; 35: 75–93.
16. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME, et al. Accuracy of beta-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19 (1): 39–49.
17. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical diagnostic and treatment disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respiration* 2018; 96: 52–65.
18. Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, Stoll M, Haller H, Gottlieb J, et al. Clinical course, treatment and outcome of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care* 2018; 22 (1): 307–21.
19. Injean P, Eells SJ, Wu H, McElroy I, Gregson AL, McKinnell JA. A systematic review and meta-analysis of the data behind current recommendations for corticosteroids in non-HIV-related PCP: knowing when you are on shaky. *Transplant Direct* 2017; 3 (3): 1–4.
20. Inoue N, Fushimi K. Adjunctive corticosteroids decreased the risk of mortality of non-HIV *Pneumocystis* pneumonia. *Int J Infect Dis* 2018; 79: 109–15.
21. Arinuma Y, Nogi S, Ishikawa Y, Nakayama H, Hashimoto A, Komiya A, et al. Fatal complication of *Legionella pneumophila* pneumonia in a tocilizumab-treated rheumatoid arthritis patient. *Intern Med* 2015; 54 (9): 1125–30.
22. Guy SD, Worth LJ, Thursky KA, Francis PA, Slavin MA. *Legionella pneumophila* lung abscess associated with immune suppression. *Intern Med J* 2011; 41: 715–21.
23. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Transplantation Society international CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018; 102: 900–31.
24. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, Huang ML, Cheng GS, Xie H, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in bronchoalveolar lavage fluid from hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV pneumonia. *J Infect Dis* 2017; 215: 1514–22.
25. Lodding IP, Schultz HH, Jensen JU, Kirkby N, Perch M, Andersen C, et al. Cytomegalovirus viral load in bronchoalveolar lavage to diagnose lung transplant associated CMV pneumonia. *Transplantation* 2018; 102 (2): 326–32.
26. Haidar G, Singh N. Viral infections in solid organ transplant recipients: novel up-dates and a review of the classics. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30: 579–88.
27. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agent and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148–55.
28. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infection associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 602–10.
29. McShane PJ, Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: current state and new insights. *Chest* 2015; 148 (6): 1517–27.

---

# HUDE OKUŽBE DIHAL PRI BOLNIKIH PO PRESADITVI MATIČNIH KRVOTVORNIH CELIC

## SEVERE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS UNDERGOING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

**Doc. dr. Mateja Logar, dr. med.**

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

**Ključne besede:** okužbe spodnjih dihal, PKMC, gripa, RSV, invazivna aspergiloza  
*Key words:* lower respiratory tract infections, HSCT, influenza, RSV, invasive aspergillosis

### IZVLEČEK

Presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) je pomemben način zdravljenja hematoloških malignomov, imunskih pomanjkljivosti ali genetskih bolezni in nekaterih drugih rakavih bolezni. Število PKMC v zadnjih letih narašča, izboljšalo se je tudi preživetje teh bolnikov. Vendar pa so okužbe še vedno pomemben vzrok obolevnosti in smrti po PKMC. Okužbe po PKMC delimo glede na čas pojava po PKMC. Pljučni zapleti so med najpogostejšimi vzroki smrti pri bolnikih po PKMC. Med povzročitelji okužb najdemo tako bakterije kot viruse in glive. Potek bolezni je nepredvidljiv, zato je pomembno, da čim prej prepoznamo okužbe, ki jih lahko zdravimo, in da čim prej začnemo zdravljenje in tako preprečimo neugoden izid bolezni.

### Abstract

*Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a treatment for hematologic malignancies, immune deficiencies, or genetic diseases, and some other malignant diseases. The number of HSCTs performed in recent years has increased and the outcomes have improved. However, infectious complications account for most of the morbidity and mortality after HSCT. Post-HSCT infectious complications are usually classified according to the time after HSCT. Pulmonary complications are some of the most common causes of mortality in BMT recipients. Infections can be caused by bacteria, viruses, and fungi. The course of the disease is unpredictable, therefore it is important that we recognize the infections that can be treated as soon as possible and begin with treatment, thus preventing the adverse outcome of the disease.*

## UVOD

Presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) ni več način zdravljenja, ki bi bil omejen samo na bolnike s hematološkimi boleznimi. Najpogosteje PKMC uporabljajo kot temeljno zdravljenje ali zdravljenje, ko druge metode niso učinkovite, pri bolnikih s hematološkimi boleznimi (levkemija, limfom, plazmocitom idr.), bolnikih s tumorji čvrstih organov (sarkomi, nevroblastom, rak dojk, rak testisov idr.) in pri nekaterih drugih boleznih (aplastična anemija, talasemije, srpastocelična anemija, avtoimunske bolezni, mielodisplastični sindrom, nekateri prirojeni sindromi imunskih pomanjkljivosti in prirojene metabolične bolezni). Glede na izvor krvotvornih matičnih celic je lahko PKMC avtologna (Hodgkinov in ne-Hodgkinov limfom, rak dojk) ali alogenska. Po PKMC je pri bolnikih povečano tveganje za granulocitopenijo, okvare normalnih telesnih pregrad ter za okvaro celične in protitelesne imunosti. To so vzroki za oslabele imunske odzive in posledično pogostejše okužbe in tudi okužbe z oportunističnimi mikrobi (1).

Po PKMC pride do sekvenčne zavore imunskega sistema, zato se različne okužbe pojavljajo v različnih časovnih intervalih po posegu, ki jih razdelimo v 3 obdobja (urnik okužb):

1. zgodnje obdobje – obdobje aplazije (večinoma od 0 do 30 dni po PKMC),
2. srednje obdobje – obdobje regeneracije kostnega mozga (večinoma od 30 do 100 dni po PKMC) in
3. pozno obdobje (več kot 100 dni po PKMC).

O zgodnjih okužbah govorimo v prvih 100 dneh po posegu, kasneje govorimo o poznih okužbah, ki se pojavijo v četrtem obdobju (2).

V prvem obdobju je imunsko stanje odvisno od temeljne bolezni. Okužbe dihal so v tem obdobju redke in predstavljajo do 10 % vseh okužb. Povzročitelji so podobni kot v splošni populaciji, potek bolezni pa je praviloma blag in smrtnost nizka (1).

V obdobju aplazije se pojavi približno 35 % vseh okužb dihal, ki se pojavijo v povezavi s PKMC. Povzročitelja nam uspe dokazati v manj kot 20 %. Retrospektivno ugotavljajo, da je izkustveno zdravljenje febrilne nevtropenije po PKMC zmanjšalo pogostost bakterijskih pljučnic pri teh bolnikih. V tem obdobju so možne tudi oportunistične glivne okužbe. Med njimi so najpogostejše okužbe z aspergili, redkejše so okužbe, ki jih povzročajo kriptokoki, fuzariji, kandidate in mukor (3–6). Pojavnost bakterijskih pljučnic v drugem in tretjem obdobju je med 12 in 15 % in je večja pri bolnikih po alogenski PKMC. V tretjem obdobju so pogoste virusne okužbe dihal, ki jih najpogosteje povzročajo respiratorni sincicijski virus (RSV), virusi influence, virusi parainfluence, koronavirusi in picornavirusi (rinovirusi, enterovirusi). Večinoma gre za bolnišnične okužbe, ki imajo lahko hud potek z visoko smrtnostjo (6). V zadnjih letih ugotavljajo, da so pomembni povzročitelji okužb spodnjih dihal tudi adenovirusi, človeški bokavirusi in človeški metapneumovirus (8). Možne pa so tudi okužbe z oportunističnimi virusi (npr. virus citomegalije, CMV). Z uporabo zaščitnih protimikrobnih zdravil po PKMC se je zmanjšala pojavnost pljučnih okužb predvsem v prvih dveh obdobjih po PKMC (5).

Pri nekaterih bolnikih nam diagnoze ne uspe etiološko opredeliti za časa življenja, zato je diagnoza postavljena po smrti. V raziskavi S. Sharma in sodelavcev so opravili retrospektivno analizo mikroskopskih preparatov obdukcijških vzorcev za 71 bolnikov po

PKMC. Pri 63 so našli pljučne zaplete, pri 27 je šlo za infekcijske zaplete: 13 jih je imelo bakterijsko pljučnico, 11 pljučno aspergilozo, dva pljučnico CMV in eden pljučnico, povzročeno s kandidami. Šest bolnikov z bakterijsko pljučnico in pet s pljučno aspergilozo ni dobilo ustreznega zdravljenja za časa življenja. Po drugi strani pa 31 bolnikov, ki so jih zdravili zaradi suma na bakterijsko pljučnico, pljučnico, povzročeno s *Pneumocystis jirovecii* (PCP), oziroma pljučnico, povzročeno s CMV, na obdukciji in histološko ni imelo znakov okužbe (9).

## BAKTERIJSKE OKUŽBE

Najpogostejši povzročitelji bakterijske pljučnice v zgodnjem obdobju po PKMC so bakterije iz ust in obzobnih tkiv ter črevesne po Gramu negativne bakterije, možne so tudi okužbe s po Gramu pozitivnimi bakterijami, predvsem s streptokoki in stafilokoki. V srednjem obdobju so najpogostejši povzročitelji še vedno po Gramu negativne enterobakterije in *Pseudomonas aeruginosa*. V poznem obdobju po presaditvi pa sta najpogostejša povzročitelja pljučnic *Streptococcus pneumoniae* in *Staphylococcus aureus*. V poznem obdobju po presaditvi sta glavna dejavnika tveganja za nastanek pljučnice »bolezen presadka proti gostitelju« (angl. *graft versus host disease* – GVHD) in zdravljenje z glukokortikoidi (10). Na računalniški tomografiji (angl. *computed tomography* – CT) pljuč najpogosteje opisujejo konsolidacijo pljučnega parenhima, majhne centrilobularne vozličke, zgostitve v obliko mlečnega stekla, zadebelitve bronhialnih sten in velike vozličke. Plevralne izlive opisujejo v 10 do 17 % (11, 12). V drugem in tretjem obdobju po PKMC izkustveno izberemo antibiotike s širokim spektrom delovanja, ki delujejo tudi proti psevdomonasi (npr. piperacilin/tazobaktam, imipenem, meropenem, cefepim ali ceftazidim). Pri kritično bolnih včasih dodamo še drugi antibiotik za kritje po Gramu negativnih povzročiteljev (amikacin, gentamicin ali ciprofloksacin). V določenih okoliščinah dodamo še antibiotik, ki deluje na »proti meticilinu odporne stafilokoke« (MRSA) (linezolid, ceftarolin ali vankomicin). Po prejemu mikrobioloških izvidov se odločimo za usmerjeno antibiotično zdravljenje. Pri ugodnem poteku je trajanje antibiotičnega zdravljenja 7 do 8 dni, če gre za pljučnico, povzročeno s po Gramu negativnimi nefermentativnimi mikrobi, pa zdravimo 7 do 14 dni (13).

Nokardijska pljučnica je redek zaplet po PKMC, vendar moramo na nokardije pomisliti pri bolnikih, pri katerih ni odziva na izkustveno antibiotično zdravljenje. Večina okužb se pojavi v poznem obdobju po PKMC. Dejavnika tveganja sta uporaba pentamidina namesto trimetoprima/sulfametoksazola za zaščito pred pnevmocistozo in GVHD. Na pljučnem rentgenogramu vidimo vozličke z ali brez dodatnih zgostitev. Za zdravljenje okužbe uporabljamo trimetoprim/sulfametoksazol, potrebno je dolgotrajno zdravljenje, prognoza bolezni pa je dobra (5).

## VIRUSNE OKUŽBE

V zadnjih dveh desetletjih so bili virusi prepoznani kot pomemben povzročitelj okužb dihal pri bolnikih z levkemijami in po PKMC. Te okužbe so poleg povečane obolevnosti tudi pomemben vzrok za smrtnost v teh skupinah bolnikov. Pogosto pride do širjenja okužbe iz zgornjih v spodnja dihalna, kar se kaže s kliničnimi in radiološkimi znaki pljučnice in z dihalno odpovedjo, kar lahko vodi v smrt. Tveganje za okužbo spodnjih dihal

in smrtni izid sta posledica intrinzične virulence posameznih virusov v kombinaciji z bolnikovimi lastnostmi, osnovno boleznijo in vrsto zdravljenja. O okužbi spodnjih dihal pri bolnikih po PKMC govorimo takrat, ko dokažemo viruse v kužninah iz struktur nižje od grla (sapnik, sapnice ali bronhoalveolarni prostori). O boleznih spodnjih dihal pa govorimo, če imajo bolniki kašelj, hipoksijo, dispnejo in infiltrate na rentgenogramu pljuč, ob tem pa dokažemo prisotnost virusov v spodnjih dihalih (14).

Najpogostejši virusi so RSV, virusi influence, virusi parainfluence, človeški adenovirusi, rinovirusi, metapneumovirus in koronavirusi. Možne so tudi okužbe s CMV in drugimi herpesvirusi (14, 15). Epidemiologija virusnih okužb spodnjih dihal po PKMC je podobna, kot je v splošni populaciji. Tako se gripa in okužbe z RSV pojavljajo predvsem pozimi, okužbe z virusi parainfluence poleti, z rinovirusi pa skozi celo leto (16).

Okužbe z virusi influence se pojavljajo sezonsko predvsem v zimskih mesecih. Pri bolnikih po PKMC ima lahko okužba hud potek in številne zaplete. Pri približno 35 % bolnikov iz te skupine pride do širjenja bolezni na spodnja dihalna, kar ima za posledico tudi visoko smrtnost. Dejavniki tveganja za prizadetost spodnjih dihal so limfopenija, bolnišnična okužba z gripo, višja starost in kronične ter strukturne pljučne bolezni. V raziskavi Kmeida in sodelavcev so dokazali, da imajo bolniki s hujšo stopnjo imunske pomanjkljivosti večjo verjetnost za širjenje okužbe v spodnja dihalna. Poleg tega so ugotavljali hitrejše napredovanje bolezni pri bolnikih, ki so imeli limfopenijo. Nihče izmed bolnikov, pri katerih je prišlo do okužbe spodnjih dihal, ni prejel ustrezne terapije z oseltamivrom ob začetku kliničnih znakov gripe. V raziskavi, v katero je bilo vključenih 146 bolnikov, je prišlo do okužbe spodnjih dihal v 18 %, kar je manj pogosto kot v predhodnih raziskavah. Tudi smrtnost pri tej kohorti je bila samo 4 %, v predhodnih raziskavah pa se je gibala okrog 10 %. Glede na podatke iz raziskave so avtorji ugotovili, da je pomembno, da bolniki po PKMC in z znaki gripe čim prej v poteku okužbe dobijo ustrezno terapijo, saj na ta način zmanjšamo tveganje za širjenje okužbe v spodnja dihalna in nastanek drugih zapletov (17). Virus influence lahko potrdimo s pomočjo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction* – PCR) v brisu nosno-žrelnega prostora, pri okužbah spodnjih dihal pa v bronhoalveolarnem izpirku (angl. *bronchoalveolar lavage* – BAL). Zdravljenje z zaviralci nevraminidaz začnemo čim prej; rezultati so najboljši, kadar začnemo zdravljenje v 48 urah od začetka bolezni. Pri nas za zdravljenje uporabljamo oseltamivir v odmerku 75 mg/12 ur per os skupaj 5 dni. Odmerek moramo prilagoditi pri ledvičnem odpovedovanju (18).

Okužbe z RSV se pojavijo pri 1 do 12 % bolnikov s hematološkimi malignomi in po PKMC. Širjenje okužbe v spodnja dihalna se pojavi v povprečju pri 38 % (razpon od 0 do 68 %) bolnikov, povprečna smrtnost pa je 32 % (razpon od 0 do 70 %). Dejavniki tveganja za širjenje v spodnja dihalna so okužba v obdobju pred vgnezditvijo, limfopenija, višja starost, alogenska PKMC in huda imunska motnja. Trenutno je na razpolago zelo malo kvalitetnih podatkov o učinkovitem zdravljenju, ker ni na voljo učinkovitih protivirusnih zdravil. Glede na zbrane rezultate več raziskav pa izid bolezni pri prizadetosti spodnjih dihal izboljša zdravljenje z inhalacijskim ali sistemskim ribavirinom in/ali intravenskimi imunoglobulini. Ribavirin odmerjamo pri normalnem ledvičnem delovanju 15 do 30 mg/kg intravensko ali *per os* dnevno v treh odmerkih za 7 do 10 dni, zdravilo jemljejo bolniki skupaj s hrano. V inhalacijski obliki ga uporabljamo v našem okolju zelo

redko. Predvideno odmerjanje je 2 g v trajanju 2 uri vsakih 8 ur ali 6 g v trajanju 18 ur enkrat dnevno za 7 do 10 dni (14).

Okužbe z adenovirusi lahko potekajo kot okužba zgornjih dihal, bronhitis, pljučnica, konjunktivitis, enteritis, hemoragični cistitis ali meningoencefalitis. Okužbe se pojavljajo pri 3 do 21 % bolnikov po alogenski PKMC. Dejavniki tveganja za diseminirano adenovirusno okužbo so uporaba glukokortikoidov, GVHD, limfopenija in hujša stopnja imunske oslabelosti. Okužbe so pogostejše pri moških. Predvsem pljučnica in diseminirana okužba imata visoko smrtnost, ki znaša med 20 in 25 %. Okužbo lahko potrdimo s pomočjo PCR ali dokazom antigena v izločkih dihal. Za zdravljenje nekateri avtorji svetujejo uporabo cidofovira, vendar njegovo uporabo omejujejo številni neželeni učinki, predvsem nefrotoksičnost (19). V zadnjih letih uporabljajo v raziskavah za zdravljenje tudi brincidofovir, ki ima manj neželenih učinkov kot cidofovir (20).

Okužbe z virusi parainfluenze se pojavljajo pri 2 do 7 % otrok in odraslih z levkemijo in/ali PKMC. Pri približno 33 % so prizadeta tudi spodnja dihalna. Smrtnost znaša 10 do 30 %. Dejavniki tveganja za prizadetost spodnjih dihal in hujši potek bolezni so zdravljenje z visokimi odmerki glukokortikoidov, nevtropenija, limfopenija, okužba zgodaj po alogenski PKMC, višji seštevek APACHE II in pridružena okužba z drugimi mikrobi. Možnosti zdravljenja so omejene, saj nimamo učinkovitih protivirusnih zdravil. Tudi pri teh okužbah poročajo o boljšem izidu okužbe, če so bolniki prejeli ribavirin in/ali imunoglobuline. Če pride do okužbe v prvih treh mesecih po alogenski PKMC, pride pogosteje do nastanka obliterativnega bronhiolitisa in obstruktivnih motenj dihanja, ki so lahko prisotne skoraj eno leto po PKMC. Inkubacija je kratka in znaša v povprečju 2,6 dneva, kar omogoča nastanek bolnišničnih izbruhov.

Človeški metapneumovirus povzroča okužbe pri 2,5 do 9 % bolnikov v prvih dveh letih po PKMC. Večinoma gre za asimptomatske okužbe z dolgotrajnim izločanjem virusa. Kadar dokažemo metapneumoviruse pri bolnikih s pljučnico, večinoma dokažemo prisotnost še drugih mikrobov, kar otežuje ocenjevanje vpliva teh virusov na obolevnost in smrtnost. Po nekaterih podatkih pa znaša smrtnost pri pljučnici kar do 50 %. Trenutno ni posebnih priporočil za zdravljenje.

Koronavirusi se pojavljajo skozi celo leto in povzročajo predvsem okužbe zgornjih dihal. Viruse so dokazali pri 6,7 do 15,4 % simptomatskih bolnikov po PKMC. Pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi pa lahko povzročajo tudi okužbe spodnjih dihal z bronhitisom, bronhiolitisom in pljučnico. Smrtni izid bolezni je redek. Trenutno ni na voljo učinkovitih zdravil za zdravljenje okužb s koronavirusi.

Rinovirusi so sicer pogosti povzročitelji okužb zgornjih dihal tudi pri bolnikih po PKMC, vendar povzročajo simptomatske okužbe spodnjih dihal pri manj kot 10 % bolnikov z okužbo zgornjih dihal. Smrtnost je po ocenah manj kot 10 %. Posebnih priporočil za zdravljenje ni, saj ni na voljo učinkovitih protivirusnih učinkovin.

Ostali respiratorni virusi, ki lahko povzročajo okužbe po PKMC, so enterovirusi, parechovirus, poliomavirus in bokavirus. Okužbe z enterovirusi se razširijo na spodnja dihalna pri približno 13 % bolnikov po PKMC, dejavnik tveganja za širjenje je limfopenija. V BAL odraslih bolnikov so dokazali prisotnost bokavirusov pri 3 % bolnikov. Virusno breme, večje od  $10^5$  kopij/mL, je zelo verjetno klinično pomembno.



Po priporočilih ECIL-4 (European Conference on Infections in Leukaemia) je smiselno iskati viruse samo pri bolnikih s simptomatskimi okužbami. Pri prizadetosti spodnjih dihal sta najustreznejši kužnini BAL ali trahealni aspirat, če BAL ni izvedljiv. Po potrebi lahko opravimo tudi pljučno biopsijo. Na začetku opravimo testiranje na viruse influence in parainfluence ter RSV; če so izvidi teh preiskav negativni, se nato glede na epidemiološke razmere odločimo za testiranje na druge viruse. Večinoma uporabljamo novejša mikrobiološke metode, predvsem PCR, ki ima večjo občutljivost in specifičnost kot antigenski testi (14).

V raziskavi A. Wolfroth in sodelavcev so v štiriletnem obdobju spremljali bolnike po PKMC. Virusno okužbo spodnjih dihal so dokazali pri 131 od 378 bolnikov. Okužba se je pri večini pojavila v štirih mesecih po PKMC in kar 119 bolnikov je bilo obravnavanih ambulantno. Dejavniki tveganja za okužbo s koronavirusi in rinovirusi je bila GVHD. Za okužbo z adenovirusi so bili dejavniki tveganja neujemanje med dajalcem in prejemnikom ter matične celice iz popkovne krvi. Pri okužbah z virusi influence pa sta bila dejavnika tveganja PKMC z matičnimi celicami iz popkovne krvi in osnovna rakava bolezen. Izmed 131 bolnikov jih je 16 umrlo v treh mesecih od okužbe. Osem jih je umrlo zaradi virusne pljučnice, ki so ji bili pridruženi še drugi vzroki (bakterijska ali glivna pljučnica, GVHD ali posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen). Višja smrtnost je bila povezana z zdravljenjem z glukokortikoidi v odmerku 1 mg/kg telesne teže ali več, koncentracijo limfocitov pod 500 celic/ $\mu$ L, pljučnico ob postavitvi diagnoze in prisotnostjo še enega mikroba v izločkih dihal. Sama vrsta virusa ni imela vpliva na smrtnost. Po multivariatni analizi sta ostala dva statistično pomembna kazalnika: zdravljenje z glukokortikoidi in limfopenija (15).

Okužbe s CMV lahko potekajo tudi kot pnevmonitis oziroma pljučnica. Pojavnost okužb CMV pri bolnikih s hematološkimi malignomi in po PKMC je po podatkih iz literature med 5 in 8 %. Pljučnice CMV predstavljajo približno tretjino vseh okužb CMV. V primerjavi z začetnimi obdobji uporabe PKMC se je pojavnost v zadnjih letih znižala zaradi preemtivne uporabe protivirusnih učinkovin. Večina primerov se sedaj pojavlja v poznem obdobju po PKMC. Ob tem je skupna smrtnost še vedno zelo visoka: med 30 in 50 %. Za postavitev diagnoze pljučnice CMV uporabljamo kombinacijo klinične slike in dokaz CMV. O dokazani pljučnici CMV lahko govorimo, če osamimo CMV v BAL oziroma pljučnem tkivu ali dokažemo znotrajcelične vključke (citopatski učinek CMV) oziroma prisotnost virusa s histokemičnimi barvanji v bioptu pljuč. V zadnjih letih za dokaz CMV pogosto uporabljamo PCR. S pomočjo kvantitativnega PCR v realnem času lahko določimo virusno breme tako v krvi kot v BAL. Medtem ko je virusno breme v krvi dober napovedni dejavnik za nastanek bolezni CMV, ima virusno breme v BAL nizko specifičnost in slabo pozitivno napovedno vrednost, odlični pa sta občutljivost in negativna napovedna vrednost. Po podatkih iz literature je PCR v BAL za dokaz pnevmonitisa CMV preveč občutljiva metoda. Dejavniki tveganja za nastanek pljučnice CMV so neskladnost CMV med dajalcem in prejemnikom, limfopenija, GVHD in visoko virusno breme v krvi (21).

V raziskavo Leeja in sodelavcev je bilo vključenih 565 bolnikov s hematološkimi malignomi in PKMC. Štiriindvajset bolnikov je imelo dokazano pljučnico CMV, od tega jih je bilo 16 po PKMC. Pri večini bolnikov se je okužba pojavila v drugem in tretjem obdobju,

pri petih pa v poznem obdobju po PKMC. Vsi bolniki so bili zdravljeni s protivirusnimi zdravili. Smrtnost zaradi pljučnice CMV je bila 58 %. Pri vseh bolnikih v raziskavi so opravili bronhoskopijo in naredili kvantitativni PCR v realnem času. PCR na CMV je bil pozitiven pri 101 bolniku, vendar pri večini niso postavili diagnoze pljučnice CMV. Virusno breme v BAL 28.744 kopij (210.054 IU)/mL je imelo 75 % občutljivost in 88,6 % specifičnost za pljučnico CMV (22).

Za zdravljenje uporabljamo ganciklovir v odmerku 5 mg/kg/12 ur intravenozno. Ko je bolnikovo stanje stabilno in je možen prehod na peroralno zdravljenje, preidemo na valganciklovir 900 mg/dan. Odmerek moramo prilagoditi pri ledvičnem odpovedovanju. Zdravljenje traja najmanj dva tedna (13).

Tudi tisti bolniki, ki preživijo pnevmonitis CMV, imajo slabšo prognozo kot tisti brez okužbe. Okužba s CMV je namreč povezana z večjo pojavnostjo okužb z aspergili, zato svetujejo za te bolnike protiglavno zaščito vsaj za nekaj časa (21).

Okužbe z virusi herpesa simpleksa (HSV) so, odkar uporabljajo po PKMC zaščito z aciklovirjem, bistveno redkejša. Prizadetost pljuč se pojavi pri 7 do 8 % bolnikov z reaktivacijo HSV. Večinoma gre za pnevmonitis. Za potrditev diagnoze moramo dokazati invazijo HSV v pljučno tkivo. Bolniki s pnevmonitisom HSV so predhodno pogosto imeli kožno-sluznično okužbo s HSV ali ezofagitis oz. traheitis HSV. Na rentgenogramu pljuč vidimo difuzne spremembe v pljučih. Za zdravljenje uporabljamo aciklovir v odmerku 10 mg/kg/8 ur intravensko, zdravljenje lahko dokončamo z valciklovirjem *per os* (5).

## GLIVE

Po PKMC so med glivnimi okužbami najpogostejše okužbe z aspergili, na drugem mestu pa so okužbe s kandidami; temu sledijo redki glivni povzročitelji, kot so mukor in fužariji. Okužbe s plesnimi predstavljajo skoraj dve tretjini invazivnih glivnih okužb, okužbe s kandidami pa preostalo tretjino. Glavna dejavnika tveganja za nastanek invazivne glivne okužbe po PKMC sta GVHD in zdravljenje z glukokortikoidi (16). Vrsta glivnih okužb in dejavniki tveganja se razlikujejo glede na čas od PKMC. V obdobju aplazije sta nevtropenija in okvara sluznic glavna dejavnika za nastanek invazivne kandidoze. S protiglavno zaščito v tem obdobju se je izrazito zmanjšalo število teh okužb, spremenila pa se je tudi epidemiologija okužb s kandidami. Zaradi spremenjene epidemiologije in uporabe flukonazola in ehinokandinov za zaščito moramo biti previdni pri izbiri izkustvene protiglavne terapije pri sumu na invazivno kandidozo (23, 24). V srednjem obdobju po PKMC se, z zvečanjem koncentracije nevtrofilnih granulocitov in popravo sluznic, zmanjša tveganje za okužbe s kandidami, tveganje za okužbe z aspergili pa je še vedno prisotno.

Okužbe z aspergili pri bolnikih po PKMC se lahko pojavijo v obdobju nevtropenije, takrat je zaradi izrazite imunske oslabelosti izražena angioinvazivnost. Če pride do okužbe v poznem obdobju po PKMC, ko bolniki niso več nevtropenični, pa je v ospredju lokalna vnetna reakcija z invazijo v dihalne poti. Pojavnost je večja pri bolnikih po alogenski PKMC kot po avtologni, dodatna dejavnika tveganja sta še kronična GVHD in zdravljenje z glukokortikoidi. V različnih obdobjih po PKMC se pojavijo še dodatni dejavniki tveganja. Tako je v zgodnjem obdobju za invazivno aspergilozo pomembna podaljšana nevtropenija, v poznih obdobjih pa so pomembni: reaktivacija CMV, sekun-

darna nevtropenija in dodatno zdravljenje z zdravili, ki zavirajo imunski sistem zaradi refraktarne GVHD (npr. tumor nekrotizirajoči faktor  $\alpha$ ). Zato je smiselno, da bolniki s temi dejavniki tveganja prejemajo protiglavno zaščito z aktivnostjo proti plesnim (16). Invazivna aspergiloza pri bolnikih z oslabiljeno imunostjo ostaja še vedno diagnostični problem, saj je diagnoza v 10 do 20 % postavljena po smrti. Več kot 90 % okužb povzročajo okužbe z *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* in *Aspergillus niger*. Klinični simptomi in znaki so pogosto neznačilni. Glede na to, da so dihala glavna pot vstopa aspergilov v telo, je značilno, da so najpogosteje prizadet organ pljuča. Bolniki najpogosteje navajajo neproduktiven kašelj, hemoptize in bolečine v prsnem košu. Prizadetost pljuč je večinoma difuzna in obojestranska. Predvsem bolniki, ki prejemajo glukokortikoide, nimajo vročine. Smrtnost je okrog 25 %.

Rentgenska slika pljuč je v do 30 % povsem normalna dolgo v poteku bolezni. CT-slikanje z visoko resolucijo je najustreznejša slikovna metoda za iskanje nenormalnosti v pljučih pri bolnikih po PKMC. Dva znaka sta se izkazala za indikatorja za invazivno pljučno aspergilozo. Znak »halo« se pojavi pri nevtropeničnih bolnikih z angioinvazivno aspergilozo. Vidi se rob v obliki mlečnega stekla, ki obkroža hemoragični vozlič (»meglič«). Znak zračnega polmeseca je posledica kavitacije v pljučnem parenhimu, ki se pojavi v poznem obdobju po PKMC. Zlati standard za postavitve diagnoze je še vedno osamitev povzročitelja ali značilne histološke spremembe iz bioptičnega materiala, ki pa ga pri večini bolnikov ne moremo odvzeti zaradi pancitopenije. Zato pri bolnikih s sumom na invazivno pljučno aspergilozo uporabljamo za potrditev diagnoze posredne mikrobiološke preiskave. Določimo lahko koncentracijo galaktomanana v krvi. Občutljivost testa je 71 % in specifičnost okrog 89 %. Če je mogoče, naredimo bronhoskopijo z BAL, v katerem prav tako določimo koncentracijo galaktomanana, in material pošljemo še na poskus osamitve oziroma druge mikrobiološke preiskave za dokaz mikrobov. Določitev galaktomanana v BAL je predvsem pomembna pri ne-nevtropeničnih bolnikih, saj je pri njih preiskava v krvi pogosto negativna, ker se galaktomanan hitreje presnavlja oziroma odstranjuje iz krvi (fagocitoza). V zadnjih letih je vedno več podatkov tudi o uporabnosti PCR za dokaz prisotnosti aspergilov. To metodo lahko uporabljamo tako na vzorcih krvi kot tudi v BAL. Občutljivost metode za postavitve diagnoze invazivne pljučne aspergiloze je okrog 95 %, specifičnost pa 83 % (25). Po priporočilih ECIL-6 začnemo izkustveno zdravljenje z vorikonazolom ( $2 \times 6$  mg/kg/12 ur, nato 4 mg/kg/12 ur intravenozno ali *per os*) ali z isavukonazolom (200 mg/8 ur intravenozno ali *per os* prvih 48 ur, nato 200 mg/24 ur intravenozno ali *per os*). Ocenjujejo, da je isavukonazol enako učinkovit kot vorikonazol, ima pa manj interakcij in neželenih učinkov. Liposomalni amfotericin B po zadnjih priporočilih ne spada več med primarno priporočena zdravila za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih po PKMC. Trajanje zdravljenja ni natančno opredeljeno (26).

Okužbe z zigomicetami se pojavljajo predvsem pri bolnikih, ki so imunsko oslabei. Pri bolnikih s hematološkimi malignomi in po PKMC so mukormikoze na drugem mestu med invazivnimi okužbami s plesnimi. Dejavniki tveganja so podobni kot pri invazivni aspergilozi. Nezdavljene okužbe so smrtne v skoraj 100 %. Tudi ob ustreznem protiglavnem in podpornem zdravljenju ostaja smrtnost med 50 in 90 %. Tudi klinična slika je pri okužbah z zigomicetami podobna kot pri invazivni aspergilozi, zato je razlikovanje med temi povzročitelji težavno. Galaktomananski test je pri bolnikih z zigomicetami

praviloma negativen. V klinični sliki najdemo predvsem kašelj, hemoptize in bolečine v prsnem košu. Zigomicete ne upoštevajo anatomskih mej, zato se lahko okužba iz pljuč širi po popljučnicah na prsno steno, kjer se kaže kot celulitis. Na okužbo z zigomicetami moramo pomisliti pri bolnikih po PKMC, ki imajo na slikovni diagnostiki izvide, značilne za invazivno pljučno aspergilozo, in prejemajo protiglivično zaščito, ki je učinkovita proti aspergilom. Okužbo dokažemo z osamitvijo povzročitelja iz tkiva. Dodatna težava je, da zigomicete rastejo zelo počasi, kar lahko podaljša čas od začetka simptomov do učinkovitega zdravljenja (27). Po priporočilih ECIL-6 je najprimernejše zdravilo liposomalni amfotericin B v odmerku 5 mg/kg/dan intravenozno. Kot reševalno zdravilo lahko uporabljamo posakonazol; ob tem moramo določati serumsko koncentracijo zdravila (26). Pri bolnikih, ki amfotericina ne prenašajo, se lahko odločimo tudi za zdravljenje z isavukonazolom v enakem odmerku kot pri zdravljenju invazivne aspergiloze (28). Zdravljenje traja šest do osem tednov, po potrebi tudi dalj (26).

Okužbe s PCP se večinoma pojavijo v šestih mesecih po PKMC ali po šestih mesecih zdravljenja z zdravili, ki zavirajo imunski sistem, zaradi kronične GVHD. Znani dejavniki tveganja za PCP pri hematoloških bolnikih so akutna limfoblastna levkemija, alogenska PKMC, zdravljenje z alemtuzumabom, fludarabinom, ciklofosfamidom, rituksimabom in glukokortikoidi v odmerku več kot 16 mg metilprednizolona dnevno več kot 4 tedne. Pojavnost PCP po PKMC se je izrazito zmanjšala z uvedbo zaščite s trimetoprimom/sulfametoksazolom pri bolnikih z visokim tveganjem za okužbo. Pomembno je, da bolniki prejemajo predpisano profilakso, ki jo v primeru neželenih učinkov (npr. nevtropenija) zamenjamo z alternativnimi možnostmi (npr. dapson). Smrtnost zaradi PCP pri bolnikih s hematološkimi boleznimi (30 do 59 %) in po PKMC (48 do 70 %) ostaja visoka in je bistveno višja kot pri bolnikih z aidsom (17 do 30 %). Zaradi tega je smiselno, da ti bolniki prejemajo zaščito s trimetoprimom/sulfametoksazolom vsaj šest mesecev po PKMC ali dokler prejemajo dodatna zdravila, ki zavirajo imunski sistem. Pri režimih, ki vsebujejo glukokortikoide, nadaljujejo zaščito še šest tednov po ukinitvi glukokortikoidov. Če bolniki prejemajo alemtuzumab, moramo zaščito podaljšati na eno leto zaradi možnih nevarnosti PCP v poznem obdobju po PKMC. Prognoza bolezni se še poslabša, če je PCP pridružena okužba s CMV ali aspergili.

Pri večini bolnikov se okužba kaže s kašljem, ki je dražeč in neproduktiven, napredujočo dispnejo in vročino. Na rentgenogramu prsnih organov vidimo difuzne obojestranske infiltrate, ki se začenjajo na obrobju pljuč. Okužba se lahko kaže tudi kot segmentno zasenčenje v zgornjih režnjih, kot nežne zgostitve videza mlečnega stekla (na CT pljuč) ali kot pnevmotoraks.

Pri bolnikih s sumom na PCP moramo čim prej izvesti CT-slikanje pljuč in bronhoskopijo z BAL. Okužbo potrdimo s pomočjo PCR. V pomoč pri diagnostiki nam je tudi določanje serumske koncentracije  $\beta$ -D-glukana, ki je pri PCP močno povišan, pomaga pa nam tudi pri sledenju učinkovitosti zdravljenja (16).

Za zdravljenje uporabljamo trimetoprim/sulfametoksazol. Odmerjamo 15 do 20 mg/kg trimetoprime dnevno, razdeljeno na tri do štiri odmerke intravenozno. Ko se bolnikovo stanje izboljša, lahko preidemo na peroralno zdravljenje. Namesto trimetoprime/sulfametoksazola lahko za zdravljenje uporabljamo tudi klindamicin v kombinaciji s pri-makvinom. Zdravljenje traja tri tedne. Pri bolnikih, ki imajo dihalno odpoved, dodamo

metilprednizolon 32 mg/12 ur pet dni, nato pet dni enkrat dnevno in 11 dni 16 mg dnevno. Po končanem zdravljenju nadaljujemo sekundarno zaščito s trimetoprimom/sulfametoksazolom (400/8 mg enkrat dnevno) (1).

## SKLEP

PKMC je pomemben način zdravljenja številnih hematoloških in tudi drugih bolezni. S tem se je močno izboljšalo preživetje bolnikov. Kljub izboljšanju transplantacijskih tehnik pa so okužbe še vedno pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti po PKMC. Pri okužbah spodnjih dihal, ki potekajo s hitro napredujočo dispnejo in dihalnim odpovedovanjem, moramo čim prej izvesti CT-slikanje pljuč in bronhoskopijo z BAL, v katerem dokazujemo morebitne povzročitelje. Glede na klinično sliko, lokalno epidemiologijo, obdobje po PKMC ter zdravila, ki jih bolnik prejema, se nato odločimo za najustreznejše izkustveno zdravljenje, ki ga po prejemu mikrobioloških izvidov prilagodimo ali včasih ukinemo, če so izvidi negativni in so bolniki klinično stabilni ali če najdemo drug vzrok za bolnikove težave. Kljub vsem tem ukrepom pa imajo predvsem glivne okužbe pri bolnikih po PKMC za posledico še vedno zelo visoko smrtnost.

## Literatura

1. Chewla R. Infections after bone marrow transplanatation. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/1013470-overview#a1> (dostop: 3. 1. 2019).
2. Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 273–81.
3. Aronchick JM. Pulmonary infections in cancer and bone marrow transplant patients. *Semin Roentgenol* 2000; 35: 140–51.
4. Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004; 25: 189–201.
5. Diab M, ZazaDitYafawi J, Soubani AO. Major Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Exp Clin Transplant* 2016; 14: 259–70.
6. Leather HL, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 483–520.
7. Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, Rocha Gde M, Inoue C, Pasquini R, Müller NL. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 608–15.
8. Oliveira R, Machado A, Tateno A, Boas IV, Pannuti C, Machado C. Frequency of human metapneumovirus infection in hematopoietic SCT recipients during 3 consecutive years. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 265–9.
9. Sharma S, Nadrous HF, Peters SG, Tefferi A, Litzow MR, Aubry MC, Afessa B. Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings. *Chest* 2005; 128: 1385–92.
10. Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, Rocha Gde M, Inoue C, Pasquini R, et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 608–15.
11. Reittner P, Ward S, Heyneman L, Johkoh T, Müller NL. Pneumonia: high-resolution CT findings in 114 patients. *Eur Radiol* 2003; 13: 515–21.
12. Coelho LO, Gasparetto TD, Escuissato DL, Marchiori E. Bacterial pneumonia following bone marrow transplantation: HRCT findings. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 431–5.
13. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnici. Druga dopolnjena izdaja. [Prescribing antimicrobials in a hospital. 2nd ed]. Ljubljana (Slovenia): Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva. 2013: 59–2.
14. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 258–66.
15. Wolfromm A, Porcher R, Legoff J, Peffault de Latour R, Xhaard A, de Fontbrune FS, Ribaud P, Bergeron A, Socié G, Robin M. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: long-term incidence and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 1238–41.
16. Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. *Korean J Intern Med* 2018; 33: 256–76.
17. Kneid J, Vanichanan J, Shah DP, El Chaer F, Azzi J, Ariza-Heredia EJ, Hosing C, Mulanovich V, Chemaly RF. Outcomes of Influenza Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Application of an Immunodeficiency Scoring Index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 542–8.

- 
18. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (dostop: 8. 1. 2019).
  19. Yilmaz M, Chemaly RE, Han XY, Thall PF, Fox PS, Tarrand JJ, De Lima MJ, Hosing CM, Popat UR, Shpall E, Champlin RE, Qazilbash MH. Adenoviral infections in adult allogeneic hematopoietic SCT recipients: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1218–23.
  20. Ramsay ID, Attwood C, Irish D, Griffiths PD, Kyriakou C, Lowe DM. Disseminated adenovirus infection after allogeneic stem cell transplant and the potential role of brincidofovir - Case series and 10 year experience of management in an adult transplant cohort. *J Clin Virol* 2017; 96: 73–9.
  21. Travi G, Pergam SA. Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients. *J Intensive Care Med* 2014; 29: 200–12.
  22. Lee HY, Rhee CK, Choi JY, Lee HY, Lee JW, Lee DG. Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia by quantitative polymerase chain reaction using bronchial washing fluid from patients with hematologic malignancies. *Onco Target* 2017; 8: 39736–45.
  23. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 2010; 50: 405–15.
  24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1–50.
  25. Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 55–69.
  26. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102: 433–44.
  27. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al; European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1859–67.
  28. Cresemba. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cresemba> (dostop: 9. 1. 2019).

---

# POSEBNOSTI PLJUČNICE, POVZROČENE S *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

## CHARACTERISTICS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS PNEUMONIA*

---

Nejc Šoštarič, dr. med.,<sup>1</sup> doc. dr. Nina Gorišek Miksić, dr. med.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana,  
nejc.sostaric@kclj.si

<sup>2</sup> Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Univerzitetni klinični center Maribor,  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor,  
nina.gorisek@guest.arnes.si

**Ključne besede:** pljučnica, *Staphylococcus aureus* (MSSA), levkocidin Panton-Valentine (PVL), proti oksacilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA)

**Key-words:** pneumonia, *Staphylococcus aureus* (MSSA), Panton-Valentine leukocidin (PVL), methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

### IZVLEČEK

*Staphylococcus aureus* je pomemben povzročitelj pljučnic. Zgodovinsko gledano je bil eden najpomembnejših patogenov oziroma povzročiteljev bakterijskih zapletov ob izbruhu pandemije gripe leta 1918. Poznamo ga tako kot povzročitelja hude doma pridobljene pljučnice kot povzročitelja pljučnic, ki jih povezujemo z zdravstvom – pljučnica, povezana z mehanskim predihavanjem, bolnišnična pljučnica in pljučnica zaradi podaljšanega stika z zdravstvom. Poleg slike klasične pljučnice lahko pričakujemo zaplete v pljučih v obliki abscesa ali empiema. Posebna klinična entiteta je tudi huda oblika hemoragične nekrotizirajoče pljučnice, povzročene s sevom, ki izloča levkocidin Panton-Valentine. Pogosteje *S. aureus* izoliramo iz pljuč pri bolnikih z bolnišnično aspiracijsko pljučnico in bolnikih z znano cistično fibrozo. V Sloveniji večino stafilokoknih pljučnic povzroča dobro občutljiv sev *S. aureus*; okužbe, povzročene s proti oksacilinu odpornim sevom bakterije, večinoma srečujemo v bolnišničnem okolju.

### Abstract

*Staphylococcus aureus* is a well known cause of pneumonia. Historically, it was first mentioned and recognized as important pathogen during the first influenza pandemic in the year 1918. In the modern era, *S. aureus* is acknowledged as a cause of the most known pneumonia types - ventilator associated pneumonia, hospital acquired pneumonia and healthcare associated pneumonia. During pneumonia, we can expect complications in form of a lung abscess or empyema. A special entity of staphylococcal pneumonia is a severe hemorrhagic-necrotising pneumonia caused by the Panton-Valentine leukocidin producing *S. aureus*. *S. aureus* is also

*more often found in patients suffering from aspiration pneumonia or cystic fibrosis. In Slovenia, most of the cases are result of infection with methicillin susceptible S. aureus strain, most of the few infections with methicillin resistant strain are hospital acquired.*

## UVOD

*Staphylococcus aureus* (SA) ali zlati stafilokok je po Gramu pozitiven kok, ki je najpogostejši povzročitelj stafilokoknih okužb pri ljudeh. Najpogosteje ga najdemo na koži ljudi; do približno 20 % populacije je asimptomatskih nosilcev (kolonizacija kože/nosu/žrela). Povzročča zelo širok spekter okužb, od omejenih blagih kožnih okužb (npr. furunkel, impetigo) vse do življenje ogrožajočih okužb (npr. infekcijski endokarditis, sepsa).

## KLINIČNA SLIKA IN OBLIKE BOLEZNI

V dihalih lahko povzročča SA različne oblike okužb. Povzročča vse znane oblike pljučnic – doma pridobljeno pljučnico, aspiracijsko pljučnico, pljučnico, povezano z mehanskim predihavanjem, bolnišnično pljučnico in pljučnico zaradi podaljšanega stika z zdravstvom. Spada med pogostejše povzročitelje sekundarnih bakterijskih pljučnic po virusnih okužbah dihal, predvsem pri okužbi z virusom influence (1). Pogosto ga osamimo iz kužnin pri bolnikih, ki imajo aspiracijsko pljučnico, pridobljeno v bolnišničnem okolju, oziroma pri bolnikih s cistično fibrozo s strukturno prizadetostjo pljuč. Stafilokokna pljučnica se lahko zaplete s plevralnim izlivom, z empiemom, razvije se lahko absces pljuč, ter z lokalnim napredovanjem omejene okužbe v okoliške strukture (npr. pioperikardij). Posebno obliko hude hemoragične nekrotizirajoče pljučnice povzročča sev SA, ki izloča levkocidin Panton-Valentine (PVL) (2).

Ob bakteriemični obliki stafilokokne pljučnice lahko pričakujemo vse zaplete oziroma značilnosti stafilokokne sepse. Pojav bakteriemije je slab napovedni dejavnik preživetja. V retrospektivni raziskavi 60 bolnikov z bolnišnično bakteriemično pljučnico, povzročeno s SA (42 proti meticilinu odpornih SA – okr. MRSA in 18 za meticilin občutljivih SA – okr. MSSA), je bila smrtnost večja od 50 % (3). Rezultati španske raziskave bakteriemičnih pljučnic SA, povezanih z mehanskim predihavanjem, so pokazali, da so bili bolniki z MRSA starejši, imeli so tudi več pridruženih bolezní. Klinična slika je bila v obeh skupinah podobna. Slabše izide bolezní so dokazali pri bolnikih, ki so razvili septični šok, dihalno odpoved in so bili zdravljeni z vankomicinom (4).

Klinična slika je podobna kot pri drugih »klasičnih« povzročiteljih pljučnic s splošno oslabelelostjo, vročino in mrzlico, produktivnim kašljem z gnojnim izmečkom in plevritično bolečino v predelu lokalizirane pljučne prizadetosti. Laboratorijski kazalniki vnetja so povečani, v krvni sliki je prisotna levkocitoza s pomikom v levo. V izrednih primerih so lahko pljuča difuzno prizadeta, kar pripelje do sindroma akutnega respiratornega distresa (ARDS) (1).

SA je povzročitelj tretjine mikrobiološko opredeljenih empiemov. Gnojna transformacija parapnevmoničnega izliva je lahko posledica lokalnega prodora bakterij v plevralni prostor, lahko pa je razsoj bakterij hematogen. V primeru desnostranskega infekcijskega endokarditisa lahko v pljučih pričakujemo septične embolizme, ki se lahko transformirajo v abscese. Kot dodaten zaplet abscesov pljuč se lahko pojavita pnevmotoraks in fistula med bronhialnim in plevralnim prostorom. Desnostranski endokarditis in zapleti



na pljučih so najpogostejši pri intravenskih uživalcih prepovedanih drog in pri bolnikih z vstavljenimi osrednjimi venskimi katetri (2).

## **DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV PLJUČNICE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

Dejavniki tveganja so podobni kot pri drugih klasičnih povzročiteljih pljučnic: podhranjenost, kajenje, zloraba alkohola, kronične pljučne bolezni, sladkorna bolezen, kronična jetrna bolezen in anamneza ponavljajočih se pljučnic. Pljučnica MRSA je pogostejša v bolnišničnem okolju in pri oskrbovancih zdravstvenih ustanov, po kirurških posegih, pri starejših, med dolgotrajnimi hospitalizacijami in ob znani kolonizaciji z MRSA (2, 3). SA povzroča 2 do 5 % vseh doma pridobljenih pljučnic. Je sicer manj pogost od drugih klasičnih povzročiteljev pljučnic, kot sta *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*, vendar je kljub temu pomemben vzrok hudo potekajoče doma pridobljene pljučnice (1), saj sta prizadeti dve posebni populaciji bolnikov – starejši bolniki s številnimi osnovnimi, kroničnimi boleznimi in bolniki s pridruženo virusno okužbo spodnjih dihal (najpogosteje ob gripi, lahko pa tudi ob okužbah spodnjih dihal, povzročenih z drugimi virusi) (6, 7).

## **SEKUNDARNA PLJUČNICA, POVZROČENA S *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, OB OKUŽBI Z VIRUSOM INFLUENCE**

Ob pandemiji gripe leta 1918 je bil SA prvič opisan kot možen patogen, ki povzroča hude sekundarne bakterijske okužbe pljuč. V takratnih opazovanjih so opisovali poslabšanje stanja bolnikov 4. do 7. dan po začetku pojava simptomov gripe. Bolniki so bili hudo prizadeti, smrtnost je bila ob odsotnosti antibiotikov velika (5). V kasnejših pandemijah in epidemijah gripe se SA omenja kot eden glavnih vzrokov zapletov gripe. Okužba z virusom influence naj bi povečala adherenco SA na epitelij dihalnih poti. Sinergistični učinek sočasne okužbe se kaže tudi kot večja infektivnost samega virusa gripe. Proteaze, ki jih izloča SA, cepijo hemaglutinin (HA), s tem pa je olajšan vstop virusa v celice, posledično se večja koncentracija virusnega bremena (7).

Različne študije, opravljene med in po spremljanju zadnje pandemije gripe iz leta 2009 pri bolnikih, hospitaliziranih v odraslih in pediatričnih enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ) v ZDA in Veliki Britaniji, so pokazale, da je imelo med 30 in 50 % bolnikov dokazano sekundarno bakterijsko okužbo; med prvimi 47 žrtvami jih je skoraj 30 % kazalo znake sekundarne bakterijske okužbe. Med temi je bilo med 9 in 18 % okužb, povzročenih s SA, 5 % bolnikov je imelo bakteriemijo, večinoma s SA. Zaskrbljujoč podatek je, da so pri skoraj polovici bolnikov dokazali okužbo z MRSA. Pri bolniki z okužbo SA so ugotavljali večjo smrtnost in pogostejši pojav diseminirane intravaskularne koagulacije (8).

## **ZDRAVLJENJE PLJUČNICE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

Najprimernejše zdravilo za klasične pljučnice, povzročene z dobro občutljivim SA, je protistafilokokni penicilin (v Sloveniji flukloksacilin). Vankomicin se je izkazal kot suboptimalna izbira, tako pri MSSA kot pri MRSA (v zadnjem primeru v primerjavi z linezolidom). V primeru preobčutljivosti za flukloksacilin prideta v poštev še klindamicin ali trimetoprim-sulfametoksazol. Betalaktamski antibiotiki širokega spektra z ali brez

dotatka zaviralca betalaktamaze učinkujejo proti MSSA, vendar jih pri usmerjenem zdravljenju ne uporabljamo.

V primeru pljučnice SA s sevom, ki izloča PVL, je najprimernejše zdravljenje s klindamicinom ali linezolidom, omenjena je tudi kombinacija z rifampicinom ter v določenih primerih dodatek intravenskih imunoglobulinov (2).

V primeru pljučnice MRSA sta dve veliki študiji pokazali večji delež ozdravitve in manjšo smrtnost pri bolnikih, zdravljenih z linezolidom, v primerjavi z bolniki, zdravljenih z vankomicinom ali s klindamicinom. Daptomicin pri bolnikih s pljučnico MRSA ni indiciran, saj njegovo aktivnost v alveolah inaktivira surfaktant. Pogojno primeren je pri bolnikih z desnostranskim endokarditisom s septičnimi zasevki v pljučih (2).

Ceftarolin se je izkazal kot primeren širokospektralni cefalosporin 5. generacije, ki je učinkovit tako proti MSSA kot proti MRSA. Glede na spekter delovanja bi lahko prišel v poštev kot zdravilo izbire pri uvodnem zdravljenju pljučnice v populaciji z večjo pojavnostjo MRSA (9). V Sloveniji je bil leta 2017 med vsemi kliničnimi vzorci, kjer so osamili SA (prvi izolat), delež MRSA 7,7 % (10).

Telavancin je zadnji glikopeptidni antibiotik, ki je bil registriran za zdravljenje pljučnice MRSA. Izkazal se je za ne-inferiornega v primerjavi z vankomicinom (11).

Pljučnico, povzročeno s SA, zdravimo 7 do 21 dni, odvisno od kliničnega poteka. Zdravljenje se podaljša v primeru empiema ali abscesa pljuč, kjer je pomembna tudi konzultacija torakalnega kirurga, saj je gnojavo kolekcijo v primeru empiema treba odstraniti, prav tako pa je potrebno kirurško zdravljenje pri večjih abscesih. Priporočeno trajanje zdravljenja pljučnega abscesa je odvisno od kliničnega poteka, običajno je štiri do šest tednov, vendar se zdravljenje v primeru konservativnega pristopa pri večjih abscesih lahko podaljša; empiem običajno zdravimo tri tedne (12).

## **NEKROTIZIRAJOČA HEMORAGIČNA PLJUČNICA, POVZROČENA S STAPHYLOCOCCUS AUREUS, KI IZLOČA LEVKOCIDIN PANTON-VALENTINE**

Posebno vrsto nekrotizirajoče hemoragične pljučnice povzroča sev SA, ki izloča toksin PVL. Gre za hudo potekajočo doma pridobljeno pljučnico, za katero obolevajo mladi, imunsko zdravi bolniki. Prav tako pa lahko povzroča SA, ki izloča PVL, tudi pljučnice, povezane z zdravstvom (13, 14). Bolezen ima kljub ustreznemu zdravljenju veliko smrtnost. PVL je dvokomponentni eksotoksin, ki uničuje levkocite. Toksin tvori pore v celično in mitohondrijsko membrano nevtrofilnih granulocitov in makrofagov, posledično sproži lizo celic in sproščanje vnetnih mediatorjev. Sevi bakterije SA, ki izločajo PVL, so pogosteje povezani z okužbami kože (furunkuloza), povzročajo pa lahko tudi hudo nekrotizirajočo hemoragično pljučnico, nekrotizirajoči fasciitis in okužbe kosti ter sklepov. Pantoni in Valentine sta že leta 1932 povezala levkocidin z okužbami kože in mehkih tkiv, sicer pa so se sevi SA, ki izločajo PVL, začeli širiti po svetu leta 1950 (15). Kasneje so potrdili vzročno povezavo med prisotnostjo genov za PVL (tako pri MSSA kot tudi CA-MRSA), tvorbo levkocidina z okužbami kože in mehkih tkiv ter tudi s hudimi pljučnicami (16). Prvi opisi hudih pljučnic domačega okolja, ki jih povzroča SA, ki

izloča PVL, pri otrocih in mladih odraslih segajo v leto 1999 (17). Pri nas so prvi primer PVL-pozitivne stafilokokne nekrotizirajoče pljučnice opisali leta 2006 (18).

Ocenjujejo, da je približno 5 % sevov SA nosilcev gena za PVL. V raziskavi, opravljeni v Sloveniji, so med sevi bakterije CA-MRSA dokazali gen za PVL v 8 % (19). V Severni Ameriki sta gena za PVL pogosteje prisotna pri sevih CA-MRSA, v Evropi pri sevih MSSA, pogosteje pa so to stafilokoki domačega okolja (20).

## KLINIČNA SLIKA NEKROTIZIRAJOČE PLJUČNICE, POVZROČENE S *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, KI IZLOČA PVL

Bolniki s pljučnico, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL, imajo pogosto gripi podobne prodrome (v 67 %), le četrtina bolnikov ima predhodno okužbo kože ali mehkih tkiv (21). Pogosteje kot ostali bolniki s stafilokokno pljučnico imajo prebavne težave (drisko, slabost in bruhanje). Pomemben klinični znak, pogosto prisoten pri pljučnici, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL, že ob sprejemu v bolnišnico, so hemoptize, manj pogosto pa imajo gnojav izmeček, verjetno zaradi levkocitotoksičnega učinka PVL (22). Pogosteje so prisotni tahikardija (nad 140/min), tahipneja (30/min), hipotenzija ter visoka vročina (nad 39 °C). Med laboratorijskimi preiskavami opazimo ob visokih kazalnikih vnetja praviloma levkopenijo; rentgenski posnetek pljuč že ob začetku obolenja prikaže multilobularne alveolarne infiltrate (Tabela 1). Pljučnica lahko hitro napreduje v ARDS, potrebna je intubacija in mehansko predihavanje pri večini bolnikov (80 %).

Dejavniki, ki napovedujejo slab izid bolezni, so gripi podobni prodromi, hemoptize, levkopenija in eritrodermija (21). Stopnja levkopenije je linearno povezana z smrtnostjo bolnikov. Bolniki s predhodno furunkulozo imajo boljši izid zdravljenja (23).

Smrtnost bolnikov pri pljučnici, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL, je med 40 in 75 %.

**Tabela 1. Klinične in laboratorijske značilnosti pljučnice, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL (20).**

Klinični znaki	Krvavitve v dihala, hemoptize
	Hipotenzija
	Predhodno, gripi podobno obolenje
	Vročina nad 39°C
	Tahikardija nad 140/min
	Driska, bruhanje
Rentgenski posnetek pljuč	Multilobinarni alveolarni infarkti
Laboratorijske in mikrobiološke preiskave	Mikroskopski pregled izmečk, aspirata traheje ali bronhoalveolarnega izpirka z barvanjem po Gramu prikaže številne po Gramu pozitivni koki
	Izrazita levkopenija (zgodaj v poteku bolezni je lahko koncentracija levkocitov še normalna)
	Zelo visok CRP (nad 200 mg/l)
	Negativni urinski antigen na legionelo in pnevmokoka
	Lažno nizka ocena težine pljučnice po CURB65 točkovalniku

CRP – C-reaktivni protein; točkovnik CURB65 (angl. *confusion, respiratory rate, urea, blood pressure*) – točkovnik teže pljučnice, ki upošteva zmedenost, povečano koncentracijo sečnine v krvi, frekvenco dihanja nad 30/min, sistolični tlak pod 90 mm Hg ali diastolični tlak pod 65 mm Hg, starost nad 65 let.

## DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE PLJUČNICE, KI JO POVZROČA STAPHYLOCOCCUS AUREUS, KI IZLOČA PVL

Zgodnja diagnoza pljučnice, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL, je bistvena za ustrezno zdravljenje in boljše preživetje. Na možnost pljučnice, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL, pomislimo pri mlajših bolnikih s hudo pljučnico, zlasti če so prisotne hemoptize, kadar je imel bolnik furunkulozo ali predhodno nekrotizirajočo okužbo kože ali gripi podobne prodrome. Povzročitelja najpogosteje osamimo iz izmečka dihal (izmeček, aspirat traheje ali bronhoalveolarni izpirek), redkeje iz hemokultur. Prisotnost gena za PVL dokažemo z molekularnimi mikrobiološkimi preiskavami.

Priporočila za zdravljenje pljučnice, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL, niso enotna. Odsvetujejo zdravljenje s flukloksacinom oziroma drugimi betalaktamskimi antibiotiki, saj je njihova uporaba povečala tvorbo toksina PVL v raziskavah *in vitro* (24). Priporočeno je zdravljenje z antibiotiki, ki zavirajo tvorbo toksina. Pogosto priporočajo kombinacije: klindamicin in rifampicin, linezolid in rifampicin, vankomicin in rifampicin ter vankomicin in klindamicin. V britanskih priporočilih svetujejo izkustveno zdravljenje s tremi zdravili, prikazano v Tabeli 2 (20).

**Tabela 2. Priporočena trojna kombinacija antibiotikov za zdravljenje pljučnice, ki jo povzroča SA, ki izloča PVL.**

Antibiotik	Odmerek
klindamicin	1,2 na 6 h iv.
linezolid	600 mg na 12 h iv.
rifampicin	600 mg na 12 h po.

iv. – intravenozno zdravljenje, po. – peroralno zdravljenje

Zdravimo s tremi zdravili, dokler bolnik ni klinično stabilen, nato pa svetujejo nadaljevanje z dvojno kombinacijo še 10 do 14 dni (glede na antibiogram: bodisi linezolid + rifampicin bodisi klindamicin + rifampicin). Trajanje antibiotičnega zdravljenja pljučnice, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL, ni dorečeno, nekateri avtorji svetujejo tudi do štiri tedne dolgo zdravljenje.

Priporočajo tudi uporabo intravenskih imunoglobulinov v odmerku 2 g/kg telesne teže (za otroke je odmerek 1 g/kg telesne teže) v enkratnem odmerku, ki se lahko po 48 urah ponovi, če se klinično stanje ne izboljšuje. Opisano je še podporno zdravljenje pljučnice, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL, z zunajtelesno oksigenacijo ECMO (angl. *extracorporeal membrane oxygenation*) (25) z dobrimi rezultati, kar so opisali tudi slovenski avtorji (26). Uporaba glukokortikoidov in granulocitnega rastnega dejavnika v zdravljenju pljučnice, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL, še ni raziskana.

## OSAMITEV IN DEKOLONIZACIJA BOLNIKOV S *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, KI IZLOČA PVL, IN INVAZIVNIMI OKUŽBAMI

Glede na hitro širjenje sevov SA, ki izločajo PVL, v ZDA se postavlja vprašanje izvajanja izolacijskih ukrepov za preprečevanje širjenja SA ter vprašanje presejanja in dekolonizacije bolnikov, nosilcev SA, ki izločajo PVL, ter njihovih družinskih članov. V Evropi je delež bakterij SA, ki imajo gene za PVL, majhen (do 5 %). Priporočila svetujejo (20) glede na resnost obolenja in veliko smrtnost invazivnih okužb s SA, ki izločajo PVL, dosledno izvajanje izolacijskih ukrepov pri teh bolnikih, enako kot velja za bolnike, kolonizirane z MRSA. Svetujejo tudi dekolonizacijo nosilcev in družinskih članov po zaključenem zdravljenju. V ZDA dekolonizacije nosilcev ne priporočajo, saj je okužb s SA, ki izločajo PVL, več, večinoma gre za okužbe kože in mehkih tkiv in ne za invazivne okužbe (27). Tudi v Sloveniji za zdaj nimamo priporočil glede izvajanja ukrepov pri bolnikih z okužbami z MSSA, ki izločajo PVL, vendar bi bilo glede na svetovni trend o tem smiselno razmisliti.

### SKLEP

SA je pomemben, čeprav manj pogost povzročitelj pljučnic, zlasti pri ranljivih skupinah bolnikov (starostniki, bolniki s kroničnimi obolenji, podhranjeni itd.). Povzroča lahko lokalizirane zaplete na pljučih (ognojke ali empiem) ali sistemske zaplete (sepsa, endokarditis). V zadnjem času se pojavljajo primeri hude nekrotizirajoče pljučnice, ki jo povzročajo SA, ki izločajo PVL. Klasično stafilokokno pljučnico, posebno pljučnico, ki jo povzroča SA, ki izloča PVL, moramo prepoznati in čim prej ustrezno zdraviti, kot pomembna preventiva za vse ranljive skupine pa ostaja cepljenje proti sezonski gripi.

### Literatura

1. Janez Tomažič in Franc Strle s sodelavci; Infekcijske bolezni, 1. izd. – Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015, ISBN 978-961-6956-09-3.
2. Tong SZ, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28: 603–6.
3. DeRyke CA, Lodise TP, Rybak MJ, McKinnon PS. Epidemiology, treatment, and outcomes of nosocomial bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2015; 128: 1414–22.
4. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171–7.
5. Chickering HT, Park JH. *Staphylococcus aureus* pneumonia. *JAMA* 1919; 72: 617–26.
6. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 300–9.
7. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Microbiol* 2017; 8: 1041.
8. Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, et al. Critically ill children during the 2009–2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics* 2011; 128: e1450–8.
9. Sotgiu G, Aliberti S, Gramegna A, et al. Efficacy and effectiveness of ceftaroline fosamil in patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2018; 19: 205.
10. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dosegljivo dne 21. 12. 2018 na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>.
11. Rubinstein E, Lalani T, Corey RG, et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to Gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 31–40.
12. Kuhajada I, Zaragolidis K, Tsirgogianni K, et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment options. *Ann Trans Med* 2015; 3: 183.
13. Ahoyo TA, Martin-Odoom A, Bankole HS, et al. Epidemiology and prevention of nosocomial pneumonia associated with Pantone-Valentine Leukocidin (PVL) producing *Staphylococcus aureus* in Departmental Hospital Centre of Zou Collines in Benin. *Ghana Med J* 2012; 46: 234–40.

14. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2008; 46: S378–85.
15. Fujisaki N, Nakao A, Okamoto A, Nishimura T, Yamashita H, Ishikawa M, Kotani J. Clinical feature: Community-acquired pneumonia caused by Pantone-Valentine Leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. J Intensive & Crit Care 2016; 2: 1.
16. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantone-Valentine leukocidin. Lab Invest 2007; 87: 3–9.
17. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Pantone-Valentine leukocidine producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29: 1128–32.
18. Piltaver-Vajdec I, Tretjak M, Slemenik-Pušnik C, Benko D, Fišer J, Tomič V. *Staphylococcus aureus*, nosilec gena za Pantone-Valentine leukocidin, in letalna nekrotizirajoča pljučnica pri mladem imunokompetentnem bolniku. Zdrav vest 2006; 75: 829–32.
19. Grmek-Kosnik I, Dermota U, Ribic H, et al. Analysis of Slovenian MRSA strains with susceptibility patterns suggestive of CA-MRSA. Wien Klin Wochenschrift 2009; 121: 552–7.
20. Health Protection Agency. Guidance on the diagnosis and management of PVL-associated *Staphylococcus aureus* infections (PVL-SA) in England. Report prepared by the PVL sub-group of the Steering group on Healthcare associated infection. Dostop dne 18. 12. 2018 na: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/322857/Guidance\\_on\\_the\\_diagnosis\\_and\\_management\\_of\\_PVL\\_associated\\_SA\\_infections\\_in\\_England\\_2\\_Ed.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/322857/Guidance_on_the_diagnosis_and_management_of_PVL_associated_SA_infections_in_England_2_Ed.pdf).
21. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bess M, Vandenesch F, Floret D, Etienne J. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Pantone-Valentine leukocidin. Clin Invest Dis 2007; 45: 315–21.
22. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. Lancet 2002; 359: 753–9.
23. Kreienbuehl L, Charbonney E, Eggimann P. Community acquired necrotizing pneumonia due to methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* secreting Pantone-Valentine leukocidin: a review of case reports. Ann Intensive Care 2011; 1: 52.
24. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, et al. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Pantone-Valentine leukocidin. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 1515–9.
25. Noah MA, Dawrant M, Faulkner GM, et al. Pantone-Valentine leukocidin expressing *Staphylococcus aureus* pneumonia managed with extracorporeal membrane oxygenation: experience and outcome. Crit Care Med 2010; 38: 2250–9.
26. Groselj-Grenc M, Kalan G, Vidmar I, Skofljanec A, Pokorn M, Vodiskar J. Successful use of venovenous extracorporeal membranous oxygenation in a 22-month old boy with necrotizing pneumonia, osteomyelitis and septic shock caused by Pantone-Valentine leukocidin producing *Staphylococcus aureus*. Signa Vitae 2011; 6: 82–5.
27. Shallcross LJ, Mbeledogu CN, Hayward AC. Should we screen and decolonise contacts of patients with Pantone-Valentine leukocidin associated *Staphylococcus aureus* infection? BMJ 2011; 343: d5479 doi: 10.1136/bmj.d5479.

---

# ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE VIRUSNE PLJUČNICE V ENOTAH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

## TREATMENT AND PREVENTION OF VIRAL PNEUMONIA IN THE INTENSIVE CARE UNIT

**Tomaž Vovko, dr. med.**

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana  
tomaz.vovko@kclj.si

**Ključne besede:** virusne okužbe spodnjih dihal, zdravljenje, virus gripe, zaviralci nevraminidaze, cepljenje, ribavirin

**Key words:** viral lower respiratory tract infection, treatment, influenza virus, neuraminidase inhibitors, vaccination, ribavirin

### IZVLEČEK

Virusne okužbe spodnjih dihal so podcenjen, a pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti v enotah za intenzivno zdravljenje. Povzročajo tako doma pridobljene kot bolnišnične okužbe dihal. V prispevku so opisane virusne okužbe, ki primarno povzročajo respiratorne okužbe. Potrebno je podporno in v nekaterih primerih specifično zdravljenje. Največ raziskav, možnosti preprečevanja in zdravljenja poznamo pri okužbi z virusi influence, kjer imamo tudi možnost cepljenja. Možnosti specifičnega zdravljenja drugih respiratornih virusov – respiratorni sincicijski virus, virus parainfluence, človeški metapnevmovirus, koronavirus, rinovirus in adenovirus – so za zdaj omejene.

### Abstract

*Viral lower respiratory tract infections (LRTI) are underappreciated but an important cause of morbidity and mortality in the intensive care units. Viral LRTI are associated with community acquired and nosocomial pneumonia and most often treated supportively. The article describes viruses that primarily cause respiratory infections. The most scientific research, treatment and prevention options come from in the field of influenza viruses, where there is also an option of effective vaccination. Specific treatment of other respiratory viruses (respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, rhinovirus and adenovirus) are limited.*

### UVOD

Okužbe spodnjih dihal (OSD) so med vodilnimi vzroki za obolevnost in smrtnost ter pomemben del patologije v enotah za intenzivno zdravljenje (EIZ). Tako med doma pridobljenimi kot med z zdravstvom povezanimi OSD so virusne okužbe po pogostnosti in smrtnosti primerljive z bakterijskimi. Ocenjujejo, da virusi povzročajo približno polovico OSD pri bolnikih v EIZ (1). V raziskavi Choia in sod. je bila pri bolnikih z OSD, ki so bili hospitalizirani v EIZ, 28-dnevna smrtnost zaradi bakterijskih in virusnih OSD 25,5

% oziroma 26,5 % (2). Med virusnimi povzročitelji je bila največja smrtnost pri rinovirusni OSB. Hujši potek in še večjo smrtnost so ugotavljali pri sočasnih bakterijskih in virusnih OSB (3).

Diagnostika virusnih OSB se je bistveno izboljšala z uporabo molekularnih mikrobioloških metod, kot je npr. polimerazna verižna reakcija z reverzno transkriptazo v realnem času (angl. *real time polymerase chain reaction*, RT-PCR). Hkratne RT-PCR omogočajo testiranje za večino pomembnih respiratornih virusov; občutljivost in specifičnost teh testov je velika, v primerjavi z virusno kulturo, ki je še vedno diagnostični zlati standard, pa je tovrstna diagnostika bistveno hitrejša. Namesto brisa nosno-žrelne sluznice (50 do 70 % občutljivost) priporočajo aspiracijo nosno-žrelnega prostora, še bolje pa vzorce iz spodnjih dihal, npr. aspirat traheje, bronhoalveolarni izpirek (angl. *bronchoalveolar lavage* – BAL). Cenovna učinkovitost hkratne RT-PCR na respiratorne viruse v EIZ je dokazana pri bolnikih z imunsko motnjo in pri bolnikih, ki imajo na računalniški tomografiji (CT) pljuč prisoten vzorec mlečnega stekla (5). V sezoni gripe priporočajo usmerjeno preiskavo na gripo pri vseh hospitaliziranih bolnikih v EIZ, ki imajo dihalno odpoved z ali brez vročine, pri bolnikih s poslabšanjem kroničnih bolezni dihal in/ali srčnega popuščanja ter pri bolnikih z imunsko motnjo in okužbo dihal (6). V španski raziskavi iz leta 2012 so v obdobju epidemije gripe testirali vse bolnike v EIZ in potrdili okužbo pri tretjini bolnikov – presenetljivo je bilo, da 48 % bolnikov sploh ni imelo značilnih simptomov in znakov gripe (7).

V prispevku so predstavljeni najpomembnejši virusi, ki povzročajo OSB, epidemiološke in klinične značilnosti ter možnosti specifičnega zdravljenja oziroma profilakse. Razen morda pri gripi je pri vseh virusnih OSB bistveno predvsem podporno zdravljenje: dihalna podpora (dodatek kisika, pomoč pri izkašljevanju, mehansko predihavanje (MP), zunajtelesna membranska oksigenacija), podpora cirkulacije in zdravljenje oziroma preprečevanje zapletov (8).

Pomembno je tudi preprečevanje prenosa okužb na bolnike, tako od drugih bolnikov kot od zdravstvenih delavcev in obiskovalcev. Okužbe dihal lahko preprečujemo z ustreznimi izolacijskimi ukrepi: upoštevanje načel kapljične izolacije, z uporabo ustrezne osebne varovalne opreme (dihalna maska, zaščitni plašč oziroma halja, rokavice) in ustrezno higieno rok (predvsem dosledno razkuževanje). V nekaterih primerih, še zlasti ob redkejših in izredno nevarnih okužbah, npr. koronavirusni okužbi *Middle-East respiratory syndrome* (MERS-CoV), uporabljamo tudi dodatne tehnične metode varovanja (npr. soba z negativnim pritiskom, kohortna izolacija itd.).

## VIRUS INFLUENCE

### Epidemiološke značilnosti in klinična slika

Gripo povzročajo trije ribonukleinski (RNK) virusi iz družine *Orthomixoviridae*. Virusi influence tipa A in B so bistveno pomembnejši povzročitelji okužb kot virusi influence tipa C (9). Zaradi »antigenskih premikov«, to je rekombinacije posameznih segmentov virusne RNK v živalskih gostiteljih (npr. prašiči, ptice), obstaja več podtipov virusa influence A. Od leta 2009 je eden izmed pomembnejših podtipov pandemski podtip (A/H1N1<sub>pdm09</sub>), od leta 1968 pa tudi podtip A/H3N2 (9). Manjše spremembe v posameznih segmentih virusne RNK imenujemo »antigenski odmiki«, ki so v zadnjih letih pogostej-



ši v podtipu A/H3N2. Pri virusih influence B, ki povzročajo okužbe samo pri ljudeh, je genetska variabilnost manj izražena. Podtipi virusov influence A povzročajo tudi ptičjo gripo (npr. A/H5N1, A/H7N9), ki pogosto poteka v hudi obliki; okužbe pa so največkrat posledice direktnega stika z okuženimi živalmi, za zdaj brez pomembnejšega širjenja med ljudmi (9).

Razen v tropih, kjer je gripa navzoča vse leto, se okužbe pojavljajo v zimskih mesecih. Virusi influence se prenašajo s kapljičnimi izločki dihal (delci, ki so večji od 5  $\mu\text{m}$ ), povprečno ena bolna oseba okuži med 1,3 in 1,7 človeka. Inkubacijska doba je med 1 in 4 dnevi, izločanje virusa beležimo 1 do 2 dneva pred in 7 do 14 dni po pojavu bolezni, ob zdravljenju z zaviralci nevraminidaze ocenjujemo kužnost do 5 dni po začetku zdravljenja (10).

Virusi influence večinoma povzročajo samoomejujočo okužbo zgornjih dihal: vročina, kašelj, bolečine v žrelu, mišicah, glavobol in slabo počutje. Gripa se lahko zaplete s pljučnico, sekundarno bakterijsko pljučnico, sindromom akutne dihalne stiske pri odraslem (angl. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS) in zapleti zunaj dihal: miokarditis, miozitis, meningoencefalitis, transverzni mielitis, sindrom Guillain-Barré itd. Smrtnost v obdobjih med pandemijami (ko ne gre za pojav novega podtipa virusa influence A) ocenjujemo med 1,4 do 16,7 na 100.000 prebivalcev. Hujši potek gripe pričakujemo pri bolnikih s sočasnimi kroničnimi boleznimi dihal in obtočil, starejših od 65 let, nosečnicah in debelih osebah (indeks telesne mase nad 30  $\text{kg}/\text{m}^2$ ). V obdobju pandemične gripe leta 2009 je bila smrtnost med 100 in 5.000 na 100.000 prebivalcev, takrat smo beležili posebno hude oblike gripe tudi pri mladih, predhodno zdravih osebah (9, 10).

## Zdravljenje in preprečevanje

Protivirusno zdravljenje gripe skrajša obdobje bolezni, skrajša čas izločanja virusov in prenosa okužbe ter zmanjša število zapletov in smrtnost (9). Na voljo so zdravila iz skupine zaviralcev kanalov M2 (amantadin, rimantadin), zaviralci nevraminidaze (peroralni oseltamivir, inhalacijski/intravenozni zanamivir, intravenozni/intramuskularni peramivir in inhalacijski laninamivir), ribavirin (zavira RNK-sintezo) in zaviralci RNK-polimeraze (na Japonskem: favipiravir, na Japonskem in v ZDA: baloksavir marboksil) (6, 9, 10). Poleg teh zdravil sta v kasnejših fazah kliničnih raziskav še nitazoksanid (protiparazitno zdravilo, ki zavira translacijo beljakovin pri številnih virusih) in inhalacijska fludaza (funkcionalna sialidaza, ki odstrani sialično kislino s površine epitelijskih celic, s čimer preprečuje vstop virusa influence, parainfluence (PIV) in človeškega metapneumovirusa [čMPV]) (6, 9–11).

Zaviralcev kanalov M2 dandanes ne uporabljamo več zaradi pogostega pojava odpornosti (12). Največ podatkov o učinkovitosti imamo pri zdravljenih iz skupine zaviralcev nevraminidaze, največ za oseltamivir. Cochranova metaanaliza je na podlagi randomiziranih s placebom kontroliranih raziskav potrdila, da zaviralci nevraminidaze skrajšajo potek gripe: oseltamivir za 16,8 ure (95 % interval zaupanja (IZ) 8,4–25,1), zanamivir pa za 14,4 ure (95 % IZ 9,4–19,4). Zmanjša se število zapletov (npr. pljučnice, relativna razlika (RR) 1,0 %, 95 % IZ 0,22–1,49), manjša je potreba po dodatnih antibiotikih in zmanjša se število prenosov virusa influence (13). Učinkovitost zaviralcev nevraminidaze je bila dokazana v primeru uvedbe zdravila v 48 urah po začetku bolezni, v primeru zares zgodnje uvedbe (v šestih urah od začetka bolezni) se je obdobje težav skrajšalo tudi

za štiri dni. V primerjavi s placebom so ugotavljali povečano pojavljanje slabosti (RR 3,66 %, 95 % IZ 0,9–7,39 %) in bruhanja (RR 4,56 %, 95 % IZ 2,39–7,58) (13).

Večina omenjenih raziskav ni potekala pri bolnikih s povečanim tveganjem za hujši potek, prav tako niso vključevale oseb s hudo obliko gripe, zato na njihovi podlagi ni mogoče ocenjevati vpliva na hujše oblike bolezni in smrtnost. Metaanaliza posameznih randomiziranih in več opazovalnih kohortnih raziskav in raziskav tipa »primer-kontrola« na podtipu A/H1N1<sub>pdm09</sub> je potrdila, da uvedba zaviralcev nevraminidaze v 48 urah od začetka bolezni zmanjša smrtnost hospitaliziranih bolnikov z gripo (razmerje obetov (RO) 0,48, 95 % IZ 0,41–0,56), še bolj pa bolnikov v EIZ (RO 0,31, 95 % IZ 0,2–0,47) (14). Uvedba oseltamivira v 6 urah hospitalizacije (v primerjavi z uvedbo po 24 urah) skrajša trajanje hospitalizacije okuženih (RO 0,42, 95 % IZ 0,37–0,53) (15). Samo pri bolnikih v EIZ zaviralci nevraminidaze zmanjšajo smrtnost ne glede na čas uvedbe zdravljenja (RO 0,65, 95 % IZ 0,46–0,93) (14).

Oseltamivir lahko apliciramo peroralno ali skozi nazogastrično sondo, zdravljenje traja 5 dni, odmerek je 75 mg dvakrat dnevno, pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem moramo odmerek prilagoditi. S povečanjem odmerka, tudi pri kritično bolnih, niso dosegli virološkega ali kliničnega učinka pri virusih influence A (6, 10). Glede na slabšo občutljivost virusov influence B (50 % inhibicijska koncentracija je 10–100-krat večja kot pri virusih influence A) so dokazali boljšo virološko učinkovitost pri hospitaliziranih bolnikih z gripo B pri uporabi dvojnih odmerkov, vendar pa je po priporočilih odmerek enak za vse tipe virusov influence (6, 10, 16). Pri bolnikih s hudo obliko gripe so ugotavljali podaljšano navzočnost virusa iz vzorcev spodnjih dihal in tudi ponovitev okužbe po priporočenem trajanju zdravljenja, zato pri teh bolnikih in pri bolnikih z imunsko oslabeleostjo svetujejo podaljšano zdravljenje (vsaj 7 do 14 dni, glede na potek in glede na navzočnost virusne RNK v vzorcih spodnjih dihal) (17). Na voljo imamo tudi inhalacijski zanamivir, proti kateremu virusi influence težje razvijejo genetsko odpornost (12). Odmerjamo ga v obliki inhalacije, 10 mg dvakrat dnevno, 5 dni (6). Z raziskavami niso potrdili boljše učinkovitosti zanamivira v primerjavi z oseltamivirom (6, 9, 10). Zaradi neželenih učinkov (predvsem bronhospazem) in vprašljive farmakokinetike ga ne priporočamo pri kroničnih pljučnih bolnikih in pri MP bolnikih. Parenteralni peramivir, ki v Sloveniji ni registriran, uporabljajo v obliki enkratne intravenske infuzije (6). Zaradi pomanjkanja podatkov in nedokazane superiornosti v primerjavi z oseltamivirom ga svetujejo samo v primerih, ko ni mogoče enteralno dajanje zdravila (6).

Podaljšano izločanje virusov influence, še zlasti pri bolnikih z imunsko motnjo ali v primerih neustreznega odmerjanja zdravil, lahko vodi v razvoj virusov, odpornih proti zaviralcem nevraminidaze (10). Na odpornost moramo pomisliti pri osebah, pri katerih ni izboljševanja stanja po dveh do treh dneh zdravljenja ali pa pride do poslabšanja po prvotnem izboljšanju, če ne gre za dodatno okužbo (6, 10). V preteklosti so ugotavljali pogoste prenose virusov, ki so bili odporni proti zaviralcem nevraminidaze. V sezoni 2007 do 2008 so med izolati A/H1N1 v Združenih državah Amerike ugotavljali več kot 99 % odpornost, v Evropi pa je stopnja odpornosti postopno naraščala in ob koncu sezone 2008 dosegla 56 % proti oseltamiviru (mutacija gena za nevraminidazo H275C), ki pa je pri trenutno krožečih sevih influence redka (pod 3 %) (12, 18). Glede na laboratorijske podatke je pričakovati navzkrižno odpornost proti peramiviru, učinkovitost zanamivira

pa je pri mutaciji H275C ohranjena (9, 12). Odporne viruse lahko dokažemo s fenotipskim testiranjem virusa (uporablja se za raziskave), z genotipskimi testi (sekveniranje gena za nevraminidazo in iskanje znanih mutacij), pogostejše mutacije (npr. H275C) pa lahko dokažemo tudi s komercialno dostopnimi hitrimi molekularnimi testi (12).

Lansko leto so na Japonskem in v ZDA odobrili baloksavir marboksil, ki zavira delovanje RNK-polimeraze z vezavo na polimerazno bazično beljakovino 2, ki v primerjavi z oseltamivirom hitreje zmanjša koncentracijo virusa influence (mediani čas zaznave virusa 24 ur pri baloksaviru in 72 ur pri oseltamiviru,  $p < 0,001$ ) (19). V raziskavi faze 3 je bil enako učinkovit pri skrajševanju gripe kot oseltamivir, ugotavljali pa so manj neželenih učinkov. Odmerjamo ga v enkratnem peroralnem odmerku. V tej raziskavi so po zdravljenju pri 9,7 % preiskovancev ugotavljali viruse influence, ki so vsebovali mutacije, povezane z zmanjšano učinkovitostjo (19).

Pri hudih oblikah gripe so raziskovali tudi uporabo glukokortikoidov kot dodatno zdravljenje. Podatkov randomiziranih kontroliranih raziskav sicer ni, podatki opazovalnih raziskav pa so pokazali večjo smrtnost (razmerje ogroženosti 1,32, 95 % IZ 1,08–1,60), zato glukokortikoide odsvetujemo, če ni druge indikacije za njihovo uporabo (6, 20).

Oseltamivir in zanamivir lahko uporabljamo tudi kot kemoprofilakso pri izpostavljenih bolnikih (oseltamivir 75 mg dnevno, zanamivir 10 mg dnevno). Trajanje kemoprofilakse je po priporočilih *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) 7 dni od zadnjega potrebnega stika, pri izredno ogroženih svetujejo tudi predekspozicijsko profilakso v celotnem obdobju gripe (6, 13). V omenjeni Cochranovi analizi so ugotovili nekoliko večjo učinkovitost kemoprofilakse z oseltamivirom (RR 3,05 %, 95 % IZ 1,83–3,88) kot z zanamivirom (RR 1,98 %, 95 % IZ 0,98–2,54) (13).

Na podlagi podatkov o prevladujočih sevih na južni polobli Svetovna zdravstvena organizacija vsako leto priporoči seve virusov influence, ki jih uporabijo v sezonskem cepivu proti gripi na severni polobli (9). V Sloveniji zadnji dve leti uporabljamo štirivalentno rekombinantno (mrtvo) cepivo. V raziskavi v Združenem kraljestvu, kjer so otroke cepili z živim oslabljenim intranazalnim, odrasle pa s subkutanim tetravalentnim rekombinantnim cepivom (mrtvim), so dokazali skupno učinkovitost 39,8 % (95 % IZ 23,1–52,8); od tega je bilo v starostnem obdobju med 18 in 64 let cepljenje uspešno v 40,6 % (95 % IZ 19,0–56,3), v obdobju med drugim in 17. letom pa 65,8 % (95 % IZ 30,3–83,2). Cepljenje pri starejših od 65 let ni zmanjšalo pojavljanja gripe (21). V metaanalizi bolnikov z večjim tveganjem za obolevnost in smrtnost zaradi gripe so dokazali, da cepljenje zmanjša stopnjo hospitalizacije zaradi gripe pri nosečnicah, bolnikih z boleznimi obtočil in dihal ter pri pediatričnih bolnikih s pridruženimi boleznimi (RO 0,43, 95 % IZ 0,26–0,70) (22). Pri cepljenih zdravstvenih delavcih pa so ugotavljali 70,5 % zmanjšanje stopnje hospitalizacije zaradi gripe. V avstralski prospektivni raziskavi so po cepljenju proti gripi dokazali 83,6 % zmanjšanje (95 % IZ 27,6–96,3) stopnje hospitalizacije zaradi miokardnega infarkta pri skupini s predhodnimi srčno-žilnimi dogodki (23).

Vloga cepljenja pri preprečevanju gripe sicer ni neposredno povezana z bolniki, hospitaliziranimi v EIZ, vendar bi lahko predhodno cepljenje bolnikov s kroničnimi boleznimi in (verjetno) tudi zdravstvenih delavcev na podlagi omenjenih podatkov zmanjšalo obremenjenost EIZ.

## DRUGI POMEMBNI VIRUSI, KI POVZROČAJO OKUŽBE SPODNJIH DIHAL

### Epidemiologija in klinična slika

Tabela 1: Pomembni virusi, ki povzročajo okužbe spodnjih dihal (virus influence ni vključen) (10).

Virus, družina	Prenos / čas okužbe	Inkubacijska doba	Klinična slika	Zdravljenje <sup>1</sup>
Rinovirus <i>Picornaviridae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>izločki dihal<sup>2</sup></li> <li>neposreden stik</li> </ul> <i>/ zgodaj jeseni, celo leto</i>	2–4 dnevi	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>običajno:</b> kašelj, bolečine v žrelu, nahod, bolečine v mišicah</li> <li><b>redko:</b> dihalna odpoved, huda OSD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>intranazalni interferon</li> <li>plekonaril?</li> </ul>
Koronavirus <i>Coronaviridae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>izločki dihal<sup>2</sup></li> <li>neposreden stik</li> <li>fekalno-oralno / zima (<i>tudi skozi leto</i>)</li> </ul>	razen pri SARS/MERS: 2–4 dnevi, SARS 2–10 dni, MERS 2–14 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>običajno:</b> vročina, mrzlica, kašelj, bolečine v prsnem košu, prebavne težave</li> <li><b>redko:</b> huda OSD, ARDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ribavirin za MERS-CoV</li> </ul>
Respiratorni sincicijski virus <i>Pneumoviridae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>neposreden stik</li> <li>okoljski delci</li> <li>izločki dihal<sup>2</sup></li> </ul> <i>/ od novembra do aprila</i>	3–7 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>običajno:</b> kašelj, nahod, konjunktivitis</li> <li><b>redko:</b> huda OSD, ARDS, SIADH, hepatitis, miokarditis, nevrološka prizadetost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ribavirin</li> <li>IVIG</li> <li>glukokortikoidi</li> </ul>
Človeški metapneumovirus <i>Paramyxoviridae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>izločki dihal<sup>2</sup></li> <li>okoljski delci</li> <li>neposreden stik</li> </ul> <i>/ pozna zima, pomlad</i>	3–6 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>običajno:</b> kašelj, nahod, dispneja, hripavost, podaljšan izdih</li> <li><b>redko:</b> huda OSD, ARDS, dihalna odpoved</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ribavirin</li> </ul>
Parainfluenca <i>Paramyxoviridae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>izločki dihal<sup>2</sup></li> <li>direktni stik</li> </ul> <i>/ PIV 1 &amp; 2: jesen, zima</i> <i>PIV 3: pomlad in leto</i>	2–6 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>običajno:</b> vročina, nahod, bolečine v žrelu, mialgije</li> <li><b>redko:</b> dihalna odpoved, ARDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ribavirin</li> <li>IVIG</li> <li>hemaglutinin-nevraminidazni zaviralci</li> <li>sialidaza</li> </ul>
Adenovirus <i>Adenoviridae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>izločki dihal<sup>2</sup></li> <li>fekalno-oralno</li> <li>okoljski delci</li> </ul> <i>/ vse leto</i>	4–8 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>običajno:</b> okužba zgornjih dihal, gastroenteritis, keratokonjunktivitis, meningitis</li> <li><b>redko:</b> huda OSB, dihalna odpoved, ARDS, encefalitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cidofovir (brincidofovir)</li> <li>ganciklovir</li> <li>IVIG</li> </ul>

Legenda: 1 – poleg podpornega zdravljenja, 2 – delci, ki so večji od 5 µm, OSD – okužba spodnjih dihal, ARDS – sindrom akutne dihalne stiske pri odraslem, SARS – *severe acute respiratory syndrome*, MERS-CoV – koronavirus *Middle East respiratory syndrome*, SIADH – sindrom neustreznega izločanja anti-diuretskega hormona, IVIG – intravenski imunoglobulini.

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje drugih respiratornih virusov je predvsem simptomatsko. Ker lahko te okužbe povzročajo hude OSB, predvsem pri bolnikih z imunsko motnjo, pri dojenčkih, včasih pa tudi pri osebah, ki so imunsko zdrave, skušajo odkriti učinkovita zdravila. Največ

podatkov imamo za ribavirin, ki je sicer zdravilo za zdravljenje hepatitisa C, a deluje na številne viruse. Žal ni zelo učinkovit. Za zdravljenje okužb z adenovirusi imamo na voljo cidofovir, ki pa je zelo toksičen za ledvice (12). Pričakujemo pa, da bodo v nekaj letih na voljo tudi zdravila, ki so trenutno v različnih fazah razvoja (Tabela 2) (11).

**Tabela 2: Protivirusna zdravila v uporabi in v razvoju, ki delujejo proti respiratornim virusom (specifična zdravila za viruse influence niso vključena) (11).**

Zdravilo	Mehanizem delovanja	Deluje proti	Aplikacija	Faza raziskav
ribavirin	številni, zavira RNK- in DNK-polimerazo	številni virusi	inhal., po., iv.	/
GS-5806 (presotavir)	zaviralec F-beljakovine	RSV	po.	2b
ALS-8176 (lucitabin)	zaviralec RNK-polimeraze	RSV	po.	2a
AK0529	zaviralec F-beljakovine	RSV	po.	2
ALN-RSV01 (asvosiran)	majhna, moteča RNK	RSV	inhal.	2b
ALN-0171	vezalec F-beljakovine	RSV	inhal.	1/2a
hiperimuni imunoglobulini	nevtralizacijska protitelesa	MERS-CoV	iv.	2
monoklonska protitelesa	vezava Spike beljakovine	MERS-CoV	iv.	1
T-705 (favipravir)	RNK-polimerazni zaviralec	številni virusi (gripa, RSV, rinovirus)	po.	/
DAS181 (fludaza)	odstrani sialično kislino s površine epitelijskih celic	številni virusi (gripa, parainfluenca, čMPV)	inhal.	2
nitazoksacin	številni	številni virusi	po.	3
interferon-beta	okrepljena naravna odpornost	številni virusi	po.	2b
plekonaril	vezava kapside	rinovirus	po.	/
BRA798 (vapendavir)	vezava kapside	rinovirus	po.	2b
vapendavir	vezava kapside	rinovirus	iv.	2b
cidofovir	zaviralec DNK-polimeraze	adenovirus	iv.	/
bricidofovir	predzdravilo cidofovira	adenovirus	po.	3

Legenda: RNK – ribonukleinska kislina, RSV – respiratorni sincicijski virus, čMPV – človeški metapneumovirus, DNK – deoksiribonukleinska kislina.

Veliko so raziskovali plekonaril, ki deluje proti rinovirusom, zaradi pojavljanja odpornih virusov in pomembnih interakcij z drugimi zdravili pa ni bil odobren za klinično uporabo (11).

Za preprečevanje okužb z RSV uporabljamo specifične imunoglobuline (RSV IVIg), biološko zdravilo palivizumab (monoklonska protitelesa) za preprečevanje okužbe pri nedonošenih otrocih in dojenčkih z bronhopulmonalno displazijo. Razvijajo tudi druga rekombinantna monoklonska protitelesa proti RSV z izboljšanimi farmakokinetičnimi

lastnostmi (npr. MEDI8897 ima podaljšan razpolovni čas, kar omogoča redkejšo aplikacijo) (10, 11). RSV IVIg so uporabljali tudi za zdravljenje okužb z RSV pri prejemnikih krvotvornih matičnih celic (PKMC), čeprav ni dobrih raziskav o njihovi učinkovitosti (10).

Ribavirin je gvanozidni analog, ki deluje na številne RNK- in deoksiribonukleinske (DNK) viruse in obstaja v inhalacijski, peroralni in intravenozni obliki (24). Ameriška agencija za zdravila (FDA) je odobrila ribavirin za zdravljenje okužb RSV pri pediatričnih bolnikih in za zdravljenje hepatitisa C. Inhalacijska oblika ribavirina je neugodna zaradi neželenih učinkov (predvsem bronhospazem), teratogenosti (izpostavljenost zdravstvenih delavcev) in visoke cene (11, 24). Podatki iz literature o uporabi peroralnega ribavirina za zdravljenje respiratornih okužb so omejeni na posamezne klinične primere, retrospektivne pregledne članke, prospektivne opazovalne raziskave in manjše ne-randomizirane primerjalne raziskave, predvsem pri bolnikih z imunsko motnjo: bolnike po PKMC in prejemnike presajenih pljuč. Večina podatkov je za RSV in PIV, manj za čMPV (11, 24). Pri imunsko zdravih osebah so ribavirin uporabili pri: sindromu akutnega oteženega dihanja (angl. *severe acute respiratory syndrome* – SARS) in MERS-CoV (24).

Iz podatkov je mogoče posredno sklepati, da ribavirin zmanjša napredovanje okužb RSV in PIV zgornjih dihal v spodnja dihalna, zmanjša pojavnost zapletov (predvsem *bronhiolitis obliterans*) in smrtnost pri PKMC in prejemnikih presajenih pljuč (24). Pri teh bolnikih svetujejo pet- do desetdnevno zdravljenje z oralnimi odmerki (20 mg/kg/dan, razdeljeno v dva do tri odmerke; odmerki pod 10 mg/kg/dan verjetno niso učinkoviti). Za zdravljenje kritično bolnih s koronavirusno okužbo MERS so uporabljali večje odmerke (polnilni odmerek 2 g, nato 1200 mg/8 ur, 4 dni; nato 600 mg/8 ur, štiri do šest dni) v kombinaciji s pegiliranim interferonom, hiperimunimi imunoglobulini in plazmo preživelih bolnikov (25). Ribavirin ni učinkovit proti koronavirusu SARS (24).

## DRUGI VIRUSI, KI TUDI POVZROČAJO PRIZADETOST PLJUČ

V poteku številnih virusnih okužb pride lahko do prizadetosti pljuč, zaradi česar je potrebno zdravljenje v EIZ: hantavirusni pljučni sindrom; prizadetost pljuč v okviru hemoragične mrzlice, povzročene z virusom Ebola; pnevmonitis pri ošpicah, limfocitni intersticijskih pnevmonitis pri okužbi s HIV itd. (10, 11). Pri nekaterih okužbah je prizadetost pljuč mogoča v povezavi s hudo imunsko motnjo: npr. citomegalovirusni pnevmonitis pri bolnikih po PKMC, kjer poleg sistemskega protivirusnega zdravljenja z ganciklovirovom uporabljajo tudi hiperimune anti-CMV imunoglobuline (26).

## SKLEP

Večina virusnih okužb dihal je samoomejujočih in ne potrebuje specifičnega zdravljenja. Včasih pa so virusne okužbe dihal pomemben del obolevnosti in smrtnosti pri bolnikih v EIZ. Razen pri virusih influence so za zdaj možnosti specifičnega zdravljenja omejene. Glede na znanstveni in tehnološki napredek medicine v zadnjih desetletjih je tudi na tem področju v prihodnjih letih pričakovati napredek v zdravljenju.

---

## Literatura

1. Schnell D, Gits-Muselli M, Canet E, Lemiale V, Schlemmer B, Simon F, et al. Burden of respiratory viruses in patients with acute respiratory failure. *J Med Virol* 2014; 86: 1198–202.
2. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 325–32.
3. Crotty MP, Meyers S, Hampton N, Bledsoe S, Ritchie DJ, Buller RS, et al. Epidemiology, Co-Infections, and Outcomes of Viral Pneumonia in Adults: An Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94:1–6.
4. Ohrmalm L, Wong M, Rotzén-Östlund M, Norbeck O, Broliden K, Tolfvenstam T. Flocked nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for detection of respiratory tract viruses in immunocompromised adults: a matched comparative study. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 340.
5. Jouneau S, Poineuf JS, Minjolle S, Tattevin P, Uhel F, Kerjouan M, et al. Which patients should be tested for viruses on bronchoalveolar lavage fluid? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32: 671–7.
6. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM Jr, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. In press 2018.
7. Giannella M, Rodríguez-Sánchez B, Roa PL, Catalán P, Muñoz P, García de Viedma D, et al. Should lower respiratory tract secretions from intensive care patients be systematically screened for influenza virus during the influenza season? *Crit Care*. 2012; 16: R104.
8. Galván JM, Rajas O et Aspa J. Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 590–7.
9. Petrova VN et Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16: 47–60.
10. Nguyen C, Kaku S, Tuterá D, Kuschner WG et Barr J. Viral Respiratory Infections of Adults in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2016; 31: 427–41.
11. Brendish NJ et Clark TW. Antiviral treatment of severe non-influenza respiratory virus infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30: 573–8.
12. Li TC, Chan MC et Lee N. Clinical Implications of Antiviral Resistance in Influenza. *Viruses*. 2015; 7: 4929–44.
13. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 10: CD008965.
14. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1<sub>pdm09</sub> virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 395–404.
15. Katzen J, Kohn R, Houk JL et Ison MG. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: A five-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. *Clin Infect Dis*. In press 2018.
16. Lee N, Hui DS, Zuo Z, Ngai KL, Lui GC, Wo SK, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 1511–9.
17. Lee N, Chan PK, Wong CK, Wong KT, Choi KW, Joynt GM, et al. Viral clearance and inflammatory response patterns in adults hospitalized for pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus pneumonia. *Antivir Ther*. 2011; 16: 237–47.
18. Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, van-der-Werf S, Schweiger B, et al. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007–08 season. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 552–60.
19. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med*. 2018; 379: 913–23.
20. Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, Gomez J, Sole-Violan J, Diaz E, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med*. 2018; 44: 1470–82.
21. Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, et al. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Euro Surveill*. 2017; 22: 1–13.
22. Restivo V, Costantino C, Bono S, Maniglia M, Marchese V, Ventura G, et al. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14: 724–35.
23. Macintyre CR, Heywood AE, Kovoor P, Ridda I, Seale H, Tan T, et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart*. 2013; 99: 1843–8.
24. Gross AE et Bryson ML. Oral Ribavirin for the Treatment of Noninfluenza Respiratory Viral Infections: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2015; 49: 1125–35.
25. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 1090–5.
26. Schulz U, Solidoro P, Müller V, Szabo A, Gottlieb J, Wilkens H, et al. CMV Immunoglobulins for the Treatment of CMV Infections in Thoracic Transplant Recipients. *CMV Transplantation*. 2016; 100: S5–10.

---

# MERJENJE SERUMSKIH KONCENTRACIJ PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL PRI KRITIČNO BOLNIH *THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF ANTIMICROBIALS IN CRITICALLY ILL PATIENTS*

Tatjana Lejko Zupanc, Kristina Nadrah

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana  
tatjana.lejko@kclj.si, kristina.nadrah@kclj.si

**Ključne besede: terapevtsko spremljanje koncentracij, kritično bolni, ECMO, antibiotiki, antimikotiki**

**Key words: therapeutic drug monitoring, critically ill patients, ECMO, antibiotics, antimycotics**

## IZVLEČEK

Ustrezna protimikrobna terapija je povezana z boljšimi izidi pri kritično bolnih s hudimi okužbami. Zaradi spremenjene farmakokinetike ti bolniki pogosto ne prejemaajo zadostnih odmerkov protimikrobnih zdravil za ugoden potek infekcijske bolezni. Prirejanje odmerkov na podlagi nomogramov ali navodil proizvajalca večinoma ni ustrezno, saj ni prilagojeno posebni populaciji kritično bolnih. Terapevtsko spremljanje koncentracij je pomembno orodje pri doseganju optimalne protimikrobne terapije.

## Abstract

*Appropriate antimicrobial therapy is associated with better outcomes in critically ill patients with serious infections. Due to changes in pharmacokinetics, these patients are often underdosed to achieve a good clinical outcome. Adjusting the doses based on nomograms or product information recommendation is not sufficient, since it is not adapted to the special population of critically ill. Therapeutic drug monitoring is an important tool for achieving optimal antimicrobial therapy.*

## UVOD

Kritično bolne zaradi okužbe zelo ogroža slab potek infekcijske bolezni in smrt. V zadnjih letih so s številnimi raziskavami osvetlili procese farmakodinamike in farmakokinetike pri kritično bolnih in pripomogli k boljšemu zdravljenju teh bolnikov. Zaradi številnih patofizioloških sprememb pri kritično bolnih se pomembno spremeni tudi farmakokinetika učinkovin, kar lahko privede do premajhnih koncentracij antibiotikov in posledično do slabega izida. Zato se vse bolj uveljavlja terapevtsko spremljanje koncentracij kot tudi farmakokinetično modeliranje.



## FARMAKODINAMIČNI IN FARMAKOKINETIČNI PARAMETRI

Farmakodinamika (FD) opisuje razmerje med koncentracijo učinkovine in njenim terapevtskim učinkom. Po drugi strani pa farmakokinetika (FK) opisuje razmerje med danim odmerkom in spremembami koncentracije učinkovine v telesu v odvisnosti od časa. Zajema procese absorpcije, porazdeljevanja med telesnimi tekočinami in organi, metabolizem in odstranjevanje učinkovine ter metabolitov iz telesa. Pomembna farmakokinetična parametra sta volumen porazdelitve ( $V_d$ ) in očistek, z njima pa je povezan tudi razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ). Drugi, za razumevanje našega prispevka pomembni farmakokinetični parametri so navedeni v Tabeli 1. Za opisovanje razmerja med farmakokinetiko in klinično učinkovitostjo uporabljamo indekse FK/FD (Tabela 2) (1).

**Tabela 1. Definicije farmakokinetičnih in farmakodinamičnih parametrov in indeksov (1).**

FK parameter	Definicija
$C_{max}$	Najvišja koncentracija v odmernem intervalu
$C_{min}$	Najnižja koncentracija v odmernem intervalu
$AUC_{0-t}$	Površina pod krivuljo (angl. <i>area under the curve</i> ) z oznako časa, v katerem je izmerjen

AUC: površina pod krivuljo (angl. *area under the curve*); MIK: minimalna inhibicijska koncentracija; t: čas; FK: farmakokinetika; FD: farmakodinamika.

**Tabela 2. Farmakokinetični in farmakodinamični indeksi (1).**

FK/FD indeks	Definicija	Razred antibiotikov
$t > MIK$	Odstotek časa, v katerem je koncentracija učinkovine nad MIK v odmernem intervalu	Betalaktami Linkozamidi
$C_{max}/MIK$	Razmerje med najvišjo koncentracijo učinkovine in MIK	Aminoglikozidi
$AUC_{0-24}/MIK$	Razmerje med površino pod krivuljo v 24-urnem intervalu in MIK	Fluorokinoloni Glikopeptidi Tigeciklin

AUC: površina pod krivuljo (*area under the curve*); MIK: minimalna inhibicijska koncentracija; t: čas; FK farmakokinetika; FD: farmakodinamika.

Glede na povezavo med FK/FD indeksom in optimalno klinično učinkovitostjo delimo antibiotike na koncentracijsko odvisne in časovno odvisne ter take, pri katerih gre za kombinacijo koncentracije in časa (1). Pri prvih je pomembno doseganje visokih koncentracij v krvi, pri katerih dobimo največji baktericidni učinek, pri drugih je največji baktericidni učinek takrat, kadar je njihova koncentracija nad določeno mejo del ali ves čas trajanja odmernega intervala. Pri antibiotikih, kjer gre za kombinacijo, pa je pomembno doseganje tarčne površine pod krivuljo (AUC) (1, 2). Na farmakokinetične lastnosti antibiotikov pomembno vplivajo stopnja lipofilnosti antibiotika, ionizacija in kislost. Antibiotike lahko tako delimo na lipofilne in hidrofilne (Tabela 3) (1–3).

**Tabela 3. Nekateri hidrofilni in lipofilni antibiotiki (1).**

Hidrofilni antibiotiki	Lipofilni antibiotiki
Betalaktami Aminoglikozidi Glikopeptidi Linezolid	Fluorokinoloni Makrolidi Tigeciklin Linkozamidi

## FARMAKODINAMIČNE IN FARMAKOKINETIČNE SPREMEMBE PRI KRITIČNO BOLNIH

Med sepso ali drugim vnetnim dogajanjem pri kritično bolnih se sproščajo številni endogeni vnetni mediatorji, ki povečajo kapilarno prepustnost, kar privede do premika tekočin iz intravaskularnega prostora v intersticij (tretji prostor). Zaradi hipotenzije bolniki prejmejo veliko intravenskih tekočin za korekcijo krvnega tlaka. Skupaj s povečano kapilarno permeabilnostjo se tako hidrofilnim antibiotikom (npr. betalaktamom) močno poveča Vd, kar privede do zmanjšanja koncentracij učinkovine. Na lipofilne antibiotike (npr. makrolidi) pa premiki tekočin ne vplivajo dosti (1, 4–6).

Med septičnim šokom je okrnjena tudi mikrovaskularna prekrvavitev in s tem zmanjšano dovajanje protimikrobnih učinkovin na mesto okužbe, ki je pogosto v intersticiju (1).

Pomembne so tudi spremembe vezave na plazemske proteine, npr. albumin, ki je pri kritično bolnih pogosto znižan. To je najbolj pomembno pri učinkovinah, ki se močno vežejo na albumin, npr. ceftriakson, ertapenem, teikoplanin in flukloksacilin (Tabela 4). Ob hipoalbuminemiji se delež nevezane učinkovine poveča, s tem pa tudi distribucija v tkiva, vendar je pogosto zaradi povečanega volumna tekočine v intersticijskem (tretjem) prostoru koncentracija učinkovine kljub temu zmanjšana. Več nevezane učinkovine je na voljo še za presnovo in izplavljanje iz telesa (1, 4).

**Tabela 4. Protimikrobne učinkovine z visoko vezavo na plazemske proteine (7). V oklepaju so navedeni odstotki vezave na plazemske proteine.**

Antibiotiki	Antimikotiki
Cefazolin (75–85 %)	Amfotericin B (90 %)
Ceftriakson (85–95 %)	Anidulafungin (> 99 %)
Klindamicin* (90 %)	Kasprofungin (97 %)
Kloksacilin (94 %)	Posakonazol (> 97%)
Flukloksacilin (95 %)	
Daptomicin* (90–93 %)	
Doksiciklin (93 %)	
Ertapenem (85–95 %)	
Fuzidna kislina (95–97 %)	
Rifampicin (80 %)	
Teikoplanin (90–95 %)	
Dalbavancin (93 %)	
Telavancin (92–94 %)	
Tigeciklin (71–89 %)	

\* Vezava na  $\alpha$ 1-kisli glikoprotein, pri daptomicinu v 30 %.

Pomembno se spremeni tudi ledvično delovanje. Zaradi začetne hiperdinamične cirkulacije in vnetnih mediatorjev se glomerulna filtracija lahko zelo poveša, tudi nad 130 ml/min. V tem primeru govorimo o povečani (angl. *augmented*) ledvični funkciji, ki pomembno prispeva k subterapevtskim koncentracijam učinkovin, ki se izločajo skozi ledvice. K temu so najbolj nagnjeni mladi bolniki s politravmo, sepso, opeklinami, hematološkimi raki ali pankreatitisom (4, 8).

V kasnejših fazah sepse se ledvična funkcija zaradi slabše prekrvavitve, zdravljenja z vazopresorji in nefrotoksičnimi zdravili lahko močno poslabša, kar zmanjša očistek učinkovin, ki se izločajo skozi ledvice (1, 4).

## FARMAKODINAMIČNE IN FARMAKOKINETIČNE SPREMEMBE PRI ZUNAJTELESNI MEMBRANSKI OKSIGENACIJI

Zunajtelesna membranska oksigenacija (angl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) pomembno spremeni farmakokinetiko protimikrobnih zdravil preko treh mehanizmov: (I) sekvestracija učinkovin v krvotoku ECMO, (II) povečan Vd, (III) spremenjen očistek (3, 9).

Sekvestracija učinkovin v krvotoku ECMO je običajno reverzibilen proces, pri katerem se učinkovine na veliko površino sprva adsorbirajo, lahko dosežejo saturacijo in se nato sproščajo v kasnejših fazah. Sprva je koncentracija učinkovine lahko prenizka, nato pa lahko doseže toksične koncentracije. Adsorpcija je največja pri lipofilnih učinkovinah in pri tistih, ki se močno vežejo na plazemske proteine.

Dodaten volumen tekočine v ceveh poveča Vd hidrofilnih učinkovin. Pri bolnikih na ECMO je farmakokinetika podobno spremenjena kot pri kritično bolnih, ki niso na ECMO. Vsi ti mehanizmi vplivajo na povečanje navideznega Vd. Na vezavo na površine cevja vplivajo tudi spremenjen pH krvi, spremembe porazdelitve učinkovin in vezave na plazemske proteine. Znižan je očistek učinkovin, kar lahko privede do akumulacije učinkovin do toksičnih ravni. Zato je spremljanje terapevtskih koncentracij bistveno za doseganje optimalne klinične učinkovitosti.

Raziskav na odraslih bolnikih je za zdaj sicer malo; veliko podatkov je pridobljenih za neonatalno populacijo, ki pa na odrasle bolnike niso prenosljivi zaradi razlik v zrelosti fizioloških procesov (npr. nezreli jetrna in ledvična metabolični funkciji oz. nezrelo delovanje tubulov novorojencev), kar pomembno vpliva na razliko v očistku učinkovin. Otroci imajo tudi v organizmu drugačen delež vode, kar vpliva na Vd. Poleg tega je vpliv dodatne tekočine v krvotoku ECMO večji kot pri odraslih bolnikih (3, 9, 10).

Pri bolnikih, ki so kritično bolni zaradi hudih okužb, pride pogosto do farmakokinetičnih sprememb, ki vplivajo na koncentracije protimikrobnih učinkovin. To pogosto spremlja tudi slabša občutljivost mikrobov za protimikrobne učinkovine, zato je zelo pomembno spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM), kar nam nato omogoča optimalno odmerjanje protimikrobnih učinkovin za doseganje optimalnih terapevtskih FK/FD indeksov (4).

TDM se uporablja takrat, kadar obstaja dobro definirano razmerje med izmerjenimi koncentracijami in kliničnim učinkom. Cilj TDM je optimizacija antibiotične terapije, torej maksimalni klinični učinek ob minimalni toksičnosti (2, 4). Ključno je zelo na-

tančno beleženje časa aplikacije zdravila in čas odvzema krvi. V UKC Ljubljana izvajamo TDM vankomicina, amikacina, gentamicina, vorikonazola in posakonazola.

## TDM ANTIBIOTIKOV

### Vankomicin

Najboljši FK/FD indeks, ki je v korelaciji s klinično učinkovitostjo, je indeks površine pod krivuljo v 24 urah in minimalne inhibicijske koncentracije ( $AUC_{24}/MIK$ ). Optimalen  $AUC_{24}/MIK$  za zdravljenje okužb s »proti metilinu odpornim *Staphylococcus aureus*« (MRSA) je 400 ali več, kar je v dobri korelaciji z najmanjšimi serumskimi koncentracijami med 15 do 20 mg/L (okoli 10–14  $\mu\text{mol/L}$ ) (11). V raziskavi pri bolnikih s pljučnico so imeli bolniki s prenizkimi koncentracijami večjo smrtnost (2). Z uporabo standardnih odmerkov vankomicina pri kritično bolnih pogosto ne dosegamo ustreznih koncentracij. Vankomicin je hidrofilen antibiotik, ki se izloča skozi ledvice, zato lahko pričakujemo povečanje Vd in spremembe v ledvičnem očistku. Kritično bolni lahko sprva (v času hiperdinamičnega obtoka in pospešene glomerulne filtracije) potrebujejo vzdrževalne odmerke tudi 30 do 40 mg/kg/dan, da vzdržujejo optimalne najnižje koncentracije (1).

Za teikoplanin nekateri priporočajo najnižje koncentracije nad 10 mg/L, pri hujših okužbah (npr. endokarditis MRSA) pa nad 20 mg/L (12). Pri kritično bolnih priporočajo začetne polnilne odmerke 6 mg/kg na 12 ur za vsaj tri odmerke, nato pa enkratdnevno odmerjanje (1).

Raziskave na odraslih bolnikih na ECMO so pokazale, da ni bilo pomembnih razlik v Vd ali očistku vankomicina med bolniki na ECMO in ostalimi kritično bolnimi. V obeh skupinah pa je več kot 50 % bolnikov prejelo nezadostne odmerke vankomicina (13). V podobni raziskavi je bil potreben pomembno daljši čas do tarčnih Cmin (9). Pomembne razlike v doseganju tarčnih koncentracij so bile tudi med intermitentnim odmerjanjem, ko v retrospektivni raziskavi 95 % bolnikov na ECMO ni dosegalo terapevtskih koncentracij v prvih dveh dneh terapije (terapevtskih koncentracij v tem času ni dosegalo tudi 66 % kritično bolnih v primerjalni skupini) (14), in kontinuirano infuzijo, ko so bolniki na ECMO dosegali podobne koncentracije kot drugi kritično bolni (3, 13).

### Aminoglikozidi

Aminoglikozidi so hidrofilni in koncentracijsko odvisni antibiotiki, pri katerih je Cmax/MIK vsaj 10 merilo za klinično učinkovitost. Odlikuje jih še postantibiotični učinek, zaradi česar delujejo baktericidno tudi, ko njihova koncentracija pade pod MIK. Ker se pri kritično bolnih zaradi sprememb farmakokinetike zelo poveča Vd, kar pomeni, da se zmanjša največja koncentracija in s tem tudi klinični učinek, je pri kritično bolnih vseeno smiselno preveriti najvišjo koncentracijo po prvem odmerku (1) (npr. bolniki s septičnim šokom, opekljami, cistično fibrozo, febrilno nevtropenijo) (2) in nato prilagoditi odmerek in odmerni interval. Priporočeni začetni odmerek za gentamicin je 7 mg/kg in 20 mg/kg za amikacin (1). Vzorec krvi za Cmax odzamemo približno pol ure do eno uro po koncu kratkotrajne infuzije (2), za Cmin pa tik pred naslednjim odmerkom (1).

Najnižje koncentracije, Cmin, merimo, da bi se izognili nefrotoksičnosti; zaželeno je, da je pod 1 mg/L za gentamicin in pod 5 mg/L za amikacin (12). Če zdravljenje ne traja več kot tri do pet dni, pa je smiselnost merjenja Cmin vprašljiva (2).

O farmakokinetiki aminoglikozidov pri ECMO je malo znanega. Koncentracije amikacina so bile podobne kot pri drugih kritično bolnih, priporočajo pa spremljanje terapevtskih koncentracij (3).

## Betalaktami

Betalaktami so časovno odvisni antibiotiki. Ključni FK/FD indeks je odstotek časa ( $t$ ), v katerem je koncentracija proste učinkovine ( $f$ ) v odmernem intervalu nad minimalno inhibicijsko koncentracijo ( $\% ft > \text{MIK}$ ). Merimo najnižjo koncentracijo, ki mora biti ves čas odmernega intervala nad  $\text{MIK}$  (1). Vzorec odvezamemo 24 do 48 ur po začetku zdravljenja (12). Bolniki v enoti intenzivnega zdravljenja pogosto dobivajo prenizke odmerke betalaktamov zaradi povečanja  $V_d$  in sprememb očistka. Spremenjena je tudi vezava na plazemske beljakovine, kar je pomembno predvsem pri učinkovinah, ki se v veliki meri vežejo nanje (npr. flukloksacilin) in pri bolnikih s hipoalbuminemijo (1).

Cilj TDM je preprečiti dajanje premajhnih odmerkov protimikrobnih učinkovin. Pri kritično bolnih je dajanje premajhnih odmerkov pogosto, kar je povezano s slabim kliničnim izidom. Bolniki, ki niso dosegali niti  $50 \% ft > \text{MIK}$ , so imeli za tretjino večjo verjetnost slabega izida (2). Pri kritično bolnih želimo dosegati  $100 \% ft > \text{MIC}$  (1, 12, 15). V nedavni farmakokinetični raziskavi pri kritično bolnih tretjina bolnikov ni dosegala  $100 \% ft > \text{MIC}$ , pri čemer je bila povečana ledvična funkcija glavni nevarnostni dejavnik za nedoseganje optimalnih koncentracij (16). Nekateri svetujejo tudi višje koncentracije, in sicer, da je koncentracija proste učinkovine ves čas odmernega intervala štirikrat višja od  $\text{MIK}$  ( $100 \% ft/4 \times \text{MIK}$ ) (2, 17), kar pa s trenutnim standardnim odmerjanjem dosega le redki bolniki (npr. 7 % za piperacilin 4 g na 6 ur ali 15 % za meropenem 1 g na 8 ur). Verjetno so potrebni višji začetni odmerki in/ali podaljšane ali kontinuirane infuzije za doseganje optimalnih koncentracij (17).

Pri bolnikih s povečano ledvično funkcijo je odmerjanje betalaktamov prav tako nezadostno. V nedavni raziskavi pri kritično bolnih z izmerjenim očistkom kreatinina nad 130 ml/min 55 % bolnikov ni dosegalo zadostnih koncentracij betalaktamov za zdravljenje okužb, povzročenih s *Pseudomonas aeruginosa*. Najslabše so se odrezali cefepim, ceftazidim in piperacilin/tazobaktam, pri katerih med 70 % in 80 % bolnikov ni dosegalo ustreznih koncentracij, zato avtorji priporočajo zvišanje odmerkov, vendar zaradi velikih interindividualnih razlik v  $V_d$  med bolniki in pomanjkanja korelacije med očistkom kreatinina in betalaktamov priporočajo izvajanje TDM in prilagajanje odmerkov glede na izmerjene vrednosti. S pomočjo TDM so tako v raziskavi nekaterim bolnikom zvišali odmere meropenema tudi na 8 do 12 g dnevno (8).

Rezultati raziskav so pokazali, da ECMO ne vpliva bistveno na farmakokinetiko betalaktamov, zato jih lahko odmerjamo enako kot pri kritično bolnih, ki niso na ECMO. Znotraj skupine betalaktamov pa obstajajo pomembne razlike v vezavi na plazemske beljakovine in kemijski stabilnosti učinkovine v infundirani raztopini. Ceftriakson se v 95 % veže na plazemske beljakovine, medtem ko je meropenem nestabilen pri 37 °C, zato je aplikacija v obliki kontinuirane infuzije manj primerna zaradi razpada aktivne učinkovine (3, 9, 18).

## Fluorokinoloni

Fluorokinoloni so lipofilni antibiotiki, ki so koncentracijsko odvisni. Za optimalno baktericidno delovanje ciprofloksacina je potrebno, da je indeks  $C_{max}/MIK$  nad 8 do 10, kar je v korelaciji z  $AUC_{0-24}/MIK$ , ki mora biti nad 125 za po Gramu negativne patogene (1, 2). Pri kritično bolnih so ugotavljali zelo velike interindividualne razlike v koncentracijah ciprofloksacina. Nekatere raziskave so celo pokazale, da je le malo bolnikov, ki so prejeli standardni odmerek ciprofloksacina za okužbe s *P. aeruginosa* (400 mg na 8 ur), doseglo farmakokinetične tarče (2). Subterapevtske koncentracije so povezane z razvojem odpornosti (1). Za zdravljenje okužb s po Gramu pozitivnimi patogeni pa priporočajo  $AUC_{0-24}/MIK$  nad 30 do 40. Za levofloksacin nekateri priporočajo  $C_{max}/MIK$  vsaj 12 ali več (12).

Sekvestracija fluorokinolonov v krvotok ECMO je relativno majhna, zato verjetno zadoščajo enaki odmerki kot pri ostalih kritično bolnih (3).

## Linezolid

FK/FD indeksa, ki sta v korelaciji s kliničnim učinkom, sta  $AUC/MIK$  in  $t > MIK$ . Priporočljivo je, da je  $AUC_{0-24}/MIK$  med 80 do 120 in  $t > MIK$  vsaj 85 % (1, 12). Minimalne koncentracije ( $C_{min}$ ) med 2 in 6 mg/L dosegajo primerno učinkovitost in preprečujejo pojav toksičnih učinkov, kot je npr. trombocitopenija. Pri kritično bolnih je farmakokinetika linezolida pogosto nepredvidljiva, zato svetujejo spremljanje  $C_{min}$ . Vzorec odzamemo po treh dneh pred naslednjim odmerkom.

## Daptomicin

Baktericidni učinek daptomicina je povezan z  $AUC/MIK$  in  $C_{max}/MIK$ . Validiranih tarčnih vrednosti ni, v manjših raziskavah je bil  $AUC_{0-24}/MIK$  nad 666 in  $C_{max}/MIK$  12 do 94 povezan z večjo učinkovitostjo.

## Kolistin

Kolistin je koncentracijsko odvisen antibiotik, pri katerem je  $AUC_{0-24}/MIK$  nad 7 do 23 v korelaciji z učinkovitostjo.  $C_{min}$  so, podobno kot pri aminoglikozidih, v korelaciji z nefrotoksičnostjo.  $C_{min}$  nad 2,4 mg/L so povezane z večjo nefrotoksičnostjo (12). Merjenje koncentracij zapleta dejstvo, da je kolistin predzdravilo in mešanica vsaj 30 različnih spojin (5, 12).

## Tigeciklin

Klinični učinek tigeciklina je v korelaciji s parametrom  $AUC_{0-24}/MIK$  (4), pri čemer so tarčne vrednosti odvisne od vrste okužbe (15). Verjetno pa so standardni odmerki pri resnih okužbah prenizki, zato nekateri svetujejo podvojitvev odmerkov (5).

## Makrolidi

ECMO na plazemske koncentracije azitromicina ni imel pomembnega učinka. Verjetno so bolj pomembne koncentracije v tkivih, vendar jasnih kazalnikov za napoved učinkovitosti še ni (9).

---

## TDM ANTIMIKOTIKOV

### Vorikonazol

Vorikonazol je zelo lipofilna učinkovina. Fungistatični odmerek vorikonazola je v korelaciji z AUC/MIK. Farmakokinetika je zelo nepredvidljiva, zato se priporoča TDM. C<sub>min</sub> so dober nadomestni kazalnik učinkovitosti. Vzorec vzamemo po vsaj dveh dneh zdravljenja. C<sub>min</sub> naj bo med 2 do 6 mg/L, saj pri nižjih koncentracijah lahko pričakujemo prebojne glivne okužbe, pri previsokih koncentracijah pa toksične neželene učinke (12).

Vorikonazol se pomembno sekvestrira v krvotok ECMO, kjer poročajo o izgubi 71 % učinkovine v začetnih fazah, zato svetujejo zvišanje odmerkov. Vežava po določenem času doseže nasičenje, nato pa se vorikonazol sprošča nazaj v obtok v kasnejših fazah, kar lahko vodi v supratrapevtske koncentracije in toksične učinke. Zato je zelo pomembno TDM (3).

### Posakonazol

Posakonazol je tako kot vorikonazol zelo lipofilen. AUC/MIK je povezan s fungistatičnim učinkom posakonazola in tudi tu so C<sub>min</sub> dober nadomestni marker učinkovitosti. Za zdravljenje so želene C<sub>min</sub> nad 1 mg/L, za profilakso pa nad 0,7 mg/L. Vzorec vzamemo po 5–7 dneh terapije (12).

### Flucitozin

Flucitozin je hidrofilen antimikotik.  $T > \text{MIK}$  je v korelaciji s kliničnim učinkom. Visoke C<sub>min</sub> vodijo v toksične neželene učinke, npr. supresijo kostnega mozga. Podatkov za kritično bolne ni, svetujejo pa merjenje najvišjih koncentracij, ki naj bodo med 50 in 100 mg/L za preprečevanje toksičnih učinkov, in C<sub>min</sub>, ki naj bodo nad 25 mg/L za izogibanje nastanku odpornosti (12).

### Ehinokandini

ECMO na plazemske koncentracije kaspofungina ni imel pomembnega učinka. Priporoča se standardno odmerjanje (9).

## TDM PROTIVIRUSNIH ZDRAVIL

### Oseltamivir

Oseltamivir je predzdravilo oseltamivir karboksilata in je hidrofilna protivirusna učinkovina. Jasne povezave koncentracij s farmakološkim učinkom ni, zato se rutinsko določanje koncentracij ne priporoča. Pri bolnikih, ki niso bili kritično bolni, so beležili koncentracije C<sub>min</sub> 0,17 mg/L in C<sub>max</sub> 0,34 mg/L ob standardnem odmerjanju 75 mg na 12 ur, vendar je klinična uporabnost teh podatkov vprašljiva (12).

V raziskavi pri bolnikih na ECMO, ki so prejeli oseltamivir, se je V<sub>d</sub> oseltamivir karboksilata pomembno povečal, medtem ko je bil očistek nižji. Bolniki, ki so ob ECMO prejeli še kontinuirano vensko-vensko hemodiafiltracijo (CVVHDF), so imeli višje C<sub>max</sub> in AUC kot bolniki le na ECMO (9).

---

## SKLEPI

Farmakokinetika pri kritično bolnih se pomembno razlikuje od farmakokinetike pri ostalih bolnikih. Ti bolniki pogosto prejemajo premajhne odmerke protimikrobnih zdravil, kar lahko vodi v slabše izide, zato je pomemben TDM in prirejanje odmerka.

## Literatura

1. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Critically Ill with Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Clin* 2011; 27: 19–34.
2. Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? *Drugs* 2018; 78: 439–451.
3. Cheng V, Abdul-Aziz M-H, Roberts JA, et al. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 2018; 10: S629–S641.
4. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 498–509.
5. Heffernan AJ, Sime FB, Taccone FS, et al. How to optimize antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients: *Curr Opin Infect Dis* 2018; 1.
6. Parker SL, Sime FB, Roberts JA. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients: *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 497–504.
7. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, et al. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients: *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 99–110.
8. Jacobs A, Taccone FS, Roberts JA, et al.  $\beta$ -Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e02534-17.
9. Hahn J, Choi JH, Chang MJ. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 661–671.
10. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, et al. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care* 2012; 27: 741.e9-741.e18.
11. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82–98.
12. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 961–979.
13. Wu C-C, Shen L-J, Hsu L-F, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 560–570.
14. Park SJ, Yang JH, Park HJ, et al. Trough Concentrations of Vancomycin in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *PLOS ONE* 2015; 10: e0141016.
15. Tängdén T, Ramos Martín V, Felton TW, et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1021–1032.
16. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, et al. Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 3087–3094.
17. Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, et al. Optimizing  $\beta$ -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 677–688.
18. Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, et al.  $\beta$ -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 278–282.



---

# JE KONZILIARNI INFEKTOLOG NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE DODATEN STROŠEK ALI DODANA VREDNOST?

*IS AN INFECTIOUS DISEASES CONSULTANT EXTRA COST OR ADVANTAGEOUS IN THE INTENSIVE CARE UNIT?*

Doc. dr. Daša Stupica, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana  
dasa.stupica@kclj.si

**Ključne besede:** antibiotik, odpornost, nadzorovana raba, okužba

**Keywords:** antibiotic, resistance, stewardship, infection

## IZVLEČEK

Protimikrobna odpornost pomeni danes odkrito grožnjo bolnikom v enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ) po vsem svetu. Čeprav lahko protimikrobna odpornost prizadene vsakega bolnika v bolnišnici, ogroža okužba z odpornimi mikroorganizmi najbolj bolnike v EIZ zaradi intenzivnosti zdravljenja, uporabe invazivnih posegov, povečanega tveganja za prenos okužbe in večje izpostavljenosti antibiotikom. Protimikrobna odpornost je prisotna v vsaki EIZ, njena pogostost in spekter odpornih mikroorganizmov pa sta geografsko raznovrstna. Potrebujemo večje zavedanje in ukrepanje med zdravstvenimi delavci, da bi zmanjšali razvoj protimikrobne odpornosti pri kritično bolnih, izboljšali zdravljenje okužb z odpornimi mikrobi in usmerjali znanstveno raziskovanje pri tej zelo ogroženi populaciji bolnikov. Načrtovanje in izvajanje ukrepov nadzorovane rabe antibiotikov bi morala biti prioriteta vsake EIZ. Infektologi in specialisti intenzivne medicine s specialnim znanjem s področja infekcijskih bolezni so za to nalogo najboljše usposobljeni in zanje tudi najodgovornejši.

## ABSTRACT

*Antimicrobial resistance (AMR) is a clear and present danger to patients in any intensive care unit (ICU) around the world. Whereas AMR may affect any patient in the hospital, patients in the ICU are particularly at risk of acquiring AMR infections due to the intensity of the treatment, use of invasive procedures, increased risk of transmission and exposure to antibiotics. AMR is present in every ICU, although prevalence is geographically different and AMR pathogens encountered are variable. Increased awareness and action among health care professionals to reduce AMR development in critically ill patients, to improve treatment of AMR infections and to coordinate scientific research in this high-risk patient population is needed. Planning and implementing antibiotic stewardship interventions should be a priority in every ICU. Infectious disease specialists and intensive care specialists with special knowledge of infectious diseases are best qualified and most responsible for this task.*

## UVOD

Protimikrobna odpornost je poleg virulence povzročitelja in pridruženih bolezni eden najpomembnejših napovednih dejavnikov izida zdravljenja pri bolnikih s hudo okužbo (1). Ocenjujejo, da bo do leta 2050 zaradi okužbe z odpornimi mikrobi vsako leto umrlo 10 milijonov ljudi po vsem svetu, če se ne bomo ustrezno odzvali na problem (2, 3). Ustrezen odziv je zlasti pomemben v okoljih z velikim deležem večkratno odpornih mikroorganizmov (VOM), saj lahko ključno vpliva na izbiro izkustvene terapije, spodbudi sestop (deeskalacijo) protimikrobnih zdravil in pripomore k ustreznim odločitvam za preprečevanje in obvladovanje okužb. Ti ukrepi spadajo k nadzorovani rabi antibiotikov (NRA), ki ima namen ohraniti učinkovitost sedanjih in bodočih antibiotikov ob sočasni optimizaciji izida in morebitnem zmanjšanju stroškov zdravljenja. Načrtovanje in izvajanje programov NRA najboljše vodijo infektologi ali za to posebej usposobljeni zdravniki drugih strok, ki so si pridobili specialna znanja s področja infekcijskih bolezni (4).

## PROTIMIKROBNA ODPORNOST IN BREME OKUŽB V EIZ

Največ antibiotikov v bolnišnicah porabijo v enotah za intenzivno zdravljenje (EIZ), ki so epicenter ustvarjanja in razširjanja protimikrobne odpornosti (4). V dveh obsežnih presečnih evropskih raziskavah so ugotovili, da je imelo okužbo 50 % oziroma 38 % bolnikov v EIZ (5, 6). Smrtnost sepse se pri kritično bolnih lahko približa 50 %; čas do začetka ustrezne protimikrobne terapije je najpomembnejši samostojni napovedni dejavnik za izid zdravljenja (4, 7). V analizi 117 bolnišnic v ZDA so izračunali, da so v EIZ, ki so imele 5 do 15 % bolniških postelj, porabili 10 do 25 % sredstev (7). Vpliv protimikrobne odpornosti je težko natančno izmeriti, odvisen je od vrste povzročitelja in njegove patogenosti, skupine bolnikov, teže bolezni in ustreznosti terapije (8). Povezanost med okužbami s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (MRSA), proti vankomicinu odpornimi enterokoki (VRE), z večkratno odpornimi *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. ali *Acinetobacter* spp. in podaljšanjem hospitalizacije ter večjo smrtnostjo v EIZ je dobro dokazana (4, 7, 8). Ocenjujejo, da okužbe krvi z VOB zvišajo stroške zdravljenja za 50 % (7).

Vzroke za protimikrobno odpornost v EIZ lahko delimo na tiste, ki so povezani s posegi, tiste, povezane z upravljanjem, in tiste, povezane z rabo antibiotikov. Vzroki, povezani s posegi, so osrednji žilni katetri in endotrahealna intubacija. Vzroki, povezani z upravljanjem, vključujejo slabo upoštevanje ukrepov za preprečevanje okužb, pomanjkljivo spremljanje nadzornih kužnin z zapoznelim prepoznavanjem VOB, prenatrpanost oddelkov, pomanjkanje osebja in posledično širjenje VOB preko osebja, podaljšano ležalno dobo v EIZ in prisotnost VOB ob sprejemu v EIZ. Vzroki, ki so povezani z rabo antibiotikov, se nanašajo na ustreznost in trajanje zdravljenja (4, 7). Uporaba širokospektralnih antibiotikov je povezana z razvojem odpornosti (4, 7, 9). Z dokazi nekoliko manj podprta, še vedno pa jasna je tudi povezava med trajanjem zdravljenja in odpornostjo. Bolniki, ki so bili zaradi pljučnice, povezane z umetnim predihavanjem, deležni daljšega 15-dnevnega antibiotičnega zdravljenja, so imeli pogosteje osamljene večkratno odporne izolate psevdomonasa kot tisti, ki so antibiotik prejeli 8 dni (10). Tudi odsotnost sestopa ali ukinitve terapije najverjetneje prispeva k odpornosti v EIZ, čeprav je bila ta povezava dokazana le na navadnih oddelkih (7). Če želimo ustaviti in obrniti trend naraščanja

protimikrobne odpornosti v EIZ, lahko to izpeljemo z načrtovanjem in izvajanjem programov NRA.

## STROŠKOVNA UPRAVIČENOST INFEKTOLOGA KONZULTANTA

Pri iskanju ukrepov za zmanjšanje stroškov zdravstveni politiki preverjajo stroškovno upravičenost posameznih specialističnih obravnav, tako da tehtajo prispevek h kakovosti obravnave in stroške (11). Specialistična obravnava hospitaliziranih bolnikov se je izkazala za finančno najugodnejšo (11, 12). Infektologijo so nekateri imeli za specializacijo, ki zgolj zvišuje stroške, zato je postalo nujno, da tudi ta specialistična stroka dokaže vrednost svojega prispevka k zdravstveni obravnavi (13).

Kadar je infektolog v vlogi konzultanta, je njegova naloga optimizirati zdravstveno obravnavo posameznega bolnika, vendar tudi preprečevati in obvladovati bolnišnične okužbe, načrtovati in izvajati NRA v ožjem smislu in izobraževati (4, 7, 12, 13). Posvet z infektologom lahko zajema vsa področja zdravstvene obravnave od diagnostike do zdravljenja in lahko prispeva k zmanjšanju stroškov zdravljenja, zlasti če se zgodi zgodaj v času hospitalizacije (12). V številnih raziskavah so analizirali učinek konzultacije z infektologom na klinični izid pri določenih infekcijskih boleznih. Izkazalo se je, da posvet z infektologom pomembno zmanjša smrtnost pri bakteriemiji in endokarditisu, ki ju povzroča *Staphylococcus aureus* (14), pri okužbah sečil in okužbah s HIV (4, 11, 12). Korist konzultacij z infektologom se je izkazala tudi v nekaterih medicinskih strokah oz. na določenih oddelkih, npr. onkološkem, v EIZ in na oddelkih za presaditve čvrstih organov (4, 11, 12). Ti rezultati so spodbudili zaposlovanje infektologov v bolnišnicah, da bi olajšali konzultacije z njimi (telefonske in neposredne, ob postelji) ali uvedli celo obveznost konzultacije za nekatera infekcijska stanja (13). Vendar rezultati raziskav učinka konzultacij z infektologom na stroške in trajanje hospitalizacije niso povsem enotni, kar daje infektologu konzultantu različno vrednost v različnih situacijah (4, 11, 12).

Eden pglavitnih vzrokov za pomanjkanje dokazov, da je konziliarni infektolog stroškovno upravičen, je težavnost oblikovanja ustreznih kliničnih raziskav. Raziskava Schmitta in sod., izvedena na uravnoteženih vzorcih bolnikov, je pokazala koristen vpliv zgodnje konzultacije z infektologom na izid in stroške zdravljenja v ameriških bolnišnicah (12). Na velikem vzorcu preiskovancev so ugotovili, da je bil posvet z infektologom opravljen pri obravnavi 101.991 od 272.327 (38 %) bolnikov, hospitaliziranih od leta 2008 do 2009, ki so imeli vsaj eno od 11 opazovanih okužb (bakteriemija, okužba s *Clostridium difficile*, okužba osrednjega žilnega katetra, endokarditis, okužba s HIV ali oportunistična okužba, meningitis, osteomielitis, okužba umetnih sklepov, septični artritis, septični šok ali okužba žilnih vsadkov). Skoraj tretjina bolnikov je bila hospitalizirana tudi v EIZ. Bolniki iz skupine, kjer je bil konzultiran infektolog, in tisti iz skupine brez konzultacije infektologa so bili uravnoteženi glede na demografske podatke, pridružene bolezni in značilnost bolnišnic. Skupina s konziliarnim infektologom je imela manjšo smrtnost (9,8 % vs. 10,7 %; razmerje obov (RO) 0,87; 95 % interval zaupanja (IZ) 0,83–0,91) in manjši delež ponovnih sprejemov (22,1 % vs. 22,7 %; RO 0,96; 95 % IZ 0,93–0,99) kot skupina brez infektologa konzultanta. Stroški zdravljenja so bili primerljivi v obeh skupinah. V skupini s konzultantom je bila mediana časa zdravljenja v EIZ 6,4 dneva, kar je za 3,7 % (95 % IZ, –5,5 do –1,9) krajši čas kot v skupini brez konzultanta (6,7

dneva). Bolniki, pri katerih je bil infektolog konzultiran v dveh dneh po sprejemu, so imeli manjšo 30-dnevno smrtnost (8,6 % vs. 9,6 %) in so redkeje potrebovali ponoven sprejem (24,6 % vs. 26,1 %), imeli so krajše trajanje bolnišničnega zdravljenja (13,2 dneva vs. 13,8 dneva) in zdravljenja v EIZ (7,6 dneva vs. 8,1 dneva) ter za povprečno 754 USD (3,4 %) nižje stroške zdravljenja za posameznega bolnika kot bolniki, pri katerih je bil infektolog konzultiran več kot dva dneva po sprejemu (12).

Nekaj evropskim raziskavam ni uspelo prikazati koristi konzultacij z infektologom, vendar predvsem zaradi metodoloških omejitev (15). De la Blancardière in sod. so v prospektivni raziskavi, v katero so vključili 258 bolnikov, hospitaliziranih od marca do avgusta 2009, ugotavljali vpliv upoštevanja (adherence) priporočil infektologa na izid zdravljenja, ki so ga ocenjevali en mesec po konzultaciji. Večina (66 %) bolnikov ni imela hudih okužb, večina (62 %) jih je imela doma pridobljene okužbe in 47 % jih je že prejemale protimikrobno zdravljenje v času konzultacije. Lečeči zdravniki so upoštevali 87 % priporočil, ki so se nanašala na diagnostične teste, in 90 % priporočil glede protimikrobnega zdravljenja. Lečeči zdravniki so priporočila najbolj upoštevali pri obravnavi bolnikov s hudimi okužbami (RO 5,4) in kadar je bila konzultacija izvedena neposredno ob bolniku (RO 4,0). Skupaj je bilo ozdravljenih 84 % bolnikov, stopnja ozdravitve pa se ni razlikovala glede na upoštevanje priporočil infektologa za diagnostične preiskave ali protimikrobno zdravljenje. Po njihovem mnenju je bil vzrok, da jim ni uspelo dokazati ugodnega učinka konzultacij na izid zdravljenja predvsem dejstvo, da so lečeči zdravniki priporočila konzultanta upoštevali zelo pogosto in da je bil delež bolnikov s hudo okužbo majhen, zato so predlagali izvedbo večjih, randomiziranih, multicentričnih raziskav, ki bi vključevale tudi več hujše bolnih (15).

Sasikumar in sod. so uporabili ekonometrični statistični model, ki je, kolikor je bilo mogoče, upošteval moteče spremenljivke: uspelo jim je dokazati močno povezavo med konzultacijo z infektologom in zmanjšanjem smrtnosti ter znižanjem stroškov zdravljenja, s čimer so močno podkrepili upravičenost konziliarnega infektologa tako v kliničnem kot tudi stroškovnem pogledu (11). V retrospektivni raziskavi so preučevali učinek konzultacije z infektologom na izid zdravljenja v terciarni bolnišnici v Franciji v obdobju od leta 2012 do 2014. Korist konzultacije so ugotovili pri 2.159 (14 %) hospitaliziranih bolnikih. Korist se je pokazala pri zmanjšanju bolnišnične smrtnosti za 19 % in zmanjšanju stroškov zdravljenja za 5.573 EUR na bolnika. V skupini bolnikov, pri katerih so konzultirali infektologa, je bilo trajanje bolnišničnega zdravljenja daljše za 5 dni, kar so pripisali manj pogostim zapletom, posegom ali sprejemom v EIZ zaradi vključitve infektologa v obravnavo. Ugoden učinek na smrtnost in stroške zdravljenja je bil najizrazitejši v skupinah bolnikov, ki so bili sprejeti v EIZ (RO za smrtnost 0,09 in znižanje stroškov za 8.328 EUR), ki so imeli hujšo bolezen (RO 0,35, minus 1.331 EUR), in pri bolnikih, starih 50 do 65 let (RO 0,28, minus 874 EUR). V analizi pa jim ni uspelo izključiti morebitnega vpliva posameznih bolezenskih stanj in razlik v klinični usposobljenosti zdravnikov drugih strok, ki tudi zdravijo bolnike z okužbami, na dobljene rezultate. Pomembnega učinka na število ponovnih sprejemov in smrtnost v 30 dneh po odpustu niso zaznali (11).

## NADZOROVANA RABA ANTIBIOTIKOV V EIZ

Namen NRA je z optimizacijo antibiotične terapije zmanjšati selekcijski pritisk na najmanjšo možno mero in tako vplivati na zmanjšanje protimikrobne odpornosti (16). Programi NRA temeljijo na štirih osnovnih načelih: pravočasnost, ustreznost, zadostnost in trajanje antibiotičnega zdravljenja (16, 17). Gre za večplasten pristop, ki vsebuje številne elemente, posamezen program jih lahko zajema več, vendar ne obvezno tudi istočasno. Ti elementi so nadzor, vključitev infektologa, načrtovana ukinitvev ali sestop protimikrobnega zdravljenja glede na klinični in mikrobiološki izid, kolobarjenje, restrikcija predpisovanja določenih antibiotikov, različni načini odmerjanja antibiotikov in multidisciplinarni pristop pri odločanju o začetku in ukinitvi zdravljenja (4, 7). Nekateri programi vsebujejo tudi izobraževanje osebja in računalniško podprt način odločanja. Zdi se, da je multidisciplinarni pristop, ki zajema tudi pridružene specializacije, učinkovitejši (pogostejša izbira ustrezne antibiotične terapije in ugoden učinek na odpornost) od pristopa, ki zajema le infektologa in farmacevta (18). Zhang in sod. so za obdobje od leta 1996 do 2014 našli 34 raziskav, ki so analizirale učinkovitost različnih programov NRA v EIZ (7). Večina raziskav je glavni izid definirala s porabo antibiotikov, v nekaterih so opazovali tudi dolžino hospitalizacije na OIT, smrtnost, protimikrobno odpornost in stroške antibiotikov. Kar 29 raziskav je imelo pozitivne rezultate, kar pomeni, da so dokazali ugoden vpliv opazovanih programov NRA na vsaj enega od opazovanih izidov. Trinajst raziskav je potekalo v specializiranih EIZ (internistični, kirurški, neonatalni, pediatrični, travmatološki). Številne raziskave omejuje pomanjkljivo ločevanje med roko s programom NRA in roko standardne obravnave, zato razlaga rezultatov ostaja na nivoju hipoteze. Poleg omenjenih so na voljo rezultati devetih randomiziranih raziskav, ki so temeljile na jasno izdelanih protokolih NRA. V osmih raziskavah je NRA temeljila na vrednosti prokalcitonina, v eni raziskavi pa so uporabljali klinični točkovnik. Šest raziskav je bilo pozitivnih.

Največ dokazov o učinkovitosti NRA v EIZ imajo programi NRA, ki temeljijo na določanju prokalcitonina (PCT). PCT je boljši biološki označevalec sepse od levkocitoze in C-reaktivnega proteina, ima hitrejšo kinetiko in je bolj specifičen (19). Če merimo učinek programa NRA s skrajšanjem trajanja antibiotičnega zdravljenja in zmanjšanjem celotne porabe antibiotikov, so rezultati raziskav, ki so merile učinek protokolov za ukinitvev antibiotika glede na vrednost PCT, ugodni (7, 20). Predpisovanje antibiotikov glede na vrednost PCT je vodilo v zmanjšanje porabe antibiotikov, če se je PCT uporabljal za sestop ali ukinitvev terapije (20), v eni raziskavi pa tudi, če so PCT uporabili za eskalacijo (21). Uporaba PCT kot samostojnega merila za eskalacijo ni skrajšala časa do uvedbe ustreznega antibiotika (20), s pomočjo PCT pa jim je uspelo zmanjšati porabo antibiotikov, ne da bi povečali obolevnost ali smrtnost pljučnice, povezane z umetnim predihavanjem (22), pri čemer ugodnega vpliva tudi na preživetje v EIZ niso dosegli.

Med raziskavami, ki jih je analiziral Zhang, je bilo le pet takih, ki so preučevale vpliv programov NRA, temelječih na konzultaciji z infektologom (7).

Roger in sod. so v EIZ ocenjevali vpliv uvedbe konzultacij z infektologom, ki so jih sistematično izvajali trikrat tedensko (23). Takšen program NRA lahko imenujemo tudi antibiotična/protimikrobna vizita. Odločitev, ali bodo priporočilo infektologa upoštevali ali ne, je bila prepuščena lečečim zdravnikom v EIZ. Ugotovili so, da je bilo povprečno

trajanje antibiotičnega zdravljenja pri 31 bolnikih, ki so antibiotike prejeli po posvetu z infektologom v obdobju dveh mesecev leta 1999, krajše kot pri 30 bolnikih, ki so bili zdravljeni z antibiotiki brez posveta z infektologom v obdobju istih mesecev leta 1998 ( $13 \pm 9$  dni vs.  $23 \pm 21$  dni). Leta 1998 so zabeležili 455 dni antibiotičnega zdravljenja, kar je 24 % manj kot leta 1999 (596 dni) in 19 % manj stroškov za antibiotike (23).

V retrospektivni raziskavi, ki so jo opravili v travmatološki EIZ v Teksasu v ZDA (24) in je vključila 154 bolnikov v obdobju pred (od marca do avgusta 1990) in 141 bolnikov v obdobju po (od marca do avgusta 1991) uvedbi načrtovanega spremljanja mikrobioloških izvidov in konzultacije z infektologom, so ugotovili 49 % večje obete za postavitev pravilne diagnoze infekcijske bolezni na podlagi mikrobioloških izvidov ter 57 % manjšo porabo antibiotikov na bolnišnični dan. Stroški konzultacij in mikrobioloških preiskav, ki jih je bilo po konzultaciji z infektologom za 86 % več, so minimalno presegle prihranek zaradi manjše porabe antibiotikov. Kljub odsotnosti stroškovnega učinka so menili, da je v obravnavo bolnikov v travmatoloških EIZ smiselno vključiti infektologa, saj prispeva k izboljšani diagnostiki infekcijskih stanj in smotrnejši rabi antibiotikov (24).

V 14-posteljni internistično-kirurški EIZ so brazilski raziskovalci v prospektivni raziskavi učinka konzultacije z infektologom ugotovili pomembne razlike v vzorcu predpisovanja antibiotikov med skupino 785 bolnikov, hospitaliziranih leta 2000, in skupino 688 bolnikov, v katerih obravnavo so leta 2001 načrtovano vključili tudi infektologa (25). Konzultacija z infektologom je bila povezana s povečanim predpisovanjem antibiotikov iz skupine ampicilinov (relativno tveganje (RT) 3,4; 95 % IZ 2,3–4,9) in protipsevdomonasnih penicilinov (RT 2,9; 95 % IZ 1,7–4,9) ter z manjšo porabo cefalosporinov tretje in četrte generacije (RT 0,7; 95 % IZ 0,6–0,8) ter karbapenemov (RT 0,4; 95 % IZ 0,3–0,6). V povprečju se je dnevni strošek za antibiotike za posameznega bolnika znižal za 37,2 %. Avtorji raziskave so ugotovili, da sta konzultacija z infektologom in upoštevanje smernic za izkustveno zdravljenje bolnišnične pljučnice prispevala k zmanjšani porabi antibiotikov v internistično-kirurški EIZ (25).

Podobno so ugotovili Marra in sod. v internistično-kirurški EIZ z 32 posteljami v São Paulu v Braziliji, kjer je infektolog posegel v protimikrobno zdravljenje pri bolnikih, ki so to zdravljenje prejeli več kot 14 dni (26). Pri 415 od 462 (89,8 %) bolnikov so zdravniki v EIZ po posvetu z infektologom protimikrobno zdravljenje ukinili. Z opazovano intervencijo so dosegli zmanjšanje celotne porabe antibiotikov za 12,1 %, zmanjšanje porabe karbapenemov za 24,5 %, vankomicina za 14,3 % in cefalosporinov za 12,2 %. Ob tem so zaznali zmanjšanje deleža proti imipenemu odporne bakterije *Acinetobacter baumannii* z 88,5 % na 20,0 % in bakterije *Klebsiella pneumoniae* s 54,5 % na 10,7 % (26).

V internistični EIZ s 24 posteljami terciarne bolnišnice v Severni Karolini v ZDA so raziskovali učinek vsakodnevnih obiskov infektologa na upoštevanje smernic, porabo antibiotikov in stroške zdravljenja v obdobju treh mesecev v primerjavi s trimesečnim obdobjem pred uvedbo obiskov infektologa, ki je lečečim zdravnikom svetoval glede protimikrobnega zdravljenja (27). Bolniki iz obeh opazovanih obdobj se niso razlikovali po demografskih značilnostih in teži bolezni, ocenjeni z lestvico APACHE II. Največ bolnikov je antibiotik prejelo zaradi bolnišnične (53 %) in doma pridobljene pljučnice (17 %). Po uvedbi intervencije so zaznali pomembno zmanjšanje v porabi širokospektralnih penicilinov, karbapenemov, vankomicina in metronidazola ter povečano predpisovanje

ozkospektralnih penicilinov. Ugotovili so tudi, da je v intervencijski skupini zdravljenje redkeje odstopalo od smernic, da je bil čas umetnega predihavanja in čas hospitalizacije v EIZ krajši, manjšo bolnišnično smrtnost in letni prihranek že zgolj zaradi zgodnejše ukinitve antibiotika. Ugotovili so, da lahko aktivna komunikacija z infektologom, ki vodi v zgodnejše prilagajanje ali zgodnejšo ukinitvev antibiotikov, pomembno zmanjša pretirano rabo antibiotikov v internistični EIZ, ne da bi povečala smrtnost. Na ta način lahko zmanjšamo stroške zdravljenja, širimo znanje in krepimo vezi med različnimi specializacijami (27).

## SKLEP

Protimikrobna odpornost je javna zdravstvena grožnja, ki zahteva globalno in medsektorsko povezovanje. Poleg razvoja novih zdravil za zdravljenje VOM moramo stara in nova zdravila uporabljati nadzorovano, če želimo zaustaviti trend naraščanja odpornosti. Za načrtovanje in izvajanje ukrepov NRA ter drugih ukrepov za preprečevanje in obvladovanje okužb v EIZ so najbolj usposobljeni infektologi in specialisti intenzivne medicine s posebnim znanjem s tega področja. Čeprav dokazi za stroškovno upravičenost konziliarnega infektologa v EIZ niso povsem nedvoumni, je konzultacija z infektologom smiselna, saj lahko vodi v optimizacijo izbire, trajanja, načina odmerjanja in sledenja neželenih učinkov antibiotičnega zdravljenja, poveča delež pravih diagnoz, skrajša trajanje hospitalizacije, zmanjša celotno porabo antibiotikov, zmanjša smrtnost nekaterih infekcijskih bolezni in posledično ugodno vpliva na obvladovanje protimikrobne odpornosti.

## Literatura

1. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, de Bruzzi Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1930–45.
2. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resist* 2014; 1–16.
3. Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, human-kind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1464–75.
4. De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, Canton R, Carlet J, De Backer D, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/ WAAAR round table on multi-drug resistance. *Intensive Care Med* 2018; 44: 189–96.
5. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344–53.
6. 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.
7. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest*. 2001; 120: 2059–93.
8. Barbier F, Pommier C, Essaïd W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, et al. Colonization and infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1088–97.
9. Vogelaers D, De Bels D, Forêt F, Cran S, Gilbert E, Schoonheydt K, et al. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates—a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 375–81.
10. 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.
11. Sasikumar M, Boyer S, Remacle-Bonnet A, Ventelou B, Brouqui P. The value of specialist care—infected disease specialist referrals—why and for whom? A retrospective cohort study in a French tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 625–33.
12. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwelbe K, et al. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* 2013; 58 (1): 22–8.

13. Nahass RG. The infectious diseases physician in the future of healthcare: not only about antibiotic prescribing. *Clin Infect Dis* 2014; 60 (5): 773–6.
14. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2015; 60 (10): 1451–61.
15. de La Blanchardiere A, Boutemy J, Thibon P, Michon J, Verdon R, Cattoir V. Clinical benefit of infectious diseases consultation: a monocentric prospective cohort study. *Infection* 2012; 40 (5): 501–7.
16. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (10): e51–e77.
17. Lawrence KL, Kollef MH. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit: advances and obstacles. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 434–8.
18. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control* 2012; 40: 526–9.
19. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206–17.
20. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39: 2048–58.
21. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, Morimont P, Preiser JC, Garweg C, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 2304–9.
22. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1364–75.
23. Roger PM, Hyvernath H, Verleine-Pugliese S, Bourroul C, Giordano J, Fosse T, et al. Systematic infection consultation in the intensive care unit. Impact of short-term antibiotic use. *Presse Med* 2000; 29: 1640–4.
24. Fox BC, Imrey PB, Voights MB, Norwood S. Infectious disease consultation and microbiologic surveillance for intensive care unit trauma patients: a pilot study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1981–9.
25. Dos Santos EF, Silva AE, Pinhati HM, Maia Mde O. Effectiveness of the actions of antimicrobial control in the intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 290–6.
26. Marra AR, de Almeida SM, Correa L, Silva M, Martino MD, Silva CV, et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control* 2009; 37: 204–09.
27. Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of Regular Collaboration Between Infectious Diseases and Critical Care Practitioners on Antimicrobial Utilization and Patient Outcome. *Crit Care Med* 2013; 41: 2099–109.