



OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

8. IZOBRAŽEVANJE S PODROČJA OKUŽB PRI ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKIH

*Organizator srečanja: Združenje za infektologijo pri SZD
in Slovensko združenje za intenzivno medicino.*

OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA IN OKUŽBE Z VEČKRATNO
ODPORNIMI PO GRAMU NEGATIVNIMI BAKTERIJAMI

Združenje za infektologijo pri SZD

Slovensko združenje za intenzivno medicino

Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Ljubljana, april 2021

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

616.831/.832-022.1(082)
616.94-083.98(082)

IZOBRAŽEVANJE s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih
(8 ; 2021 ; Ljubljana)

Okužbe pri kritično bolnih : okužbe osrednjega živčevja in okužbe z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami : [8. izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih] / [organizatorja srečanja Združenje za infektologijo pri SZD, Slovensko združenje za intenzivno medicino, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani ; urednik Matjaž Jereb]. - Ljubljana : Združenje za infektologijo pri SZD, 2021

ISBN 978-961-93974-6-6
COBISS.SI-ID 66586371

Naslov	<i>Okužbe pri kritično bolnih</i>
Podnaslov	<i>Okužbe osrednjega živčevja in okužbe z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami</i>
Organizatorja srečanja	<i>Združenje za infektologijo pri SZD Slovensko združenje za intenzivno medicino Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani</i>
Urednik	<i>prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med.</i>
Recenzenta	<i>prof. dr. Janez Tomažič, dr. med. doc. dr. Mateja Logar, dr. med.</i>
Lektor	<i>Dr. Luka Vidmar</i>
Tehnična podpora	<i>Simona Rojs, dipl. ekon. Andreja Sorman, dipl. ekon.</i>
Fotografija na naslovnici	<i>Tina Roš UKC Ljubljana</i>
Tisk	<i>Tiskarna Para</i>
Založnik	<i>Združenje za infektologijo pri SZD</i>
Naklada	<i>180 izvodov</i>
Kraj in leto izdaje	<i>Ljubljana, 2021</i>

Srečanje so podprli (po abecednem redu):

Amomed

Abbott

Bormiamed

Merck Sharp & Dohme

Medias International

Medis

Mikro+Polo

Pfizer

Pharmamed-Mado

KAZALO ZBORNIKA

Uvodnik	6
Nina Grasselli Kmet	7
<i>Bolnišnične okužbe osrednjega živčevja</i>	
Natalija Planinc Strunjaš	15
<i>Okužbe osrednjega živčevja pri bolnikih z oslABLJENO imunostjo</i>	
Mateja Logar	27
<i>Žariščne okužbe osrednjega živčevja – antibiotik, kirurgija ali oboje?</i>	
Matjaž Jereb	36
<i>Okužbe likvorskih obvodov</i>	
Tomaž Vovko	42
<i>Adjuvantno zdravljenje bakterijskih okužb osrednjega živčevja</i>	
Nejc Šoštarič, Matej Furlan	48
<i>Okužbe osrednjega živčevja in nevromonitoring</i>	
Kristina Nadrah	55
<i>Principi antibiotičnega zdravljenja bakterijskih okužb osrednjega živčevja</i>	
Tatjana Lejko Zupanc	64
<i>Covid-19 in pojavnost okužb z odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami – vzroki in posledice</i>	
Daša Stupica	72
<i>Kritično bolni in okužbe z večkratno odpornimi enterobakterijami</i>	
Sergeja Gregorčič	82
<i>Ukrepi za obvladovanje širjenja večkratno odpornih po Gramu negativnih bakterij</i>	
Mateja Pirš	88
<i>Novosti v mikrobiološki diagnostiki okužb z odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami</i>	
Milica Lukić <i>Glivne okužbe osrednjega živčevja</i>	101

UVODNIK

Združenje za infektologijo pri SZD skupaj s Slovenskim združenjem za intenzivno medicino od leta 2014 organizira izobraževanje s področja okužb pri kritično bolnih. Kljub razmeram, vezanim na epidemijo covid, se zavedamo, da je naša dolžnost in obveza ohranjati, širiti in spodbujati prenos znanja, ne samo s področja virusnih okužb SARS-CoV-2, temveč tudi širše, in s tem pokrivati celotno intenzivno infektologijo. Strokovno srečanje, na katerem bomo osvetlili in predstavili nekatere novosti pri obravnavi kritično bolnih z okužbami na oddelkih za intenzivno zdravljenje, smo v letošnjem letu premaknili v april. Potekalo bo v obliki spletnih predavanj.

Na letošnjem 8. Izobraževanju s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih bomo obravnavali okužbe osrednjega živčevja in okužbe z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami. Predstavili bomo bolnišnične okužbe osrednjega živčevja, značilnosti tovrstnih okužb pri bolnikih z oslABLJENO imunostjo, okužbe likvorskih obvodov in nekatere redkejšje povzročitelje okužb osrednjega živčevja z osvetlitvijo različnih možnosti obravnave in zdravljenja. Avtorji bodo predstavili vlogo nevromonitoringa in adjuvantnega zdravljenja ter novosti s področja mikrobiološke diagnostike obravnavanih okužb.

V drugem delu bomo osvetlili problem okužb z odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami na oddelku za intenzivno zdravljenje. Delež odpornih izolatov, med katerimi izstopajo *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter spp.*, v slovenskem okolju ostaja visok in prinaša velik terapevtski izziv. Vse večji problem so enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra, in tudi sevi, ki so odporni proti karbapenemom. Neredko se srečamo z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi mikroorganizmi, pri katerih so naše možnosti protimikrobnega zdravljenja praktično izčrpane. Predstavljeni bodo vzroki in posledice, ki so ključni za pojavnost teh okužb, ukrepi za preprečevanje njihovega širjenja, nove možnosti protimikrobnega zdravljenja in novosti v mikrobiološki diagnostiki.

Organizatorji 8. Izobraževanja s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih se zahvaljujemo piscem prispevkov, predavateljem, recenzentoma, lektorju, tehničnemu osebju in sponzorjem. Verjamem, da bodo predstavljeni prispevki in razprave pomembno obogatili naše znanje in vsaj malo prispevali k uspešnejšemu zdravljenju življenjsko ogroženih bolnikov, ki jih obravnavamo na oddelkih za intenzivno zdravljenje.

Za organizatorje izobraževanja
prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med.

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

HEALTH CARE-ASSOCIATED CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS

Dr. Nina Grasselli Kmet, dr. med.

E-naslov: nina.grasselli@kclj.si

Klinika za infekcijske bolezni
in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Ključne besede: bolnišnične okužbe, okužbe osrednjega živčevja, meningitis, ventrikulitis

Key words: *healthcare-associated infections, central nervous system infections, meningitis, ventriculitis*

IZVLEČEK

Okužbe osrednjega živčevja, povezane z zdravstveno oskrbo, imajo posebno epidemiologijo, patofiziologijo in mikrobiologijo, ki zahtevajo edinstven diagnostični pristop. Večina simptomov in znakov ter preiskav, ki jih uporabljamo za diagnosticiranje okužb osrednjega živčevja domačega okolja, ima majhno občutljivost in specifičnost zaradi spremenjenih okoliščin, ki nastanejo po nevrokirurškem posegu, prisotnosti invazivnih naprav, predhodnega protimikrobnega zdravljenja in temeljne nevrološke bolezni. Sicer pa tudi ne obstaja standardna definicija bolnišničnih okužb osrednjega živčevja. V prispevku se osredotočamo na epidemiologijo, mikrobiologijo, klinično sliko, zdravljenje ter diagnostični pristop bolnišničnih okužb osrednjega živčevja.

Abstract

Health care-associated central nervous system infections have a distinct epidemiology, pathophysiology, and microbiology that require a unique diagnostic approach. Most clinical signs, symptoms and test used to diagnose community-acquired central nervous system infections are insensitive and nonspecific due to postsurgical changes, invasive devices, prior antimicrobial therapy and underlying neurological disease. On the other hand, there is a lack of a standard definition of infection. In this review we focus on epidemiology, microbiology, clinical presentation, diagnosis and therapy and diagnostic approach to health care-associated central nervous system infections.

UVOD

Po definiciji je bolnišnična okužba (BO) okužba, ki jo pridobimo v bolnišnici, in sicer več kot 48 ur po sprejemu ali v 3 dneh po odpustu iz bolnišnice ali v 30 dneh po operacijskem posegu

(1). Bolnišnične okužbe osrednjega živčnega sistema (OŽS) so razmeroma redke, najpogosteje pa nastanejo kot posledica nevrokirurških posegov, penetrirajoče poškodbe glave ali kot zaplet sistemskih okužb. Ocenjujejo, da je 27 do 48 % vseh okužb OŽS bolnišnične etiologije (2), njihov nastanek pa podaljša čas bolnišničnega zdravljenja ter poveča stroške zdravljenja in verjetnost trajnih nevroloških posledic ali celo smrti (3). Tveganje za nastanek BO OŽS je prekinjena integriteta možganskih ovojnic, ki najpogosteje nastane kot zaplet nevrokirurških posegov. Tveganje za pojav BO OŽS je odvisno od vrste in mesta nevrokirurškega posega kakor tudi od trajanja same operacije, načina pristopa (npr. preko obnosnih votlin) in morebitnega iztoka možganske tekočine (likvorja). V splošnem velja, da je tveganje za BO večje pri posegih v lobanji kot pri posegih v hrbteničnem kanalu in pri pretrgani integriteti trde možganske opne (dura mater). V Tabeli 1 je predstavljena pogostnost pojavljanja okužb OŽS po različnih nevrokirurških posegih (3).

Tabela 1: Pogostnost pojavljanja okužb po pogostejših nevrokirurških posegih (3).

KIRURŠKI POSEG	%
Kraniektomija	1–24,4
Kraniotomija	0,3–12
Operacija hrbtenice z uporabo umetnega materiala	3–7
Operacija hrbtenice brez umetnega materiala	pod 2
Diagnostična lumbalna punkcija	1/50.000 posegov
Začasni vsadki	
ZVD	2–22
Merjenje ICP	pod 0,2
Lumbalna drenaža	5

ZVD – zunanja ventrikularna drenaža, ICP – znotrajlobanjski tlak (*angl.* intracranial pressure – ICP).

Najpogostejše BO OŽS so ventrikulitis oz. z ventrikulostomijo povezana okužba možganske tekočine (*angl.* ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infection, VAI), meningitis, subduralni empiem, epiduralni absces ter možganski absces. Ventrikulostomija je nevrokirurški poseg, namenjen drenaži krvi, merjenju znotrajlobanjskega tlaka (ICP) ali zdravljenju hidrocefalusa. Klinična slika BO OŽS je velikokrat neznačilna, ker pa gre za življenjsko nevarna stanja, je potrebna hitra prepoznavna ter hitro in ustrezno antibiotično – v nekaterih primerih tudi kirurško – zdravljenje (3).

VENTRIKULITIS IN GNOJNI MENINGITIS

Gnojni meningitis in ventrikulitis po nevrokirurških posegih se pojavljata pri 0,8 do 1,5 % vseh posegov, pojavnost bakterijskega meningitisa po poškodbi glave pa je ocenjena na 1,4 % in se pogosteje pojavlja po impresijskih zlomih lobanjskih kosti, poškodbah lobanjske baze ali v primeru nastale komunikacije z obnosnimi votlinami (4, 5). Patofiziološko je, kljub napredku v kirurški tehniki, primarni izvor BO OŽS kontaminacija kirurške rane z mikrobi, do katere pride med posegom. Mikroorganizmi, ki kontaminirajo in/ali kolonizirajo rano, izvirajo iz sicer normalno prisotne kožne in sluznične mikrobiote, ki prihaja v stik s sterilnim poljem, bodisi predoperacijsko (poškodbe kože), medoperacijsko (prekini-

tev sterilnega polja) ali pooperacijsko (iztok možganske tekočine) (6). Posledica kontaminacije je nastanek biofilma na vsadkih ali odmrlem tkivu oz. kosti. Z namenom preprečevanja nastanka biofilma lahko uporabljamo vsadke, prevlečene s srebrom ali antibiotiki. Pogosto so klinični znaki bolnišničnega meningitisa/ventrikulitisa neznačilni in se prepletajo s temeljnimi nevrološkimi simptomi in znaki ter težavami po samem nevrokirurškem posegu. Klasična klinična triada pri gnojnem meningitisu domačega okolja (vročina, trd tilnik, motnja zavesti) ima zgolj 40 do 50 % občutljivost (3).

Povzročitelji BO OŽS se razlikujejo od povzročiteljev gnojnih meningitsov, pridobljenih v domačem okolju. Najpogostejše osamimo koagulazno negativne stafilokoke, *Staphylococcus aureus* in po Gramu negativne bakterije (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp.) (3).

Daleč najpogostejše sta meningitis in ventrikulitis povezana z vstavitvijo zunanje ventrikularne drenaže (ZVD). Redkeje po vstavitvi ZVD pride do osteomielitisa, subduralnega empiema ali možganskega abscesa. Pojavnost VAI znaša 8,8 do 9,5 % oz. 11,4 primera na 1000 katetrskih dni (3, 7). Klinično so za VAI značilni vročina, motnja zavesti ter trd tilnik, vendar je prepoznavna velikokrat otežena, saj se simptomatika prepleta tako s simptomi in znaki primarnega nevrološkega obolenja kakor tudi neželenimi učinki zdravil (npr. sedativov, mišičnih relaksantov) ter pridruženih stanj (krči, elektrolitske motnje, ne-nevrološke okužbe).

Med povzročitelji prevladujejo po Gramu pozitivni mikroorganizmi, ki so, glede na podatke najnovejše metaanalize, povzročitelji v skoraj 2/3 primerov VAI, sledijo gramnegativne bakterije (pri slabi tretjini), glive pa VAI povzročajo redko, in sicer le pri 1 % vseh primerov. Tabela 2 prikazuje najpogostejše povzročitelje VAI. Ob uporabi z antibiotiki prevlečenih katetrov se VAI pojavlja značilno manj pogosto, predvsem je manj okužb, povzročenih s po Gramu negativnimi bakterijami. Vpliv trajanja ventrikularne katetrizacije na pojav VAI je, glede na izsledke raziskav, kontroverzen – rezultati nekaterih raziskav so pokazali, da je tveganje za VAI po 5 do 7 dneh po vstavitvi drenaže povečano, medtem kot so druge raziskave to povsem ovrgle. Rezultati metaanalize, ki je zajela 523 epizod VAI, so pokazali, da se stopnja VAI manjša z daljšim časom vstavljenega katetra (7).

Tabela 2: Najpogostejši povzročitelji z ventrikulostomijo povezane okužbe možganske tekočine.

POVZROČITELJ	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18
KNS	20
<i>Staphylococcus aureus</i>	15
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
<i>Enterobacter</i> spp.	6
<i>Candida</i> spp.	1
Drugo	25

KNS – koagulazno negativni stafilokoki.

ZVD se nemalokrat kolonizirajo z mikroorganizmi, ki so sicer normalno prisotni na bolnikovi koži, kolonizacija pa še ne pomeni tudi okužbe, čeprav so mikrobiološke kulture lahko pozitivne. Razločevati je treba med kontaminacijo, kolonizacijo in okužbo ZVD, opredelitve Ameriškega združenja za infektivne bolezni (IDSA – *angl.* Infectious Diseases Society of America) iz leta 2017 pa so predstavljene v Tabeli 5 (8).

Tabela 5: Kontaminacija, kolonizacija, okužba zunanje ventrikularne drenaže – definicije Ameriškega združenja za infektivne bolezni (8).

KATEGORIJA	OPIS
Kontaminacija	Izolirana pozitivna kultura možganske tekočine, normalen biokemičen izvid možganske tekočine, odsotnost simptomov in znakov okužbe
Kolonizacija	Več pozitivnih kultur možganske tekočine, normalen biokemičen izvid možganske tekočine, odsotnost simptomov in znakov okužbe
Okužba	Ena ali več pozitivnih kultur možganske tekočine ob pleocitozi in/ali znižani glukozi v možganski tekočini ter prisotnih simptomih in znakih okužbe ventrikulitisa/meningitisa

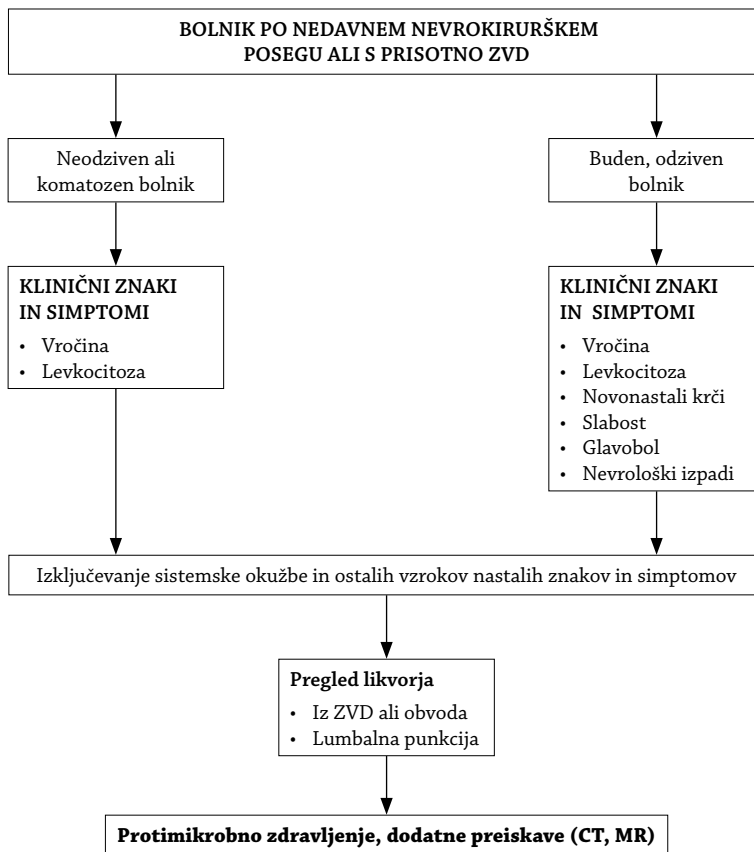
Diagnozo postavimo na podlagi pregleda možganske tekočine. Biokemični pregled likvorja je lahko neznačilen zaradi pridružene intraventrikularne in/ali subarahnoidne krvavitve, nevrokirurških intervencij, sistemskega antibiotičnega zdravljenja in uporabe z antibiotiki prevlečenih katetrov (7). Pri BO OŽS navadno v likvorju najdemo pleocitozo, zmanjšano razmerje med koncentracijo glukoze v likvorju in krvi (manjše od 0,5) ter povečano koncentracijo laktata v likvorju nad 3,5 mmol/L. Tradicionalna mejna vrednost koncentracije levkocitov v likvorju je več kot 5 celic/mm³. Pri nevrokirurških bolnikih je pleocitoza pogosto večja ob odsotnosti okužbe, po drugi strani pa ocenjujejo, da ima do 20 % bolnikov z VAI odsotno pleocitozo. Hipoglikorahija (zmanjšana koncentracija glukoze v likvorju) ima po nevrokirurških posegih le 80 % občutljivost (3).

Koncentracija laktata v likvorju je najuporabnejši biološki kazalnik pri diagnostiki pooperacijskega meningitisa, saj ima glede na izsledke nedavnih metaanaliz boljše občutljivost in specifičnost od določanja pleocitoze, beljakovin, glukoze oziroma razmerja med likvorsko in krvno glukozo (9, 10). Občutljivost laktata pri BO OŽS je 93 %, specifičnost pa 96 % ob mejnih vrednostih laktata med 3,45 in 5,4 mmol/L. Predhodno zdravljenje z antibiotiki občutljivost nekoliko zmanjša (3).

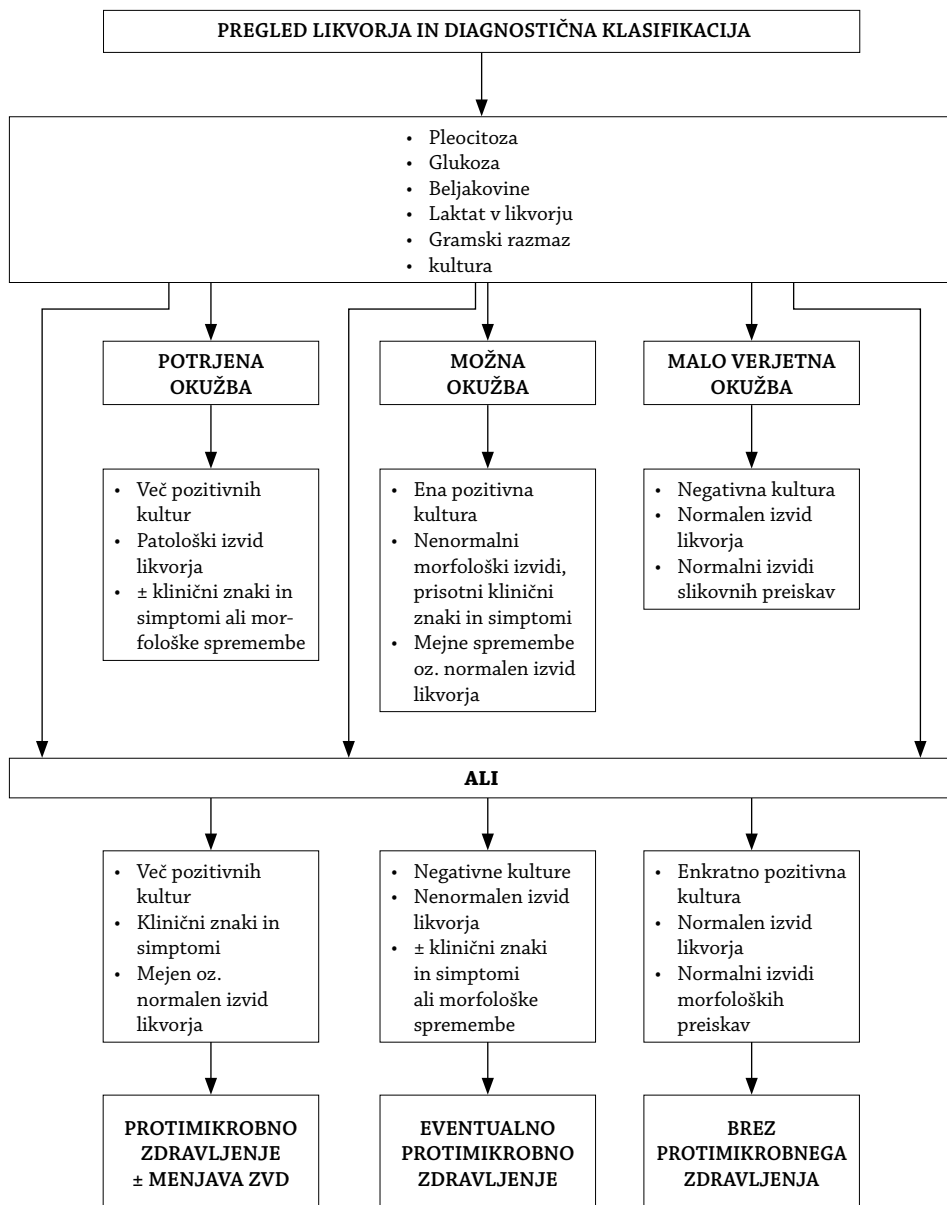
Biokemični pregled likvorja opravimo le ob sumu na okužbo in ne rutinsko (8), saj so izsledki raziskav pokazali, da redni (nadzorni) pregledi ne vplivajo na zgodnejše odkritje morebitne okužbe (11), temveč so celo povezani s povečanim tveganjem za razvoj okužbe (12, 13).

Temeljna mikrobiološka preiskava likvorja je gramski razmaz s klasično bakterijsko kulturo. Pri opredeljevanju povzročitelja so nam v pomoč lahko tudi novejša molekularna preiskave, vendar na njihovem temelju ne moremo deeskalirati antibiotičnega zdravljenja, ker je pogoj za to klasična kultura z antibiogramom (3, 14). Pri diagnostiki glivne etiologije BO OŽS sta nam v pomoč določanje likvorskega galaktomanana in beta-D-glukana (BDG) (8). Algoritem 1 predstavlja pristop k bolniku po nedavnem nevrokirurškem posegu ali s prisotno ZVD, Algoritem 2 pa ukrepanje glede na izvid pregleda možganske tekočine in diagnostične kriterije.

Algoritem 1: Pristop k bolniku po nedavnem nevrokirurškem posegu ali s prisotno ZVD (3).



Algoritem 2: Pregled likvorja in diagnostična klasifikacija (3).



ZVD – zunanja ventrikularna drenaža.

DRUGE BOLNIŠNIČNE OKUŽBE OŽ

Ostale BO OŽS so znotrajlobanjski absces, spinalni epiduralni absces, znotrajlobanjski epiduralni absces in možganski absces, ki so predstavljeni v prispevku o žariščnih okužbah OŽS.

ZDRAVLJENJE

Izbira izkustvenega antibiotičnega zdravljenja BO OŽS je predstavljena v Tabeli 6. V primeru osamitve povzročitelja zdravimo usmerjeno glede na občutljivost povzročitelja z antibiotiki, ki učinkovito prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado (14, 15).

Tabela 6: Izkustveno antibiotično zdravljenje bolnišničnih okužb osrednjega živčevja (8, 14, 15).

Izkustveno protimikrobno zdravljenje	Indikacije za kirurško zdravljenje	Trajanje protimikrobnega zdravljenja
<ul style="list-style-type: none">• Vankomicin 500–750 mg/6 iv. ur + cefepim 2 g/8 ur iv. ali meropenem 1–2g/8 ur iv.• ± intraventrikularna aplikacija antibiotikov (amikacin 5–50 mg, kolistin 10 mg, daptomicin 2–5 mg, gentamicin 1–8 mg, vankomicin 5–20 mg)• Ob sumu na glivno etiologijo: liposomalni amfotericin B 5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">• Možganski absces: večji od 2,5 cm, periventrikularna lega, prisotnost tujka, glivna patologija, znaki povišanega ICP, motnja zavesti• Znotrajlobanjski epiduralni absces: drenaža abscesa• Spinalni epiduralni absces• Znotrajlobanjski subduralni empiem: večji od 1,5 cm, motnja zavesti• Spinalni subduralni empiem	2–6 tednov

ICP – intrakranialni tlak.

Če je odziv na antibiotično zdravljenje meningitisa/ventrikulitisa slab, se lahko izjemoma odločamo za dodatno intraventrikularno aplikacijo antibiotikov preko ventrikularne drenaže. Ker ne obstaja dovolj kontroliranih raziskav, Ameriška agencija za hrano in zdravila (*angl.* US Food and Drug Administration, FDA) intraventrikularne uporabe antibiotikov za zdaj ni odobrila, vendar jo zadnje smernice IDSA priporočajo kot možnost reševalnega zdravljenja. Ciljne koncentracije protimikrobnih zdravil v likvorju morajo presežati 10- do 20-kratne vrednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) antibiotika v krvi (8).

SKLEPI

Od 27 do 48 % vseh okužb OŽS ima »bolnišnično etiologijo«, njihov nastanek pa podaljša čas bolnišničnega zdravljenja ter poveča stroške zdravljenja in verjetnost trajnih nevroloških posledic ali celo smrti bolnika. BO OŽS najpogosteje nastanejo kot zaplet nevrokirurških posegov, najpogosteje vstavitve ZVD. Zaradi prepletanja z osnovnimi nevrološkimi težavami je klinična slika pogosto neznačilna in zabrisana. Pomembno je, da je diagnostični pristop hiter in da čim prej uvedemo ustrezno zdravljenje, saj imajo BO OŽS nemalokrat dolgoročne nevrološke posledice. Zdravljenje je antibiotično, v nekaterih primerih pa tudi kirurško.

Literatura

1. Muzlovič I. Uvod in epidemiologija okužb, povezanih z zdravstvom. Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2016; p. 579–80.
2. Meyfroid G, Kurtz P, Sonnevile R. Critical care management of infectious meningitis and encephalitis. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 192–201.
3. Martin RM, Zimmerman LL, Huynh M, Polage RC. Diagnostic approach to health-care and device-associated central nervous system infections. *Journal of clinical microbiol.* 2018; 56: e00861–18.
4. Kouberti IS, Vaskis AF, Ziakas P, Karabestos D, Potolidos E, Christou S, et. al. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *J Neurosurg.* 2015; 122: 1113–9.
5. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol.* 2008; 255: 1617–24.
6. Conen A, Fux CA, Vajkoczy P, Trampuž A. Management of infections associated with neurosurgical implant devices. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15: 241–55.
7. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infectious Dis.* 2015; 14: 1–12.
8. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld MW, et al. 2017 Infectious diseases society of America's clinical practice guidelines for health-care associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: e34–e65.
9. Xiao X, Zhang Y, Zhang L, Kang P, Ji N. The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactat for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 483.
10. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect.* 2011; 62: 255–62.
11. Harder WJ, Steinbok P. The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery.* 2000; 46: 1149–55.
12. Williams TA, Leslie GD, Dobb GJ, Roberts B, van Heerden PV. Decrease in proven ventriculitis by reducing the frequency of cerebrospinal fluid sampling from extraventricular drains. *J Neurosurg.* 2011; 115: 1040–6.
13. CDC, NHSN. Surveillance definitions for specific types of infections. CDC. Atlanta, GA. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
14. Beovič B, Jereb M. Lokalizirane okužbe osrednjega živčevja. Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2016; p. 219–23.
15. Čižman M, Beovič B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva, 2013.

OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA PRI BOLNIKI Z IMUNSKO MOTNJO

CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Natalija Planinc Strunjaš, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Ključne besede: okužba osrednjega živčevja, imunsko oslavljen bolnik, oportunistične okužbe

Key words: *central nervous system infection, immunocompromised patient, opportunistic infections*

IZVLEČEK

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) se pojavljajo redko pri osebah, ki so imunsko zdrave, verjetnost za njihov razvoj pa narašča s stopnjo imunske oslavljenosti. Pri osebah z imunsko motnjo (IM) moramo pri pojavu nevroloških simptomov in znakov vedno pomisliti na možnost okužbe OŽ. Te okužbe imajo večinoma slabo prognozo. Nabor možnih povzročiteljev je širok, izvidi temeljnih preiskav so pogosto nepovedni, klinična slika pa pogosto zabrisana in se neredko prepleta z neželenimi učinki imunosupresivnih zdravil ali metaboličnimi motnjami. Poznavanje imunskega stanja bolnika in diferencialno diagnostičnih možnosti za motnjo v delovanju OŽ in s tem posledično hitrejše uvedbe čim bolj ustreznega izkustvenega protimikrobnega zdravljenja je povezano z boljšim izidom okužb OŽ.

Abstract

Central nervous system (CNS) infections are rare in patients with a preserved immune system, and the likelihood of developing them increases with the degree of immune system deficiency. In immunocompromised patients with new neurological symptoms, central nervous system infection should always be suspected. These infections have a poor prognosis. The range of possible pathogens is wide, the results of investigations are often unclear, and the clinical picture is often blurred and intertwined with the side effects of immunosuppressive drugs or metabolic disorders. Knowledge of the patient's immune status and differential diagnostic possibilities for CNS dysfunction and consequently faster introduction of appropriate treatment can result in a better disease outcome.

UVOD

V zadnjih nekaj desetletjih se v medicini srečujemo z vse večjim številom oseb z IM. Te so posledica razvoja in uveljavljanja različnih novih metod zdravljenja, kot so transplantijska medicina, nove metode zdravljenja bolnikov s hemato-onkološkimi in drugimi

rakavimi obolenji, uporaba novih imunomodulatornih zdravil pri bolnikih z avtoimunskimi in vnetnimi obolenji itd. Sočasno z izboljšanim preživetjem tovrstnih bolnikov pa se pojavljajo tudi neželeni učinki, ki so povezani z IM. Med njimi so najpomembnejše okužbe, ki se pri teh osebah, v primerjavi z imunsko zdravimi, razlikujejo po možnih povzročiteljih in kliničnem poteku, kar otežuje diagnosticiranje in uvedbo zgodnjega ustreznega izkustvenega in pozneje usmerjenega zdravljenja. Diagnostika je kompleksna, zdravljenje dolgotrajno. Okužbe OŽ so v razvitem svetu razmeroma redke, vendar je tveganje za njihov razvoj pri osebah z IM pomembno večje. Na primer, pri osebah s HIV je tveganje za razvoj okužbe OŽ osemkrat, pri osebah po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) pa tridesetkrat večje kot pri imunsko zdravih osebah (1). Kljub izboljšani preventivi (npr. kemoprofilaksa) in terapevtskim možnostim ostajajo okužbe OŽ pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti pri osebah z IM. Ker se praviloma kažejo z napredujočo motnjo zavesti in pogosto z epileptičnimi napadi, je oskrba tovrstnih bolnikov neredko v enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ).

Okužbe OŽ delimo glede na mesto okužbe na vnetje mening – meningitis, vnetje možganov – encefalitis in vnetje hrbtenjače – mielitis. Žariščne okužbe OŽ pa glede na prisotnost ali odsotnost kapsule imenujemo absces ali cerebritis. Klinično se meningitis praviloma kaže z otrdelim tilnikom in vročino. Pri parenhimski prizadetosti možganov ali encefalitisu so lahko prisotni vročina in glavobol, vendar imajo ti bolniki pogosteje žariščne izpade ali epileptične krče. Možganski abscesi so posledica hematogenega ali pa direktnega razsoja povzročitelja v možganski parenhim in so pogostejši pri osebah z IM. Klinična slika je raznovrstna in pogosto subakutna. Vročina je prisotna pri manj kot polovici bolnikov, srečujemo pa se z bolj subtilnimi znaki, kot so ataksija in okvare možganskih živcev. Bolniki imajo pogosto glavobol in jim je slabo zaradi povišanega znotrajlobanjskega tlaka.

Obravnava oseb z IM ob sumu na okužbo OŽ vključuje nevroradiološko diagnostiko za opredelitev sprememb in izključitev znotrajlobanjskih sprememb. Magnetna resonanca (MR) je bolj občutljiva kot računalniška tomografija (CT), vendar je bolj zamudna in pogosto manj dostopna. Vsekakor je med zdravljenjem okužb OŽ priporočljivo opraviti tudi MR. Lumbalna punkcija, če je izvedljiva, ima nepogrešljivo mesto v diagnostiki okužb OŽ. Osebe z IM imajo pogosto spremljajoče dejavnike, ki otežujejo njeno izvedbo (npr. trombocitopenija, iztirjeni testi hemostaze), zato je, ob ustrezni predpripravi bolnika, priporočljivo odvzeti zadostno količino likvorja tudi za morebitne dodatne preiskave. Osnovne preiskave likvorja vključujejo biokemični pregled, pregled sedimenta, molekularne mikrobiološke preiskave in kultivacijo na patogene bakterije in glive. Dodatne preiskave so odvisne od ocene bolnikove IM in možnih pričakovanih oportunističnih in drugih mikrobov.

Čas do uvedbe in ustreznost izkustvenega protimikrobnega zdravila sta najpomembnejša napovedovalca izida okužbe OŽ. Pri velikem kliničnem sumu je treba izkustveno zdravljenje začeti že pred opravljeno slikovno diagnostiko in lumbalno punkcijo, usmerjeno zdravljenje pa je odvisno od poznejših izvidov sočasno opravljenih mikrobioloških preiskav (1).

Pri obravnavi bolnikov z IM se moramo vedno zavedati, da so tako klinična slika kot izvidi temeljnih laboratorijskih in slikovnih preiskav lahko zabrisani in je potrebna ve-

lika mera previdnosti oziroma znanja in izkušenj. Pomembne so ustrezne in pravočasne mikrobiološke preiskave, ki pa včasih tudi etiološko ne pojasnijo okužbe OŽ.

Okužbe OŽ delimo po povzročiteljih na bakterijske, virusne, glivne in parazitne. V nadaljevanju prispevka se bomo najprej osredotočili na pogoste povzročitelje, razdeljene po skupinah, nato pa na posebnosti pri posameznih skupinah bolnikov z IM. Zdravljenje okužb OŽ je sestavni del drugih predavanj tega izobraževanja.

BAKTERIJSKE OKUŽBE OŽ PRI BOLNIKIHZ IM

Gnojni meningitis pri imunsko oslabljenih bolnikih povzročajo isti povzročitelji okužb OŽ kot pri imunsko zdravih osebah, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Neisseria meningitidis*, vendar je smrtnost teh okužb pri bolnikih z IM pomembno večja. Možganski abscesi so manj pogosti, lahko so povzročeni s streptokoki ali stafilokoki ali so polimikrobni. Po Gramu negativne bakterije so zastopane v 15 %. V biokemičnem pregledu likvorja praviloma najdemo povišano koncentracijo proteinov, znižano razmerje koncentracije glukoze v serumu in likvorju, v sedimentu likvorja pa zvečano koncentracijo levkocitov s predomnanco nevtrofilnih granulocitov v več kot 90 %, kar je pri bolnikih z nevtropenijo (hemato-onkološki bolniki) lahko zabrisano. Mikrobiološke preiskave vključujejo razmaz, barvan po Gramu, in kultivacijo, pri osebah z IM pa so pomembne tudi dodatne mikrobiološke preiskave, opredeljene v nadaljevanju prispevka (2).

Listeria monocytogenes je pomemben povzročitelj okužb OŽ pri bolnikih z IM, najpogosteje pri bolnikih z rakom čvrstih organov. Smrtnost znaša 30 %, preživeli pa imajo v 40 % dolgotrajne nevrološke posledice. Meningoencefalitis je najpogostejša klinična slika listerijske okužbe OŽ. Prizadetost možganskega parenhima je samostojni dejavnik tveganja za smrtni izid. Rombencefalitis se pojavlja v 20 %, pojavnost abscesov pa je redka. V likvorju poleg zmanjšane koncentracije glukoze in povečane koncentracije proteinov pogosto najdemo limfocitno pleocitozo. Z direktnim razmazom likvorja odkrijemo povzročitelja v 30 %, kultura pa je običajno pozitivna. CT najdbe praviloma niso specifične (3).

Nocardia spp. je redek povzročitelj okužb OŽ. Pomemben dejavnik tveganja za razvoj nokardioze je uporaba kalcinevrinskih inhibitorjev in glukokortikoidov. Nokardioza OŽ se lahko manifestira kot eden ali več možganskih abscesov s klinično sliko fokalnih nevroloških izpadov ali motnjo zavesti. Možganske abscese pogosto spremljajo tudi pljučni abscesi. Za mikrobiološko diagnostiko je pomembna kultivacija (4, 5).

VIRUSNE OKUŽBE OŽ PRI BOLNIKIHZ IM

Najpogostejši povzročitelj virusnih okužb OŽ je virus herpes simpleks (HSV). Pogostnost okužb pri bolnikih z IM in imunsko zdravih osebah je podobna. Virus kaže tropizem za temporalni režanj, s čimer je povezana tudi klinična slika. Smrtnost pri nezdravljeni okužbi znaša 70 %, pri zdravljeni okoli 20 %. Več kot polovica preživelih bolnikov ima nevrološke posledice. V likvorju najdemo povišano koncentracijo proteinov, normalno koncentracijo glukoze, limfocitno pleocitozo in v več kot 85 % primerov prisotnost eritrocitov. CT preiskava pogosto v zgodnji fazi ne pokaže sprememb, čeprav so občasno opisane subtilne spremembe v predelu temporalnih režnjev, ki se kasneje vidijo kot krvavitve. MR prikaže morfološke spremembe, povzročene z virusom. Mikrobiološko okužbo HSV dokažemo z molekularno metodo (verižna reakcija s polimerazo;

angl. Polymerase chain reaction – PCR). Za izključitev okužbe sta potrebna dva negativna izvida testa PCR ali potrditev negativnega izvida z odsotnostjo specifičnih sprememb na MR (6).

Reaktivacija virusa varičela zoster (VZV) pri imunsko zdravih bolnikih redko povzroči diseminirano obliko – drugače kot v populaciji bolnikov z IM. V nerazvitem svetu je to drugi najpogostejši povzročitelj virusnega encefalitisa. Pri prejemnikih čvrstih organov in po PKMC se lahko pojavijo okužbe OŽ z VZV, vendar niso pogoste. V likvorju najdemo povišano koncentracijo proteinov, normalno koncentracijo glukoze in limfocitno predominanco. CT najdbe niso specifične, MR pa lahko pokaže ishemične ali hemoriagične spremembe v parenhimu. VZV je zelo nalezljiv in bolniki z diseminirano obliko potrebujejo ukrepe aerogene izolacije ali namestitev poleg bolnikov, ki so okužbo z VZV že preboleli, v primeru prizadetosti samo OŽ ti ukrepi niso potrebni (7).

Najpogostejši dejavnik tveganja za encefalitis, povzročen z virusom citomegalije (CMV), sta okužba s HIV, predvsem pri bolnikih s koncentracijo celic CD₄ manj kot 50/mm³, in stanje po presaditvi čvrstega organa. CMV lahko povzroči encefalitis, retinitis, ventrikuloencefalitis in poliradikulomielopatijo. Likvorske preiskave pokažejo limfocitno pleocitozo, normalne ali blago zvišane proteine in glukozo. Okužbo CMV OŽ mikrobiološko dokazujemo z metodo PCR v likvorju (kvalitativno in kvantitativno), ob čemer je lahko viremija CMV odsotna. Slikovna diagnostika (CT in MR) ni povedna (8).

Pri bolnikih z IM obstaja večje tveganje za primarni limfom OŽ, povezan z virusom Epstein-Barr (EBV). Najpomembnejši dejavnik tveganja je napredovala okužba s HIV, predvsem ko je koncentracija celic CD₄ manjša od 50/mm³. Primarni limfom OŽ je opisan tudi pri bolnikih po presaditvi čvrstih organov, vendar znatno redkeje kot pri osebah z aidsom. Klinično se pri 70 % primerov bolnikov kaže z žariščnimi nevrološkimi izpadi, pri 43 % z nevropsihiatričnimi simptomi in znaki, pri 33 % z znaki povišanega znotrajlobanjskega tlaka in pri 14 % z epileptičnimi napadi. CT preiskava najpogosteje pokaže eno samo hiperdenzno, supratentorialno maso. Občutljivost metode znaša do 85 %. Izvid likvorja je nepoveden. Specifičnost kvantitativne EBV-DNA PCR je 80 %, vendar ima le 30 % pozitivno napovedno vrednost. Zlati diagnostični standard je biopsija možganov (9).

Okužba z virusom JC poteka primarno v otroštvu. Prekužene je več kot 90 % populacije. Reaktivacija virusa JC, ki je možna predvsem pri osebah z aidsom in pri zdravljenju z nekaterimi biološkimi zdravili (natalizumab, alemtuzumab, rituksimab itn.), povzroča progresivno večžariščno levkoencefalopatijo (*angl. Progressive multifocal encephalopathy – PML*). Bolezen je redka, ampak zelo nevarna. Virus okuži oligodendrocite in povzroči zmanjšanje sinteze mielina in demielinizacijo. Diagnozo postavimo z biopsijo možganov, vendar navadno zadostujeta MR in dokaz virusa v likvorju z metodo PCR. Za zdaj učinkovitega zdravljenja ni, potrebno je zmanjšanje imunosupresivnega zdravljenja (10).

GLIVNE OKUŽBE OŽ PRI BOLNIKI Z IM

Aspergillus spp.

Okužbe OŽ, povzročene s plesnimi, kot je *Aspergillus spp.*, imajo slabo prognozo z veliko smrtnostjo, ki znaša tudi do 99 %, če je ne diagnosticiramo in zdravimo pravočasno. Tveganje za aspergilozo OŽ je večje pri bolnikih s hemato-onkološkimi boleznimi, pred-

vsem po PKMC. Pri prejemnikih čvrstega organa, še posebej po presaditvi pljuč in/ali srca, v primerjavi s prejemniki jeter ali ledvic, je tveganje večje. Pri bolnikih s HIV se aspergiloza OŽ pojavlja v približno 4 % primerov.

Okužba OŽ z aspergili se navadno razvije kot posledica neposrednega širjenja infekcije iz obnosnih votlin ali srednjega ušesa in se kaže kot absces v čelnem oz. temporalnem režnju. Hematogen razsoj v OŽ se pogosteje kaže kot angioin vazivna bolezen z možgansko kapjo in/ali krvavitvijo (11).

Cryptococcus neoformans je eden najpogostejših vzrokov za oportunistično okužbo OŽ pri bolnikih s HIV, zlasti kadar je koncentracija CD₄ manj kot 100 celic/mm³. Le pri 3 % prejemnikov čvrstega organa se razvije kriptokokoza in pri večini gre za prizadetost OŽ (52–61 %). Praviloma se pojavi v prvem letu po presaditvi. Vstopno mesto za okužbo predstavljajo pljuča s hematogenim razsojem v druge organe, ob čemer je najpogosteje prizadeto OŽ. CT preiskava je v približno 50 % nepovedna, sicer pa so vidni kriptokokni granulomi z masnim učinkom. MR pokaže prizadetost leptomening in psevdociste. Okužbo OŽ dokažemo z direktnim mikroskopiranjem vzorcev likvorja, ki ga obarvamo s črnilom India, z dokazom prisotnosti kriptokoknega antigena v serumu in likvorju in z osamitvijo povzročitelja iz krvi in likvorja. Kljub ustreznemu protiglivnemu zdravljenju ima kriptokokoza OŽ veliko smrtnost. Z zdravljenjem večinoma dosežemo le remisijo bolezni, zato je pogosto potrebno dolgotrajno, celo dosmrtno supresivno protiglivno zdravljenje (12).

Endemske mikoze (*Histoplasma capsulatum* in *Coccidioides immitis*) običajno prizadenejo pljuča, vendar lahko pri bolnikih z IM povzročijo tudi okužbo OŽ. Pogosti simptomi in znaki so vročina, glavobol, žariščni nevrološki izpadi in motnja zavesti. Lahko je prisotna tudi okužba pljuč. V likvorju je prisotna limfocitna pleocitoza, povišana koncentracija proteinov in znižana koncentracija glukoze. Kultura likvorja je pozitivna v manj kot 40 % primerov (13).

Candida spp. redko povzroča okužbo OŽ. Predvsem so ogrožene osebe po PKMC in osebe z vstavljenimi katetri. Najpogostejša oblika kandidoze OŽ je nespecifična encefalopatija brez žariščnih znakov, kljub prisotnosti številnih mikroabscesov. Likvorska preiskava je v tem primeru nepovedna. Druga oblika je meningitis, za katerega je značilen subakutni pojav glavobola in vročine. V likvorju najdemo limfocitno pleocitozo s povišanimi proteini in nizko glukozo. Redkeje se kandidoza OŽ kaže v obliki makroabscesov, lahko pa do glivne okužbe OŽ pride zaradi sekundarnega razsoja preko septičnih embolusov, ki lahko povzročijo žilne zaplete, kot so možganska kap, znotrajlobanjske krvavitve in mikotične anevrizme (14).

PARAZITSKE OKUŽBE OŽ PRI BOLNIKI Z IM

Toxoplasma gondii

Toksoplazmoza OŽ je najpogostejša okužba OŽ, povzročena s paraziti, pri bolnikih z IM. Večinoma je posledica reaktivacije latentne okužbe. Pri bolnikih s HIV, ki ne prejemajo ustrezne zaščite, je toksoplazmoza OŽ najpogostejša, ko je koncentracija CD₄ pod 100 celic/mm³. *T. gondii* se lahko prenaša tudi v čvrstih organih od darovalca do prejemnika, zlasti pri presaditvi srca, zato je pri seronegativnih prejemnikih čvrstih organov večje

tveganje za okužbo. Prisotno je tudi pri seropozitivnih osebah po PKMC (2–4 mesece po PKMC) in pri bolnikih z reakcijo presadka proti gostitelju (angl. *Graft versus host disease* – GVHD). Bolezen se običajno kaže z vročino, glavobolom, žariščnimi nevrološkimi izpadi (najpogosteje epileptičnimi napadi), motnjo zavesti itn. Rezultati slikovne diagnostike (MR je najprimernejša) običajno pokažejo več sprememb v sivi možganovini, obdanih z vazogenim edemom, čeprav so opisane tudi posamezne spremembe ali encefalitis brez jasnih sprememb. Povzročitelja dokazujemo v likvorju z metodo PCR, ki pa nima zelo velike senzitivnosti in specifičnosti. Zlati standard je biopsija možganov (15, 16).

Drugi parazit, pomemben za okužbe OŽ pri bolnikih z IM, je *Strongyloides stercoralis*. Pri imunsko zdravih osebah okužba pogosto poteka blago ali celo asimptomatsko, ob IM pa se lahko razvije diseminirana oblika bolezni, ki prizadene tudi OŽ. Zdravljenje z glukokortikoidi in drugimi citotoksičnimi zdravili je pomemben dejavnik tveganja za diseminirano obliko bolezni. S slikovnimi preiskavami tudi tukaj lahko prikažemo žariščne spremembe in prizadetost mening, ki jih brez dodatne mikrobiološke ali histopatološke diagnostike ne moremo ločiti od drugih možnih etioloških dejavnikov, ki se kažejo enako. Povzročitelja dokazujemo direktno, z dokazom v likvorju, ali posredno, s pomočjo krvnih seroloških preiskav v kombinaciji s preiskavami iztrebkov ali vzorcev drugih tkiv in telesnih tekočin (17).

TUBERKULOZA OŽ PRI BOLNIKI Z IM

Okužbe OŽ z *Mycobacterium tuberculosis* predstavljajo približno 5 % zunajpljučnih oblik tuberkuloze. Večje tveganje za razvoj predstavlja okužba s HIV. Okužba je običajno posledica hematogenega razsoja iz primarnega pljučnega žarišča. Najpogosteje se kaže kot meningitis z nespecifičnim glavobolom, vročino in slabim počutjem. Neprepoznana lahko napreduje do kome in smrti. Neredko so prisotni nevrološki izpadi v predelu možganskih živcev in hidrocefalus, prizadetost možganskih arterij pa se lahko manifestira z znaki lokalne ishemije (18). Pregled likvorja običajno pokaže povečano koncentracijo levkocitov, povečano koncentracijo proteinov in znižano glukozo, vendar je pri omejenih oblikah bolezni izvid lahko tudi v mejah normale. Za dokaz povzročitelja v likvorju je potrebno opraviti mikrobiološke preiskave v vsaj 3 vzorcih likvorja, odvzeti moramo zadostno količino likvorja (vsaj 4 ml). Vedno je potrebno opraviti neposredni pregled likvorja z ustreznimi barvanji, amplifikacijski test in kultivacijo. Nezdravljena tuberkuloza OŽ je smrtna bolezen, nevrološke posledice so prisotne pri približno 25 % zdravljenih bolnikov, predvsem ob zamujeni uvedbi zdravljenja (19).

POSEBNOSTI OKUŽB OŽ PRI POSAMEZNIH SKUPINAH BOLNIKOV

Okužbe OŽ po presaditvi krvotvornih matičnih celic

Dovzetnost za okužbe se po PKMC razlikuje glede na čas po posegu. V zgodnjem obdobju (približno 2 tedna) po presaditvi prevladujejo okužbe, povezane z nevtropenijo, ki se pojavljajo tako pri alogenski kot pri avtologni PKMC. V srednjem obdobju (do približno 100. dne po PKMC) se pri bolnikih z alogensko PKMC srečujemo s pomanjkanjem citotoksičnih celic T in celic naravnih ubijalk. Obenem so v prvih treh mesecih po presaditvi oslabei tudi B-celični imunski odzivi. Ob morebitnem razvoju akutne reakcije GVHD je potrebno dodatno imunosupresivno zdravljenje, kar poveča tveganje za okužbe. V tem

obdobju so okužbe povzročene tako z bakterijami kot z virusi in glivami. Srečujemo se tudi z okužbami, povzročenimi s paraziti (*T. gondii*). Zaradi okvare celične imunosti pa so pogostejše tudi okužbe z *M. tuberculosis* in drugimi mikobakterijami (20).

Po podatkih iz literature incidenca okužb OŽ pri bolnikih po alogenski PKMC znaša do 15 % (21). Med povzročitelji prevladujejo glivne okužbe (predvsem *Aspergillus* spp.) in okužbe s *T. gondii*. Z mukormikozo OŽ se srečujemo pri 0,1 % bolnikov s hemato-onkološkimi obolenji, z nekoliko večjo pojavnostjo pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo (1,0–1,9 %). Okužba z virusom JC je redka, pojavlja se v manj kot 1 %, vendar ima veliko smrtnost (22). Pred kratkim je španska skupina objavila izsledke raziskave pojava okužb OŽ pri 366 bolnikih po alogenski PKMC. Dokumentiranih je bilo 24 okužb OŽ. Skupna pojavnost tveganja za razvoj okužbe OŽ je bila 0,6 % na dan po prvem mesecu od presaditve, 2,3 % na dan po treh mesecih in 4,9 % po petih letih. Opredeleženi povzročitelji okužb OŽ so bili glive (35 %), virusi (32 %), *Toxoplasma gondii* (12 %) in bakterije (12 %). Glivne okužbe so se pojavile pri 12 bolnikih, povzročili pa so jih *Aspergillus* spp. v osmih primerih, *C. neoformans* v dveh primerih, *Scedosporium prolificans* in *Mucor* spp. (po en primer). Virusne okužbe so bile dokazane pri devetih bolnikih in so bile posledica humanega herpesvirusa 6 (HHV-6), CMV in VZV. Toksoplazmoza OŽ se je razvila pri treh bolnikih. Med drugimi patogeni so bili opredeljeni *Staphylococcus* spp., *Nocardia* spp., *S. pneumoniae* in *M. tuberculosis*. Dvajset od 34 bolnikov (59 %) je umrlo zaradi okužbe OŽ (23).

Diagnoza okužb OŽ praviloma temelji na nevro-radiološki diagnostiki, biokemičnem in mikrobiološkem pregledu likvorja in morebitni biopsiji sprememb v možganih. Pri bolnikih z IM se moramo zavedati, da zmanjšani vnetni odziv in nevtropenija lahko zabišeta klinično sliko in izvide laboratorijskih in radioloških preiskav. Pomemben podatek pri usmerjanju sicer zelo široke palete diagnostičnih preiskav je tudi vrsta IM. Tako se pri nevtropeničnih bolnikih običajno pojavijo bakterijske in glivne okužbe OŽ. Pri okvarjeni imunosti T-celic ali funkcije makrofagov pa se pogosteje pojavljajo kriptokokni meningitis, cerebralna toksoplazmoza in virusne okužbe OŽ (npr. virusi družine herpes, virus JC).

Biokemični pregled likvorja je pri hemato-onkoloških bolnikih pogosto nepoveden, vendar je mikrobiološki pregled (neposreden pregled razmaza, kultura, serološke preiskave, molekularne preiskave, antigeni itn.) ključen dejavnik pri postavitvi diagnoze. Če nam z omenjenimi preiskavami ne uspe postaviti ustrezne diagnoze, je smiselno opraviti tudi biopsijo sumljivih sprememb.

Slikovna diagnostika okužb OŽ, še posebej pri osebah z IM, bi morala temeljiti na MR, ki je sicer nekoliko slabše dostopna, vendar bolj občutljiva metoda od CT.

Temeljno pravilo zdravljenja okužb OŽ je, ne glede na imunski status bolnika, takojšnja oziroma čimprejšnja uvedba izkustvenega ustreznega zdravljenja. Zamude pri uvedbi ustreznega zdravljenja so povezane s hudimi posledicami. Priporočila za preventivno, izkustveno ali usmerjeno zdravljenje so na voljo v več smernicah. Trajanje protimikrobnega zdravljenja je pri okužbah OŽ pri hemato-onkoloških bolnikih individualno. Odvisno je od imunskega statusa bolnika in strategije zdravljenja (npr. vključitev kirurškega zdravljenja v izbranih primerih). V zadnjem času se v infektologiji čedalje bolj uveljavlja spremljanje terapevtskih koncentracij (*angl. therapeutic drug monitoring – TDM*) protimikrobnih učinkovin za optimizacijo zdravljenja. Pri bolnikih, ki sočasno

prejemajo številna zdravila, je součinkovanje zdravil pogosto, zato ima TDM še posebej pomembno vlogo (24).

Prognoza okužb OŽ je pri teh bolnikih na splošno slaba, kljub temu da je uvedba novih protimikrobnih učinkovin izboljšala izid pri različnih podskupinah bolnikov.

Okužbe OŽ pri bolnikih po presaditvi čvrstega organa

Tveganje za okužbo OŽ po presaditvi čvrstega organa temelji na dveh dejavnikih: predhodni izpostavljenosti okužbam in stopnji IM. Epidemiološka izpostavljenost prejemnika presadka vključuje na eni strani njegovo izpostavljenost v preteklosti (reaktivacija latentnih okužb) in v bolnišničnem okolju ter na drugi strani izpostavljenost darovalca organa. Ocena stanja IM, ki določa stopnjo dovzetnosti za okužbe, je za bolnika specifična in je odvisna od več različnih dejavnikov. Tako so pri oceni pomembni starost bolnika in osnovni vzrok za presaditev organa (malignom, avtoimunska bolezen ipd.), pridružena stanja in bolezni (npr. sladkorna bolezen, ciroza, kaheksija ipd.), imunomodulatorna zdravila, ki jih je bolnik prejemal oz. jih še prejema. Ozirajoč se na vse te dejavnike pri bolnikih po presaditvi čvrstega organa lahko pojavnost okužb razvrstimo v časovnico (urnik okužb), ki zajema zgodnjo pooperacijsko fazo (1 do 4 tedne), zgodnjo pooperacijsko fazo (1 do 6 mesecev) in pozno pooperacijsko fazo (več kot 6 mesecev) (25).

Nabor povzročiteljev okužb OŽ pri prejemnikih čvrstih organov je širok. Klinična slika je tudi pri tej skupini bolnikov pogosto zabrisana zaradi kombinacije imunske oslABLjenosti in pridruženih stanj, ki lahko to sliko prikrijejo (npr. jetrna encefalopatija, odtegnitev alkohola, uremija, hipoksemija, učinki zdravil ipd.).

V zgodnji pooperacijski fazi so oportunistične okužbe pri bolnikih brez predhodne imunosupresije ali posebnih dejavnikov tveganja nepričakovane, vendar možne. Tako se lahko npr. pojavi aspergiloza OŽ pri bolnikih s predhodno kolonizacijo obnosnih votlin ali v okoljih, kjer je pričakovano breme *Aspergillus* spp. v zraku visoko (npr. bližina gradbišč). Razvijejo se lahko tudi okužbe, ki izvirajo od darovalca, zlasti z nevrotropnimi virusi.

Največje tveganje za razvoj oportunističnih okužb OŽ prinaša obdobje od 1 do 6 mesecev po presaditvi. Številne med njimi preprečuje rutinska profilaksa. Tako uporaba trimetoprim-sulfametoksazola (TMP-SMX) učinkovito preprečuje okužbe s *Pneumocystis jirovecii*, *T. gondii*, *L. monocytogenes*. Okužbe z virusi družine herpes so ob ustrezni kemoprofilaksi in predbolezenskem nadzoru (angl. *pre-emptive*) redke. Uporaba protiglivične profilakse zagotavlja zaščito pred pomembnimi povzročitelji okužb OŽ, vključno z vrstami *Aspergillus*, *C. neoformans* in endemskimi glivami, kot so histoplazma ali kokcidiodi. Okužbe zaradi drugih plesni, vključno s *Scedosporium* in *Mucorales*, so vse bolj prepoznavne, vendar pri nas še zelo redke. V tem obdobju je možna, vendar pri nas tudi zelo redka, tuberkuloza OŽ.

Šest mesecev po presaditvi se imunosupresivno zdravljenje večinoma zmanjša in zaključijo protimikrobna kemoprofilaksa. Tveganje za infekcijske zaplete je odvisno od »kvalitete presaditve« (funkcija organa), vrste in stopnje imunosupresije in »mikrobiološke epidemiologije«. Okužbe OŽ v tem obdobju vključujejo možne povzročitelje, kot so običajne bakterije, kriptokoki in invazivne plesni, vendar se lahko pojavljajo še redkejš

infekcijske bolezni, kot so strongiloidoza, toksoplazmoza in tuberkuloza. Z vračanjem v »normalno« življenje je pri teh bolnikih treba upoštevati nove izpostavljenosti morebitnim povzročiteljem. Pri bolnikih, ki potrebujejo vztrajno intenzivnejše imunosupresivno zdravljenje, in tistih s kroničnimi virusnimi okužbami (npr. hepatitis B) je večje tveganje za oportunistične okužbe (26).

Tudi pri bolnikih po presaditvi čvrstih organov se diagnostika okužb OŽ začne z lumbalno punkcijo in pregledom likvorja ter slikovno diagnostiko. Opraviti je treba še mikrobiološko diagnostiko, upoštevajoč morebitne povzročitelje glede na stopnjo IM, kar poleg direktnega pregleda likvorja in kulture na patogene bakterije in glive vključuje še molekularno diagnostiko in določanje glivnih označevalcev. V primeru negativnih izvidov mikrobioloških preiskav pa je smiselno razmisliti o biopsiji sprememb v OŽ.

Okužba s CMV je najpogostejša v obdobju prvih 100 dni po presaditvi čvrstega organa in najbolj ogroža CMV-seronegativne prejemnike, ki prejmejo organ CMV-seropozitivnega darovalca. Okužba OŽ, povzročena s CMV, ni pogosta. Za diagnozo encefalitisa zadošča dokaz prisotnosti CMV v likvorju z metodo PCR, diagnozo retinitisa CMV pa postavimo že na podlagi ustrezne najdbe pri oftalmološkem pregledu. Pri bolnikih s prizadetostjo OŽ je viremija CMV pogosto odsotna. Za zdravljenje uporabljamo ganciklovir intravenozno. Načeloma bolnike zdravimo do negativnega izvida PCR CMV in normalizacije klinične slike. Zdravljenju sledi sekundarna profilaksa.

Posttransplantacijska limfoproliferativna okvara (angl. *posttransplant lymphoproliferative disorder* – PTLD), povzročena z EBV, se pojavi v 3 do 10 % pri odraslih prejemnikih presadka. V 13 % prizadene OŽ. Protivirusna zdravila niso učinkovita, treba je zmanjšati imunosupresijo, kar lahko vodi v odpovedi presadka. Pri hujših oblikah bolezni uporabimo biološko zdravilo rituksimab in včasih metotreksat.

Okužba z virusom JC povzroča PML. Bolezen je redka, ampak zelo nevarna. Diagnozo postavimo z biopsijo možganov, vendar navadno zadostujeta MR in dokaz virusa v likvorju (PCR). Za zdaj učinkovitega zdravljenja ni, potrebno je zmanjšanje imunosupresivnega zdravljenja.

Najpogostejše glivne okužbe OŽ pri prejemnikih čvrstih organov so okužbe z *Aspergillus* spp. Dokazujemo jo z osamitvijo povzročitelja iz likvorja in določanjem glivnih označevalcev (galaktomanan). Pojavi se lahko tudi več kot 100 dni po presaditvi in jo navadno prav tako spremlja pljučna prizadetost. Smrtnost zaradi aspergiloze OŽ je več kot 90 %. Pri zdravljenju uporabljamo vorikonazol ali liposomalni amfotericin B, možna izbira je tudi izavukonazol, ki dosega visoke koncentracije v možganovini. Redkeje okužbe povzročajo kriptokoki (27, 28).

Okužbe OŽ pri bolnikih z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (angl. Human immunodeficiency virus, HIV)

HIV napade imunski sistem in ga postopoma uničuje. Z napredujočo boleznijo se pojavljajo hujše okvare imunskega sistema, kar bolnike, med drugim, naredi bolj dovzetne za okužbe z oportunističnimi povzročitelji. Razvoj protiretrovirusnega zdravljenja (PRZ), sekundarna protimikrobna profilaksa in ustrezna cepljenja so močno spremenili pojavljanje dodatnih zapletov pri osebah s HIV. Sam HIV v OŽ okuži predvsem makrofage

in celice mikroglije. Lahko povzroči serozni meningitis v vseh obdobjih okužbe, najpogosteje pri akutnem sindromu HIV. Obenem lahko prizadene tudi možganske živce (najpogosteje VII. in VIII. možganski živec). Pri bolnikih s koncentracijo celic CD₄ pod 100 celic/mm³ se srečujemo s kriptokoknimi okužbami (kriptokokni meningitis), toksoplazmozo OŽ in PML. Toksoplazmoza OŽ je posledica reaktivacije latentne okužbe in je po uvedbi TMP-SMX za profilakso vse redkejša. Bolnika s sumom ali dokazano toksoplazmozo zdravimo s kombinacijo pirimetamina in sulfadiazina, nekajtedenskemu zdravljenju sledi dolgotrajna sekundarna zaščita. Pri zelo napredovali okužbi s HIV, pri kateri je v bolnikovi krvi zaznati manj kot 50 CD₄/mm³, se lahko razvijejo okužbe OŽ, povzročene s CMV in EBV. Encefalitis in retinitis CMV pogosto spremljajo tudi prizadetosti drugih organskih sistemov. Pojavnost primarnega limfoma OŽ kot posledica okužbe z EBV se je po uvedbi PRZ bistveno zmanjšala. Pri napredovali okužbi s HIV lahko OŽ prizadenejo še drugi mikroorganizmi, kot so *Candida albicans*, humani T-limfotropni virus (HTLV-1), *M. tuberculosis* in *Nocardia asteroides*. Omeniti je treba tudi sifilis, ki se v populaciji oseb s HIV pojavlja pogosteje kot v splošni populaciji in poteka kot akutni in kronični meningitis, meningovaskularni sifilis, s prizadetostjo možganskih in perifernih živcev, kot mielopatija itn. (29).

Okužbe OŽ pri bolnikih, prejemnikih tarčnih zdravil

V zadnjem desetletju se čedalje pogosteje srečujemo z bolniki, ki so prejemniki tarčnih zdravil. Gre za zdravila, ki so po sestavi monoklonska protitelesa, analogi receptorjev itn. in se vpletajo v imunopatogenezo različnih imunskih in vnetnih bolezni, posledično pa pride do IM in večje dovzetnosti za okužbe. Uporabljajo se za zdravljenje nekaterih rakavih, revmatoloških, presnovnih in drugih bolezni. Glede na podatke kliničnih raziskav in nacionalnih registrov je uporaba tarčnih zdravil povezana z večjim tveganjem za pojav oportunističnih okužb in s tem tudi okužb OŽ. Dodatni dejavniki tveganja za razvoj infekcijskih bolezni pri prejemnikih tarčnih zdravil so starost (> 65 let), prisotnost temeljne bolezni (rakava bolezen, imunsko povzročena vnetna bolezen), pridružene komorbidnosti in uporaba drugih zdravil, ki slabijo imunski sistem. Najpogosteje uporabljamo zaviralce dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF α), monoklonska protitelesa, ki so usmerjena proti molekulam CD20, interleukinu-6 (IL-6) ali blokirajo integrin alfa-4, in antagonist receptorja IL-1. Zaviralci TNF α , ki se uporabljajo za zdravljenje številnih revmatoloških ter nekaterih gastroenteroloških in kožnih bolezni, so povezani s povečanim tveganjem za razvoj okužb, tudi oportunističnih okužb, ki lahko med drugim prizadenejo OŽ. Med njimi je največje tveganje za razvoj glivnih okužb (npr. kriptokokozna), okužb, povzročenih z virusi (VZV, CMV), *L. monocytogenes* itd. Rituksimab je najpomembnejši predstavnik učinkovin, ki na limfocitih B zavirajo molekule CD20 (anti-CD20), in se uporablja za zdravljenje B-celičnih limfomov, imunske trombocitopenije in nekaterih revmatoloških bolezni. Med okužbami, ki lahko prizadenejo OŽ, so možne okužbe z virusi družine herpes, glivami, različnimi bakterijskimi povzročitelji, opisani so tudi primeri PML in toksoplazmoze OŽ. Tocilizumab je monoklonsko protitelo, ki zavre delovanje provnetnega citokina IL-6 in se npr. uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Pomembno je vedeti, da zavira sintezo C-reaktivnega proteina (CRP), kar otežuje diagnostiko morebitnih okužb, ki se lahko pojavijo pri tovrstnem zdravljenju (5, 20).

ZAKLJUČEK

Okužbe OŽ so v razvitem svetu razmeroma redke. Najpogosteje se pojavijo pri osebah z IM. So zelo, tudi življenjsko nevarne, zato potrebujemo veliko znanja, da jih hitro prepoznamo, uvedemo ustrezno izkustveno protimikrobno zdravljenje, takoj začnemo ustrezno mikrobiološko, slikovno in drugo potrebno diagnostiko ter posledično uvedemo usmerjeno zdravljenje, saj le tako lahko preprečimo smrt oz. dolgotrajne nevrološke posledice.

Literatura

1. Stephens RJ, Liang SY. Central nervous system infections in the immunocompromised adult presenting to the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2021; 39 (1): 101–21.
2. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 (9): 1267–84.
3. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. MONALISA study group. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (5): 510–19.
4. Nwuba CO, Kogo G, Ogbu N, Abolarin O, Okonkwo R. Nocardiosis - an emerging complication in the clinical management of HIV infected patients. *Retrovirology.* 2012; 9: 9.
5. Lopes J, Martins S, Brandao M, Carvalheiras G, Mendonca T, Farinha F. Cerebral nocardiosis in a patient with rheumatoid arthritis under treatment with tocilizumab. *Journal Of Medical Cases,* 9 (2), 68–72.
6. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes.* 2004; 11 Suppl 2: 57A–64A.
7. Kang M, Aslam S. Varicella zoster virus encephalitis in solid organ transplant recipients: case series and review of literature. *Transpl Infect Dis.* 2019; 21 (2): e13038.
8. Maschke M, Dietrich U, Prumbaum M, Kastrup O, Turowski B, Schaeferet UW, et al. Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant,* 23; 1167– 76.
9. Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, Rubenstein JL, Josephson SA. A Systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (3): 311–19.
10. Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Rautava P, Kytö V. Progressive multifocal leukoencephalopathy in Finland: a cross-sectional registry study. *J Neurol.* 2019; 266 (2): 515–21.
11. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001; 32 (3): 358–66.
12. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (3): 291–322.
13. Wheat J, Myint T, Guo Y, Kemmer P, Hage C, Terry C, et al. Central nervous system histoplasmosis: Multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (13): e0245.
14. Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E, Corral O, Romero-Vivas J, Picazo JJ. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000; 37 (3): 169–79.
15. Derouin F, Pelloux H, Parasitology ESGoC. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 (12): 1089–101.
16. Martino R, Maertens J, Bretagne S, Rovira M, Deconinck E, Ullmann AJ, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2000; 31 (5): 1188–95.
17. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17 (1): 208–17.
18. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA.* 1979; 241 (3): 264–8.
19. Pormohammad A, Nasiri MJ, McHugh TD, Riahi SM, Bahr NC, et al. A systematic review and metaanalysis of the diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2019; 57 (6): e 01113–8.
20. Tomažič J. Okužbe pri imunsko oslabelem bolniku. In: Tomažič J, Strle F s sod., ur. *Infekcijske bolezni, 2. izdaja: univerzitetni učbenik.* Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017; p. 415–50.
21. Pruitt AA, Graus F, Rosenfeld MR. Neurological complications of transplantation: part I: hematopoietic cell transplantation. *Neurohospitalist.* 2013; 3 (1): 24–38.
22. Saiz A, Graus F. Neurologic Complications of Hematopoietic Cell Transplantation. *Semin Neurol.* 2010; 30: 287–95.
23. Balaguer Rosello A, Bataller L, Lorenzo I, Jarque I, Salavert M, González E, et al. Infections of the central nervous system after unrelated donor umbilical cord blood transplantation or human leukocyte antigen-matched sibling transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23 (1): 134–9.
24. Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, Heinz W, Panse J, Penack O, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation) - Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2016; 27 (7): 1207–25.

-
25. Pruitt AA, Graus F, Rosenfeld MR. Neurological Complications of Solid Organ Transplantation. *Neurohospitalist*. 2013; 3 (3): 152–66.
 26. Wright AJ, Fishman JA. Central nervous system syndromes in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct; 59 (7): 1001–11.
 27. Tomažič J. Nekatera poglavja iz specialne infektologije. In: Tomažič J, Strle F s sod., ur. Infekcijske bolezni, 2. izdaja: univerzitetni učbenik. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017; p. 557–78.
 28. Lejko Zupanc T. Glivne okužbe. In: Tomažič J, Strle F s sod., ur. Infekcijske bolezni, 2. izdaja: univerzitetni učbenik. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017; p. 543–56.
 29. Tomažič J. HIV/AIDS. In: Tomažič J, Strle F s sod., ur. Infekcijske bolezni, 2. izdaja: univerzitetni učbenik. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017; p. 451–65.

ŽARIŠČNE OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA – ANTIBIOTIKI, KIRURGIJA ALI OBOJE?

FOCAL INTRACRANIAL INFECTIONS – ANTIBIOTICS, SURGERY OR BOTH?

Doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: žariščne okužbe, osrednje živčevje, možganski absces, protimikrobno zdravljenje, kirurško zdravljenje

Key words: focal infections, central nervous system, brain abscess, antimicrobial therapy, surgical therapy

IZVLEČEK

Žariščne okužbe osrednjega živčevja so razmeroma redke okužbe, ki pa imajo visoko smrtnost in pogosto puščajo trajne nevrološke posledice. Najpogostejši so možganski abscesi, subduralni empiemi in epiduralni abscesi. Med redkeje okužbe pa spadajo nevrocisticerkoza, toksoplazmoza, ehinokokoza, shistosomoza in tuberkuloza osrednjega živčevja. Zdravljenje je najpogosteje sestavljeno iz protimikrobnega in kirurškega zdravljenja. Kirurško zdravljenje ni potrebno v zgodnjem obdobju, ko možganski absces še nima kapsule, ter pri manjših možganskih abscesih ter subduralnih empiemih. Praviloma kirurško zdravljenje ni potrebno pri nevrocisticerkozi, toksoplazmozi, shistosomozni in tuberkulozi osrednjega živčevja.

Abstract

Focal central nervous system infections are relatively rare infections, but they have a high mortality rate and often leave permanent neurological sequelae. The most common are brain abscesses, subdural empyema, and epidural abscesses. Less common infections include neurocysticercosis, toxoplasmosis, echinococcosis, schistosomiasis, and central nervous system tuberculosis. Treatment most commonly consists of antimicrobial and surgical treatment. Surgical treatment is not necessary in the early period of brain abscess formation, when there is no capsule formed yet, and in smaller brain abscesses and subdural empyemas. As a rule, surgical treatment is not required for neurocysticercosis, toxoplasmosis, schistosomiasis, and central nervous system tuberculosis.

UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) so zelo redke v primerjavi z okužbami ostalih organskih sistemov. OŽ je namreč zelo dobro zaščiten s kostnimi strukturami (lobanja in vretenca), možganskimi ovojnicami in krvno-možgansko pregrado. Ko pa mikrobi

vstopijo v OŽ, je samo OŽ bolj dovzetno za okužbo kot večina ostalih tkiv. Obrambni mehanizmi, ki jih sicer vidimo v ostalih tkivih in organih, so v OŽ manj prisotni in ne zadostujejo za uničevanje mikrobov, ko so ti že v OŽ. Tu nimamo specifičnih protiteles in komponent komplemента, ki so nujni za opsonizacijo bakterij, ki imajo kapsulo, zato ne pride do fagocitoze in uničenja teh bakterij.

Dejavniki tveganja za nastanek okužb OŽ so: sistemske okužbe, poškodbe glave, predhodne nevrokirurške operacije, rakave bolezni, alkoholizem in druga stanja, ki povzročajo imunsko oslabelelost pacientov. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju imajo okužbe OŽ še vedno visoko smrtnost in lahko puščajo trajne posledice (1).

Okužbe OŽ lahko v glavnem razdelimo v difuzne in žariščne. Med difuzne okužbe uvrščamo meningitise in večino encefalitisov. Med žariščne pa znotrajmožganske abscese, žariščne encefalitise, subduralne in epiduralne empieme, nevrocisticerkozo, toksoplazmozo, shistosomozo, ehinokokozo, tuberkulozo in ostale, še redkejše okužbe OŽ (2).

MOŽGANSKI ABSCESI

Med okužbami OŽ so možganski abscesi, glede na pogostost, na drugem mestu, takoj za meningitisi. Gre za žariščno okužbo znotraj možganovine, ki je sestavljena iz centralne nekroze in vnetnih celic, ki jih sestavljajo pretežno nevtrofilci ter okolne kapsule. Letna pojavnost je med 0,3 in 1,3 primera na 100.000 bolnišničnih sprejemov oziroma 4 na milijon prebivalcev. Okužbe so pogostejše pri moških, razmerje je 2 : 1 do 3 : 1 (3). V razvitem svetu predstavljajo možganski abscesi 1 % med znotrajlobanjskimi tvorbami, medtem ko je ta delež v manj razvitih državah 8 % (4). Možganski absces nastane zaradi sistemskega ali lokalnega širjenja okužbe, kot posledica poškodbe ali operacije (5). 20 do 25 % abscesov je posledica hematogenega širjenja, najpogostejša primarna mesta okužbe so pljuča, pogosti so predvsem bronhiektazije in pljučni abscesi, sledijo okužbe zob in obzobnih tkiv, okužbe v trebuhu, sepsa ter infekcijski endokarditis. Pri otrocih so glavni izvor prirojene srčne hibe z desno-levim šentom. Približno 20 % možganskih abscesov je posledica neposrednega širjenja okužbe. Pri otrocih gre najpogosteje za vnetje obnosnih votlin, srednjega ušesa ali mastoida. Pri odraslih pa so pogoste predvsem predhodne okužbe obnosnih votlin in osteomielitis lobanjskih kosti. V 2 do 37 % nastanejo kot posledica poškodbe ali predhodne nevrokirurške operacije (1). Še pred pol stoletja je bila prognoza možganskega abscesa smrtna v praktično 100 %. Z izboljšanjem zdravstvene oskrbe in uvedbo antibiotičnega zdravljenja okužb v ORL območju se je pojavnost bakterijskih možganskih abscesov zelo zmanjšala, hkrati pa se je povečala pojavnost abscesov, povzročenih z glivami in drugimi oportunističnimi mikrobi. Smrtnost se je v zadnjih 50 letih zmanjšala s 40 na 10 % (6).

Večinoma gre za eno samo tvorbo, ki nastane v bližini izvora okužbe, če gre za posledico širjenja iz ORL območja, poškodbe ali predhodne operacije. Pri hematogenem širjenju lahko nastane več abscesov, večinoma nastanejo v povirju *a. cerebri media* (1). Histo-loške spremembe so odvisne od trajanja okužbe. V prvih dveh tednih imamo neostro omejeno območje vnetja in okolni edem, to obdobje okužbe imenujemo cerebritis. Po dveh do treh tednih pride do nekroz in utekočinjenja osrednjega dela, v okolici nastane kapsula, notranji sloj tvori granulacijsko tkivo, srednjega kolagen, zunanega pa astroglia. Okolna možganovina je pogosto edematozna (3). Najpogostejši povzročitelji

možganskih abscesov, ki so posledica hematogenega širjenja, so: ustni streptokoki, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus* spp., *Nocardia* spp., *Fusobacterium* spp. in *Actinomyces* spp. Pri abscesih, ki so posledica lokalnega širjenja, najpogosteje dokažemo: *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *S. aureus*, *Haemophilus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. in *Pseudomonas aeruginosa*. Po penetrirajočih poškodbah glave in po nevrokirurških posegih pa so najpogostejši povzročitelji: *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp., *S. aureus*, *P. aeruginosa* in *Clostridium* spp. (1). Pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi lahko poleg klasičnih povzročiteljev dokažemo tudi: *Cryptococcus* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Mucor* spp., *Lysteria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* in netuberkulozne mikobakterije (3).

Po opravljenih diagnostičnih postopkih (laboratorijske preiskave, hemokulture, slikovna diagnostika, usmerjene molekularne preiskave, predvsem pri imunsko oslabeledih idr.) čim prej začnemo zdraviti (3, 6, 7). Za lumbalno punkcijo se odločimo, če s slikovnimi preiskavami ocenimo, da je mogoče postopek varno izvesti (8). Zavedati se moramo, da je pri možganskih abscesih občutljivost kulture možganske tekočine zelo majhna (7).

Na učinkovitost zdravljenja možganskih abscesov vplivajo nevrološki status bolnika, lokacija abscesa, število abscesov, velikost abscesov in obdobje, v katerem absces diagnosticiramo. V fazi cerebritisa je najpomembnejše protimikrobno zdravljenje v kombinaciji z ukrepi za nadzor znotrajlobanjskega tlaka (9). Pri »zrelem« abscesu nekateri nevrokirurgi zagovarjajo njegovo kompletno odstranitev, drugi pa se zavzemajo za aspiracije abscesne votline, ki jih po potrebi ponavljajo. To tehniko svetujejo predvsem pri abscesih, ki so težko dostopni s klasično kirurško tehniko ali ležijo v pomembnih možganskih območjih (10). Nevrokirurški poseg z odstranitvijo abscesa svetujejo, če je prisoten samo en absces, ki je večji od 2,5 cm in ima že formirano kapsulo, medtem ko pri manjših abscesih ali pri tistih, ki še nimajo kapsule, svetujejo diagnostično aspiracijsko punkcijo. V primerih, ko so prisotni multipli abscesi ali abscesi v pomembnih možganskih območjih, imajo ponavljajoče se aspiracijske punkcije prednost pred popolno odstranitvijo. S pomočjo računalniškotomografske (*angl. computer tomography* – CT) vodene igelne aspiracije dobimo tudi material za mikrobiološke in histološke preiskave, ki nam nato omogočajo usmerjeno zdravljenje. Če se ne odločimo za popolno odstranitev, moramo vsaj enkrat tedensko ponavljati CT preiskave in po potrebi tudi aspiracijske punkcije. Popolna odstranitev je vsekakor indicirana, če je absces v zadnji možganski kotanji, če je septiran ali ga povzročajo glive oziroma paraziti, če je posledica poškodbe in je mogoče, da so v tkivu tujki oziroma delci kosti, ter vedno, če je prišlo do ponovne polnitve po večkratnih aspiracijah. Prav tako je popolna ekscizija potrebna, če je prišlo po aspiraciji in drenaži do kliničnega poslabšanja stanja zavesti, zvišanja znotrajlobanjskega tlaka, če so prisotni znaki grozeče herniacije, če po 7 dneh ni prišlo do kliničnega izboljšanja ali če leži absces periventrikularno ali se še dodatno povečuje kljub dotedanjemu zdravljenju (11, 12). Trenutno veljajo priporočila, da zdravimo ves čas parenteralno, saj za prehod na oralno zdravljenje ni zadosti podatkov. Prav tako večina protimikrobnih učinkovin v peroralni obliki ne dosega zadostnih koncentracij znotrajmožganskega abscesa. Izjeme, ki bi jih lahko uporabljali v oralni obliki, so metronidazol, linezolid, rifampicin in trimetoprim/sulfametoksazol. Pri bolnikih, pri katerih trajajo simptomi in znaki manj kot 7 dni,

lahko z antibiotičnim zdravljenjem preprečimo napredovanje in tvorbo zrelega abscesa (11). Ko je absces formiran in ima kapsulo, je najboljša izbira za zdravljenje kombinacija kirurškega zdravljenja in dolgotrajnega protimikrobnega zdravljenja. Določene bolnike lahko zdravimo samo s protimikrobnim zdravljenjem (13). Bolniki, ki imajo simptome in znake manj kot 7 dni, imajo boljši izid bolezni kot tisti z dalj časa trajajočimi težavami. Klinično izboljšanje se pojavi pred izboljšanjem slikovne diagnostike. Na CT se izboljšanje vidi v povprečju 2,5 tedna od začetka zdravljenja, popolna resolucija pa je vidna v povprečju šele po 3,5 meseca. Protimikrobno zdravljenje možganskih abscesov je dolgotrajno in traja od 6 do 8 tednov, saj potrebuje možgansko tkivo dalj časa, da se obnovi in izpolni prostor, kjer je bil absces (11). Angleška priporočila svetujejo, da lahko zdravimo od 4 do 6 tednov, če je bila izvedena popolna odstranitev abscesa (13). Več kot 6 tednov pa moramo zdraviti, če je šlo za nekrotične abscese s tkivno nekrozo, septirane abscese, abscese v pomembnih možganskih območjih, če je bila narejena samo igelna aspiracija in pri imunsko oslabeledih. Asquier-Khati in sod. so ugotovili, da prehod na peroralno zdravljenje ni bil povezan s slabšim izidom zdravljenja, če so imeli bolniki ob sprejemu normalno stanje zavesti. S slabšim izidom zdravljenja pa so bile povezane predhodne pridružene bolezni in motnje zavesti (14). Izkustveno protimikrobno zdravljenje možganskega abscesa, ki je posledica lokalnega širjenja, pri imunsko zdravi osebi mora delovati proti streptokokom, anaerobom in enterobakterijam. Izberemo protimikrobna zdravila, ki dobro prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado. Večino abscesov iz domačega okolja izkustveno dobro krijemo s kombinacijo cefotaksima/ceftriaksona in metronidazola. Pri sumu na hematogeni izvor moramo dodati tudi kritje za stafilokok, občutljiv za meticilin, pri okužbah iz domačega okolja so to protistafilokokni penicilini, po nevrokirurških posegih ali pri bolnišničnih okužbah krvi pa vankomicin. Predvsem pri bolnišničnih okužbah razširimo spekter delovanja izkustvene protimikrobne terapije še proti *P. aeruginosa*. Največkrat uporabimo cefepim ali ceftazidim (11, 12). Pri zdravljenju z visokimi odmerki betalaktamskih antibiotikov moramo biti pozorni na nastanek epileptiformnih krčev (15). Za zdravljenje glivnih okužb uporabljamo vorikonazol ali liposomalni amfotericin B, če gre za neuspeh zdravljenja, pa je možna izbira tudi izavikonazol, ki dosegata visoke koncentracije v možganovini. Ustrezno zdravimo zvišan znotrajlobanjski tlak in po potrebi predpišemo antiepileptična zdravila (3).

SUBDURALNI EMPIEM

Subduralni empiem je znotrajlobanjska okužba, pri kateri gre za kolekcijo gnojne vsebine med duro in arahnoido. Okužbe se zaradi šibkih povezav med duro in arahnoido hitro širijo po subduralnem prostoru. Večina subduralnih empiemov je enostranskih. Z napredovanjem bolezni se lahko pojavijo znaki zvišanega znotrajlobanjskega tlaka, razvijeta se lahko možganski edem in hidrocefalus. Do možganskega infarkta lahko pride zaradi tromboz kortikalnih ven ali kavernoznih sinusov.

Pri dojenčkih in malih otrocih je subduralni empiem večinoma zaplet gnojnega meningitisa. Pri večjih otrocih in odraslih pa gre za zaplet vnetja obnosnih votlin, srednjega ušesa ali mastoida, od koder se nato okužba lokalno razširi v subduralni prostor. Subduralni empiem je lahko tudi posledica širjenja možganskega abscesa, le redko pa gre za hematogeno okužbo.

Subduralni empiemi predstavljajo od 15 do 22 % vseh okužb OŽ. Okužbe so bistveno pogostejše pri moških kot pri ženskah, vzrok za to ni povsem jasen. Dve tretjini subduralnih empiemov se pojavi v starostni skupini od 10 do 40 let. V razvitih državah je smrtnost med 6 in 35 %, vendar se moramo zavedati, da ima kar 55 % bolnikov nevrološke posledice ob odpustu iz bolnišnice. V sklopu diagnostične obravnave opravimo osnovne laboratorijske preiskave, hemokulture in slikovno diagnostiko, med katerimi ima magnetnoresonančno (*angl. magnetic resonance* – MR) slikanje prednost pred CT, saj bolje prikaže razširjenost subduralnega empiema in morfološke podrobnosti. Pri dojenčkih in malih otrocih si lahko pomagamo tudi s kranialnim ultrazvokom (16). Lumbalna punkcija je kontraindicirana, dokler s slikovnimi preiskavami ne potrdimo, da je preiskavo, glede na znotrajlobanjski tlak, varno izvesti (8).

Brez kirurškega zdravljenja lahko poskusimo zdraviti tiste bolnike, pri katerih je subduralni empiem ožji kot 1,5 cm, vendar večina avtorjev tega pristopa ne priporoča zaradi agresivne narave bolezni. Pri večini bolnikov pa se odločimo za kombinacijo protimikrobnega in kirurškega zdravljenja (17). Takojšnja kraniotomija z drenažo je po priporočilih najprimernejši način zdravljenja in ima prednost pred stereotaktično drenažo in izpiranjem, ker pri tej metodi pogosteje ni narejena popolna odstranitev gnoja (18, 19). Protimikrobno zdravljenje začnemo čim prej. Izkustveno izberemo kombinacijo, s katero delujemo proti stafilokokom, anaerobom in streptokokom. Večinoma za okužbe iz domačega okolja izberemo kombinacijo protistafilokoknega penicilina, cefotaksim/ceftriakson in metronidazol. V primeru osamitve povzročitelja se lahko nato odločimo za usmerjeno zdravljenje, glede na občutljivost. Antibiotično zdravljenje traja od 3 do 6 tednov (19).

EPIDURALNI ABSCESES

Epiduralni absces je redka, vendar življenjsko nevarna bolezen, ki zahteva hitro diagnostiko in ukrepanje. Gre za okužbo, ki nastane med duro in kostjo. Glede na to, kje v OŽ nastane, ločimo spinalni epiduralni absces (SEA) in znotrajlobanjski epiduralni absces (ZEA). Pojavnost SEA je v zadnjih dveh desetletjih močno porasla in je po ocenah med 2,5 in 5,1 na 10.000 bolnišničnih sprejemov. Pojavnost ZEA je težje ocenjevati, vendar je bistveno nižja kot pri SEA. Kljub napredku v kirurškem in protimikrobnem zdravljenju je smrtnost pri SEA še vedno velika in se giblje med 2 in 20 %, pri ZEA pa je okrog 10 %. Ker so povezave med duro in telesi hrbteničnih vretenc šibke, se lahko SEA širi na več nivojev. Najpogosteje nastane v predelu prsne in ledvene hrbtenice. Znotraj lobanje je dura čvrsto pritrjena na lobanjske kosti, zato je širjenje ZEA omejeno. Zaradi tega se hitro pojavijo znaki zvišanega znotrajlobanjskega tlaka, kar pomeni nevrokirurško urgenco. 10 do 30 % SEA je posledica neposrednega širjenja lokalne okužbe, najpogosteje najdemo osteomielitis vretenc, spondilodiscitis, psoas absces ali okužbe v prilegajočih se mehkih tkivih. Približno polovica SEA nastane zaradi hematogenega širjenja okužbe. Najverjetnejši viri okužbe so okužbe v mehkih tkivih, lahko pa gre tudi za zaplete infekcijskega endokarditisa, nedovoljene uporabe intravenskih drog, prisotnosti žilnih katetrov za dolgotrajno uporabo in drugo. 15 do 27 % SEA pa je posledica invazivnih posegov v območju hrbtenice, najpogosteje kirurških posegov na hrbtenici, sledijo epiduralna anestezija, aplikacija glukokortikoidov in analgetikov ter vstavitve črpalk za dovajanje zdravil za lajšanje bolečin.

ZEA lahko prehaja preko emisarnih ven preko dure, zato je pogosto prisoten tudi subduralni empiem. Dejavniki tveganja za nastanek ZEA so predhodna kraniotomija, poškodba glave z zlomom lobanjskih kosti, vnetje obnosnih votlin, vnetje srednjega ušesa in mastoiditis. Najpogostejši povzročitelji SEA so *S. aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* in druge po Gramu negativne enterobakterije, koagulazno negativni stafilokoki, *Bacteroides* spp. in ostali anaerobi ter *M. tuberculosis*. Pri imunsko oslabeledih moramo pomisliti tudi na redkejše povzročitelje, kot so *Nocardia* spp., *Actinomyces* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Sporothrix* spp. in druge. Pri ZEA so najpogostejši povzročitelji stafilokoki, streptokoki, ki jih najdemo v ustih in zgornjih dihalih, po Gramu negativni bacili, *Cutibacterium acnes* in drugi anaerobi (20).

Dolga leta je bilo pri SEA v veljavi načelo, da je vedno potrebno kombinirano kirurško in protimikrobno zdravljenje. Za kirurški poseg se niso odločili samo, če je šlo za bolnike s številnimi pridruženimi boleznimi ali če je od nastanka nevroloških simptomov minilo že več kot 48 do 72 ur in je bilo ocenjeno, da je nevrološka okvara nepopravljiva. V zadnjih desetih letih pa so se pojavile posamezne serije bolnikov, ki so bili zdravljeni samo s protimikrobnimi zdravili. Številni avtorji so do takšnega pristopa skeptični in svetujejo previdnost (20, 21). Predvsem moramo biti pozorni na to, da bolnik nima nevroloških izpadov, da imamo osamljenega povzročitelja iz hemokultur, na voljo moramo imeti 24-urni dostop do diagnostike in kirurškega zdravljenja, če pride do napredovanja nevrološke simptomatike (20). Rezultati retrospektivne raziskave, ki so jo opravili Patel in sod., so pokazali, da ima takojšnja kirurška dekompresija prednosti pred konservativnim zdravljenjem. Ugotovili so, da je pri kar 41 % bolnikov, ki so bili zdravljeni konservativno, prišlo do poslabšanja in je bilo potrebno kirurško zdravljenje. Izid pa je bil pri tej skupini slabši, če sta bili že na začetku zdravljenja opravljena kirurška dekompresija in izpiranje. Dejavniki tveganja za neuspeh konservativnega zdravljenja so bili: sladkorna bolezen, C-reaktivni protein več kot 115 mg/L, koncentracija levkocitov več kot $12,5 \times 10^9/L$ in bakteriemija (22).

Primarno zdravljenje ZEA je kombinacija kraniotomije in protimikrobnega zdravljenja. Z izkustvenim protimikrobnim zdravljenjem SEA in ZEA lahko počakamo, če seveda nima bolnik znakov sepse ali septičnega šoka, do opravljenih diagnostičnih preiskav in kirurškega posega, kjer odvzamejo tudi material za mikrobiološke preiskave. Izkustveno se odločimo za protistafilokokni penicilin in glede na možen izvor okužbe dodamo še antibiotik, ki je učinkovit proti po Gramu negativnim povzročiteljem. Pri SEA in ZEA, ki je posledica predhodnega kirurškega posega, izkustveno začnemo zdravljenje s kombinacijo cefepima in vankomicina ter po presoji dodamo še metronidazol (20).

TOKSOPLAZMOZA OŽ

Povzročitelj cerebralne toksoplazmoze je parazit *Toxoplasma gondii*. Bolezen se pojavlja pri osebah z imunskimi motnjami, najpogosteje pri osebah s HIV/aidsom, lahko pa tudi pri bolnikih z rakavimi boleznimi, pri prejemnikih organov in tkiv itd. (23). Toksoplazmoza OŽ je posledica reaktivacije latentne predhodne okužbe. Pri osebah s HIV in hudo imunsko pomanjkljivostjo (celice CD4 < $100/mm^3$), ki imajo prisotna specifična protitelesa IgG proti *T. gondii* in ne prejema kemoprofilakse (trimetoprim/sulfametoksazol, TMP/SMX), obstaja kar 30 % verjetnost, da pride do reaktivacije okužbe, in daleč naj-

pogostejše mesto reaktivacije je OŽ. Okužba se kaže z glavobolom in slabim počutjem, temu sledijo zmedenost, upočasnjenost, žariščni nevrološki izpadi in težave z govorom. Na CT ali MR slikanju so vidne spremembe, ki se ob kontrastnem sredstvu obarvajo kot prstani, prisoten je okolni edem, odrivajo okolne strukture in so v začetku lahko podobne možganskim abscesom ali limfomu. Večinoma je sprememb več, najpogosteje so v beli substanci in v bazalnih ganglijih. Diagnozo potrdimo z dokazom parazita v možganski tekočini s pomočjo verižne reakcije s polimerazo (PCR). Če diagnoza ni povsem jasna (negativni PCR), se odločimo za izkustveno zdravljenje in, če po 14-dnevnem zdravljenju ni izboljšanja, napravimo biopsijo možganov s histološkim pregledom tkiva in mikrobiološkimi preiskavami.

Bolnike zdravimo s kombinacijo pirimetamina in sulfadiazina, vedno dodamo folinično kislino. V primeru neželenih učinkov imamo na voljo manj učinkovita zdravila, kot sta npr. TMP/SMX in klindamicin. Hkrati s protimikrobnim zdravljenjem poskušamo izboljšati bolnikov imunski status s protiretrovirusnimi zdravili oziroma z zmanjšanjem imunosupresije pri drugih imunskih pomanjkljivostih. Kirurško zdravljenje ni indicirano. Pri difuznem možganskem edemu in nevarnosti za herniacijo v terapijo dodamo tudi deksametazon ali prednizon oziroma metilprednizolon (24).

NEVROCISTICERKOZA

Taenia solium je povzročiteljica nevrocisticerkoze. Okužimo se z zaužitjem jajčec, iz katerih se po zaužitju sprostijo larve, ki migrirajo v različna tkiva, najpogosteje v skeletne mišice, lahko pa tudi v OŽ. V večini primerov so okužbe brezsimptomne tudi pri prizadetosti OŽ. Pri simptomatskih bolnikih pa so najpogostejša manifestacija epileptični napadi. Nevrocisticerkoza je najpomembnejši vzrok epilepsije v odrasli dobi na svetu. Diagnozo postavimo s pomočjo MR slikanja. Na slikah vidimo eno ali več sprememb, v katerih vidimo tudi parazite na različnih stopnjah razvoja. Ob samih spremembah so lahko prisotni tudi možganski edem, znaki zvišanega znotrajlobanjskega tlaka ali hidrocefalus. Serološke in molekularne preiskave so nam sicer lahko v pomoč, vendar niso potrebne za potrditev diagnoze, če so spremembe na MR slikah značilne za nevrocisticerkozo. Primarno zdravljenje je protiparazitno z albendazolom, če so prisotni znaki vaskulitisa, arahnoiditisa ali encefalitisa pred začetkom zdravljenja z albendazolom, bolnikom predpišemo glukokortikoide za zmanjšanje imunskega odziva na razpad cist in uničenje parazita. Kirurško zdravljenje je potrebno, če je prisoten hidrocefalus zaradi cist znotraj ventriklov, če so prisotne ciste v subarahnoidnem prostoru ali če je prisotna obstrukcija zaradi arahnoiditisa. Kirurško zdravljenje je potrebno tudi takrat, ko so ciste lokalizirane v očesu ali v hrbtenjači. Bolnikom praviloma predpišemo tudi antiepileptike za preprečevanje epileptičnih napadov (25).

EHINOKOKOZA OŽ

Cistično ehinokokoza povzroča parazit *Echinococcus granulosus*, alveolarno pa *Echinococcus multilocularis*. Okužbe z ehinokoki so pogostejše tam, kjer sobivajo ovce in psi, ki so primarni in sekundarni gostitelji za parazita. Prizadetost OŽ ni pogosta in se pojavlja pri 5 % okužb z *E. granulosus* in pri 1 % okužb z *E. multilocularis*. Okužbe so lahko dolgo časa brezsimptomne in so lahko naključna najdba pri slikovni diagnostiki OŽ zaradi

drugih vzrokov. Znotrajmožganske ciste predstavljajo približno 2 % vseh znotrajlobanjskih tvorbo. Večina simptomov in znakov je posledica zvišanega znotrajlobanjskega tlaka. Diagnozo postavimo s pomočjo kliničnih, laboratorijskih in radioloških podatkov. Zdravljenje je primarno kirurško. Pri operaciji moramo odstraniti celotno cisto, ob tem je pomembno, da med odstranitvijo ne pride do razpoka. Ob razpoku lahko pride do anafilaktične reakcije in razsoja parazitov po možganovini. Če pride do razpoka, je potrebno obilno izpiranje operacijskega polja s hipertonično raztopino. Bolnikom dodatno predpišemo še albendazol, ki ga začnejo jemati že pred operacijo, saj po nekaterih podatkih to zmanjša verjetnost zapletov, če pride do razpoka ciste (26).

SHISTOSOMOZA OŽ

Shistosomozo povzročajo metljaji iz rodu *Schistosoma* spp. Večinoma so prizadeta prebavila in sečni mehur, prizadetost OŽ je razmeroma redka. Spremembe so lahko tako v možganovini kot v hrbtenjači, najpogosteje sta prizadeta prsni in ledveni del. Klinični simptomi in znaki so lahko posledica žariščnih lezij ali pa gre za znake meningitisa oziroma encefalitisa. Pri prizadetosti hrbtenjače se lahko pojavijo akutni transversni mielitisi, žariščni nevrološki izpadi, radikulopatije ali vaskulitis zaradi prizadetosti spinalnih arterij. Diagnozo postavimo s pomočjo anamnestičnih podatkov o stikih s stoječo vodo v endemskih območjih, v krvi je lahko prisotna eozinofilija, pomembne pa so tudi slikovne radiološke metode. Bolnike zdravimo s prazikvantelom v enkratnem odmerku. Kirurško zdravljenje je potrebno pri bolnikih, ki imajo znake akutnega pritiska na hrbtenjačo ali živčne korenine (26).

TUBERKULOZA OŽ

Tuberkuloza OŽ se pojavlja pri 1 do 2 % bolnikov z aktivno tuberkulozo. Kaže se v treh oblikah: kot meningitis, kot znotrajlobanjski tuberkulom in kot spinalni arahnoiditis. V razvitem svetu je najpogostejši tuberkulozni meningitis. Tuberkulomi so sestavljeni iz kazeozne nekroze s fibrozno kapsulo. Klinično se tuberkulomi kažejo kot žariščne tvorbe v OŽ. V razvitih državah so zelo redki. Diagnozo postavimo na podlagi epidemioloških podatkov, klinične slike in izvida CT slikanja s kontrastom. Kirurški posegi praviloma niso potrebni, razen za diagnostiko, ko lahko opravimo igelno biopsijo. Za kirurški poseg se odločimo le, če gre za spremembe, ki povzročajo hidrocefalus ali pritisk na možgansko deblo, sicer pa je zdravljenje konservativno, s kombinacijo tuberkulostatikov. Tem dodamo še glukokortikoide, kadar je prisoten izrazit možganski edem, ki povzroča motnje zavesti ali žariščne nevrološke simptome in znake (27).

ZAKLJUČEK

Žariščne nevrološke okužbe so razmeroma redke, vendar pa imajo neprepoznane veliko smrtnost, predvsem pa pogosto puščajo trajne nevrološke posledice. Večinoma je potrebna kombinacija medikamentnega in kirurškega zdravljenja. Izjeme pri tem so možganski abscesi v fazi cerebritisa oziroma abscesi, manjši od 2,5 cm, subduralni empiem, manjši od 1,5 cm, ter toksoplazmoza, nevrocisticerkoza, shistosomoza in tuberkulom OŽ, kjer je mogoče v večini primerov ozdravitev doseči samo z medikamentnim zdravljenjem.

Literatura

1. Lopes MBS. Pathology of bacterial CNS infections. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/1806579-overview#a1> (dostop: 4. 4. 2021).
2. Rapalino O, Mullins ME. Intracranial Infectious and Inflammatory Diseases Presenting as Neurosurgical Pathologies. *Neurosurgery*. 2017; 81: 10–28.
3. Bokhari MR, Mesfin FB. Brain abscess. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441841/> (dostop: 5. 4. 2021).
4. Prasad KN, Mishra AM, Gupta D, Husain N, Husain M, Gupta RK. Analysis of microbial etiology and mortality in patients with brain abscess. *J Infect*. 2006; 53: 221–7.
5. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26: 1–11.
6. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014; 82: 806–13.
7. Song L, Guo F, Zhang W, Sun H, Long J, Wang S, Bao J. Clinical features and outcome analysis of 90 cases with brain abscess in central China. *Neurol Sci*. 2008; 29: 425–30.
8. April MD, Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Computed Tomography of the Head Prior to Lumbar Puncture in Adults with Suspected Bacterial Meningitis - Due Diligence or Antiquated Practice? *J Emerg Med*. 2017; 53: 313–21.
9. Frazier JL, Ahn ES, Jallo GI. Management of brain abscesses in children. *Neurosurg Focus*. 2008; 24: E8.
10. Kochery XG, Hegde T, Sastry KV, Mohanty A. Efficacy of stereotactic aspiration in deep-seated and eloquent-region intracranial pyogenic abscesses. *Neurosurg Focus*. 2008; 24: E13.
11. Brook I. Microbiology and treatment of brain abscess. *J Clin Neurosci*. 2017; 38: 8–12.
12. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30: 129–34.
13. Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23: 609–23.
14. Asquier-Khati A, Deschanvres C, Boutoille D, Lefebvre M, Le Turnier P, Gaborit B, Lakkhal K, et al N; Nantes Brain Abscesses study group. Switch from parenteral to oral antibiotics for brain abscesses: a retrospective cohort study of 109 patients. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75: 3062–6.
15. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology*. 2015; 85: 1332–41.
16. Dawodu ST. Subdural Empyema Workup. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/1168415-workup#c7> (dostop: 6. 4. 2021).
17. Brouwer MC, van de Beek D. Management of bacterial central nervous system infections. *Handb Clin Neurol*. 2017; 140: 349–64.
18. Stephanov S, Sidani AH. Intracranial subdural empyema and its management. A review of the literature with comment. *Swiss Surg*. 2002; 8: 159–63.
19. Fernández-de Thomas RJ, De Jesus O. Subdural Empyema. V: StatPearls. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557829/> (dostop: 7. 4. 2021).
20. Wallace MR. Epidural abscess. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/232570-overview#a5> (dostop: 7. 4. 2021).
21. Babic M, Simpfendorfer CS, Barbari EF. Update on spinal epidural abscess. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32: 265–71.
22. Patel AR, Alton TB, Bransford RJ, Lee MJ, Bellabarba CB, Chapman JR. Spinal epidural abscesses: risk factors, medical versus surgical management, a retrospective review of 128 cases. *Spine J*. 2014; 14 (2): 326–30.
23. Wang ZD, Liu HH, Ma ZX, Ma HY, Li ZY, Yang ZB, Zhu XQ, Xu B, Wei F, Liu Q. *Toxoplasma gondii* Infection in Immuno-compromised Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol*. 2017; 8: 389.
24. Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019; 18: 2325958219867315.
25. White AC Jr, Garcia HH. Updates on the management of neurocysticercosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31 (5): 377–82.
26. Shahlaie K, Hawk MW, Hu BR, Theis JH, Kim KD. Parasitic central nervous system infections: echinococcus and schistosoma. *Rev Neurol Dis*. 2005; 2: 176–85.
27. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017; 5 (2).

OKUŽBE LIKVORSKIH OBVODOV

CEREBROSPINAL SHUNT INFECTIONS

Matjaž Jereb

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

Ključne besede: likvorski obvod, okužbe, čas protimikrobnega zdravljenja

Key words: cerebrosplinal shunt, infections, time of antimicrobial treatment

IZVLEČEK

Likovorski obvodi so ključni za obvladovanje povečanega znotrajlobanjskega tlaka. Okužbe so pogost zaplet. Ustrezni diagnostični postopki, zdravljenje in preprečevanje okužb so pomembni za pravilno oskrbo bolnikov z okužbami obvodov. Zdravljenje temelji na kliničnih podatkih, biokemičnih laboratorijskih in mikrobioloških izvidih. Izkustveno antibiotično zdravljenje je vedno širokospektralno. Po osamitvi povzročitelja sestopimo na usmerjeno zdravljenje. Okužen obvod je praviloma treba odstraniti.

Abstract

Cerebrospinal shunts are primarily used to manage hydrocephalus. Infections are a common complication. The appropriate diagnostic procedures, treatment, and prevention of infections are important elements to optimize care for patients with cerebrospinal shunt infections. In the setting of shunt infection, objective information from the patient's physical examination and available culture data should be used to guide treatment. Empiric antibiotic selection should cover a broad range of pathogens, followed by de-escalation of antibiotics once the microorganism is identified. The infected cerebrospinal shunt should be removed.

UVOD

Okužbe likvorskih obvodov (LO) so eden od glavnih in hudih zapletov, ki so lahko vzrok dolgotrajnih kognitivnih sprememb, dodatnih nevroloških okvar in celo smrti bolnika. Okužba drenažnega sistema ob protimikrobnem zdravljenju praviloma zahteva menjavo tega sistema z vsemi potencialnimi zapleti, ki spremljajo operacijski poseg. Večjo pojavnost okužb povezujemo z vrsto obvoda, neizkušenostjo operaterja, trajanjem posega, uporabo neuroendoskopa, starostjo bolnika (npr. nedonošenčki), morebitnimi predhodnimi okužbami sistema, majhnim številom medicinskega osebja, ki sodeluje pri operaciji, načinom priprave kože (britje) in velikostjo operacijskega polja. Vstavitve LO je začasen ali stalen ukrep, namenjen obvladovanju povečanega znotrajlobanjskega tlaka in/ali dajanju

nekaterih zdravil. Med stalnimi notranjimi obvodi se najpogosteje odločimo za ventrikulo-peritonealni obvod, redkeje pa za ventrikuloatrijski ali ventrikulopleuralni LO.

EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA

Pogostost okužb drenažnih LO je od 10 do 22 %; 3 do 14 % jih je neposredno povezanih z operacijskim posegom.¹⁻³ Poleg že omenjenih dejavnikov tveganja večjo pojavnost okužb povezujemo še s številom revizij. Pri bolnikih po reviziji okuženega drenažnega sistema je teh zapletov od 12 do 20 %. V polovici vseh primerov gre za istega povzročitelja, kar kaže na to, da prvotna okužba ni bila ustrezno zdravljena.

Najpogostejši povzročitelji okužb obvodov so stafilokoki, ki so del kožne mikrobiote. *Staphylococcus epidermidis* dokažemo v 60 do 70 % in *Staphylococcus aureus* v 12 do 25 %. Okužbe LO lahko povzročajo tudi druge malo patogene bakterije, ki so del običajne kožne mikrobiote, kot je *Cutibacterium acnes*. Med po Gramu negativnimi povzročitelji prevladujejo *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. in *Pseudomonas aeruginosa*. Glivne okužbe so redke, vendar v zadnjih letih prav tako naraščajo. Pomembni dejavniki tveganja za glivno etiologijo so moten imunski odziv, predhodno širokospektralno antibiotično zdravljenje, zdravljenje z glukokortikoidi, hiperkalorična parenteralna prehrana in uporaba dolgotrajnih znotrajžilnih katetrov. Bakterije, ki najpogosteje povzročajo gnojni meningitis (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* in *Haemophilus influenzae*), dokažemo v manj kot 5 %. Možne so tudi mešane okužbe, pogostejše pri bolnikih z LO, ki se končuje v trebušni votlini.³⁻⁵ Večina bakterij na kulturi poraste v 48 do 72 urah, pri nekaterih počasi rastočih mikroorganizmih (*C. acnes*) pa je treba čas kultiviranja podaljšati do 10 dni, v nasprotnem primeru ob prekratki inkubaciji kultura ostane lažno negativna.

Pri zunanjem LO na večje število okužb vplivajo predhodna znotrajmožganska krvavitev, poškodba lobanje z iztokom likvorja, pogoste manipulacije z drenažnim sistemom in trajanje drenaže.⁶ Ramanan in sod. v metaanalizi, v katero je bilo vključenih 35 raziskav, poročajo o 11,4 okužbe na 1000 katetrskih dni, kar pomeni eno okužbo zunanjega obvoda na 88 katetrskih dni.⁷

PATOFIZIOLOŠKE OSNOVE IN PATOGENEZA

Najpogostejša pot okužbe drenažnega sistema je neposredna kolonizacija obvoda med kirurškim posegom. Do okužbe LO lahko pride tudi retrogradno, z okužbo distalnega dela sistema. Vzrok je lahko zaplet v trebušni votlini, kot je perforacija črevesja. Retrogradna pot nastanka okužbe je sicer najpogostejša pri bolnikih z zunanjim ventrikularnim obvodom. Okužba obvoda je lahko posledica neposrednega vdora mikroorganizmov v sistem preko operacijske rane, ki se slabo celi ali dodatno poškoduje zaradi lokalne manipulacije, zapleta vnetja v okolnem tkivu ali odraz neposrednega vnosa bakterij ob punkciji valvule. Pri bolnikih z ventrikuloatrijskim obvodom lahko do okužbe pride tudi hematogeno.⁸

Pomembno vlogo v patogenezi okužb LO imajo biofilmi, ki nastanejo na površini vgrajenih umetnih materialov in znotraj katerih so bakterije manj dovzetne oziroma so tolerantne za delovanje protimikrobnih zdravil in odporne proti imunski obrambi gostitelja. Rezultati raziskav kažejo, da je za nastanek okužbe ob prisotnem umetnem materialu potrebna pomembno manjša koncentracija bakterij, ki so najpogostejši povzročitelji

tovrstnih okužb. To povezujejo z nastankom biofilma. Podatki iz raziskav na celičnih modelih dokazujejo, da na razvoj biofilma lahko vplivajo nekateri dejavniki iz okolja, kot so visoka temperatura, visoka osmolarnost in prisotnost etanola ali antibiotikov, čeprav pomen teh dejavnikov *in vivo* ni znan. Bakterije, kot so koagulazno negativni stafilokoki, imajo sposobnost vezave na beljakovine, ki pokrijejo umeten material (fibrinogen, fironektin) in se s svojimi avtolizini prilepijo na površino vsadka. Po vezavi bakterije izločajo matriks iz polimerov, ki jim olajša medcelične povezave. Bakterije v biofilmu spremenijo svoje fiziološke lastnosti, zmanjša ali spremeni se sinteza beljakovin, spremenijo se sestavine celične stene in bakterijske DNK. Mikroorganizmi, ki najpogosteje povzročajo okužbe, povezane z umetnimi materiali, izločajo različne molekule, ki so verjetno pomembne v patogenezi okužb. Poznamo polisaharidne medcelične adhezijske (*angl. polysaccharide intercellular adhesion*) molekule, fibronektin vezavni protein (*angl. fibronectin-binding protein*), protein, pomemben za akumulacijo (*angl. accumulation associated protein*), v fenolu topni modulini (*angl. phenol soluble modulins*) ipd. Ni jasno, v kolikšni meri omenjene beljakovine sodelujejo pri okužbah LO.¹

Na površini biofilma so metabolno aktivne bakterije, znotraj pa bakterije mirujejo. Znotraj biofilma se bakterije s pomočjo kemičnih signalov medsebojno sporazumevajo, se na ta način prilagajajo na okolje in postanejo odpornejše proti delovanju antibiotikov in tudi proti imunskim odzivom. Spremeni se lahko občutljivost bakterij za antibiotike. Občutljivost planktonskih bakterij za antibiotike ni nujno enaka kot občutljivost bakterij, ki rastejo v biofilmu.⁹

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika okužbe LO je lahko neznačilna in odvisna predvsem od vrste obvoda, virulence povzročitelja in patogeneze okužbe.¹⁰ Najpogosteje so prisotni glavobol, slabost z bruhanjem in motnja zavesti. Vročina ni nujno vedno prisotna. Simptomi in znaki so lahko odraz meningitisa in ventrikulitisa. V 3 % do 8 % se okužba kaže z motnjo v odtoku likvorja.¹¹ Na mestu, kjer se končuje obvod, se lahko pojavi lokalna bolečina. Vnetje znotrajžilnega dela LO vodi v bakteriemijo in lahko tudi v sekundarni zaplet, kot je bakterijski endokarditis. Okužba obvoda, ki se končuje v plevralnem prostoru ali prosti trebušni votlini, pa ima za posledico sliko plevritisa ali peritonitisa z akutnim abdomnom.

Okužba rane oziroma mehkih tkiv ob vstavljeni drenaži je pogostejša v primeru zunanega LO. Klinična slika okužbe zunanjega LO se pogosto prepleta s primarno nevrološko boleznijo, zaradi katere je bil obvod sploh vstavljen. Vročina kakor tudi povečani laboratorijski kazalniki vnetja so prav tako lahko odraz okužbe na nekem drugem mestu.³

DIAGNOZA

Okužbo LO potrdimo z osamitvijo mikroorganizma iz odstranjenega dela obvoda oziroma iz likvorja, odvzetega iz obvoda (punkcija podkožne zaklopke ali prekatnega katetra zunanjega obvoda). Likvor, dobljen z lumbalno punkcijo, praviloma ni diagnostičen, saj lumbalni likvorski prostor in možganski prekat zaradi temeljne bolezni navadno nista neposredno povezana. Biokemični pregled likvorja navadno pokaže povečano koncentracijo levkocitov, čeprav je v redkih primerih koncentracija, kljub okužbi, lahko normalna. Pomemben podatek je tudi koncentracija nevtrofilcev v odvzetem likvorju. Lan s sod. navaja, da ima koncentra-

cija levkocitov več kot $100 \times 10^9/L$ 96 % specifično in 55 % pozitivno napovedno vrednost za diagnozo okužbe LO. Če je delež nevtrofilcev manjši kot 10 %, to z 99 % verjetnostjo izključuje okužbo.¹² Zaradi morebitnega nedavnega kirurškega posega in krvavega likvorja pa je ocena vnetja pogosto nezanesljiva, ker je sama operacija lahko vzrok vnetne reakcije in slike kemičnega meningitisa. Če ostajata razmaz likvorja, obarvanega po Gramu, in kultura likvorja negativna, pomislimo na okužbo v primeru porasta koncentracije beljakovin in zmanjšanja koncentracije likvorske glukoze ob nevtrofilni pleocitozi. Pri zunanji likvorski drenaži, ki je vstavljena zaradi poškodbe ali krvavitve v osrednje živčevje, so biokemični kazalniki v likvorju praviloma spremenjeni. Ob povečani koncentraciji eritrocitov lahko dobimo nesorazmerno veliko koncentracijo levkocitov, povečano koncentracijo beljakovin in v posameznih primerih tudi pomembno zmanjšano koncentracijo glukoze v likvorju, a vseeno ne gre za okužbo.¹³ V prvem tednu po krvavitvi koncentracija levkocitov v likvorju lahko raste, koncentracija eritrocitov pa se znižuje.¹⁴ Pri oceni morebitne okužbe zunanjega LO moramo poleg biokemičnih kriterijev upoštevati tudi klinično sliko in izvide mikrobioloških preiskav.

Mnenja glede rutinskega nadzornega laboratorijskega (biokemija, sediment) in mikrobiološkega (kultura) pregleda so različna. Nekateri avtorji ocenjujejo, da z nadzornimi kužninami likvorja ne moremo predvideti okužbe oziroma povečamo le verjetnost sekundarne okužbe. V raziskavi Schada in sod. je bila občutljivost nadzorne kužnine likvorja za diagnozo okužbe zunanjega ventrikularnega obvoda le 18 %, medtem ko je bila specifičnost 99 %.¹⁵

Nekateri avtorji vseeno priporočajo odvzem nadzornih kužnin likvorja pri bolnikih z velikim tveganjem okužbe zunanjega obvoda. V to skupino spadajo bolniki po subarahnoidni ali znotrajmožganski krvavitvi in bolniki po poškodbi lobanje z iztokom likvorja.¹⁶ Kultura likvorja je lahko zaradi možne kontaminacije tudi lažno pozitivna. Zato je treba vsako osamitev bakterije iz likvorja ocenjevati v luči klinične slike in laboratorijskih kazalnikov vnetja. Temeljne preiskave krvi, kot so koncentracija levkocitov v periferni krvi in C-reaktivni protein, imajo majhno specifično vrednost. Uporabnejši laboratorijski kazalnik vnetja je prokalcitonin. Berger s sod. je pri bolnikih z ventrikulitisom ob zunanji ventrikularni drenaži našel značilno večje koncentracije prokalcitonina v primerjavi s kontrolno skupino.¹⁷ Pomembno je tudi, v koliko vzorcih dokažemo bakterije. Če v več vzorcih zapored osamimo mikroorganizme iste vrste, zanesljivo ne gre za kontaminacijo in bolnik potrebuje sistemsko protimikrobno zdravljenje.

Pri bolnikih s sumom na okužbo LO praviloma odvezamemo hemokulture. Delež pozitivnih hemokultur je odvisen od vrste obvoda. Pri ventrikuloatrijskem obvodu je hemokultura pozitivna v več kot 90 %, pri ostalih pa v manj kot 20 %.³

Če je okužen samo oddaljen del drenažnega obvoda, je diagnoza težka. Eden od prvih znakov okužbe je lahko zaprtje končnega dela drenažnega sistema in nabiranje proste tekočine v trebuhu ali v plevralni votlini, ki jo lahko dokažemo z radiološkimi preiskavami (ultrazvok, računalniška tomografija).

ZDRAVLJENJE

Učinkovito zdravljenje okužb LO poleg ustreznega antibiotika praviloma zahteva odstranitev okuženega obvoda, prehodno namestitev zunanjega LO in po sterilizaciji likvorja ponovno vstavitve notranjega obvoda. Izbira protimikrobnega zdravila je narav-

nana na najpogostejše povzročitelje in prilagojena lokalnim epidemiološkim podatkom. Izbiramo med baktericidnimi učinkovinami, ki dobro prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado. Do opredelitve povzročitelja je zdravljenje izkustveno. Najprimernejše zdravilo je vankomicin v kombinaciji s cefepimom, ceftazidimom ali meropenemom. V redkih primerih, ko nam s sistemskim antibiotičnim zdravljenjem ne uspe obvladati okužbe in operacijska odstranitev drenaže ni mogoča, lahko protimikrobno zdravilo damo tudi neposredno v možganski prekat (skozi drenažni zbiralnik). Na ta način lahko dajemo vankomicin, teikoplanin, gentamicin, tobramicin, amikacin, kolistin in amfotericin B (Tabela 1). Penicilini in cefalosporini za intratekalno dajanje niso primerni, ker so toksični za možgansko tkivo in povzročajo epileptične napade oziroma epileptični status.

Uspehi konservativnega zdravljenja brez odstranitve okužene drenaže so slabi. Tudi v primerih sočasne menjave okuženega obvoda za novega pogosto prihaja do zapletov in ponovnih okužb. Najučinkovitejši način je, da ob antibiotičnem zdravljenju odstranimo vse dele okuženega notranjega LO, začasno namestimo zunanji obvod in po določenem intervalu ponovno vstavimo stalni notranji obvod.¹⁸ James s sod. poroča, da je bilo antibiotično zdravljenje, ob odstranitvi okuženega LO in prehodni namestitvi zunanjega obvoda, učinkovito v 95 %. Če je bil nov LO vstavljen takoj po odstranitvi okuženega, je bilo zdravljenje učinkovito v 65 %, v primeru samo protimikrobnega zdravljenja, brez odstranitve okuženega obvoda, pa v 35 %.¹⁹ Najbrž pa je izid zdravljenja odvisen tudi od povzročitelja. Brown s sod. dokazuje, da je konservativno zdravljenje lahko učinkovito pri okužbah, ki jih povzročajo koagulazno negativni stafilokoki (KNS). Konservativno zdravljenje je bilo učinkovito pri 92 % bolnikov z okužbo LO. Vendar so bolniki med sistemskim protimikrobnim zdravljenjem antibiotik sočasno dobivali tudi intraventrikularno.²⁰ Čas protimikrobnega zdravljenja in ponovna vstavitev notranjega LO sta odvisna od povzročitelja okužbe ter izvidov mikrobioloških in biokemičnih preiskav likvorja. V primeru okužbe s KNS notranji LO vstavimo 7 dni po prvi negativni kulturi likvorja, pri okužbi *S. aureus* 10 dni in pri okužbi s po Gramu negativnimi bakterijami 14 do 21 dni po prvi negativni kulturi likvorja. Nekateri predlagajo, naj po ukinitvi antibiotika bolnika še nekaj dni klinično opazujemo, preden vstavimo nov LO.^{3, 21}

SKLEP

Z LO rešujemo problem povečanega znotrajlobanjskega tlaka. Okužbe so eden pogostejših zapletov. Okužen obvod je treba odstraniti, vstaviti začasen zunanji obvod in po sterilizaciji likvorja vstaviti nov obvod. Okužbo zdravimo s sistemskimi protimikrobnimi učinkovinami in le izjemoma dodamo zdravila lokalno v možganske ventrikle. Klinična slika je pogosto neznačilna, laboratorijski kazalniki vnetja so lahko nizki in preiskave likvorja brez prepričljivih vnetnih sprememb. Pomembno je, da pri vsakem bolniku z vstavljenim LO, tudi ob neznačilnemu poteku, pomislimo na možnost okužbe, opravimo ustrezne preiskave in učinkovito ukrepamo.

Literatura

1. Gutierrez-Murgasa Y, Snowden JN. Ventricular shunt infections: Immunopathogenesis and clinical management. *J Neuroimmunol.* 2014; 276: 1–8.
2. Simon TD, Hall M, Riva-Cambrin J, Albert JE, Jeffries HE, Lafleur B. Infection rates following initial cerebrospinal fluid shunt placement across pediatric hospitals in the United States. *J Neurosurg Pediatr.* 2009; 4: 156–65.
3. Tunkel AR, Drake JM. Cerebrospinal Fluid Shunt Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practise of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010; pp. 1231–7.

4. Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg.* 2005; 103: 468–72.
5. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2006; 22: 692–7.
6. Hagel S, Bruns T, Pletz MW, Engel C, Kalff R, Ewald C. External ventricular drain infections: risk factors and outcome. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014; Epub 2014 Nov 17.
7. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 3.
8. Vinchon M, Lemaitre MP, Vallée L, Dhellemmes P. Late shunt infection: incidence, pathogenesis, and therapeutic implications. *Neuropediatrics.* 2002; 33: 169–73.
9. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donell G, et al. for the ESCMID Study Group for Biofilms (ESGB) and Consulting External Expert Werner Zimmerli. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: S1–S25.
10. Sharmini Muttaiyah, Stephen Ritchie, Arlo Upton, Sally Roberts. Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis. *Journal of Medical Microbiology.* 2008; 57: 207–9.
11. Simon TD, Schafffizin JK, Stevenson CB, Willebrand K, Parsek M, Hoffman LR. Cerebrospinal Fluid Shunt Infection: Emerging Paradigms in Pathogenesis that Affect Prevention and Treatment. *J Pediatr.* 2019; 206: 13–9.
12. Lan CC, Wong TT, Chen SJ, Liang ML, Tang RB. Early diagnosis of ventriculoperitoneal shunt infections and malfunctions in children with hydrocephalus. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003; 36: 47–50.
13. Vincent FM. Hypoglycorrhachia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1981; 8: 7–14.
14. Koopan I, Zuihoff PA, Rinkel JE, Vergouwen DI. The course of cerebrospinal fluid parameters \leq 20 days after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Sci.* 2020; 415: 116899.
15. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FW, Geskus RB, Visser LG, van Dijk JM, et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *Neurosurg.* 2006; 104: 101–8.
16. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli ME, Connolly ES. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurg.* 2002; 51: 170–81.
17. Berger C, Schwarz S, Schaebitz WR, Aschoff A, Schwab S: Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. *Crit Care Med.* 2002; 30: 1778–81.
18. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 73–82.
19. James HE, Walsh JW, Wilson HD, Connor JD. The management of cerebrospinal fluid shunt infections: a clinical experience. *Acta Neurochir.* 1981; 59: 157–66.
20. Brown EM, Edwards RJ, Pople IK. Conservative management of patients with cerebrospinal fluid shunt infections. *Neurosurgery.* 2006; 58: 657–65.
21. Kestle JRW, Garton HJL, Whitehead WE, Drake JM, Kulkarni AV, Cochrane DD, et al. Management of shunt infections: a multicenter pilot study. *J Neurosurg.* (2 Suppl) 2006; 105: 177–81.
22. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1267–84.

Tabela 1: Odmerki protimikrobnih zdravil za intraventrikularno odmerjanje.²²

ANTIBIOTIK	ODMEREK NA 24 h [mg]
Vankomicin	5–20 ^a
Gentamicin	1–8 ^b
Tobramicin	5–20
Amikacin	5–50 ^c
Polimiksin B	5 ^d
Kolistin	10
Teikoplanin	5–40 ^e

^aV večini raziskav 10 ali 20 mg.

^bOdmerek za otroke 1–2 mg in za odrasle 4–8 mg.

^cObičajni odmerek 30 mg.

^dOdmerek za otroke 2 mg.

^eOdmerek na 48 do 72 h.

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH OKUŽB OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

ADJUVANT THERAPIES FOR THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM BACTERIAL INFECTIONS

Tomaž Vovko, dr. med

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Ključne besede: akutni bakterijski meningitis, tuberkulozni meningitis, adjuvantno zdravljenje, glukokortikoidi, deksametazon, osmotsko zdravljenje

Key words: acute bacterial meningitis, tuberculous meningitis, adjuvant therapy, glucocorticoid, dexamethasone, osmotic therapies

IZVLEČEK

Bakterijske okužbe osrednjega živčevja potekajo še vedno z veliko stopnjo smrtnosti in neredko pustijo dolgoročne posledice. Z adjuvantnim zdravljenjem skušamo zmanjšati poškodbe osrednjega živčevja, ki so posledica (prevelikega) vnetnega odziva. Zdravljenje z glukokortikoidi zmanjša posledice akutnega bakterijskega ali gnojnega meningitisa in zmanjša smrtnost bolnikov z gnojnim meningitisom, ki ga povzroča *Streptococcus pneumoniae*, zato svetujemo poleg antibiotičnega zdravljenja dodatek deksametazona. V primeru okužbe z *Neisseria meningitidis* glukokortikoidi ne vplivajo na izid gnojnega meningitisa, v primeru okužbe z *Listeria monocytogenes* pa lahko glukokortikoidi poslabšajo izid bolezni. Glukokortikoidi zmanjšajo smrtnost tuberkuloznega meningitisa.

V prispevku opisujemo tudi uporabo drugih adjuvantnih zdravljenj bakterijskih okužb osrednjega živčevja, ki pa jih, razen v primerih najhujšega poteka gnojnega meningitisa, zaradi pomanjkanja dokazov ne svetujemo.

ABSTRACT

*Bacterial infections of central nervous system still have a high mortality rate and often leave long-term neurological sequelae. Adjuvant treatments mostly target inflammatory damage of the central nervous system. Glucocorticoid therapies decrease neurological sequelae and decrease mortality of acute bacterial or septic meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, consequently addition of dexamethasone is recommended with the initiation of antibiotic therapy. Adjuvant glucocorticoid therapy does not alter the prognosis of *Neisseria meningitidis* septic meningitis and is probably detrimental in case of *Listeria monocytogenes* meningitis.*

In the article we describe other adjuvant therapies that with the exception of the most severe septic meningitis are at this time not recommended.

UVOD

Bakterijske okužbe osrednjega živčevja (OŽ) delimo na akutni bakterijski ali gnojni meningitis, kamor prištevamo tudi nevrolisteriozo, žariščne okužbe, kot so možganski absces(i), subduralni empiem in septični tromboflebitis, in serozne meningitise, ki jih povzročajo bakterije. Med zadnje prištevamo tuberkulozni meningitis, ki ga povzročajo *Mycobacterium tuberculosis* in atipične mikobakterije, in meningitis, ki ga povzročajo številni drugi patogeni: *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Treponema pallidum*, *Leptospira* spp., brucele, rikecije, *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Tropheryma whipplei*, mikoplazme, ureaplazme in klamidije (1). Ob bakterijskih povzročiteljih moramo pomisliti tudi na ostale povzročitelje, kot so virusi, glive in, redkeje, praživali ali drugi paraziti.

Akutni bakterijski ali gnojni meningitis je življenjsko nevarno stanje, ki kljub pravočasnemu in ustreznemu antibiotičnemu zdravljenju še vedno poteka z veliko stopnjo smrtnosti. Razen pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, sta najpogostejši povzročiteljici bakteriji *Streptococcus pneumoniae* in *Neisseria meningitidis*, ki v današnjem času predstavljata večino gnojnih meningitisev; okužbe s *Haemophilus influenzae* so zaradi cepljenja bistveno manj pogoste. Streptokoki skupine B in *Escherichia coli* povzročajo okužbe predvsem pri dojenčkih in otrocih, mlajših od dveh let, *Listeria monocytogenes* pa se večinoma pojavlja pri osebah, starejših od 50 let, pri novorojenčkih in pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo (1). Pri zadnjih ugotavljamo tudi meningitise, ki jih povzročajo aerobni po Gramu negativni bacili (vključno s *Pseudomonas aeruginosa*), ki jih prav tako dokazemo pri meningitisih pri bolnikih s poškodbami glave in po nevrokirurških posegih, poleg teh pa še *Staphylococcus aureus* in *Staphylococcus epidermidis* (1). V razvitem svetu je smrtnost gnojnega meningitisa med 10 in 30 %, v državah v razvoju pa tudi do 60 % (2). Pri 30 % preživelih ugotavljajo dolgotrajne nevrološke posledice, največkrat okvare sluha (1). Stopnja smrtnosti in nevrološke okvare so odvisne predvsem od stopnje motene zavesti ob sprejemu v bolnišnico. Med bolniki, ki so bili s točkovnikom glasgowske lestvice kome ocenjeni z manj kot 8, jih je polovica umrla ali pa imela hude nevrološke posledice (3).

Patofiziologija gnojnega meningitisa vključuje vdor mikrobov v OŽ: preko okvarjene krvno-možganske pregrade, neposredno preko parameningealnih vnetnih žarišč ali ob poškodbi (tako travmatski kot kirurški). Zaradi imunske osiromašenega območja, kjer ugotavljamo nizko koncentracijo vnetnic, zmanjšano koncentracijo komplementa in imunoglobulinov, je stopnja razmnoževanja patogenov visoka, kar direktno ali preko razpadnih produktov bakterijskih celic poškoduje celice OŽ (1, 2). Drugi pomembni (ali pomembnejši?) patogenetski mehanizem okvare pa je posledica vnetne kaskade in imunske aktivacije, ki sledi. K temu prispevajo povišane koncentracije vnetnih citokinov (dejavnik tumorske nekroze alfa, interlevkin (IL)-1 beta in IL-6). Ob aktivaciji celic naravne odpornosti (prispeli nevtrofilni granulociti in monociti) se povečajo koncentracije kisikovih reaktivnih spojin, aktivirajo se metaloproteinaze, nastajajo vnetni prostaglandini, ki neposredno okvarjajo celice OŽ, povzročajo pa tudi okvaro mikrocirkulacije. To zadnje se kaže z nastankom vaskulitisa, mikrotromboz in vazogenega edema (1, 2). V tesnem prostoru nevrokranija to vodi v povišanje znotrajlobanjskega pritiska in s tem v dodatne ishemične in vnetne okvare.

Ustrezna antibiotična terapija, ki mora biti baktericidna, deluje proti prvemu sklopu poškodb, vendar lahko dodatno povzroči neposredne in vnetne okvare zaradi razpada bakterijskih celic. V prispevku povzemam načine, na katere lahko vplivamo predvsem na vnetno okvaro pri gnojnem meningitisu in pri tuberkuloznem meningitisu.

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE GNOJNEGA MENINGITISA

Glukokortikoidi

Od petdesetih let prejšnjega stoletja naprej so opisovali primere uspešnejšega zdravljenja gnojnega meningitisa z dodatkom glukokortikoidov k protibakterijskemu zdravljenju, vendar pa rezultatov niso potrdili z vsemi raziskavami. Boljše izide gnojnega meningitisa so ugotavljali predvsem pri pnevmokoknih meningitisih in zmanjšano okvaro sluha še zlasti pri okužbah s *H. influenzae*. V veliki metaanalizi iz leta 2015, ki je vključevala 25 raziskav s skupaj 4121 bolniki (2511 otrok, 1517 odraslih. 93 mešana populacija), so preverjali učinkovitost glukokortikoidov pri akutnem bakterijskem meningitisu. Ugotavljali so trend k zmanjšani smrtnosti (relativno tveganje (RT) 0,90, 95 % interval zaupanja (IZ) 0,8 do 1,01, $p = 0,07$). V primerih okužbe s *S. pneumoniae* je bilo zmanjšanje smrtnosti statistično značilno (RT 0,84, 95 % IZ 0,72 do 0,98). Ugotavljali so tudi zmanjšanje pojavnosti okvare sluha (RT 0,79, 95 % IZ 0,69 do 0,89), še zlasti hude okvare sluha (RT 0,67, 95 % IZ 0,51 do 0,88) in okvare sluha pri otrocih z gnojnim meningitisom, povzročenim s *H. influenzae* (RT 0,34, 95 % IZ 0,2 do 0,59) (4). Z analizami posameznih podskupin tako pri otrocih kot odraslih (okvara sluha, huda okvara sluha, kratkoročne nevrološke posledice) pa so ugotavljali, da so statistično pomembne razlike navzoče le v raziskavah iz razvitih držav. Avtorji komentirajo, da so omenjene razlike bodisi posledica manj natančne diagnostike bodisi posledica kasnejše uvedbe zdravljenja v manj razvitih državah (4).

V posameznih raziskavah znotraj metaanalize so bile tudi velike razlike v smrtnosti, prav tako so vključevale relativno majhen delež odraslih bolnikov, zato je Rayanakorn s sod. opravil t. i. mrežno metaanalizo 9 randomiziranih kontroliranih raziskav (RKR), kjer so analizirali individualne podatke vseh udeležencev in hkrati preverjali učinkovitost dodatka glukokortikoidov in dvojnega antibiotičnega zdravljenja (4, 5). Statistično pomembne razlike so ugotavljali le pri zmanjševanju okvare sluha, kadar so dodali glukokortikoide k zdravljenju z enim antibiotikom (RT 0,64, 95 % IZ 0,45 do 0,91), in v tem primeru tudi trend k zmanjšanju smrtnosti (RT 0,65, 95 % IZ 0,42 do 1,02). Zdravljenje z dvema antibiotikoma ni prineslo izboljšanja preživetja, nevroloških okvar ali izgube sluha (5).

V primeru okužbe OŽ z bakterijo *L. monocytogenes* je podatkov o uspešnosti dodatka glukokortikoidov manj. V strokovni literaturi specifičnih RKR ne najdemo. Velika francoska prospektivna kohortna raziskava listerijskih okužb je pokazala, da je dodatek deksametazona povečal smrtnost bolnikov z nevrolisteriozo (razmerje obetov 4,58, 95 % IZ 1,5 do 13,98) (6).

V slovenskih priporočilih svetujemo dodatek deksametazona v odmerku 10 mg/6 h intravenozno, 15 do 20 min pred prvim odmerkom antibiotika, za skupaj 4 dni, dopušča se tudi možnost uvedbe deksametazona do 4 ure po začetku antibiotičnega zdravljenja (7). Glede na zgoraj omenjene dokaze deksametazona ni smiselno uvajati (ali z njim

nadaljevati) v primeru okužbe z *N. meningitidis* ali *L. monocytogenes*, svetujemo pa nadaljevanje terapije v primeru dokaza okužb z ali *S. pneumoniae* ali *H. influenzae*.

Zniževanje zvišanega znotrajlobanjskega tlaka

Glede na posledice hudega gnojnega meningitisa je smiselno zniževati povišan znotrajlobanjski tlak. V raziskavi primerov in retrospektivnih kontrol Glimakerja s sod. so ugotavljali statistično pomembno zmanjšanje smrtnosti (10 % proti 30 %, $p < 0,05$) in povečanje dobrega izida bolezni (53 % proti 32 %, $p < 0,05$) v skupini, kjer so zniževali povišan znotrajlobanjski tlak (> 20 mmHg) s kombinacijo iztekanja likvorja preko zunanje ventrikularne drenaže, v primerih neuspeha tega postopka pa dodatno z zunanjim hlajenjem, hipertonično fiziološko raztopino, hiperventilacijo, v hujših primerih tudi s pulzi metilprednizolona in barbituratno komo (8).

Metaanaliza Walla s sod., ki je zajela štiri randomizirane kontrolirane raziskave pri otrocih, ni pokazala razlike v smrtnosti pri uporabi peroralnega glicerola v prvih 2 ali 4 dneh gnojnega meningitisa (RT 1,08, 95 % IZ 0,90 do 1,30) (8). Dokazali pa so statistično pomembno zmanjšanje pojavljanja izgube sluha (RT 0,64, 95 % IZ 0,44 do 0,93) in trend zmanjšanja nevroloških zapletov (RT 0,73, 95 % IZ 0,53 do 1,0). Pojavljanje krčev je bilo pogostejše v raziskavah, kjer so uporabljali štiridnevno zdravljenje z glicerolom (9). Raziskavo adjuvantne uporabe glicerola pri odraslih bolnikih pa so predčasno prekinili zaradi povečane smrtnosti v interventni skupini (RT 1,30, 95 % IZ 1,04 do 1,62) (10).

Na podlagi teh podatkov se izkustvene uporabe »osmotskega zdravljenja« pri gnojnem meningitisu ne priporoča, v primeru dokazano povečanega znotrajlobanjskega tlaka v sklopu invazivnega nevromonitoringa pa imajo poleg zgoraj omenjenih ukrepov verjetno mesto tudi druga individualizirana zdravljenja, ki jih uporabljamo pri ostalih boleznih v OŽ (npr. manitol, laktat in ostali zgoraj omenjeni ukrepi).

Druga adjuvantna zdravljenja

Podatkov v literaturi o drugih adjuvantnih zdravljenjih pri gnojnem meningitisu je veliko, vendar jih večina izvira iz eksperimentalnih modelov (2). Na teh modelih so ugotavljali boljše izide bolezni pri uporabi baktericidnih antibiotikov, ki ne povzročajo bakterijske lize, npr. daptomicina (gre sicer za antibiotično in ne adjuvantno zdravljenje!). V fazi priprav so tako raziskave v pediatrični populaciji (raziskava Clinicaltrials.gov s protokolno številko NCT01522105) kot pri odraslih (raziskava Clinicaltrials.gov s protokolno številko NCT03480191).

V primeru pnevmokoknega meningitisa je pomembna tudi funkcija nevtrofilnih zunajceličnih pasti (angl. *neutrophil extracellular traps*, okr. NETs), ki jih sestavlja iz nevtrofilnih granul izločena razredčena DNK, ovita s kationskimi beljakovinami in proteazami. NETs imajo močno protimikrobno učinkovitost proti bakterijam *S. aureus* in *P. aeruginosa*. Na živalskih modelih (prašiči, podgane) pa so dokazali, da navzočnost NETs v likvorju poveča možnost preživetja *S. pneumoniae* in poveča njeno diseminacijo. Z uporabo encimov deoksiribonukleaz, ki so pospeševali razkroj NETs, so v živalskem modelu pnevmokoknega meningitisa pospešili zmanjševanje bakterijskega bremena v OŽ (11).

Encimi metaloproteinaze (matrična metaloproteinaza in metaloproteinaza družine ADAM (angl. *a disintegrin and metalloproteinase*) imajo pomembno funkcijo pri regulaciji

delovanja krvno-možganske pregrade, vdora bakterij, vstopanja nevtrofilnih granulocitov in pri nastajanju vnetnih citokinov. Z uporabo zaviralcev zgoraj omenjenih metaloproteinaz so izboljšali izid meningokoknega in pnevmokoknega meningitisa pri miših (2, 12). Četudi sta izražanje in funkcija metaloproteinaz pri ljudeh zelo podobna kot pri živalskih modelih, pa raziskav pri ljudeh še niso naredili.

Paracetamol, ki zavira tudi encim ciklooksigenazo-3, ki ga najdemo samo v OŽ, bi bil lahko kandidat za adjuvantno zdravljenje bakterijskih meningitisov. Lokalna zavora nastajanja prostaglandinov bi lahko prispevala k boljšemu izidu bolezni (2). V RKR Pelkonena s sod. so primerjali dodatek rednih aplikacij paracetamola (30 mg/kg, nato 20 mg/kg telesne teže (okr. TT)/vsakih 6 ur rektalno) k cefotaksimu pri otrocih z gnojnim meningitisom in ugotavljali zmanjšano smrtnost, vendar skupine niso bile dobro uravnotežene glede predhodnega antibiotičnega zdravljenja (13).

Druga adjuvantna zdravljenja (uporaba antioksidantov, zaviranje encimov kaspaz, aplikacija iz možganov pridobljenih nevtrofnih faktorjev, melatonina) se v raziskavah niso izkazala za učinkovita, prav tako so ugotavljali nasprotujoče si dokaze z uporabo terapevtske hipotermije (2).

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE TUBERKULOZNEGA MENINGITISA

Z metaanalizo 9 RKR, ki je vključevala 1337 preiskovancev, so ugotavljali zmanjšano smrtnost tuberkuloznega meningitisa ob dodatku glukokortikoidov (RT 0,75, 95 % IZ 0,65 do 0,87) v 2 do 24 mesecih sledenja. Pri sledenju v obdobju do 5 let pa razlika v smrtnosti ni bila več statistično pomembna (RT 0,93, 95 % IZ od 0,71 do 1,2) (14). V mednarodnih priporočilih svetujejo uporabo deksametazona v odmerkih 0,4 mg/kg TT/dan 1. teden, 0,3 mg/kg TT/dan 2. teden, 0,2 mg/kg TT/dan 3. teden, 0,1 mg/kg TT/dan 4. teden ter nato postopno zniževanje odmerka v 3 do 4 tednih (15).

ZAKLJUČEK

Adjuvantno zdravljenje z glukokortikoidi zmanjša smrtnost in nevrološke posledice gnojnega meningitisa, zato pri meningitisih neznane etiologije in tistih, pri katerih dokazemo okužbo s *S. pneumoniae* in *H. influenzae*, svetujemo uporabo deksametazona; če se pri izkustveni uporabi pozneje izkaže, da gre za druge povzročitelje, deksametazon ukinemo (6). Glukokortikoidi zmanjšajo tudi smrtnost tuberkuloznega meningitisa. Zaradi neučinkovitosti pri otrocih ali celo povečane smrtnosti pri odraslih odsvetujemo dodatek glicerola pri gnojnem meningitisu.

Zaradi pomanjkanja dokazov za zdaj drugih adjuvantnih zdravljenj pri gnojnih meningitisih ne svetujemo, v prihodnosti morda lahko pričakujemo pozitivne rezultate raziskav pri uporabi nebakteriolitičnih baktericidnih antibiotikov (npr. daptomicina), uporabi deoksiribonukleaz, zaviralcev metaloproteinaz, morda tudi paracetamola.

V primeru hudih oblik gnojnega meningitisa je verjetno smiselna uvedba invazivnega nevromonitoringa z ustreznim zdravljenjem povišanega znotrajlobanjskega tlaka.

Literatura

1. Strle F. Okužbe osrednjega živčevja. In: Tomažič J et Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo. Ljubljana 2017; str. 199–232.
2. Principi N et Esposito S. Bacterial meningitis: new treatment options to reduce the risk of brain damage. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21 (1): 97–105.
3. Merkelbach S, Röhn S, König J et Müller M. Usefulness of clinical scores to predict outcome in bacterial meningitis. *Infection.* 1999; 27 (4–5): 239–43.
4. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K et van de Beek D et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (9): CD004405.
5. Rayanakorn A, Ser H-L, Psparajah P, Chan K-G, Goh BH, Khan TM et al. Comparative efficacy of antibiotic(s) alone or in combination of corticosteroids in adults with acute bacterial meningitis: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15 (5): e0232947.
6. Charlier C, Perrodeau E, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (5): 510–519.
7. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva. Ljubljana 2013.
8. Glimaker M, Johansson B, Halldorsdottir H, Wanacek M, Elmi-Terander A, Ghatan PH et al. Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e91976.
9. Wall EC, Ajdukiewitch KB, Bergman H, Heyderman RS et Garner P. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2 (2): CD008806.
10. Ajdukiewicz KM, Cartwright KE, Scarborough M, Mwambene JB, Goodson P, Molyneux ME et al. Glycerol adjuvant therapy in adults with bacterial meningitis in a high HIV seroprevalence setting in Malawi: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infectious Diseases* 2011; 11 (4): 293–300.
11. Mohanty T, Fisher J, Bakochi A, Neumann A, Pereira Cardoso JF, Karlsson CAQ et al. Neutrophil extracellular traps in the central nervous system hinder bacterial clearance during pneumococcal meningitis. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 1667.
12. Meli DN, Loeffler JM, Baumann P, Neumann U, Buhl T, Leppert D et Leib SL. In pneumococcal meningitis a novel water-soluble inhibitor of matrix metalloproteinases and TNF-alpha converting enzyme attenuates seizures and injury of the cerebral cortex. *J Neuroimmunol.* 2004; 151 (1–2): 6–11.
13. Molyneux EM, Kawaza K, Phiri A, Chimalizeni Q, Mankhambo L, Schalbe E et al. Glycerol and acetaminophen as adjuvant therapy did not affect the outcome of bacterial meningitis in Malawian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33 (2): 214–6.
14. Prasad K, Singh MB et Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4 (4): CD002244.
15. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(7): e147–e195.

NEVROMONITORING PRI OKUŽBAH OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

NEUROMONITORING IN INFECTIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Matej Furlan, dr. med.; Nejc Šoštarič, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Ključne besede: nevromonitoring, okužba osrednjega živčevja, encefalitis, znotrajlobanjski tlak, EEG, mikrodializa

Key words: *neuromonitoring, central nervous system infection, encephalitis, intracranial pressure, EEG, microdialysis*

IZVLEČEK

Nevromonitoring zajema različne načine spremljanja možganskih funkcij, ki jih uporabljamo v nevrologiji, perioperacijski in intenzivni medicini. Z različnimi pristopi lahko merimo hemodinamsko, električno in metabolično stanje v osrednjem živčevju. Pridobljeni podatki so nam lahko v pomoč pri vodenju zdravljenja bolnikov z okužbami osrednjega živčevja, ki so pogosto hude in zahtevajo zdravljenje v enoti za intenzivno zdravljenje. Sočasno nam podatki pomagajo pri napovedovanju poteka in izida bolezni. Izbira načina nevromonitoringa je odvisna od patofizioloških sprememb, ki jih opazamo pri določeni okužbi.

Abstract:

Neuromonitoring represents various methods of monitoring brain functions that are used in neurology, perioperative and intensive care medicine. With different approaches, we can measure hemodynamic, electric and metabolic functions in the central nervous system. The information obtained can assist us in guiding the treatment of patients with infections of the central nervous system, which are often critically ill and need treatment in intensive care unit. Moreover, gathered information help physicians to predict the course and outcome of the disease. The choice of neuromonitoring method depends on the pathophysiological changes observed in certain infections.

UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) so življenjsko nevarna stanja, ki lahko pripeljejo do smrti ali hudih posledic, zato jih je treba pravočasno prepoznati in ustrezno zdraviti. Zdravljenje okužb OŽ temelji na protimikrobni in podporni terapiji, pogosto je potrebno zdravljenje v enoti intenzivne terapije (EIT). Klinični sindromi okužb OŽ, s katerimi se srečujemo pri kritično bolni osebi, so: gnojni meningitis, serozni meningoencefalitis

in žariščne okužbe (npr. možganski absces, subduralni empiem). Možen je tudi pojav infekcijskega (septičnega) tromboflebitisa (1).

OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

V prispevku se bomo v okviru okužb OŽ omejili na okužbe možganov; poznamo namreč tudi okužbe hrbtenjače, pri katerih pa metode nevromonitoringa za zdaj uporabljajo le za raziskave (poškodbe hrbtenjače).

Povzročitelji okužb so bakterije in virusi, redkeje glive in paraziti. Zelo redke so bolezni, povzročene s prioni. Patogeni vstopijo v OŽ hematogeno ali z lokalnim širjenjem okužbe.

Vstop mikrobov v subarahnoidni prostor in globlje predele možganov povzroči vnetje in moteno ravnotežje med prepustnostjo krvno-možganske pregrade (in posledični lažji prehod tekočine v možganski parenhim), pretokom krvi v možganskih arterijah in odtekanjem likvorja. Poškodujejo se celice možganovine, v likvorju pride do porasta koncentracije beljakovin, pojava razpadnih produktov celic in mikrobov. Vsi omenjeni mehanizmi lahko privedejo do nastanka oteklina možganov in porasta znotrajlobanjskega tlaka (*angl. intracranial pressure* – ICP). S pomočjo ICP in srednjega arterijskega tlaka (*angl. mean arterial pressure* – MAP) lahko merimo oziroma izračunamo centralni perfuzijski pritisk (CPP), ki opredeljuje prekrvavitev možganov in ostalih struktur OŽ. Ob čezmernem padcu CPP lahko pride do nepovratnih poškodb možganovine zaradi nezadostne prekrvljenosti. Oteklina možganov je tako posledica vazogenega, citotoksičnega in intersticijskega edema (2).

Pretok skozi možgansko žilje je lahko dodatno moten tudi zaradi pojava tromboz in zastoja v venskih sinusih, kar privede do motenj v odtekanju likvorja in porasta ICP.

Pri pojavu gnojnih kolekcij (znotrajmožganskih ali epiduralnih abscesov, subduralnega empiema) pride zaradi okolnega vnetja sicer do lokalne oteklina možganovine, glavni vpliv na porast ICP pa ima učinek mase teh kolekcij.

Poleg povečanja ICP lahko vnetni procesi v možganih pripeljejo do neprimerne proženja impulzov zaradi lokalne motnje delovanja nevronov, astrocitov in zunajceličnega prostora, kar privede do nastanka epileptičnih napadov. Zunajcelični prostor tvori tekočina, po sestavi podobna likvorju, ki s prisotnostjo različnih ionov vzdržuje tako mirovni kot akcijski potencial celic ter omogoča sinaptično prevodnost. Najpogosteje jih opažamo pri encefalitisih (predvsem virusnih), možganskih abscesih, meningitisih in subduralnem empiemu (3).

Klinično se porast ICP lahko kaže z motnjo zavesti, nereaktivnimi zenicami oziroma papiledemom vidnega živca in hemodinamsko nestabilnostjo. Pri bolniku s sumom okužbe OŽ (vročina, glavobol, bruhanje, izraženi meningitični znaki) je pred lumbalno punkcijo smiselno opraviti slikovno diagnostiko glave, kjer potrdimo ali izključimo vnetni proces, ki bi lahko ob lumbalni punkciji (LP) pripeljal do neželenih, lahko tudi katastrofalnih posledic (herniacija skozi foramen magnum). Postopek opravimo pri vseh bolnikih s kronično okužbo OŽ in pri akutno obolelih z žariščnimi znaki, hudo motnjo zavesti, papiledemom vidnega živca, bolnikih po poškodbi glave in z znanimi rakavimi spremembami OŽ (1, 5).

NAČINI NEVROMONITORINGA

Cilji nevromonitoringa so: zgodnje zaznavanje poslabšanja nevrološke funkcije in sekundarnih poškodb možganovine ter zgodnje zdravljenje, izboljšanje razumevanja patofiziologije možganske prizadetosti kritično bolnih, individualizacija terapije ter pomoč pri prognozi (4). Nadzorovanje možganskih funkcij v takšni ali drugačni obliki je potrebno pri vseh nezavestnih bolnikih v EIT, del tega je tudi natančno klinično spremljanje, ki je pri sediranih bolnikih oteženo. Imamo več načinov nadzorovanja možganskih funkcij, niti ena sama pa ni idealna, temveč je potrebno spremljanje več parametrov, da si lahko ustvarimo čim bolj celostno sliko delovanja OŽ. Kot pri vseh instrumentalnih meritvah tudi tu velja, da nam enkratna meritev ne pove veliko o patološkem dogajanju, bolj je pomemben trend meritev. V prispevku želiva poudariti pomembnost integrativnega pristopa k bolniku (klinično opazovanje in instrumentalne preiskave vključno z nevromonitoringom) in zavedanje, da je nevromonitoring dinamičen proces, ki zahteva sposobnost sledenja spremenljivkam v času zdravljenja in ustrezno prilagajanje kliničnega ukrepanja in zdravljenja.

Načini nevromonitoringa so večvrstni: monitor ICP, merjenje krvnega pretoka v možganih (angl. thermal diffusion probe, TDP; Hemedex®), transkranialni ultrazvočni doppler, merjenje nasičenosti možganskega tkiva s kisikom (PbtO₂, oksimetrija v jugularnem bulbusu, NIRS – spektroskopija blizu rdečega spektra), mikrodializa, biomarkerji, elektrofiziološke meritve, radiološka slikanja (CT, MRI) (4). Od vseh opisanih metod je pri bolniku z okužbo OŽ najbolj raziskano merjenje ICP, bistveno manj pa ostale metode (oksimetrija jugularnega venskega bulbusa, neposredna tkivna oksimetrija, mikrodializa, EEG), ki jih bomo kljub temu opisali zaradi potencialne večje klinične uporabe v prihodnosti.

Merjenje ICP temelji na Monro-Kelliejevi doktrini konstantnosti prostornin treh znotrajlobanjskih komponent (možgani, kri in likvor), vpetih v nespremenljiv okvir lobanjskih kosti, in je kot tak funkcija znotrajlobanjske vsebine; določeno patologijo lahko hitreje zaznamo in glede na to ukrepamo (npr. razpenjanje obtolčenine možganov, ki jo vidimo na CT), druge pa zaznamo težje (npr. razvijajoči se difuzni možganski edem). Krivulja prostornina – tlak, ki opisuje spremembe ICP v povezavi s spremembo prostornine, ima eksponentno obliko; dokler je možna prilagoditev spremembam (prehod likvorja iz supratentorialnega prostora v subarahnoidni prostor), toliko časa bo ICP ostal nespremenjen kljub spremembi znotrajlobanjske prostornine (npr. zaradi možganskega edema). Ko se prilagoditvena sposobnost izčrpa, bo ICP strmo porasel, to dinamiko pa opazimo tudi na monitorju ICP v obliki spremenjene morfologije krivulje. Normalno ima krivulja tri vrhove, ki si po velikosti sledijo $P1 > P2 > P3$. Ob izgubi prilagoditvene sposobnosti pa postane vrh P2 višji od P1. Seveda je to povezano tudi s spremembami CPP in merilnega sistema, zato moramo biti pri interpretaciji previdni. Na izgubo avtoregulacije pretoka in s tem prilagoditvenih mehanizmov vplivajo reaktivne kisikove spojine (ROS), vnetne spojine in porušeno ravnotežje vazouktivnih substanc (dušikov oksid in prostaglandini). Povišan znotrajlobanjski pritisk (ICP > 20 mmHg, normalna vrednost 5–15 mmHg) je povezan z večjo umrljivostjo. Kot že predhodno omenjeno, smernice priporočajo CT glave pred lumbalno punkcijo pri starejših od 60 let, imunokompromitiranih in tistih s fokalno simptomatiko in

nenormalnim nevrološkim pregledom (5). Rezultati raziskav tudi kažejo, da je varno opraviti punkcijo pri večini bolnikov z gnojnim meningitisom, saj so herniacije redke (6). Slikovna diagnostika se lahko uporabi kot presejalno orodje za izogibanje rizični lumbalni punkciji, nekateri avtorji pa poudarjajo, da ne moremo samo iz izvida sklepati na povišan ICP (7). Možganski edem in povišan ICP sta pogosto vzrok smrtnosti pri bolnikih z gnojnim meningitisom, prav tako je povišan ICP slab napovedni kazalnik, vendar pa nimamo kvalitetnih študij o uporabnosti monitoriranja ICP v tej skupini bolnikov (5).

Oksimetrija jugularnega venskega sinusa temelji na vstavitvi katetra v jugularni bulbus. Arteriovenska razlika vsebnosti kisika ($AJDO_2$) je premo sorazmerna možganskemu pretoku in obratno sorazmerna porabi kisika v možganih (angl. $CMRO_2$ -cerebral metabolic rate for oxygen) in se uporablja kot merilo zadostne perfuzije. Meritve so natančne toliko, kot je natančno postavljen kateter. V praksi merimo zgolj nasičenost venske krvi (SjO_2), če privzamemo konstantno nasičenost hemoglobina v arterijski krvi. Metoda je bistveno bolj uporabna pri travmatski poškodbi glave. SjO_2 je povprečno merilo, kar pomeni, da mora biti velik del možganov slabo prekrvljen, da se anomalija sploh zazna (vzrok je v drenažnih povirjih hemisfer).

Z neposredno tkivno oksimetrijo ($PbtO_2$) merimo možgansko tkivno oksigenacijo. Tudi tu je pomembno, kje in kako je postavljena merilna sonda; ta mora biti postavljena v belo možganovino, meritve so odvisne od bližine znotrajlobanjske spremembe (bližina obtolčenine možganov bo povzročila zaznavanje znižane vrednosti). $PbtO_2$ je merilo ravnotežja med področno oskrbo s kisikom in celično porabo kisika. Izsledki raziskav so pokazali, da hkratno merjenje $PbtO_2$ in ICP izboljša izid zdravljenja, v primerjavi z merjenjem samo ICP (4).

Mikrodializa temelji na merjenju razgradnih presnovkov možganskih celic; kateter s polprepustno membrano (za delce, manjše od 20 kDa) se vstavi v možganovino. Kateter se ves čas prebrziguje in zajema vzorce tekočine s presnovki, predvsem laktat, piruvat in glukozo. Vzorčenje je omejeno na intersticijsko tkivo okoli katetra, pridobljeni podatki torej kažejo le območni metabolizem možganov. Povečano razmerje laktat/piruvat ob sočasno zmanjšani glukozi kaže na možgansko ishemijo ali hipoksijo. Povečane vrednosti glutamata pa kažejo na celično poškodbo (9, 11).

Z elektroencefalogramom (EEG) iščemo epileptogeno možgansko aktivnost; kritično bolni imajo lahko nekonvulzivne krče, kar poslabša možgansko okvaro. Z občasnim EEG slabše odkrivamo epileptično aktivnost kot s stalnim EEG. V zadnjem desetletju je prišlo do razvoja naprednejših oblik EEG, kvantitativnega EEG (qEEG), pri katerem se grobi signal EEG pretvori v digitalno obliko z uporabo hitre Fourierjeve transformacije. Uporabljamo ga lahko tudi za merjenje globine sedacije v EIT namesto bispektralnega indeksa (BIS). BIS je brezdimenzijsko število od 0 do 100, ki ga dobimo po algoritmu in predstavlja globino sedacije; sega od 0 (možganska smrt) do 100 (normalna možganska funkcija). Vrednosti pod 60 pomenijo splošno anestezijo, pod 30 pa vzorec »izbruh tišina«, ki predstavlja globoko zavrtost možganske električne aktivnosti (v tem primeru zeleno, lahko pa je npr. posledica difuzne ishemične okvare možganovine). qEEG je bolj objektivno merilo, ker uporablja izpeljane vrednosti in večji nabor podatkov v daljšem obdobju.

UPORABA NEVROMONITORINGA PRI VSAKDANJEM KLINIČNEM DELU

Povišan ICP je pogost pojav in najverjetneje eden od glavnih vzrokov smrtnosti okužb OŽ. Kljub temu nimamo veliko podatkov o vlogi merjenja ICP pri omenjenih boleznih. Večina diagnostičnih postopkov in terapevtskih ukrepov ob sumu na povišan ICP izhaja iz študij in izkušenj, pridobljenih pri obravnavi bolnikov s poškodbo glave in akutnimi nevrološkimi stanji (5).

Manjša študija Lindvalla in sod. je pokazala, da je večina bolnikov (14/15) s hudo poteka-jočim gnojnim meningitisom imela povišan ICP, vsi vključeni bolniki so imeli tudi oceno po glasgowski lestvici kome (GCS) manj ali enako 8. Povprečna vrednost ICP je bila pomembno večja pri umrlih (5/15) kot pri preživelih, sočasno pa je bila pri prebolelih večja povprečna vrednost CPP (8). Povišan ICP se prav tako pojavlja pri akutnih virusnih meningoencefalitisih, pri kriptokoknem meningitisu pa je zelo pogosto povečan in je LP oziroma drenaža likvorja tudi terapevtski ukrep (1). Diagnostika v obliki računalniške tomografije (CT) za ocenjevanje edema ali pregleda očesnega ozadja za ugotovitev papiledema sta lahko lažno negativni metodi, saj lahko razvijajočega se edema na CT slikanju ne vidimo, papiledem pa se lahko razvije po več dnevih povišanega ICP (vrednosti, večje od 20 mmHg) (2, 5, 8). Zato nekateri avtorji svetujejo invazivno merjenje ICP pri vseh bolnikih s hudo potekajočim gnojnim meningitisom in pri tistih, kjer s slikovno diagnostiko dokažemo spremembe, značilne za možen razvoj povišanega ICP (komatozen ali stuporozen bolnik, znaki znotrajlobanjske hipertenzije) (9). Težava je, da nas lahko normalen CT izvid zavede in opravimo LP pri bolniku, pri katerem lahko LP povzroči herniacijo možganov, bodisi transtentorialno, bodisi skozi veliko lobanjsko odprtino (angl. coning). Optimizacija ICP sama po sebi ne izboljša izida zdravljenja, saj nekateri avtorji dokazujejo, da je terapija, usmerjena v optimizacijo CPP, povezana z izboljšanim 90-dnevnim preživetjem (5).

Klinično izražena epileptiformna aktivnost je znan zaplet okužb OŽ, ki je pogosteje izražen pri virusnih kot pri bakterijskih okužbah. Carrera s sod. je v retrospektivni raziskavi, v kateri so zajemali podaljšan EEG (različica neprekinjenega EEG), pokazal, da je bila pri približno polovici bolnikov z okužbo CŽS encefalogramsko zaznana epileptiformna aktivnost, ki pa v več kot polovici primerov ni bila klinično izražena. Pojav epileptičnih napadov različnih obsežnosti, tako klinično izraženih kot samo encefalogramsko zaznanih, je neodvisen napovedni dejavnik za slabši izid bolezni. Opažali so še, da je bila prevalenca katere koli oblike epileptične aktivnosti večja kot pri osebah v splošni populaciji, bolnikih z možgansko ali subarahnoidno krvavitvijo (SAH) in ishemičnim možganskim infarktom ali pri bolnikih po poškodbi glave. Omejitve uporabnosti pridobljenih podatkov so retrospektivna narava te raziskave, majhna kohorta kritično bolnih bolnikov in nizka etiološka opredelitev povzročitelja (14/48) (10).

Mikrodializa je invazivna metoda merjenja metaboličnega stanja v poškodovanih možganih. Raziskave, ki bi pokazale uporabnost pri zdravljenju okužb OŽ, so bile opravljene le na živalskih modelih, opisanih je nekaj kliničnih primerov. Schlenk s sod. je poskušal z metodo mikrodialize dokazati uporabnost metode za diagnosticiranje gnojnega meningitisa kot zapleta SAH pri bolnikih po vstavljeni zunanji ventrikularni drenaži. Glede na predvidene patofiziološke procese v možganih pri gnojnem meningitisu bi lahko pri-

čakovali znaten padec koncentracije glukoze, porast koncentracije laktata in posledično glutamata, česar pa niso zaznali, prav tako ne spremembe v razmerju laktat/piruvat. Klasični kazalniki vnetja OŽ (koncentracija glukoze, levkocitov in beljakovin v likvorju ter mikrobiološka potrditev) se niso izkazali za zadovoljivo občutljive in specifične za jasno postavitev diagnoze vnetja OŽ. Izkazalo pa se je, da imata padec koncentracije glukoze v likvorju (> 1 mmol/L) in pojav vročine > 38 °C na dan pojava bolezni 69 % občutljivost in 80 % specifičnost pri diagnosticiranju gnojnega meningitisa pri bolnikih s SAH. Uporabnost pridobljenih podatkov je omejena z retrospektivno obravnavo majhnega števila primerov (20/167), samo metodo mikrodialize, s katero merimo le omejeno lokalno stanje v možganovini (nekaj milimetrov okoli sonde), in samo etiologijo okužbe OŽ (vzorčene okužbe samo bakterijskih povzročiteljev) (11).

KLINIČNA PRAKSA NA KIBVS

Vodenje zdravljenja okužb OŽ pri kritično bolnem je velikokrat zahtevna naloga, saj je spremljanje stanja bolnika pogosto oteženo zaradi motnje zavesti. Sočasno so lahko posledice zamujenega ali neustreznega zdravljenja bolezni in njenih posledic psihološko in ekonomsko veliko breme za posameznika in zdravstveni sistem. Potrebna je integracija klinične slike, slikovne diagnostike in funkcionalne diagnostike v smislu nevromonitoringa za pridobitev čim več podatkov, s katerimi lahko bolj objektivno spremljamo stanje bolnika in vodimo zdravljenje.

Pri bolniku s sumom na okužbo OŽ in hudo motnjo zavesti (GCS < 8) je treba opraviti slikovno diagnostiko, kar je tudi klinična praksa v naši EIT. Ob neugodnem izvidu slikovnih preiskav je ob sumu na povišan ICP smotrno merjenje ICP. Uporaba tovrstnega nevromonitoringa je kljub dejstvu, da je povišan ICP pogost vzrok smrtnosti pri meningitisu, v vsakdanji praksi prerodka. Vzrok za to tiči v dejstvu, da je velika večina bolnikov obravnavana v EIT, kjer je poudarek bolj na sistemski stabilizaciji bolnika, ne pa na optimizaciji nevroloških funkcij (5). Nekateri avtorji zagovarjajo tezo, da je bolje upoštevati primeren CPP kot pa ICP (12).

Prav tako bi bila pri bolnikih s klinično izraženo epilepsijo in pri okužbah OŽ, kjer pričakujemo pojav klinično izražene epilepsije ali nekonvulzivnega stanja (herpetični encefalitis, klopni meningoencefalitis), smiselna pogostejša uporaba podaljšanega zajemanja EEG, če je ta dostopen, saj sta omenjena pojava kot neprepoznana in nezdravljena slaba prognostična kazalnika izida bolezni.

Uporaba mikrodialize bi lahko pomagala pri okužbah OŽ, kjer nam posamezen likvorski izvid ne daje zadostne informacije o lokalnem stanju ob sočasnem drugotnem bolezenskem dogajanju (možganska krvavitev, vstavljena likvorska drenaža, stanje po nevrokirurških posegih in poškodbah glave). Mikrodializa bi lahko imela tudi mesto pri določanju koncentracije protimikrobnih učinkovin v zunajceličnem prostoru, s katero bi lahko izboljšali odmerjanje in zmanjšali neželene učinke čezmernih odmerkov omenjenih zdravil.

ZAKLJUČEK

Okužbe OŽ so pogosto življenjsko nevarna stanja, ki velikokrat zahtevajo obravnavo bolnika v EIT. Zaradi kompleksnosti stanj je potreben multidisciplinaren pristop k obravnavi takega bolnika, z uporabo nevromonitoringa. Za zdaj jasnih prospektivnih

randomiziranih raziskav, ki bi upravičevale redno uporabo omenjenih metod, nimamo. Imamo pa podatke, da bi s preprečevanjem zapletov, ki jih z nevromonitoringom lahko zaznamo, izboljšali prognozo in izid okužb OŽ, kar nam nakazuje smiselnost pogostejše in vsakdanje uporabe teh metod.

Literatura

1. Janez Tomažič, Franc Strle, et al. Infekcijske bolezni, 2. izd. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. XXI, 659 str. COBISS.SI-ID 288929280.
2. Tariq A, Aguilar-Salinas P, Hanel RA, et al. The role of ICP monitoring in meningitis. *Neurosurgical Focus*, 43 (5), E7.
3. Webb A, Angus D, Finfer S, et al. *Oxford Textbook of Critical Care*. 2 ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016.
4. Stochetti M, Le Roux P, Vespa P, et al. Clinical review: Neuromonitoring - an update. *Critical Care* 2013, 17: 201.
5. Robinson CP, Busl KM. Meningitis and encephalitis management in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2019 Oct; 25 (5): 423–429.
6. Glimaker M, Sjolín J. Lumbar puncture is safe in bacterial meningitis: impaired mental status alone does not motivate cranial computed tomography before lumbar puncture. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 168.
7. Larsen L, Poulsen FR, Nielsen TH, et al. Use of intracranial pressure monitoring in bacterial meningitis: a 10-year follow up on outcome and intracranial pressure versus head CT scans. *Infect Dis* 2017; 49: 356–364.
8. Lindvall P, Ahlm C, Ericsson M, et al. Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004 Feb 1; 38 (3): 384–90.
9. Kramer, Andreas. Viral encephalitis in the ICU. *Critical care clinics* 2013, 29. 621–49.
10. Carrera E, Claassen J, Oddo M, et al. Continuous Electroencephalographic Monitoring in Critically Ill Patients With Central Nervous System Infections. *Arch Neurol* 2008; 65 (12): 1612–1618.
11. Schlenk F, Frieler K, Nagel A, et al. Cerebral microdialysis for detection of bacterial meningitis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: a cohort study. *Crit Care* 2009; 13 (1): R2.
12. Kumar R, Singhi S, Singhi P, et al. Randomized controlled trial comparing cerebral perfusion pressure-targeted therapy versus intracranial pressure-targeted therapy for raised intracranial pressure due to acute CNS infections in children. *Crit Care Med* 2014; 42: 1775–87.

PRINCIPI ANTIBIOTIČNEGA ZDRAVLJENJA BAKTERIJSKIH OKUŽB OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

ANGLEŠKI NASLOV

Kristina Nadrah

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: bakterijski meningitis, možganski absces, zdravljenje

Keywords: bacterial meningitis, brain abscess, treatment

IZVLEČEK

Okužbe osrednjega živčevja spadajo med nujna stanja v infektologiji, pri katerih sta potrebna pravočasna diagnostika in zdravljenje, da se izognemo možnim nevrološkim okvaram ali celo povečani možnosti smrtnosti. Za izbiro ustreznega zdravljenja je treba poznati lokalno epidemiologijo, občutljivost in lastnosti antibiotikov. Ker je osrednje živčevje imunsko privilegirano mesto s krvno-možgansko pregrado, ki ločuje periferno kri od osrednjega živčnega sistema, so potrebni višji odmerki antibiotikov, prav tako je zaželeno baktericidno delovanje. V prispevku bomo na kratko predstavili pristop k zdravljenju akutnega bakterijskega meningitisa, ventrikulitisa in možganskega abscesa.

Abstract

Central nervous system infections represent an emergency in infectious diseases which requires timely diagnosis and treatment in order to avoid neurological sequelae or increased mortality. The choice of treatment depends on the local epidemiology, antimicrobial susceptibility and characteristics of antibiotics. Central nervous system is an immune privileged site with a blood-brain barrier which separates peripheral blood from the surrounding tissue. Hence, higher doses of preferably bactericidal antibiotics are needed for clinical effect. We will describe in short the principles of antibiotic therapy of acute bacterial meningitis, ventriculitis and brain abscess.

UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) spadajo med urgentna stanja v infektologiji, ki zahtevajo takojšnje ustrezno zdravljenje, saj sicer lahko puščajo hude nevrološke posledice ali celo vodijo v smrt. V prispevku bom opisala pristope k zdravljenju bakterijskih okužb OŽ in navedla terapevtske možnosti pri najpogostejših povzročiteljih. Zaradi prostorskih omejitev v prispevku ne omenjam okužb z mikobakterijami.

OSNOVNI PRINCIPI IZBIRE ANTIBIOTIKA

Na uspešnost zdravljenja okužb OŽ vpliva več dejavnikov. Eden od dejavnikov je tudi izbira ustreznega protimikrobnega zdravila.

Pomembno je, v kolikšni meri protimikrobno zdravilo prehaja skozi krvno-možgansko pregrado (KMP), baktericidno ali bakteriostatično delovanje, lokalna občutljivost mikroorganizmov, *in vitro* občutljivost (minimalna inhibitorna koncentracija – MIK ali minimalna baktericidna koncentracija – MBK), hitrost baktericidnega delovanja, farmakokinetika, farmakodinamika in možnost intratekalne aplikacije (1).

Prehajanje zdravila v likvor je večje, če je prisotno vnetje, ki zveča prepustnost KMP, če imajo molekule majhno molekulsko težo, če so manj ionizirane pri fiziološkem pH, če so lipofilne in če se manj vežejo na plazemske proteine. Dodatek glukokortikoidov navadno zmanjša vnetje in s tem tudi zmanjša prepustnost KMP, zato je treba zdraviti vseskozi z večjimi odmerki antibiotika. Betalaktamski antibiotiki le malo prehajajo skozi KMP (0,5–2 %) (1, 2)

Lokalne spremembe zaradi vnetja v OŽ lahko vplivajo na delovanje antibiotikov. Znižan pH zaradi zvečane sinteze laktata lahko zmanjša delovanje aminoglikozidov, prav tako pa lahko zmanjša ionizacijo betalaktamskih antibiotikov, ki so šibke kisline, in zveča njihovo difuzijo iz OŽ v kri. Prav tako lahko zvečana sinteza beljakovin v OŽ ob vnetju zmanjša koncentracijo antibiotikov, ki se v večji meri vežejo na beljakovine (1).

OŽ je imunsko privilegirano mesto, kjer je odziv organizma drugačen kot na drugih mestih v telesu, zato je zaželen hiter baktericiden učinek. Za hitro baktericidno delovanje so potrebne visoke koncentracije v likvorju, pri časovno odvisnih antibiotikih pa morajo takšne koncentracije vztrajati skozi večino odmernega intervala. Po nekaterih podatkih naj bi koncentracija v likvorju presegala MBK za faktor 10 do 20 pri betalaktamih in aminoglikozidih (1).

Tabela 1. Prehajanje antibiotikov v likvor (2, 3)

ANTIBIOTIK	NEVNETE MENINGE	MOČNO VNETE MENINGE
Penicilini	0,02	0,2
Inhibitorji betalaktamaz	0,07	0,1
Cefalosporini	0,007–0,1	0,15
Karbapenemi	0,2	0,3
Aminoglikozidi	0,2	na
Fluorokinoloni	0,3–0,7	0,7–0,9
Kloramfenikol	0,6–0,7	0,6–0,7
Tetraciklini	okoli 0,2	okoli 0,2
Fosfomicin	0,18	na
Linezolid	0,9	na
Metronidazol	na	0,87
Rifampin	0,22	na
TMP/SMX	0,18/0,12	0,42–0,51/0,24–0,3
Vankomicin	0,14–0,18	0,3
¹ Kolistin	0,05	

¹Kolistin sulfat; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoksazol; na: ni podatka.

IZKUSTVENO ZDRAVLJENJE

Izbira izkustvenega zdravljenja je odvisna od starosti bolnika, klinične slike, povezave s poškodbami ali zdravstvenimi posegi, epidemiologije in lokalne odpornosti mikroorganizmov.

V obdobju novorojenčka pričakujemo predvsem okužbe s *Streptococcus agalactiae* in *Escherichia coli*, manj pogosto tudi z *Listeria monocytogenes*. Pri otrocih prevladujejo okužbe s *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ali *Streptococcus pneumoniae*, predvsem pri necepljenih otrocih, pri cepljenih pa se lahko pojavijo okužbe s sevi, ki niso zajeti v cepivih.

Pri odraslih večino doma pridobljenih bakterijskih meningitisov povzroči *S. pneumoniae*, pri adolescentih je ponekod pogost meningokokni meningitis, prav tako pa je po nekaterih raziskavah precej pogost listerijski meningitis, predvsem pri starejših in imunsko oslabilih bolnikih. Redkeje povzročajo meningitis tudi *H. influenzae*, predvsem pri bolnikih s sočasnim vnetjem obnosnih votlin ali srednjega ušesa, ali pa *Staphylococcus aureus*, kjer je treba sočasno iskati sistemsko okužbo, predvsem infekcijski endokarditis (4). Občutljivost najpogostejših povzročiteljev v domačem okolju pridobljenega bakterijskega meningitisa v Sloveniji je razmeroma dobra (Tabela 2) (5).

Pri imunsko oslabilih je nabor možnih povzročiteljev širši. Pnevmonokokni in hemofilusni meningitis je bolj pogost pri kroničnih ledvičnih ali jetrnih bolnikih, alkoholikih, sladkornih bolnikih, bolnikih po splenektomiji ali z asplenijo/hiposplenijo, bolnikih s hipogamaglobulinemijo ter pri bolnikih na imunosupresivnem zdravljenju. Bolnike s funkcionalno ali anatomsko asplenijo sicer zelo ogrožajo hude okužbe z inkapsuliranimi patogeni, poleg pnevmokoknih in hemofilusnih tudi meningokokne okužbe. Podobno so ogroženi tudi bolniki s pomanjkanjem komplementa ali prejemniki zaviralcev komplementa, predvsem je zelo zvečano tveganje za meningokokne okužbe (4, 6, 7).

Pri bolnikih po poškodbi glave ali po nevrokirurških posegih ter okužbah umetnih materialov v OŽ so med povzročitelji pogosto pripadniki kožne flore, npr. koagulazno-negativni stafilokoki (še posebej *Staphylococcus epidermidis*), *S. aureus*, *Cutibacterium acnes* in po Gramu negativni bacili, vključno s *Pseudomonas aeruginosa*. Izkustveno terapijo moramo zaradi tega ustrezno prilagoditi. V Tabeli 3 so prikazane terapevtske možnosti za izkustveno zdravljenje bakterijskega meningitisa.

Pri izbiri izkustvene terapije nam lahko pomaga razmaz likvorja, barvan po Gramu. Bolnik naj antibiotik prejme čim prej po sumu, saj vsaka zamujena ura pomeni zvečano tveganje za neugoden izid in večjo možnost smrti (10).

Tabela 2. Občutljivost nekaterih povzročiteljev meningitisa v Sloveniji leta 2017 (5).

BAKTERIJA/ANTIBIOTIK	% S	% R
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
¹ Penicilin iv.	84,8	15,2
Ampicilin	95,1	0,3
Cefotaksim	98,4	0,2
Vankomicin	100	0
² Moksifloksacin	99,5	0,5
TMP/SMX	80,9	16
Tetraciklin	85,3	14,3
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Penicilin	7 izolatov (od 8, 1 I)	
Cefotaksim	8 izolatov	
Kloramfenikol	8 izolatov	
³ Rifampicin	8	
³ Ciprofloksacin	8	
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Ampicilin	80	20
Cefotaksim	99,1	0,9
TMP/SMX	74,7	23,8
Tetraciklin	98,6	1,1
Moksifloksacin	97,4	2,6
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
Penicilin	100	0
Vankomicin	100	0
Tetraciklin	22,8	76,3

¹velja za i.v. aplikacijo 4 milijone E/4 ure, MIK ≤ 0,06 mg/L; ²velja tudi za levofloksacin; ³uporaba za zaščito; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoksazol, S: občutljiv, R: odporen

Tabela 3. Izkustveno zdravljenje bakterijskega meningitisa. V tabeli so navedeni intravenski odmerki (4, 8, 9).

	IZKUSTVENA TERAPIJA	ALTERNATIVA
Doma pridobljen akutni bakterijski meningitis – zdrav	cefotaksim 2 g/4–6 h ¹ ali ceftriakson 2 g/12 h ¹	vankomicin 10–20 mg/kg/8–12 h ²
doma pridobljen akutni bakterijski meningitis in nevarnostni dejavniki za listerijski meningitis ³	cefotaksim 2 g/4–6 h + ampicilin 2 g/4 h ¹ ali ceftriakson 2 g/12 h + ampicilin 2 g/4 h ¹	
z zdravstvom povezan akutni bakterijski meningitis, ventrikulitis ali okužba obvođa	vankomicin 10–20 mg/kg/8–12 h + cefepim 2 g/8 h ali ceftazidim 2 g/8 h ali meropenem 2 g/8 h ± rifampicin 300 mg/12 h	linezolid daptomicin (odmerek 10 mg/kg/dan)

¹V okoljih z visoko prevalenco zmanjšane občutljivosti *Streptococcus pneumoniae* za penicilin nekateri svetujejo dodatek vankomicina ali rifampicina. ²Zaželeno serumska koncentracija pred naslednjim odmerkom 15–20 mg/L. ³Starost nad 50 let, alkoholizem, pridružene kronične bolezni, npr. kronična jetrna ali ledvična bolezen, imunosupresija, rak.

USMERJENO ZDRAVLJENJE

Po prejemu mikrobioloških izvidov izkustveno zdravljenje običajno zožimo glede na antibiogram (Tabela 4).

V Sloveniji je občutljivost *S. pneumoniae* za penicilin še razmeroma dobra, medtem ko po svetu že poročajo o visokih odstotkih odpornih sevov (npr. ponekod po Aziji že 80 %). Gre za spremembo v penicilin vezavnem proteinu, zato v primeru odpornosti zdravimo s cefalosporini 3. generacije ali vankomicinom. Če je več kot 1 % sevov v lokalnem okolju odpornih proti 3. generaciji cefalosporinov, nekateri svetujejo dodatek vankomicina (4).

Tabela 4. Usmerjena antibiotična terapija bakterijskega meningitisa (4).

POVZROČITELJ	TERAPIJA IZBIRE	DRUGE MOŽNOSTI	TRAJANJE
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
občutljiv za penicilin (MIK < 0,1 mg/L)	penicilin ali ampicillin	cefotaksim, ceftriakson, kloramfenikol	10–14 dni
odporen proti penicilinu (MIK > 0,1 mg/L), občutljiv za 3. generacijo cefalosporinov (MIK < 2 mg/L)	cefotaksim ali ceftriakson	cefepim, meropenem, moksifloksacin	
odporen proti 3. generaciji cefalosporinov (MIK ≥ 2 mg/L)	vankomicin + ceftriakson ali ceftriakson, vankomicin + rifampicin, cefotaksim ali ceftriakson + rifampicin	vankomicin + moksifloksacin, linezolid	
<i>Neisseria meningitidis</i>			
občutljiva za penicilin (MIK < 0,1 mg/L)	penicilin ali ampicillin	cefotaksim, ceftriakson, kloramfenikol	7 dni
odporna proti penicilinu (MIK ≥ 0,1 mg/L)	cefotaksim ali ceftriakson	cefepim, meropenem, ciprofloksacin, kloramfenikol	
<i>Listeria monocytogenes</i>			
	ampicilin ali penicilin (± aminoglikozid)	TMP/SMX, moksifloksacin, meropenem, linezolid	najmanj 21 dni
<i>Haemophilus influenzae</i>			
betalaktamaza-negativen	ampicilin	cefotaksim, ceftriakson, kloramfenikol	7–10 dni
betalaktamaza-pozitiven	cefotaksim ali ceftriakson	cefepim, ciprofloksacin, kloramfenikol	
betalaktamaza-negativen, odporen proti ampicilinu	meropenem + cefotaksim ali ceftriakson	ciprofloksacin	
<i>Staphylococcus aureus</i>			
MSSA	flukloksacilin, oksacilin	vankomicin, linezolid, daptomicin (± rifampicin, fosfomicin)	vsaj 14 dni
MRSA	vankomicin (± rifampicin)	TMP/SMX, linezolid, TMP/SMX, linezolid, daptomicin (± rifampicin ali fosfomicin)	
VRSA	linezolid (± rifampicin)	daptomicin (± rifampicin ali fosfomicin)	

MSSA: za meticilin občutljiv *Staphylococcus aureus*; MRSA: proti meticilinu odporen *S. aureus*; VRSA: proti vankomicinu odporen *S. aureus*; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoksazol.

Zdravljenje meningitisa, povzročena s po Gramu negativnimi bakterijami, je težavnejše, tudi zaradi vse bolj pogoste odpornosti. Zdravljenje mora trajati najmanj 3 tedne, saj je bilo pri odraslih sicer več relapsov. Za zdravljenje meningitisa, povzročena s *P. aeruginosa*, lahko uporabimo ceftazidim ali cefepim, ki mu lahko dodamo tudi aminoglikozid. Učinkovita sta še meropenem in aztreonam, ki dosegata dobre koncentracije v likvorju. Opisali so tudi primer meningitisa, povzročena s *Klebsiella pneumoniae* CRE, ki so ga uspešno pozdravili s kombinacijo ceftazidima in avibaktama ali pa s tige ciklinom, ki so ga aplicirali intravensko in intraventrikularno (9).

Za izkustveno zdravljenje meningitisa, povzročena z *Acinetobacter baumannii*, svetujejo kombinacijo intravenskega meropenema in aminoglikozida intraventrikularno ali intratekalno. Kot možnost navajajo tudi tige ciklin. Prav tako lahko uporabimo tudi kolistin, ki ga lahko dajemo tudi intratekalno ali intraventrikularno (9).

INTRAVENTRIKULARNA ALI INTRATEKALNA APLIKACIJA

Če z intravensko terapijo ne dosegamo ustreznega kliničnega odziva na antibiotik ter včasih pri zdravljenju okužb likvorskih obvodov, lahko antibiotik dajemo intraventrikularno ali intratekalno. S tem se izognemo KMP in dosegamo večje koncentracije antibiotika na mestu vnetja. Antibiotiki morajo biti brez konzervansov. Aplikacijo izvedemo preko ventrikularnega drena ali posebnega rezervoarja oz. po lumbalnem drenu. Po aplikaciji mora biti dren zaprt najmanj 15 minut, da se antibiotik porazdeli. Pogostost aplikacije in odmerki niso dobro definirani zaradi pomanjkanja raziskav. Pragmatični ne-validiran pristop navaja, da je odmerek odvisen od širine ventriklov (večji odmerek pri širših ventriklih) in frekvenca aplikacije od dnevnega iztoka iz dre-naže. Tako svetujejo pri dnevni drenaži nad 100 mL aplikacijo enkrat dnevno, pri drenaži med 50 do 100 ml dnevno aplikacijo na dva dneva, pri dnevni drenaži pod 50 mL pa aplikacijo na tri dni. Intraventrikularno pa ne dajemo betalaktamov, saj bi s tem povzročili krče (8).

Tabela 5. Intraventrikularna aplikacija (8).

ANTIBIOTIK	DNEVNI ODMEREK
Vankomicin	5–20 mg
Gentamicin	odrasli 4–8 mg otroci 1–2 mg
Tobramicin	5–20 mg
Amikacin	5–50 mg
Kolistin	10 mg
Daptomicin	2–5 mg

MOŽGANSKI ABSCESES

Možganski absces je redka komplikacija okužb glave in vratu. Najpogostejši povzročitelji so streptokoki, stafilokoki in enterobakterije. Okužbe so pogosto polimikrobne, velikokrat so pridruženi tudi anaerobi. Pri imunsko oslabilih bolnikih je povzročitelj lahko tudi listerija ali nokardija (redko). Antibiotik izberemo glede na verjeten vir okužbe, pri čemer mora v OŽ dosegati zadostne koncentracije, zato so odmerki običajno visoki (11). Izkustveno zdravljenje mora kriti streptokoke, anaerobe in enterobakterije, v primeru hematogenega izvora pa tudi stafilokoke. Izberemo antibiotike, ki so učinkoviti tudi v kislem okolju abscesne votline (ne npr. aminoglikozidov) (12).

Tabela 6. Izkustveno zdravljenje možganskega abscesa pri imunsko zdravih bolnikih glede na izvor okužbe (11).

ŽARIŠČE OKUŽBE	TERAPIJA
Vnetje srednjega ušesa ali mastoiditis	cefalosporin 3. generacije + metronidazol [§]
Vnetje obnosnih votlin	cefalosporin 3. generacije + metronidazol [§]
Okužba zoba	cefalosporin 3. generacije + metronidazol [§]
Penetrirajoča poškodba, nevrokirurška operacija	flukloksacilin ali vankomicin + cefalosporin 3. ali 4. generacije [#]
Pljučni absces, empiem, bronhiektazije	cefalosporin 3. generacije + metronidazol ± TMP/SMX [*]
Neznano	flukloksacilin ali vankomicin + cefalosporin 3. generacije + metronidazol

TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoksazol; * če sumimo na nokardiozo; # ceftazidim ali cefepim, če sumimo na okužbo s *Pseudomonas aeruginosa*; §: ob možnosti okužbe s *Staphylococcus aureus* dodamo še flukloksacilin ali vankomicin.

Zdravljenje možganskega abscesa pri imunsko zdravem bolniku običajno traja 6 do 8 tednov. Večje abscese (po nekaterih podatkih večje od 2,5 cm v premeru) je treba drenirati (12). Abscese, ki jih povzroča nokardija, pa zdravimo 3 do 12 mesecev, pri imunsko oslabilih običajno 12 mesecev (11). Možnosti za usmerjeno zdravljenje možganskega abscesa so navedene v Tabeli 7.

Tabela 7. Usmerjeno zdravljenje možganskega abscesa glede na povzročitelje. Pogosto gre za polimikrobno okužbo in je potrebno zdravljenje z več antibiotiki. V tabeli so navedeni odmerki za intravensko aplikacijo (11).

POVZROČITELJ	STANDARDNA TERAPIJA	ALTERNATIVA
<i>Actinomyces</i> spp.	penicilin G 4 milijoni E/4 h	klindamicin 600–1200 mg/6 h
<i>Bacteroides fragilis</i>	metronidazol 500 mg/6–8 h	klindamicin 600–1200 mg/6 h
enterobakterije	cefotaksim 2 g/4–6 h ali ceftriakson 2 g/12 h	aztreonam 2 g/6–8 h ali TMP/SMX 10–20 mg/kg/6–12 h ali ciprofloksacin 400 mg/8–12 h ali meropenem 2 g/8 h
<i>Fusobacterium</i> spp.	metronidazol 500 mg/6–8 h	klindamicin 600–1200 mg/6 h ali meropenem 2 g/8 h
<i>Haemophilus</i> spp.	cefotaksim 2 g/4–6 h ali ceftriakson 2 g/12 h	aztreonam 2 g/6–8 h ali TMP/SMX [§] 10–20 mg/kg/6–12 h
<i>Listeria monocytogenes</i>	ampicilin 2 g/4 h iv. ali penicilin G 4 milijoni E/4 h ± aminoglikozid*	TMP/SMX 10–20 mg/kg/6–12 h
<i>Nocardia</i> spp.	TMP/SMX [§] 10–20 mg/kg/6–12 h	meropenem 2 g/8 h ali cefotaksim 2 g/4–6 h ali ceftriakson 2 g/12 h ali amikacin 15 mg/kg/8 h ali linezolid 600 mg/12 h
<i>Prevotella melaninogenica</i>	metronidazol 500 mg/6–8 h	klindamicin 600–1200 mg/6 h ali meropenem 2 g/8 h
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidim 2 g/8 h ali cefepim 2 g/8 h	aztreonam 2 g/6–8 h ali ciprofloksacin 400 mg/8–12 h ali meropenem 2 g/8 h
MSSA	flukloksacilin ali oksacilin 2 g/4 h	vankomicin 30–45 mg/kg/8–12 h
MRSA	vankomicin 30–45 mg/kg/8–12 h	TMP/SMX [§] 10–20 mg/kg/6–12 h
skupina <i>Streptococcus anginosus</i> , drugi streptokoki	penicilin G 4 milijoni E/4 h	cefotaksim 2 g/4–6 h ali ceftriakson 2 g/12 h ali vankomicin 30–45 mg/kg/8–12 h

* Amikacin 15 mg/kg/8 h; § preračunamo na komponento trimetoprima; večji odmerki predvsem pri abscesu, povzročenem z nokardijo; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoksazol; MSSA: za meticilin občutljiv *S. aureus*; MRSA: proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus*.

ZAKLJUČEK

Za uspešno zdravljenje okužb OŽ je treba poznati tako lokalno epidemiologijo in občutljivost povzročiteljev kot tudi farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti protimikrobnih zdravil. Najprimernejši antibiotik je tisti, ki dobro prehaja v OŽ, deluje hitro, baktericidno in dobro prehaja tudi v abscese.

Literatura

1. Hasbun R, Tunkel AR. Approach to the Patient With Central Nervous System Infection. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. *Mand. Douglas Bennetts Princ. Pract. Infect. Dis. E-Book*. 9th ed. Elsevier; 20190808. p. 1176–81.
2. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010 Oct;23(4):858–83.
3. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, et al. Penetration of Colistin into Cerebrospinal Fluid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009 Nov;53(11):4907–10.
4. van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016 May;22:S37–62.
5. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017 [Internet]. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018 [cited 2019 Sep 10]. Available from: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz>
6. Barnum SR. Therapeutic Inhibition of Complement: Well Worth the Risk. *Trends Pharmacol. Sci.* 2017;38(6):503–5.
7. Benamu E. Infectious Risks Associated with Biologics Targeting Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription Signaling and Complement Pathway for Inflammatory Diseases. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2020;34(2):271–310.
8. Adarsh B, Tunkel AR. Cerebrospinal Fluid Shunt and Drain Infections. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. *Mand. Douglas Bennetts Princ. Pract. Infect. Dis. E-Book*. 9th ed. Elsevier; 20190808. p. 1272–81.
9. Hasbun R, van de Beek D, Brouwer MC, Tunkel AR. Acute meningitis. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. *Mand. Douglas Bennetts Princ. Pract. Infect. Dis. E-Book*. 9th ed. Elsevier; 20190808. p. 1183–219.
10. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schönheyder HC, Nielsen H. Time to antibiotic therapy and outcome in bacterial meningitis: a Danish population-based cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2016 Dec;16(1):392.
11. Gea-Banacloche JC, Tunkel AR. Brain Abscess. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. *Mand. Douglas Bennetts Princ. Pract. Infect. Dis. E-Book*. 9th ed. Elsevier; 20190808. p. 1248–61.
12. Sonnevile R, Ruimy R, Benzonana N, Riffaud L, Carsin A, Tadié J-M, et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017 Sep;23(9):614–20.

COVID-19 IN POJAVNOST OKUŽB Z ODPORNIMI PO GRAMU NEGATIVNIMI BAKTERIJAMI – VZROKI IN POSLEDICE

COVID-19 AND INCIDENCE OF MULTIDRUG-RESISTANT GRAM NEGATIVE BACTERIA – CAUSES AND CONSEQUENCES

Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana
Katedra za infekcijske bolezni, MF, Univerza v Ljubljani

Ključne besede: protimikrobna odpornost, pandemija, smotrna raba antibiotikov

Key words: antimicrobial resistance, pandemics, antimicrobial stewardship

IZVLEČEK

Pandemija covid-19 je povzročila izjemne obremenitve zdravstvenih sistemov in vplivala na mnoga področja. Zaradi velikih potreb po hospitalizaciji bolnikov s covid-19 je prišlo do premikov osebja, sprememb v praksah preprečevanja bolnišničnih okužb in do povečane porabe antibiotikov, kar bo lahko daljnosežno vplivalo na protimikrobno odpornost. Problematika protimikrobne odpornosti je bila pereča že pred epidemijo, videti pa je, da se je do določene mere poglobila tudi zaradi nje. Programi preprečevanja bolnišničnih okužb in smotrne rabe protimikrobnih zdravil se morajo ponovno vzpostaviti ali pa vsaj prilagoditi epidemičnim razmeram do te mere, da bodo vzdrževali predepidemično stanje in ohranjali dobre prakse.

Abstract

The covid-19 pandemic has put tremendous strain on health systems and affected many areas. The high need for hospitalization of covid-19 patients has led to staff redeployment, changes in nosocomial infection prevention practices, and increased use of antibiotics, which may have a far-reaching impact on antimicrobial resistance. The issue of antimicrobial resistance was already acute before the outbreak, but it seems to have worsened to some extent as a result of epidemics. Infection control programs and the antimicrobial stewardship programs should be re-established, or at least adapted to epidemic conditions, to the extent that they maintain the pre-epidemic situation and maintain good practices.

UVOD

Pojav koronavirusnega hudega akutnega dihalnega sindroma (SARS-CoV-2) in posledična pandemija sta povzročila izjemne obremenitve zdravstvenih sistemov in vplivala na mnoga področja (1, 2). Da bi zagotovili zadostne zmogljivosti za osamitev bolnikov

z možno okužbo s SARS-CoV-2, so zdravstveni sistemi hitro prilagodili politike obvladovanja okužb. Osredotočenost družbe na grožnjo te razvijajoče se nalezljive bolezni je spodbudila zavedanje o pomembnosti osebne higiene, zlasti higiene rok, manjšega onesnaženja okolja in večje uporabe osebne varovalne opreme (OVO). Zaradi pomanjkanja razpoložljivih podatkov je težko napovedati vpliv te pandemije na prihodnost programov za smotno rabo protimikrobnih zdravil in dolgoročno stopnjo protimikrobne odpornosti (AMR). Po eni strani lahko večja osredotočenost na higieno rok, poskusi omejevanja stikov s pacienti in socialna distanca povzročijo zmanjšanje prenosa bolezni, povezanih z zdravstvom. Po drugi strani pa prednostna dodelitev prostorov za izolacijo bolnikom s covid-19, kohortiranje bolnikov, koloniziranih z večkratno odpornimi bakterijami (VOB), v odprtih boksih ter neizogibna večja obremenitev zdravstvenih delavcev lahko privedejo do porasta števila bolnišničnih prenosov okužb.

EPIDEMIOLOGIJA BAKTERIJSKE ODPORNOSTI V ENOTAH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE (EIZ)

V številnih bolnišnicah po svetu je pojav bakterijske odpornosti že pred pandemijo covid-19 ustvarjal kritične razmere predvsem zaradi proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* (MRSA), proti vankomicinu odpornih enterokokov (VRE) in večkratno odpornih po Gramu negativnih bacilov (VOB-GNB). Obseg deležev teh odpornih bakterij v EIZ je odvisen predvsem od lokalne epidemiološke slike, ki se spreminja glede na geografsko lego, pa tudi glede na vrsto EIZ in tip bolnišnice. Že v posameznih državah se epidemiološke razmere spreminjajo glede na tip bolnišnic, še večje pa so razlike med posameznimi državami in kontinenti.

V raziskavi EPIC-2, ki je zajela 1265 EIZ v 75 državah po svetu, je imelo okužbo 51 % bolnikov, hospitaliziranih v EIZ. Več kot 60 % vseh povzročiteljev so bile GNB, 47 % pa po Gramu pozitivne bakterije (GPB). Bolniki, ki so bili v EIZ hospitalizirani dalj časa, so imeli pogostejše okužbe, zlasti okužbe, povzročene s stafilokoki, acinetobaktri, *Pseudomonas* spp. in s kandido. Smrtnost bolnikov z okužbo je bila dvakrat večja od tiste pri bolnikih brez okužb (3). Rezultati slovenske presečne raziskave, ki je potekala leta 2011, so pokazali, da so med znanimi povzročitelji bolnišničnih okužb (BO) prevladovala enterobakterije (43,3 %) z najpogostejše osamljeno bakterijo *Escherichia coli*. *E. coli* je bila tudi najpogostejše prisotna povzročiteljica BO v evropski presečni raziskavi, ki jo je koordiniral ECDC (*angl.* European Centres for Disease Control). Druga najpogostejša povzročiteljica BO pri nas je bila *Klebsiella* spp. (11,2 %). Več kot polovica izolatov *Klebsiella* spp. je bilo odpornih proti cefalosporinom tretje generacije, tako v naši raziskavi kot tudi po oceni ECDC (53,0 % odpornih). V Sloveniji je bilo tudi kar 41,9 % sevov *Pseudomonas aeruginosa* odpornih proti karbapenemom, medtem ko je bil delež takih sevov po oceni ECDC manjši (31,8 %). Nasprotno je bilo pri bakterijski vrsti *Acinetobacter baumannii* po oceni za Evropo kar 81,2 % vseh testiranih sevov odpornih proti karbapenemom, pri nas pa je bil takšen delež 20 %, vendar je bilo skupno število izolatov majhno (4–6). V presečni raziskavi o prevalenci BO leta 2017 pa so bili povzročitelji dokazani pri 52,3 % BO. Najpogostejši so bili *E. coli* (13,3 %), *S. aureus* (10,0 %), *Streptococcus* spp. (1,0 %) in *Enterobacter* spp. (9,3 %). Enterobakterije so bile odporne proti cefalosporinom tretje generacije v 22,9 %, proti karbapenemom pa v 0,9 %. Izolati *P. aeruginosa* so bili odporni

proti karbapenemom v 16,7 % in prav tako je bil odporen eden od treh dokazanih sevov *A. baumannii*. Seveda gre tu za vse povzročitelje BO in ne le za okužbe v EIZ (7, 8).

Širjenje enterobakterij z zmanjšano občutljivostjo za karbapeneme je zaskrbljujoč pojav, o katerem poročajo z vsega sveta. V Sloveniji smo dolgo časa imeli zelo nizko prevalenco proti karbapenemom odpornih bakterij, kar se je spremenilo z nekoliko večjim izbruhom, ki pa smo ga uspešno obvladali, tako da za zdaj opažamo le posamezne izolote, ki so velikokrat povezani s predhodno hospitalizacijo bolnika v tujini (9). Proti karbapenemom odporni izolati *A. baumannii* (angl. *carbapenem resistant Acinetobacter baumannii* – CRAB) se pojavljajo po vsem svetu. Izbruhe CRAB v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana opažamo že dalj časa. Večina bolnikov je obravnavanih v EIZ. Med izbruhom smo opažali pojav več različnih epidemičnih klonov in sočasne sporadične izolote CRAB z OXA-40- ali OXA-23-karbapenemazo. CRAB smo osamili predvsem iz vzorcev spodnjih dihal. Visok je tudi delež odpornosti proti kolistinu (10).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK PROTIMIKROBNE ODPORNOSTI

V številnih raziskavah, objavljenih v zadnjih dveh desetletjih, so ugotavljali povezanost med porabo cefalosporinov in pogostnostjo oziroma deležem izolatov ESBL (betalaktamaze razširjenega spektra – angl. *extended spectrum betalactamases*) med izolati bakterije *K. pneumoniae*. Med dejavniki tveganja za širjenje bakterij, ki izločajo ESBL, so še invazivni posegi, dolgotrajna hospitalizacija, nadomestno zdravljenje s hemodializo, umetno predihavanje in po nekaterih podatkih tudi zdravljenje s piperacilinom s tazobaktamom (11, 12).

P. aeruginosa je naravno odporen proti številnim antibiotikom. Dodatno pa v bolnišničnem okolju pridobi tudi odpornost proti karbapenemom zaradi izgube porinov ali pa izločanja karbapenemaz. Z obema načinoma odpornosti smo se tudi v Sloveniji že srečali.

A. baumannii najpogosteje povzroča okužbe dihal (predvsem pri intubiranih bolnikih), ran, opeklinjskih ran in sečil (predvsem pri bolnikih s trajnimi urinskimi katetri), redkeje pa povzroči sepso. Glavni dejavniki tveganja za okužbo so invazivni posegi, kot so mehansko predihavanje, prisotnost žilnih katetrov in uporaba antibiotikov s širokim protimikrobnim delovanjem. Največji problem pri *A. baumannii* niso njegove virulentne sposobnosti, temveč sposobnost hitrega razvoja odpornosti proti številnim antibiotikom. Pogosto se srečujemo z večkratno ali ekstremno odpornimi izolati (13).

PRAKTIČNI VIDIKI NADZORA NAD ŠIRJENJEM ODPORNOSTI PROTI ANTIBIOTIKOM V EIZ

Glede na to, da v kratkem ne pričakujemo novih antibiotikov, moramo problem odpornosti reševati na druge načine. ECDC priporoča te strategije (14):

- a) **Mikrobiološko testiranje bolnikov (nadzorne kužnine).** Smiselno je za tiste mikroorganizme, ki imajo velik potencial za prenos v bolnišničnem okolju (MRSA, VRE). Zlasti testiranje na MRSA ob sprejemu v EIZ lahko ob ustrezni kontaktni osamitvi bolnika zmanjša pogostnost prenosa na druge bolnike in zmanjša pojav okužb z MRSA.
- b) **Osamitev bolnikov.** Bolnike, kolonizirane z odpornimi bakterijami, če je mogoče, osamimo v enoposteljni sobi ali izvedemo kohortno osamitev. Vrsta izolacije je odvi-

sna od vrste mikroorganizma, od mesta okužbe, načina prenosa, količine izločkov, virulence in protimikrobne odpornosti povzročitelja. Zlasti bolniki, ki so v EIZ hospitalizirani dalj časa, sčasoma postanejo pravi »rezervoar« VOB, zato jih je smotrno ločiti od bolnikov, katerih bivanje v EIZ je kratko.

- c) **Higiena rok.** To je najpomembnejši in najbolj učinkovit način preprečevanja prenosa mikroorganizmov z bolnika na bolnika. Žal pa je prav ta ukrep izredno težko dosledno izvajati. Higieno rok je treba vzdrževati aktivno, s pogostim izobraževanjem osebja in z občasnimi strokovnimi nadzori.
- d) **Druga zaščitna sredstva.** Rutinska uporaba rokavic v EIZ pri vseh bolnikih nima prednosti pred striktnim razkuževanjem rok. Popolna zaščitna oprema (plašči, predpasniki ipd.) je potrebna pri določenih vrstah okužb in pri večji možnosti kontaminacije.
- e) **Čiščenje bolnikove okolice.**
- f) **Uporaba opreme le za enega bolnika.**
- g) **Smotrna raba antibiotikov.** Za optimalno in ustrezno rabo antibiotikov je potreben skupen napor ne samo kliničnih zdravnikov, ampak vseh, ki sodelujejo pri izdelavi mnenj, navodil, smernic, kakor tudi vodstvenih struktur v bolnišnici, državi in širši skupnosti. Bolnikom v EIZ s sumom na okužbo antibiotike praviloma predpišemo izkustveno. Na izbiro antibiotika vpliva anatomsko mesto okužbe in to, ali je okužba pridobljena v domačem ali bolnišničnem okolju. Pomembno je poznavanje lokalnih podatkov o odpornosti mikroorganizmov in pogostnosti posameznih mikroorganizmov pri določenih okužbah. Zavedati se moramo, da se zaradi porasta odpornosti proti antibiotikom več poraba določenih skupin antibiotikov, zlasti antibiotikov s širokim spektrom delovanja, zato narašča tveganje za selekcijo VOB. Ukrepi za manjšo porabo antibiotikov v EIZ morajo biti večplastni. Zmanjšati moramo pojavljanje BO v EIZ, kar je povezano z boljšim epidemiološkim spremljanjem, doslednim upoštevanjem ukrepov bolnišnične higiene in z izboljšanjem standardov dela v EIZ, zlasti glede ustrezne kadrovske zasedenosti in zadostnega števila postelj. EIZ morajo imeti priporočila za uporabo protimikrobnih učinkovin, ki morajo biti prilagojena lokalnim epidemiološkim razmeram. Zdravljenje naj bo čim bolj prilagojeno mikrobiološkim izvidom.

KAKO PANDEMIJA VPLIVA NA POJAV PROTIMIKROBNE ODPORNOSTI

Sedaj je že na voljo nekaj podatkov o tem, kako je epidemija vplivala na pojavnost VOB. Pogostnost VOB je bila na oddelkih za covid-19 v italijanski bolnišnici večja kot na oddelkih za druge bolezni (29 % vs. 19 %), so pa na splošno opažali pomembno zmanjšanje protimikrobne odpornosti. Pri bolnikih s covid-19 je bila večja pojavnost bakterijskih okužb, povzročenih z VOB, kot pri bolnikih, ki niso imeli covid-19, kljub dejstvu, da so bili ukrepi bolnišnične higiene v prvi skupini še strožji, so pa bolniki s covid-19 pogosteje prejemali antibiotike širokega spektra. Oddelke za covid-19 večinoma vodijo infektologi, za katere je bolj verjetno, da opravljajo mikrobiološke preiskave in tako morda zaznajo več primerov VOB. Pomembne so tudi značilnosti covid-19 pacientov samih. Pogosto gre za posameznike, ki imajo več pridruženih bolezni in so bili v preteklosti

že večkrat hospitalizirani. To bi lahko privedlo do kolonizacije z VOB, ki med boleznijo koronavirusa povzročijo akutno okužbo. Oslabljen imunski sistem je tudi sicer značilen za bolnike, ki razvijajo hude oblike covid-19 (15). Kljub redkim poročilom o bakterijski koinfekciji je na primer 62 % bolnikov s covid-19 po podatkih Mednarodnega konzorcija za hude akutne dihalne okužbe in porajajoče se infekcijske bolezni prejelo protimikrobno zdravljenje (16). Ti antibiotiki so bili že *a priori* širokega spektra (17).

Ob predvidevanjih, da bo trenutna pandemija lahko še naprej zahtevala veliko pozornosti posameznih nacionalnih zdravstvenih sistemov, je potrebna nujna analiza njenega vpliva na pojav odpornosti. Nujna je tudi vzpostavitev ukrepov za ublažitev potencialnega vpliva pandemije na naraščanje AMR in hospitalne prenose. Analiza izkušenj iz trenutno prizadetih držav bo pomembna pri oblikovanju z dokazi podprtih smernic za preprečevanje porasta AMR. Pandemične razmere na različne načine negativno vplivajo na pojav AMR. Zaradi preobremenjenosti zdravstvenega sistema se opuščajo ukrepi, ki preprečujejo širjenje VOB, kot so presejalno testiranje, izolacija v enoposteljnih sobah in smotrna raba protimikrobnih zdravil. Protimikrobna odpornost se lahko poslabša tudi zaradi pogostejšega izkustvenega predpisovanja protimikrobnih zdravil in morebitnih motenj v dobro uveljavljenih programih smotrne rabe antibiotikov. Rawson in sod. so ugotovili, da v polovici raziskav niso dokazali bakterijske/glivne koinfekcije pri bolnikih s covid-19. Ob sprejemu je bila bakterijska ali glivna okužba prisotna le pri 8 % bolnikov s covid-19. Kljub temu je 72 % bolnikov s covid-19 dobilo protimikrobno zdravilo (18). Na podlagi sistematičnega pregleda, ki je vključeval 3834 bolnikov, so tudi Lansbury in sod. poročali o sočasni bakterijski okužbi pri 7 % hospitaliziranih bolnikov na navadnih oddelkih in 14 % bolnikov, ki so bili zdravljeni v EIZ. Najpogostejši dokazani mikroorganizmi so bili *Mycoplasma pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *Haemophilus influenzae* (19). Veliko število pacientov s covid-19, ki so sprejeti v EIZ, ima dejavnike tveganja za nastanek sekundarnih bakterijskih okužb. Ob ozadju kroženja posameznih bakterijskih sevov in pogostosti invazivnih postopkov, ki so jim podvrženi ti bolniki, je lahko poslabšanje vnetnih parametrov za zdravnika problem pri prepoznavanju sekundarne bakterijske okužbe, zato je prag za uvedbo širokospektralne izkustvene protimikrobne terapije nizek (20). Čeprav se prakse predpisovanja antibiotikov med geografskimi območji lahko razlikujejo, pa porabo povečujeta tudi povečan delovni pritisk in duševna obremenitev zdravstvenih delavcev, ki negativno vplivata na upoštevanje lokalnih smernic za predpisovanje protimikrobnih zdravil.

Poleg pretiranega in neprimerne predpisovanja protimikrobnih zdravil lahko na širjenje patogenov in večkratne odpornosti vpliva tudi vsakodnevna potreba nujnega osredotočanja na le en primarni patogen. Prerazporeditev ljudi, ki delajo v programih smotrne rabe antibiotikov, in preusmeritev laboratorijskih zmogljivosti v podporo za obvladovanje epidemije in obremenitev, povezanih s SARS-CoV-2, bosta to verjetno še dodatno poslabšali. Moteno funkcioniranje rutinskih aktivnosti in premestitev osebja na oddelke za covid-19 lahko močno posežeta v normalno delo timov, ki se ukvarjajo s smotrno rabo antibiotikov. Ti timi so multidisciplinarni in morajo redno nadzirati uporabo antibiotikov, premestitev teh ljudi na oddelke za covid-19 pa lahko podre rutinsko delo tima. Ker manjka ekspertnega svetovanja pri predpisovanju protimikrobnih zdravil, ker ni jasnih in dobro podprtih smernic za

zdravljenje bolnikov s covid-19 in ker so zdravniki zaskrbljeni zaradi slabšanja kliničnega stanja bolnikov s covid-19, se predpisovanje protimikrobnih zdravil samo stopnjuje. Posledice so lahko hitro širjenje VOB-GNB med bolniki v namenskih enotah za oskrbo tovrstnih bolnikov. Tak izbruh so opisali v bolnišnici v Marylandu v ZDA. Sprva so identificirali skupino štirih bolnikov z VOB *E. coli*. Pregled stanja v bolnišnici je pokazal povečanje pojavnosti VOB-GNB. Nadaljnji pregled je razkril tudi več bolnikov, okuženih z *E. coli*, odporno proti cefepimu, VOB *P. aeruginosa* in VOB *A. baumannii*. Nadzorne kužnine so v treh enotah odkrile 18/29 (62 %) dodatnih bolnikov z odpornimi GNB. Med dejavniki tveganja so bile kritične bolezni, velika uporaba antibiotikov, dvojna zasedenost enoposteljnih sob in spremenjena praksa preventivnih ukrepov za preprečevanje BO (21). Tudi v UKC Ljubljana smo opažali pojavljanje prenosov VOB v EIZ za covid-19 in v namenskih enotah za covid-19. Problemi so bili predvsem s prenosi CRAB, odpornih bakterij *P. aeruginosa* in *K. pneumoniae* ESBL. Potrebni so bili številni naporji za obvladovanje prenosa, predvsem izolacija bolnikov, nadzor in izobraževanje o ustrezni uporabi OVO (zlasti rokavic) in uvedba rednega nadzornega mikrobiološkega testiranja.

Ukrepi, namenjeni preprečevanju prenosa SARS-CoV-2, imajo potencialno različne posledice:

1. Izboljšanje higiene rok, kar pomeni tudi manjšo možnost prenosa VOB. Pomembno je, da mehanizmi nadzora ostanejo aktivni, higiena rok pa se izvaja v skladu s priporočili, zlasti to velja za uporabo rokavic.
2. Socialno distanciranje v družbi lahko zmanjša potrebo po protimikrobnem zdravljenju, ker se manjša število okužb dihal.
3. Ker je manj možnosti za izolacijo bolnikov, koloniziranih z VOB, je več možnosti širjenja teh mikrobov. Pomembno je, da nadaljujemo epidemiološko spremljanje in, če je le mogoče, kohortno osamimo bolnike s covid-19, kolonizirane z VOB.
4. Odpuščanje bolnikov, ki nimajo covid-19, in zmanjšanje selektivnih aktivnosti zaradi pomanjkanja postelj za covid-19 lahko pripeljeta do potencialnega zmanjšanja števila bolnikov, koloniziranih z VOB, to pa se bo izničilo, ko se bo spet začelo nemoteno delo bolnišnic.
5. Preusmeritev OVO na oddelke za covid-19 ima lahko negativen vpliv na preprečevanje prenosa VOB na drugih oddelkih, na kar lahko vplivamo z ustreznim izobraževanjem zaposlenih in ustreznim definiranjem potrebne OVO.
6. Povečana izkustvena raba antibiotikov pomeni potencialno večji selekcijski pritisk na mikroorganizme. Potrebne so jasne smernice, zlasti glede izkustvene izbire protipsevdomonasnih učinkovin in izkustvenega zdravljenja za morda redkeje pričakovane mikrobe in VOB. Treba je še naprej nadzirati rabo antibiotikov in ustrezno izobraziti tudi specialiste drugih strok (npr. interniste, specialiste intenzivne medicine idr.). Nujno je treba vzpostaviti širok konsenz glede izkustvenega predpisovanja protimikrobnih zdravil, zlasti z ozirom na uporabo rezervnih antibiotikov, in spodbujati vodstva bolnišnic, da ohranijo time za smotno rabo protimikrobnih zdravil in jih spodbujajo k posodabljanju strokovnih smernic (18).

ZAKLJUČEK

Zaradi pandemije in preobremenjenosti zdravstvenega sistema prihaja do porasta bakterijske odpornosti proti protimikrobnim zdravilom. Intenzivna in pogosto pretirana uporaba antibiotikov pri bolnikih s covid-19, tako v bolnišnicah kot pri ambulantnem zdravljenju, stopnjuje odpornost bakterij, kar bo v prihodnosti vplivalo na širjenje odpornih sevov in povzročalo težave pri protimikrobnem zdravljenju. Upoštevat je treba protokole za preprečevanje, zgodnje odkrivanje in zdravljenje nalezljivih zapletov. Pomembno je, da imajo ustanove programe smotrne rabe antibiotikov, ki jih je treba tudi ustrezno podpreti. Državni in drugi načrti pripravljenosti za izredne razmere morajo vključevati mehanizme za nadzor nad rabo protimikrobnih zdravil.

Literatura

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727–33.
2. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA.* 2020; 323: 709–10.
3. 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.
4. Kolman J, Lejko-Zupanc T, Kotnik Kevorkijan B, Klavs I, Korošec A, Serdt M. Prevalenca proti antibiotikom odpornih povzročiteljev bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. *Med Razgl.* 2013; 52 suppl 6: 23–8.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Dosegljivo na: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>.
6. Klavs I, Kolman J, Lejko Zupanc T, Kotnik Kevorkijan B, Korošec A, Serdt M; SNHPS Network. The prevalence of and risk factors for healthcare-associated infections in Slovenia: results of the second national survey. *Zdr Varst.* 2016 Jul 28; 55 (4): 239–7.
7. Klavs I, Serdt M, Korošec A, Glavan U, Lejko Zupanc T, Pečavar B, Mreža za izvedbo Slovenske nacionalne presečne raziskave bolnišničnih okužb. Epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb v Sloveniji. Dosegljivo na: https://www.sspz.info/content/2018/posvetamr/Epi_spremljanje_BO_in_rezultati_raziskave_Klavs.pdf.
8. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance*, 23 (46), 1800516 (15/11/2018).
9. Pirš M, Cerar Kišek T, Križan Hergouth V, Seme K, Mueller Premru M, Jeverica S, Logar M, Mrvič T, Žnidaršič B, Jordan Markočič O, Lejko Zupanc T. Successful control of the first OXA-48 and/or NDM carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in Slovenia 2014–2016. *J Hosp Infect.* 2019 Feb; 101 (2): 142–149.
10. Germ J, Poirel L, Kisek TC, Spik VC, Seme K, Premru MM, Zupanc TL, Nordmann P, Pirš M. Evaluation of resazurin-based rapid test to detect colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Nov; 38 (11): 2159–62.
11. Tangden T, Eriksson BM, Melhus A, Svennblad B, Cars O. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2011; 66: 1161–7.
12. Massart N, Camus C, Benezit F, Moriconi M, Fillatre P, Le Tulzo Y. Incidence and risk factors for acquired colonization and infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli: a retrospective analysis in three ICUs with low multidrug resistance rate. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 May; 39 (5): 889–95.
13. Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Eser ÖK, *Acinetobacter* Study Group. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019 Jul 2; 18 (1): 19.
14. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angleis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*, 20 (Suppl 1) (2014), 1–55.
15. Enrico Bentivegna, et al. Reduction of Multidrug-Resistant (MDR) Bacterial Infections during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 23; 18 (3): 1003.
16. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium. COVID-19 Report. 2020. Dosegljivo na: https://media.tghn.org/medialibrary/2020/04/ISARIC_Data_Platform_COVID-19_Report_8APR20.pdf.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507–13.
18. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 3; 71 (9): 2459–68.

-
19. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81 (2): 266–75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
 20. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol.* 2020; 92: 797–806. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>.
 21. Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, Williams MH, Preas M, Schrank G, Rabinowitz R, Luethy P, Johnson JKe, Leekha S. Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Unit. *Emerg Infect Dis.* 2021 Apr; 27 (4): 1234–7.

KRITIČNO BOLNI IN OKUŽBE Z VEČKRATNO ODPORNIMI ENTEROBAKTERIJAMI

INFECTIONS WITH MULTIDRUG-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Doc. dr. Daša Stupica, dr. med.; e-naslov: dasa.stupica@kclj.si

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, in
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani,
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Ključne besede: enterobakterije, VOB, protimikrobna odpornost

Key words: *Enterobacteriaceae*, MDR, antimicrobial resistance

IZVLEČEK

Zdravljenje kritično bolnih z okužbami, povzročenimi z večkratno odpornimi enterobakterijami, je zahtevno. Za oceno tveganja okužbe s temi bakterijami, ki omogoča, da se izognemo izbiri preozkega ali preširokega izkustvenega antibiotičnega zdravljenja, sta ključnega pomena ocena bolnika in poznavanje lokalne mikrobiološke epidemiološke situacije. V prispevku skušamo odgovoriti na izbrana klinična vprašanja, ki se nanašajo na zdravljenje okužb, povzročenih z večkratno odpornimi enterobakterijami.

Abstract

The treatment of multidrug-resistant Enterobacterales infections in critically ill patients is challenging. Patient's medical history and updated information about the local microbiological epidemiology remain critical for defining the baseline risk of these infections and guiding empirical antibiotic treatment, with the aim of avoiding both undertreatment and overtreatment. In this paper, we try to address specific clinical questions in regard to treatment of multidrug-resistant Enterobacterales.

UVOD

Naraščanje protimikrobne odpornosti ostaja globalna grožnja za zdravje in življenje ljudi (1). Po podatkih evropske mreže za spremljanje protimikrobne odpornosti je v Evropi zadnja leta vsaj 670.000 okužb letno povzročenih z večkratno odpornimi bakterijami (VOB) in vsaj 33.000 ljudi vsako leto umre neposredno zaradi teh okužb (2), s tem povezani stroški zdravstvene oskrbe pa znašajo približno 1,1 milijarde evrov letno (3). Izbira učinkovitih antibiotikov za zdravljenje okužb z VOB je zahtevna (4). Temelji na individualiziranem pristopu, ki med drugim upošteva mesto in težo okužbe ter profil občutljivosti in mehanizme odpornosti bakterije (5). Tri skupine po Gramu negativnih VOB so še posebej zahtevne za zdravljenje: (1) enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL-E), (2) proti karbapenemom odporne enterobakterije (CRE) ter (3)

proti karbapenemom odporna *Pseudomonas aeruginosa* (CRPs) in *Acinetobacter baumannii* (CRAb) (4, 5). ESBL-E in CRE lahko s skupnim imenom poimenujemo večkratno odporne enterobakterije (VOE). Povzročajo različne hude okužbe, ki imajo visoko obolevnost in smrtnost. Čeprav imamo za zdravljenje okužb s temi bakterijami na voljo nove antibiotike, ostajajo možnosti zdravljenja omejene, vloga novih antibiotikov v klinični praksi pa še ni povsem jasna (6). Pri bolnikih, ki so kritično bolni in imajo dejavnike tveganja za okužbo z VOB, mora biti že izkustveno zdravljenje usmerjeno proti tem povzročiteljem, saj je neustrezno izkustveno zdravljenje povezano s slabšim izidom (7). Zato sta ocena tveganja za okužbo z VOB in izbira ustreznega izkustvenega zdravljenja pri kritično bolnih odločilnega pomena (4). Okužba z ESBL-E ogroža zlasti bolnike, ki imajo pogoste stike z zdravstvenim sistemom, tiste, ki so nedavno prejeli antibiotike, starejše in kronično bolne ter stanovalce v domovih za kronično nego, pri sicer zdravih ljudeh pa so okužbe s temi bakterijami redke (5). V Tabeli 1 prikazujemo ogrožajoče dejavnike za okužbo z VOB ob sprejemu in med hospitalizacijo v enoti intenzivnega zdravljenja (8). Izbira ustreznega izkustvenega in kasneje usmerjenega antibiotičnega zdravljenja je dodatno zahtevna z vidika nadzorovane rabe antibiotikov, saj se tudi proti novim antibiotikom že pojavlja odpornost, zato se je treba izogibati njihovi pretirani rabi (5). V nadaljevanju navajamo priporočila za zdravljenje okužb z VOE glede na mesto okužbe in glede na mikrobiološko identifikacijo ter občutljivost izolirane bakterije za antibiotike.

Tabela 1. Ogrožajoči dejavniki za okužbo z večkratno odpornimi bakterijami v enoti intenzivnega zdravljenja ob sprejemu in med hospitalizacijo (8).

NAPOVEDNI DEJAVNIKI ZA VOB	OB SPREJEMU V EIZ	MED HOSPITALIZACIJO V EIZ
Značilnosti bolnika	Pridružene bolezni/ imunosupresija/ nedavna hospitalizacija	Hujša akutna bolezen/invazivni posegi
Vrsta okužbe	Bolnišnična ¹ > doma pridobljena	Pridobljena v EIZ > pridobljena zunaj EIZ
Protimikrobni selekcijski pritisk	Predhodno antibiotično zdravljenje ² / antimikotično zdravljenje	Antibiotično ² /antimikotično zdravljenje v EIZ
Kolonizacija	Predhodno znana kolonizacija z VOB	VOB, pridobljena v EIZ
Lokalna epidemiologija	Epidemiologija VOB v splošni populaciji/ bolnišnici/nedavno obiskanih krajih	Lokalna epidemiologija VOB v EIZ
Ukrepi bolnišnične higiene	Slaba bolnišnična higiena v bolnišnici	Slaba bolnišnična higiena v EIZ

VOB, večkratno odporne bakterije; EIZ, enota intenzivnega zdravljenja.

¹ Okužba, ki ni prisotna ob sprejemu v bolnišnico, temveč se pojavi več kot 48 ur po sprejemu.

² Zlasti širokospektralni antibiotiki in tisti z močnim učinkom proti črevesnim anaerobom.

Enterobakterije, izločevalke betalaktamaz širokega spektra (ESBL-E)

ESBL so encimi, ki inaktivirajo večino penicilinov, cefalosporinov in aztreonam. ESBL-E ostajajo pretežno občutljive za karbapeneme. ESBL ne učinkujejo na ne-betalaktamske antibiotike (ciprofloksacin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), gentamicin), vendar imajo bakterije, ki vsebujejo gene za ESBL, pogosto tudi gene ali mutacije, ki posredujejo odpornost proti širokemu naboru antibiotikov. Geni ESBL so največkrat prisotni pri *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* in *Proteus mirabilis* (9).

Nezapleteni cistitis

Za zdravljenje cistitisa, povzročena z ESBL-E, sta se nitrofurantoin in TMP-SMX izkazala za varna in učinkovita (10). Uporaba fluorokinolonov in karbapenemov, čeprav so tudi učinkoviti, je za to indikacijo odsvetovana, saj tako prihranimo njihovo aktivnost za prihodnje okužbe in omejujemo njihove neželene učinke, kar zlasti velja za fluorokinolone. Med alternativne antibiotike za zdravljenje cistitisa, povzročena z ESBL-E, spadajo amoksicilin-klavulanska kislina, aminoglikozidi v enkratnem odmerku in oralni fosfomicin. Amoksicilin-klavulanska kislina ni antibiotik prve izbire, saj so v randomiziranih raziskavah pokazali, da je bil za zdravljenje cistitisa povezan z večjim deležem kliničnega neuspeha kot ciprofloksacin, verjetno zaradi vztrajanja bakterijske kolonizacije nožnice (11). Aminoglikozidi se v svoji aktivni obliki izločajo skoraj izključno skozi ledvice in običajno že enkratni intravenski odmerek zadostuje za zdravljenje cistitisa (12). Peroralni fosfomicin je primeren izključno za zdravljenje cistitisa, povzročena z ESBL-*E. coli*, saj lahko gen *fosA*, ki je intrinzično prisoten v nekaterih enterobakterijah, kot so *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. in *Serratia marcescens*, posreduje hidrolizo zdravila in vodi v klinični neuspeh zdravljenja (13). Rezultati randomiziranih raziskav kažejo, da je oralni fosfomicin za zdravljenje nezapletenega cistitisa manj učinkovit kot nitrofurantoin, doksiciklin pa zaradi svojega slabega prehajanja v sečila ni primeren za zdravljenje okužb sečil (10).

Pielonefritis in zapletene okužbe sečil

Zapletene okužbe sečil so tiste okužbe sečil, ki se pojavijo v povezavi s strukturno ali funkcijsko nenormalnostjo sečil ali rodil, in vse okužbe sečil pri moškem (9). Karbapenemi, ciprofloksacin, levofloksacin in TMP-SMX so vsi primerni za zdravljenje teh okužb, saj imamo z njimi dobre klinične izkušnje in so sposobni doseganja visokih koncentracij v seču. Če smo izkustveno uvedli karbapenemski antibiotik, kasneje pa dokazali povzročitelja, ki je občutljiv za ciprofloksacin, levofloksacin ali TMP-SMX, je smiselno sestopiti na zdravljenje z enim od navedenih antibiotikov. Nitrofurantoin in oralni fosfomicin ne dosegata zadostne koncentracije v ledvičnem parenhimu in zato nista primerna za zdravljenje okužb zgornjih sečil (5, 11). Do objave rezultatov raziskave MERINO sta bila vsaj za zdravljenje okužb sečil in žolčevodov, povzročeni z ESBL-E, priporočena terapevtska izbira tudi amoksicilin-klavulanska kislina ali piperacilin-tazobaktam, če je bila izolirana bakterija zanju občutljiva (5, 14). V omenjeni multicentrični randomizirani raziskavi pa so ugotovili nižjo 30-dnevno smrtnost pri bolnikih z bakteriemijo, povzročeno z ESBL-*E. coli* in ESBL-*K. pneumoniae*, ki so bili zdravljeni z meropenemom, v primerjavi s smrtnostjo pri bolnikih, ki so prejeli piperacilin-tazobaktam (14). V zadnjih priporočilih Ameriškega združenja za infekcijske bolezni (*angl. Infectious Diseases Society of America* – IDSA) piperacilin-tazobaktam ne navajajo več med antibiotiki, uporabnimi za zdravljenje okužb z ESBL-E, amoksicilin-klavulansko kislino pa omenjajo le kot terapevtsko možnost za okužbe spodnjih sečil (15).

Okužbe zunaj sečil

Za zdravljenje okužb zunaj sečil, povzročeni z ESBL-E, so postali karbapenemi antibiotiki prvega izbora (14). Primerljivih kliničnih podatkov za zdravljenje okužb drugih

mest nimamo in nekateri strokovnjaki priporočajo, naj dokaze, pridobljene na primeru bakteriemije, prenesemo tudi na okužbe drugih mest, kot so okužbe v trebuhu, okužbe kože in mehkih tkiv ter pljučnica (15). Pri okužbah, povzročenih z ESBL-E zunaj sečil, nimamo trdnih kliničnih dokazov o ustreznosti sestopa z intravenskega na peroralno antibiotično zdravljenje. Rezultati redkih raziskav o sestopu na peroralno zdravljenje bakteriemije, povzročene z enterobakterijami, med njimi tudi z VOE, pa so spodbudni (16). Glede na dobro biološko razpoložljivost peroralnih fluorokinolonov in TMP-SMX so ti antibiotiki smiselna terapevtska alternativa za zdravljenje okužb z ESBL-E, če (1) potrdimo občutljivost povzročitelja za izbrani antibiotik, (2) je bolnik afebrilen in hemodinamsko stabilen, (3) je dosežen ustrezen nadzor mesta okužbe in (4) če je črevesna absorpcija nemotena. Zaradi doseganja prenizkih oz. nepredvidljivih serumskih koncentracij nitrofurantoin in fosfomicin oz. amoksicilin-klavulanska kislina in doksiciklin niso ustrezna terapevtska izbira za bakteriemijo, povzročeno z ESBL-E. Cefepima ne priporočamo za zdravljenje okužb, povzročenih z ESBL-E, tudi če je bakterija zanj občutljiva, saj so v opazovalnih raziskavah in s podanalizo 23 bolnikov v randomizirani raziskavi ugotovili primerljivo ali slabšo klinično učinkovitost cefepima za zdravljenje invazivnih okužb z ESBL-E v primerjavi s karbapenemi (17). V prisotnosti encimov ESBL je določanje minimalnih inhibicijskih koncentracij za cefepim nenatančno in rezultati so slabo ponovljivi (17). Podobne pomisleke izražajo tudi glede uporabe piperacilin-tazobaktama (18).

V Tabeli 2 navajamo priporočeno odmerjanje antibiotikov za zdravljenje okužb z ESBL-E.

Tabela 2. Predlog odmerjanja antibiotikov za zdravljenje enterobakterij, izločevalk betalaktamaz razširjenega spektra (ESBL-E), in enterobakterij, odpornih proti karbapenemom (CRE), pri odraslih z normalnim delovanjem ledvic (5, 15).

ANTIBIOTIK	ODMEREK (OB NORMALNEM DELOVANJU LEDVIC IN JETER)
Amikacin	Cistitis: 15 mg/kg ¹ IV enkratni odmerek Druge okužbe: 20 mg/kg ¹ IV prvi odmerek, nato glede na serumske koncentracije
Amoksicilin-klavulanska kislina	Okužbe sečil/žolčevodov: 2,2 g/8 h IV ali 1000 mg/8–12 h PO
(Cefiderokol)	2 g/8 h IV, infuzija traja 3 ure
Ceftazidim-avibaktam	2,5 g/8 h IV, infuzija traja 3 ure
Ceftazidim-avibaktam in aztreonam	Ceftazidim-avibaktam: 2,5 g/8 h IV, infuzija traja 3 ure; aztreonam: 2 g/8 h IV, infuzija traja 3 ure
Ceftolozan-tazobaktam	Cistitis: 1,5 g/8 h IV, infuzija traja 1 uro Druge okužbe: 3 g/8 h IV, infuzija traja 3 ure
Ciprofloksacin	400 mg/8 h IV ali 750 mg/12 h PO
Kolistin	Mednarodna priporočila ²
(Eravaciklin)	1 mg/kg/12 h IV
Ertapenem	1 g/24 h IV do 2 g/24 h za septični šok, infuzija traja 30 min
Fosfomicin	Cistitis: 3 g PO enkratni odmerek Druge okužbe: 4 g/6 h do 6–8 g/8 h IV

ANTIBIOTIK	ODMEREK (OB NORMALNEM DELOVANJU LEDVIC IN JETER)
Gentamicin	Cistitis: 5 mg/kg ¹ IV enkratni odmerek Druge okužbe: 7 mg/kg ¹ IV prvi odmerek, nato glede na serumske koncentracije
Imipenem-cilastatin	Cistitis: 500 mg/6 h IV, infuzija traja 30 min Druge okužbe: 500 mg/6 h IV, infuzija traja 3 ure
Imipenem-cilastatin-relebaktam	1,25 g/6 h IV, infuzija traja 30 min
Levofloksacin	750 mg/24 h IV/PO
Meropenem	Cistitis: 1 g/8 h IV Druge okužbe: 2 g/8 h IV, infuzija traja 3 ure
(Meropenem-vaborbaktam)	4 g/8 h IV, infuzija traja 3 ure
Nitrofurantoin	Cistitis: makrokristal/monohidrat 100 mg/12 h PO
Piperacilin-tazobaktam	4,5 g/6 h IV ali 4,5 g/8 h IV, če infuzija traja 3 ure
(Plazomicin)	Cistitis: 15 mg/kg ¹ IV enkratni odmerek Druge okužbe: 15 mg/kg ¹ IV prvi odmerek, nato glede na serumske koncentracije
Tigeciklin	Nezapletene okužbe v trebuhu: prvi odmerek 100 mg IV, nato 50 mg/12 h IV Zapletene okužbe v trebuhu: prvi odmerek 200 mg IV, nato 100 mg/12 h IV
Tobramicin	Cistitis: 7 mg/kg ¹ IV enkratni odmerek Druge okužbe: 7 mg/kg ¹ IV prvi odmerek, nato glede na serumske koncentracije
Trimetoprim-sulfametoksazol	Cistitis: 160 mg/12 h (trimetoprim) IV/PO Druge okužbe: 8–10 mg/kg/dan (trimetoprim) IV/PO, razdeljeno na 2–3 odmerke; maksimalni odmerek 320 mg/8 h PO

IV, intravensko odmerjanje; PO, peroralno odmerjanje; 0, antibiotiki, navedeni v oklepaju, trenutno niso dostopni pri nas.

¹ Pri bolnikih s telesno težo > 120 % idealne se upošteva prilagojena telesna teža.

² Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins. *Pharmaco-therapy* 2019; 39 (1): 10–39.

PROTI KARBAPENEMOM ODPORNE ENTEROBAKTERIJE (CRE)

CRE so enterobakterije, ki so odporne proti vsaj enemu karbapenemskemu antibiotiku ali ki izločajo encim karbapenemazo (2). Ocenili so, da je bil v letu 2015 v Evropi 107.801 primer okužb, povzročenih s CRE, in 8.777 z njimi povezanih primerov smrti (19). CRE so lahko odporne proti določenim karbapenemom, npr. ertapenemu, vendar občutljive za ostale, npr. meropenem. CRE so heterogena skupina mikroorganizmov z več možnimi mehanizmi odpornosti in jih v glavnem delimo na tiste, ki tvorijo karbapenemaze (CP-CRE), in tiste, ki ne tvorijo karbapenemaz. Odpornost proti karbapenemom pri *E. coli* in *K. pneumoniae* je pretežno posredovana z različnimi karbapenemazami (2). Pri nas so najpogostejše karbapenemaze *K. pneumoniae* (KPC), ki jih lahko tvori katerakoli enterobakterija, druge karbapenemaze so za zdaj redkejše (metalo-betalaktamaze: NDM, VIM in IMP; oksacilinaze: OXA-48). Pomembno je, da vemo, ali klinični izolat CRE izloča karbapenemazo in katero karbapenemazo izloča, saj to vpliva na izbiro antibiotičnega zdravljenja.

Nezapleten cistitis

Antibiotiki prve izbire za zdravljenje nezapletenega cistitisa, povzročena s CRE, so ciprofloksacin, levofloksacin, TMP-SMX, nitrofurantoin ali enkratni odmerek aminoglikozida. Čeprav za našete antibiotike in navedeno indikacijo nimamo kvalitetnih podatkov iz kliničnih raziskav, lahko pričakujemo, da bodo zelo učinkoviti pri zdravljenju cistitisa, saj dosegajo visoke koncentracije v seču. Posamezni aminoglikozidi, za katere je izolat občutljiv, so primerljivo učinkoviti. Običajno je večji delež kliničnih izolatov CRE občutljivih za amikacin in plazomicin kot za ostale aminoglikozide (20). Plazomicin lahko učinkuje tudi proti izolatom CRE, ki so odporni proti amikacinu. Če je izolat CRE odporen proti vsem antibiotikom prve izbire, so lahko alternativa ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-cilastatin-relebaktam in cefiderokol (21). Raba fosfomicina je omejena na cistitis, povzročen z *E. coli* (13). Če ne moremo uporabiti nobene od navedenih učinkovin, lahko izberemo kolistin, ki se v sečilih spremeni v svojo aktivno obliko, vendar moramo biti pozorni na možno nefrotoksičnost (22). Polimiksin B ni uporaben za zdravljenje cistitisa, povzročena s CRE, saj se skoraj ne izloča skozi ledvice (11).

Pielonefritis in zapletene okužbe sečil

Antibiotiki prve izbire za pielonefritis in zapletene okužbe sečil, povzročene s CRE, ki so odporne proti ertapenemu in meropenemu, so ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-cilastatin-relebaktam in cefiderokol, ki so se v randomiziranih raziskavah izkazali za ne-inferiorne v primerjavi z drugimi primerljivimi antibiotiki (21), premalo pa je podatkov, da bi katerega od njih posebej priporočali. V klinični raziskavi je bila ugotovljena večja smrtnost ob uporabi cefiderokola v primerjavi z najboljšim razpoložljivim zdravljenjem različnih okužb, povzročenih s po Gramu negativnimi bakterijami, odpornimi proti karbapenemu, vendar se zdi, da to ne velja za okužbe sečil (23). Meropenem v podaljšani infuziji je zdravilo prve izbire za okužbe sečil, povzročene s CRE, ki so občutljive za meropenem, saj večina teh izolatov ne izloča karbapenemaz (24). Pri bolnikih, za katere presodimo, da je možna nefrotoksičnost aminoglikozida sprejemljiva, lahko ves čas zdravljenja okužbe sečil uporabljamo aminoglikozid. Plazomicin se je izkazal za ne-inferiornega v primerjavi z meropenemom v randomizirani raziskavi, ki je vključevala bolnike s pielonefritsom ali zapleteno okužbo sečil, povzročenima z enterobakterijami (25). Posamezni aminoglikozidi so primerljivo učinkoviti, če je izolirana bakterija zanje občutljiva, večji delež kliničnih izolatov CRE pa je občutljivejših za amikacin in plazomicin kot za ostale aminoglikozide (20).

Okužbe zunaj sečil

Okužbe zunaj sečil, povzročene s CRE, odpornimi proti ertapenemu, lahko zdravimo z meropenemom v podaljšani infuziji, če je izolirana bakterija zanj občutljiva in ne izloča karbapenemaz (24). Druga možnost za zdravljenje takšnih okužb je ceftazidim-avibaktam, vendar je smiselno, da njegovo predpisovanje omejimo in ohranimo njegovo učinkovitost za okužbe, povzročene s CRE, odpornimi proti vsem karbapenemom. Če okužbo povzroča bakterija, ki izloča karbapenemaze, je treba okužbo zdraviti, kot bi

bil povzročitelj odporen proti meropenemu, ne glede na MIK za meropenem. Mero-penem-vaborbaktam ali imipenem-cilastatin-relebaktam se odsvetujeta za zdravlje-nje okužb s CRE, odpornimi proti ertapenemu in občutljivimi za meropenem, saj ti antibiotiki nimajo pomembne prednosti pred meropenemom v podaljšani infuziji. Za okužbe zunaj sečil, povzročene s CRE, odpornimi proti ertapenemu in meropenemu, so v našem okolju večinoma primerni antibiotiki ceftazidim-avibaktam, mero-penem-vaborbaktam in imipenem-cilastatin-relebaktam, saj izolirane CRE večinoma ne izločajo karbapenemaz ali pa izločajo karbapenemaze KPC (24). Ti antibiotiki so povezani z boljšim kliničnim izidom zdravljenja in manjšo toksičnostjo v primerjavi z drugimi terapevtskimi pristopi, ki se pogosto uporabljajo za zdravljenje okužb s CRE in ki temeljijo na predpisovanju polimiksinov (26). Raziskav, ki bi primerjale učinko- vitost navedenih antibiotikov, je malo. V opazovalni raziskavi 131 bolnikov z okuž- bami s CRE niso ugotovili razlik v izidu zdravljenja med bolniki, zdravljenimi s cef- tazidim-avibaktamom, in bolniki, zdravljenimi z meropenem-vaborbaktamom (27). Za imipenem-cilastatin-relebaktam je na voljo še manj kliničnih podatkov, njegova aktivnost *in vitro* proti CRE (28), klinične izkušnje in stabilnost betalaktamaznega zaviralca relebaktama (26, 28) pa nakazujejo potencialno uporabnost imipenem-ci- lastatin-relebaktama za zdravljenje okužb s CRE. Kaže, da je pojav odpornosti proti ceftazidim-avibaktamu pogostejši kot pojav odpornosti proti meropenem-vaborbak- tamu po izpostavitvi navedenima kombinacijama (27, 29). S povečevanjem rabe teh učinkovin lahko pričakujemo podatke o primerljivosti njune učinkovitosti, na žalost pa tudi porast odpornosti.

Cefiderokol je alternativna terapevtska možnost za okužbe s CRE, ne glede na mehani- zem odpornosti proti karbapenemom. Je stabilno aktiven *in vitro* proti CRE, tudi proti fenotipsko visoko odpornim izolatom (23). V klinični raziskavi so cefiderokol primerjali z najboljšim možnim zdravljenjem, ki je pogosto temeljilo na kolistinu, za zdravljenje okužb s po Gramu negativnimi bakterijami, odpornimi proti karbapenemom, pri 118 bolnikih, od katerih jih je imelo 51 % okužbo s CRE (citirano po 15). 28-dnevna smr- tnost je bila večja pri bolnikih, ki so prejeli cefiderokol. Razlika je bila še posebej velika pri bolnikih s pljučnico in tistih z bakteriemijo. Dokler nimamo podatkov, kako bi cefiderokol lahko uporabljali varno in učinkovito za zdravljenje okužb zunaj sečil, je ta antibiotik priporočen le za okužbe s CRE, kadar ne moremo uporabiti drugih zdravil zaradi intolerance ali odpornosti (5, 15).

Če potrdimo okužbo s CRE in še nimamo rezultata testiranja na prisotnost karbapene- maz, bolnik pa prihaja iz okolja, kjer so metalo-betalaktamaze endemske (npr. države na območju bivše Jugoslavije) (2), lahko uporabimo ceftazidim-avibaktam v kombinaciji z aztreonamom. Omenjeni terapevtski pristopi za okužbe, povzročene z bakterijami, izločevalkami metalo-betalaktamaz, delujejo tudi proti bakterijam, ki tvorijo KPC ali encime OXA-48.

Za bolnike z okužbo v trebuhu sta možna izbira zdravljenja tigeciklin ali eravaciklin. Njuna učinkovitost ni odvisna od prisotnosti ali vrste karbapenemaz. Hitro se razpore- dita v tkiva, v serumu in seču pa dosegata nizke koncentracije (30). Za zapletene okužbe v trebuhu se je tigeciklin v visokem odmerku izkazal za bolj učinkovitega kot standar- dno odmerjan (15, 30).

Okužbe zunaj sečil, povzročene z enterobakterijami, ki tvorijo karbapenemaze (CP-CRE)

Ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam in imipenem-cilastatin-relebaktam delujejo proti enterobakterijam, ki tvorijo karbapenemaze KPC, ki so tudi najpogostejše karbapenemaze pri nas. Če dokažemo prisotnost metalo-betalaktamaz (NDM, VIM ali IMP), lahko okužbo zdravimo s kombinacijo ceftazidim-avibaktama in aztreonama ali cefiderokolom v monoterapiji (31), nimamo pa podatkov o primerljivosti navedenih terapevtskih pristopov.

Za okužbe, povzročene s CPE, ki izločajo OXA-48, lahko uporabimo ceftazidim-avibaktam, alternativna možnost je cefiderokol. Meropenem-vaborbaktam in imipenem-cilastatin-relebaktam zelo slabo ali sploh ne učinkujeta proti CPE, ki tvorijo OXA-48. Za bolnike z okužbo v trebuhu, povzročeno s CPE, sta možna izbira zdravljenja tigeciklin ali eravaciklin.

Vloga polimiksinov za zdravljenje okužb s CRE

Rezultati opazovalnih in randomiziranih raziskav kažejo večjo smrtnost in pogostejšo nefrotoksičnost ob uporabi terapevtskih pristopov, ki temeljijo na polimiksinih, v primerjavi z drugimi antibiotiki (15, 26). Zato te antibiotike odsvetujejo za zdravljenje okužb s CRE. Kolistin se omenja le izjemoma kot zadnja izbira za zdravljenje cistitisa, povzročene s CRE, polimiksin B pa za omenjeno indikacijo prav tako ni primeren, saj se pretežno ne izloča skozi ledvice. V Tabeli 2 navajamo priporočeno odmerjanje antibiotikov za zdravljenje okužb s CRE.

Kombinirano zdravljenje okužb s CRE

Glede na rezultate raziskav, ki še niso vključevale novejših kombinacij betalaktamskih antibiotikov z betalaktamaznimi inhibitorji in v katerih se je kombinirano zdravljenje izkazalo za učinkovitejše od monoterapije pri najbolj ogroženih bolnikih z okužbami s CRE, so Rodríguez-Baño in sodelavci predlagali, naj takšne bolnike zdravimo s kombinacijo antibiotikov (5). Njihova priporočila povzemamo v Tabeli 3. Smiselno je, da za izkustveno antibiotično zdravljenje bolnika z ogrožajočimi dejavniki za okužbo s CRE izberemo kombinacijo antibiotikov in tako povečamo verjetnost, da bo vsaj eden od izbranih antibiotikov učinkovit proti povzročitelju (5, 15). Glede na klinične izkušnje in znano toksičnost aminoglikozidov, fluorokinolonov in polimiksinov pa strokovnjaki IDSA ne priporočajo kombiniranega zdravljenja za okužbe s CRE, kadar dokažemo občutljivost izolata za betalaktamski antibiotik (15), saj se je izkazalo, da nadaljevanje kombinirane terapije – po tem, ko smo dokazali učinkovitost betalaktamskega antibiotika – ne prinaša dodatne koristi (15, 32). Nasprotno, nadaljevanje zdravljenja z drugim izkustveno izbranim antibiotikom poveča verjetnost neželenih učinkov (32). V opazovalnih in kliničnih raziskavah, kjer so pri zdravljenju okužb s CRE primerjali ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam in imipenem-cilastatin-relebaktam s kombiniranim zdravljenjem, se to zadnje ni izkazalo za uspešnejše (26). Nimamo še podatkov iz randomiziranih raziskav, v katerih bi primerjali učinkovitost navedenih antibiotikov, uporabljenih v monoterapiji ali v kombinaciji, npr. ceftazidim-avibaktam *versus* ceftazidim-avibaktam in amikacin.

Tabela 3. Povzetek priporočil za zdravljenje okužb, povzročenih z enterobakterijami, odpornimi proti karbapenemom (CRE) (5).

STOPNJA OGRŹENOSTI, VRSTA TERAPIJE OBČUTLJIVOST IZOLATA	ANTIBIOTIK
Visoko tveganje, ¹ kombinirana terapija Občutljivost za betalaktam	Temeljni: ceftazidim-avibaktam ali meropenem-vaborbaktam; drugi izbor: meropenem, če MIK ≤ 8 mg/L, ali ceftazidim ali aztreonam Spremljajoči: kolistin, tigeciklin, aminoglikozid, fosfomicin Ceftazidim-avibaktam ali meropenem-relebaktam, lahko v monoterapiji (15)
Odpornost proti vsem betalaktamom, občutljivost za vsaj 2 antibiotika, vključno s kolistinom	Temeljni: kolistin Spremljajoči: tigeciklin, aminoglikozid ali fosfomicin
Odpornost proti vsem betalaktamom in kolistinu, občutljivost za vsaj 2 antibiotika	Temeljni: tigeciklin ali aminoglikozid Spremljajoči: tigeciklin ali aminoglikozid, fosfomicin
Odpornost proti vsem antibiotikom ali občutljivost za največ eno zdravilo	Meropenem in ertapenem ali ceftazidim-avibaktam in aztreonam; dodaj katerikoli učinkovit antibiotik; testiranje možne sinergije <i>in vitro</i>
Nizko tveganje, ² monoterapija Glede na občutljivost	Ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, meropenem, ceftazidim, aztreonam, kolistin, tigeciklin, aminoglikozid

¹ Septični šok ali vsaj 8 točk po točkovniku INCREMENT (huda sepsa ali septični šok ob sprejemu, 5 točk; rezultat Pitt ≥ 6, 4 točke; indeks Charlson ≥ 2, 3 točke; vir okužbe zunaj sečil ali žolčevodov, 3 točke).

² Manj kot 8 točk po točkovniku INCREMENT.

ZAKLJUČEK

Na izid zdravljenja kritično bolnih z okužbami, povzročenimi z VOB, tudi VOE, pomembno vpliva čimprejšnja uvedba učinkovitega antibiotičnega zdravljenja, pri čemer prav odpornost proti številnim antibiotikom zmanjšuje možnost, da bi bilo izkustveno zdravljenje učinkovito. Da bi bili pri obvladovanju VOB čim bolj uspešni, moramo optimizirati strategije, ki omogočajo zgodnjo prepoznavo VOB, vključno z mikrobiološko diagnostiko, ter upoštevati načela smotrne rabe antibiotikov. V zadnjih letih imamo na razpolago nove terapevtske možnosti za nekatere hude okužbe z VOB, vendar jih moramo uporabljati preudarno, da bi čim bolj odložili pojav, z doslednim izvajanjem ukrepov bolnišnične higiene pa tudi razsoj odpornosti proti njim.

Literatura

1. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report: Early Implementation 2020. World Health Organization. 2020. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332081/9789240005587-eng.pdf>.
2. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>.
3. Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union. Eur Cent Dis Prev Control. 2019. Dosegljivo na: <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>.
4. De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, 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 (2): 189–96.
5. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. Clin Microbiol Rev 2018; 31: 1–42.
6. Strich JR, Warner S, Lai YL, et al. Needs assessment for novel Gram-negative antibiotics in US hospitals: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2020; 20 (10): 1172–81.
7. Ryan K, Karve S, Peeters P, et al. The impact of initial antibiotic treatment failure: Real-world insights in healthcare-associated or nosocomial pneumonia. J Infect 2018; 77 (1): 9–17.

8. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019; 45 (2): 172–89.
9. Tamma PD, Sharara SL, Pana ZD, et al. Molecular Epidemiology of Ceftriaxone-Nonsusceptible Enterobacterales Isolates in an Academic Medical Center in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6 (8): 1–5.
10. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-day Nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319 (17): 1781–9.
11. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: Report of the British society for antimicrobial chemotherapy/healthcare infection society/british infection association joint working party. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2–78.
12. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A systematic review of single-dose aminoglycoside therapy for urinary tract infection: Is it time to resurrect an old strategy? *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63 (1): 1–9.
13. Elliot ZS, Barry KE, Cox HL, et al. The Role of fosA in Challenges with Fosfomycin Susceptibility. *J Clin Microbiol* 2019; 57 (10): 1–8.
14. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *e coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance. *JAMA* 2018; 320 (10): 984–94.
15. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 2020; 1–10.
16. Tamma PD, Conley AT, Cosgrove SE, et al. Association of 30-Day Mortality with Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized with Enterobacteriaceae Bacteremia. *JAMA Intern Med* 2019; 179 (3): 316–23.
17. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (4): 488–95.
18. Paterson DL, Henderson A, Harris PNA. Current evidence for therapy of ceftriaxone-resistant Gram-negative bacteremia. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33 (1): 78–85.
19. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19 (1): 56–66.
20. Castanheira M, Davis AP, Mendes RE, Serio AW, Krause KM, Flamm RK. In vitro activity of plazomicin against Gram-Positive Isolates Collected from U.S. Hospitals and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Isolates Carrying Carbapenemase Genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62 (8): 1–8.
21. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16 (6): 661–73.
22. Sorlí L, Luque S, Li J, et al. Colistin for the treatment of urinary tract infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Dose is critical. *J Infect* 2019; 79 (3): 253–61.
23. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18 (12): 1319–28.
24. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteremia. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (3): 257–64.
25. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, et al. Re: Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. *J Urol* 2019; 202 (4): 641–2.
26. Motsch J, De Oliveira CUM, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Doubleblind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients with Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 2020; 70 (9): 1799–808.
27. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, Minor S, Anderson WE, Capraro GA. Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: 1–10.
28. Canver MC, Satlin MJ, Westblade LF et al. Activity of Imipenem-Relebactam and Comparator Agents against Genetically Characterized Isolates of Carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: 1–5.
29. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Chen L, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance and restoration of carbapenem susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: A case report and review of literature. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4 (3): 1–4.
30. Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intraabdominal infections in real-life clinical practice from five european observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 25–35.
31. Biagi M, Wu T, Lee M, Patel S, Butler D. Exploring Aztreonam in Combination with Ceftazidime-Avibactam or Meropenem-Vaborbactam as Potential Treatments for Metallo- and Serine-Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: 1–8.
32. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25 (3): 450–70.

UKREPI ZA OBVLADOVANJE ŠIRJENJA VEČKRATNO ODPORNIH PO GRAMU NEGATIVNIH BAKTERIJ

MULTIRESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA DISSEMINATION PREVENTION MEASURES

Sergeja Gregorčič¹

¹ Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, UKCL

Ključne besede: preprečevanje, ukrepi, večkratno odporne po Gramu negativne bakterije

Key words: prevention measures, multiresistant Gram-negative bacteria

POVZETEK

V razvitem svetu so možnosti za pojav in širjenje okužb in kolonizacij z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami (VOGNB) največje v bolnišničnem okolju. Glavni temelj preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb so standardni ukrepi. Za preprečevanje širjenja VOGNB je potrebno prepoznavanje okuženih in/ali koloniziranih bolnikov, da standardne ukrepe nadgradimo z drugimi ukrepi, vezanimi na način prenosa okužbe. Pomemben dejavnik v preprečevanju širjenja VOGNB je tudi skrb za fizično okolje in zadostno število osebja.

Abstract

In developed countries most infections and colonizations with multiresistant Gram-negative bacteria (MDRGNB) occur in the hospital setting, where the possibility of acquisition and transmission is also the highest. Standard precautions are the core of hospital hygiene. If we want to prevent transmissions of MDRGNB, we have to recognize colonized and infected patients to upgrade standard precautions. Physical environment and sufficient number of trained health-care professionals also play important role.

UVOD

Večkratno odporne po Gramu negativne bakterije (VOGNB), med katerimi so klinično najbolj problematične proti karbapenemom odporne enterobakterije (*angl. carbapenem resistant Enterobacteriaceae – CRE*): *Escherichia coli – CRE*, *Klebsiella pneumoniae – CRE* ter proti karbapenemom odporni *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in *Pseudomonas aeruginosa* (CRPs), so heterogena skupina bakterij, ki jim je skupno, da so povzročiteljice okužb, povezanih z zdravstvom. Zdravljenje teh okužb postaja, zaradi pojava in močnega hitrega prenosa odpornosti proti razpoložljivim antibiotikom, čedalje večji terapevtski izziv (1). Zato morajo biti naša ravnanja usmerjena v preprečevanje pojava in širjenja VOGNB. V zdravstvu naredimo za preprečevanje pojava VOGNB največ s pravihim predpisovanjem antibiotikov (2–4). Nimamo na voljo univerzalnih ukrepov za

obvladovanje širjenja VOGNB, lahko pa z gradnjo, oblikovanjem, vzdrževanjem fizičnega okolja, upoštevanjem standardnih ukrepov, ukrepov kontaktne izolacije, mikrobiološkim testiranjem in epidemiološkim spremljanjem ustvarimo varno okolje za paciente in zaposlene.

PO GRAMU NEGATIVNE BAKTERIJE IN NAČINI PRENOSA

Bakterije imajo svoja življenjska okolja, ki jih je pomembno poznati za vpeljavo pravih ukrepov preprečevanja širjenja. Tako so nekatere po Gramu negativne bakterije del normalne človeške mikrobiote (npr. *E. coli* in *K. pneumoniae* v črevesju), druge pa primarno prihajajo iz okolja (npr. *P. aeruginosa* v odtokih, izlivkah, *A. baumannii* v suhem in vodnem bolnišničnem okolju) (2). V primeru izpostavljenosti bolnišničnemu okolju in zdravstveni oskrbi pa tudi te bakterije lahko poselijo sluznice in kožo. VOGNB lahko osamimo iz različnih kliničnih (vzorci iz dihal, trebušne votline, vstavljenih katetrov, seča, kirurških ran itn.) in nadzornih (iztrebki, bris zadnjika, kožne gube, vzorci dihal) kužnin. Izolati iz primarno sterilnih kužnin, ob pravilnem odvzemu, predstavljajo povzročitelja okužb, pri drugih kužninah pa si moramo pomagati z ostalimi kriteriji za ločevanje med poseljenostjo (t. i. kolonizacijo) in okužbo. Pogosto se kolonizacija pojavi pred okužbo, zato je poznavanje kolonizacije pomembno pri izkustveni izbiri antibiotika. Ne glede na vrsto kužnine osamitev VOGNB pomeni alarm za preprečevanje nadaljnega širjenja. Pri prenosu VOGNB je poglavitni način prenosa odvisen tudi od vrste bakterije, a za vse velja, da se primarno prenašajo kontaktno: neposredno ali posredno preko kontaminiranih medicinskih pripomočkov, opreme in rok osebja (1–5).

UKREPI PREPREČEVANJA ŠIRJENJA VOGNB

Zaradi globalnosti in aktualnosti problema so mednarodne in nacionalne organizacije, ki pokrivajo področje zdravja (Svetovna zdravstvena organizacija (WHO), Center za nadzor nad nalezljivimi boleznimi (CDC), Evropski center za nadzor nad nalezljivimi boleznimi (ECDC) in druge), oblikovale priporočila za zamejitev širjenja večkratno odpornih bakterij, nekatera ločeno za VOGNB. Vsa priporočila temeljijo na vrednotenju in pomenu posameznih ukrepov preprečevanja širjenja okužb:

- standardni ukrepi (predvsem higiena rok, čiščenje in razkuževanje predmetov in površin),
- ukrepi kontaktne izolacije,
- nameščanje pacientov,
- nadzorne kužnine (mikrobiološko vzorčenje, spremljanje, obveščanje),
- dekolonizacija in aseptične kopeli.

Od nivoja zdravstvene obravnave, lokalne epidemiološke situacije VOGNB, infrastrukturnih in finančnih možnosti pa je odvisno, kateri naštetih ukrepi so v vsakdanji praksi implementirani in v kolikšni meri (6). Če želimo, da ukrepi delujejo, jih je treba poznati, pravilno izvajati, nadzirati, izboljševati in nadgrajevati glede na okoliščine (npr. ob izbruhu) (1, 2, 4).

Preprečevanje okužb pa se ne začne pri pacientih, temveč, praviloma vnaprej, pri oblikovanju fizičnega okolja, namenjenega zdravstveni dejavnosti (7).

HIGIENA ROK

Higiena rok je temeljni standardni ukrep, izvedljiv v vseh okoljih z visoko učinkovitostjo in minimalno ceno. Pomembno je, da jo izvajamo pravilno in po priporočilih WHO: pred stikom s pacientom, po stiku s pacientom in/ali njegovo neposredno okolico, pred aseptičnimi posegi, po potencialnem stiku s pacientovimi izločki. Roke lahko umivamo ali razkužujemo (1, 2, 4). Razkuževanje ima v zdravstvenih ustanovah prednost, ker je hitrejše, učinkovitejše in do rok prijaznejše. Na umivanje ne smemo pozabiti, kadar so roke vidno umazane ali smo obravnavali pacienta s klostridijsko drisko. Uporaba rokavic nikoli ne nadomesti higiene rok. Pred uporabo rokavic in po njej si roke razkužimo (8).

ČIŠČENJE/RAZKUŽEVANJE

Mehanično čiščenje in razkuževanje sta ravno tako pomembna standardna ukrepa preprečevanja širjenja VOGNB, saj bakterije, prisotne pri okuženem in/ali koloniziranem pacientu, poselijo pacientovo neposredno okolico, posredno (preko rok osebja) in neposredno tudi opremo in pripomočke, uporabljene pri obolenju/koloniziranem pacientu. V neživem okolju, brez našega ukrepanja, preživijo bakterije različno dolgo, kar je predstavljeno v Tabeli 1 (9). Ob vzorčenju bolnišničnega okolja so po Gramu negativne bakterije osamili s tal, polic, zaves, posteljnine, brisač, posteljnih vložkov, posteljnih okvirjev, pohištva, računalnikov, telefonov in medicinske opreme. Posamezne vrste bakterije se pogosteje nahajajo na določenih mestih, tako najdemo *P. aeruginosa* pogosteje v vlažnih predelih (odtoki, tuši, banje), kjer je dodatna ovira razvoj biofilma, *A. baumannii* na površinah, ki so slabše dosegljive in manj pogosto čiščene (višje police, visoko hranjena oprema, računalniške tipkovnice), *K. pneumoniae* v čistilnih vedrih in na krpah. Uporabljamo standardna razkužila in čistila (10, 11). Vzpostavljen mora biti režim dnevnega čiščenja, nekatera priporočila poudarjajo pogostejše čiščenje površin, ki se jih pogosto dotikamo (kljuka vrat, posteljni okvirji itn.). Pomembno je končno čiščenje, ki mora biti temeljito, po mnenju nekaterih kontrolirano, in lahko nadgrajeno z aerosolizacijo (perocetna kislina, vodikov peroksid) ali z UV-C svetlobno dezinfekcijo (4). Za zamejitev izbruha je za temeljito čiščenje lahko potrebna tudi izpraznitev oddelka (1).

Tabela 1: Preživetje po Gramu negativnih bakterij na površinah (9).

BAKTERIJA	ČAS PREŽIVETJA
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 dni do 5 mesecev
<i>Escherichia coli</i>	1,5 ure do 6 mesecev
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 uri do > 30 mesecev
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 ur do 16 mesecev, na suhih tleh 5 tednov

UKREPI KONTAKTNE IZOLACIJE

Ukrepi kontaktne izolacije nadgrajujejo standardne ukrepe z namensko uporabo osebne varovalne opreme (plašč in/ali predpasnik, rokavice) in ločeno uporabo ne-kritične opreme (npr. stetoskop, manšeta za merjenje krvnega tlaka itn.) za posameznega pacienta (1–5) which identify effective IPC as a key strategy for dealing with public health threats

of international concern. Carbapenem-resistant gram-negative bacteria, namely, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE).

NAMEŠČANJE BOLNIKOV

Paciente s potrjeno kolonizacijo in/ali okužbo z VOGNB namestimo ločeno, v sobo z lastnimi sanitarijami. Smernice priporočajo vnaprejšnjo osamitev pacienta ob prepoznanih tveganjih za možnost kolonizacije z VOGNB do prejete izvidov nadzornih kužnin. Če to ni mogoče, paciente z enakimi VOGNB nameščamo skupaj, kohortiramo. Priporočljivo je, da za paciente s prepoznano okužbo/kolonizacijo skrbi ločeno zdravstveno osebje (1, 2, 4).

Časovno ni jasno opredeljeno, kdaj prekinemo ukrepe kontaktne izolacije in ločeno nameščanje. Običajno ne spreminjamo postopkov med hospitalizacijo, ko je bila okužba/kolonizacija z VOGNB prepoznana. CDC priporoča vsaj dva negativna brisa po preteku šestih mesecev od prepoznavne prisotnosti VOGNB in odsotnosti dejavnikov, ki bi lahko vzdrževali kolonizacijo (4). ECDC pa navaja možnost opustitve ukrepov ob vsaj treh negativnih izvidih kužnin, odvzetih po vsaj nekaj tednih brez antibiotične terapije (2).

NADZORNE KUŽNINE

Če želimo aktivno ukrepati, je potrebna pravočasna prepoznavna kolonizacije z VOGNB. S tem namenom na območjih z nizko prevalenco okužb/kolonizacij z VOGNB opravljamo presejanje s testiranjem nadzornih kužnin na VOGNB pri novosprejetih bolnikih s prepoznanimi dejavniki za kolonizacijo z VOGNB: premestitev iz tujine, predhodni stik z zdravstveno ustanovo na endemičnih območjih z VOGNB, prehodna prisotnost VOGNB v kužnini, podatek o kontaktu z osebo, kolonizirano z VOGNB (1, 2, 4, 9) which identify effective IPC as a key strategy for dealing with public health threats of international concern. Carbapenem-resistant gram-negative bacteria, namely, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE. Pri iskanju kolonizacije z VOGNB je nadzorna kužnina vedno vzorec iztrebka ali bris zadnjika. Od vrste bakterije, predhodnega mesta osamitve, prisotnosti ran in urinskega katetra pa je odvisno, če bomo odvzeli tudi druge kužnine. Za zagotavljanje te diagnostike je treba imeti podporo mikrobiološkega laboratorija in urejena pota obveščanja. Informacija o kolonizaciji/okužbi z VOGNB mora biti ustrezno zabeležena in spremljati pacienta ob vseh stikih z zdravstvenim sistemom (1, 2, 4) which identify effective IPC as a key strategy for dealing with public health threats of international concern. Carbapenem-resistant gram-negative bacteria, namely, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE. V Sloveniji to še ni avtomatizirano.

Nadzorne kužnine med bolnišnično obravnavo odvezamo pacientom, ki so bili s pacientom z novoprepoznano prisotnostjo VOGNB nameščeni v isti sobi, pri pacientih istega oddelka, ki so uporabljali skupne toaletne prostore ali za katere je skrbelo isto osebje, vsaj 72 ur (2, 4). V primeru izbruha, ko prepoznamo več prisotnosti VOGNB, kot bi pričakovali, pa testiranja razširimo in periodično ponavljamo, dokler ne mine vsaj 14 dni brez prepoznane nove osamitve VOGNB. Na podlagi epidemiološke ocene je odzvem nadzornih kužnin za testiranje na prisotnost VOGNB lahko dogovorjen ob premestitvah na oddelke, bolj rizične za pojav in prenos VOGNB (npr. intenzivne enote, hemato-onkološki oddelki itn.), kjer se testiranja v nadaljevanju hospitalizacije običajno periodično ponavljajo (npr. enkrat tedensko) (1).

Ob vsaki prepoznavi prisotnosti VOGBN se moramo zavedati tudi možnih negativnih posledic za bolnika in se o tem z bolnikom in/ali svojci pogovoriti. Prepoznana prisotnost VOGBN ne sme biti razlog za nedoktrinarno obravnavo (1, 12).

DEKOLONIZACIJA IN ASEPTIČNE KOPELI

Klorheksidinske kopeli ali predhodno omočene krpice za umivanje z 2 ali 4 % klorheksidinom lahko uporabljamo za umivanje bolnikov, z izjemo obraza in predelov z ranami, predvsem v intenzivnih enotah. Prepričljivih dokazov, da bi ta postopek prispeval k preprečevanju prenosa VOGBN, ni, pojavlja se tudi vprašanje razvoja odpornosti (3, 4, 13). V literaturi so opisi selektivne dekontaminacije prebavil, ki se vsesplošno niso uveljavili, imajo pa morda svoje mesto v kritičnih okoljih (14–16).

Za zdaj ne razpolagamo s protokoli za dekolonizacije z VOGBN (3, 5).

FIZIČNO OKOLJE

VOGNB imajo precejšen potencial, da se ohranijo v bolnišničnem okolju. S smotrno gradnjo, izbiro materialov, rednim čiščenjem, razkuževanjem in vzdrževanjem pa lahko to prisotnost preprečimo ali vsaj pomembno zmanjšamo.

V vodovodnem sistemu, kjer se stikajo tekočina in trdni materiali, so idealne razmere za razvoj biofilma, kjer se lahko ustvari rezervoar VOGNB (predvsem *P. aeruginosa*) za prenos okužb. Obstoj biofilma nato vzdržujemo z izlivanjem biološkega materiala (npr. praznjenje urinskih vreč v obposteljne lijake), ki deluje kot hranivo. Za novogradnje so poostrili standarde za izgradnjo vodovodnih sistemov z modernimi tehničnimi rešitvami. V že vzpostavljenih okoljih lahko poskusimo s čiščenjem s perocetno kislino, sterilizacijo vode s kemikalijami, vzdrževanjem kontroliranih temperatur vode in zamenjavo prizadetega vodovodnega sistema, kar je večinoma kratkoročno uspešno ali sploh ne (17). Pomembna je tudi razporeditev vodnih enot v prostoru, saj se ob točenju vodne kapljice razpršijo, ravno tako se oškropi okolica ob splakovanju straniščne školjke. Zato v premeru enega metra od vodnega vira odsvetujemo hranjenje medicinske opreme (4, 10). Možnost škropljenja zmanjšamo s pravilno postavitvijo pipe, usmerjevalnika in odtoka. Tekoče biološke odpadke izlivamo izključno v namenske izlive. Za sobe v intenzivnih enotah se priporoča »brezvodno okolje«.

Površine morajo biti gladke in iz materialov, ki jih je mogoče mokro čistiti/razkužiti. Prednost izkazujejo materiali z vsebnostjo bakra.

Vloga zraka za prenos VOGNB ni enoznačno opredeljena. V bolnikovi okolici se tvori biološki aerosol v obliki drobnih kapljic vode ali telesnih tekočin ali kot prosti skupki bakterij s suhimi delci. Predvsem ti zadnji, odvisno od bakterijske vrste, velikosti delcev, temperature, vlažnosti in načina zračenja, naj bi prispevali k širitvi bolnišničnih povzročiteljev okužb. Obstajajo članki o možnem prenosu *A. baumannii* in *P. aeruginosa* (od po Gramu negativnih bakterij) po zraku (17).

VEČKRATNO ODPORNE PO GRAMU NEGATIVNE BAKTERIJE IN COVID-19

Tako v Sloveniji kot drugje po svetu se v času epidemije okužb s SARS-COV-2 srečujemo s porastom okužb in kolonizacij z VOGNB, kar je po opažanjih in pričanjih iz literature posledica več dejavnikov: nepravilno in nedosledno izvajanje higijene rok, nepravilna

uporaba osebne varovalne opreme, nedoslednosti pri čiščenju in razkuževanju, prostorske in kadrovske stiske ter vzpostavljanje improviziranih namestitvenih enot (18). Vse to jasno prikazuje, kateri pogoji morajo biti izpolnjeni, da zmajšamo možnosti prenosa VOGNB.

ZAKLJUČEK

Dokazi o prispevku in pomembnosti posameznih ukrepov za preprečevanje širjenja okužb z VOGNB niso enotni. V realnih situacijah je le redko mogoče oceniti prispevek posameznega ukrepa. Dejstvo je, da smo veliko bolj kot s posameznimi ukrepi uspešni s skupkom ukrepov, ki je prilagojen epidemiološki situaciji in okoljskim razmeram.

Literatura

1. WHO. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. 2017 [citirano 25. Mar 2021]. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493061/>.
2. Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017; 6 (1): 113.
3. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 1–55.
4. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) November 2015 update - CRE Toolkit. 2015 [citirano 25. Mar 2021]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>.
5. CDC. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings. 2006. [citirano 25 Mar 2021]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/mdro-guidelines.pdf>.
6. Lynch BL, Schaffer K. Can guidelines for the control of multi-drug-resistant Gram-negative organisms be put into practice? A national survey of guideline compliance and comparison of available guidelines. *J Hosp Infect*. 2019; 102 (1): 1–7.
7. Dancer SJ. Controlling Hospital-Acquired Infection: Focus on the Role of the Environment and New Technologies for Decontamination. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27 (4): 665–90.
8. WHO. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge: clean care is safer care. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Patient Safety; 2009; 262 str.
9. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006; 6 (1): 130.
10. Fernando SA, Gray TJ, Gottlieb T. Healthcare-acquired infections: prevention strategies: Preventing healthcare-acquired infection. *Intern Med J*. 2017; 47 (12): 1341–51.
11. Teerawattanapong N, Kengkla K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Prevention and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Adult Intensive Care Units: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017; 64 (suppl_2): S51–60.
12. Nijsingh N, Munthe C, Lindblom A, Åhrén C. Screening for multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: what is effective and justifiable? *Monash Bioeth Rev*. 2020; 38 (S1): 72–90.
13. Gall E, Long A, Hall KK. Chlorhexidine Bathing Strategies for Multidrug-Resistant Organisms: A Summary of Recent Evidence. *J Patient Saf*. 2020; 16 (3): S16–22.
14. Sánchez-Ramírez C, Hipola-Escalada S, Cabrera-Santana M, Hernández-Viera MA, Caipe-Balcázar L, Saavedra P, et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 141.
15. Janssen AB, van Hout D, Bonten MJM, Willems RJL, van Schaik W. Microevolution of acquired colistin resistance in Enterobacteriaceae from ICU patients receiving selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75 (11): 3135–43.
16. Kernéis S, Lucet J-C. Controlling the Diffusion of Multidrug-Resistant Organisms in Intensive Care Units. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40 (04): 558–68.
17. Chia PY, Sengupta S, Kukreja A, S.L. Ponnampalavanar S, Ng OT, Marimuthu K. The role of hospital environment in transmissions of multidrug-resistant gram-negative organisms. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9 (1): 29.
18. Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, Williams MH, Preas MA, Schrank G, et al. Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Units. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27 (4): 1234–7.

NOVOSTI V MIKROBIOLOŠKI DIAGNOSTIKI OKUŽB Z ODPORNIMI PO GRAMU NEGATIVNIMI BAKTERIJAMI

EMERGING APPROACHES IN MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF MULTIDRUG RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA

Mateja Pirš, mateja.pirs@mf.uni-lj.si

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani,
Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Ključne besede: kultivacija, identifikacija, testiranje občutljivosti za antibiotike, hitra diagnostika, molekularni testi, večkratno odporne bakterije, po Gramu negativne bakterije

Key words: cultivation, identification, antimicrobial susceptibility testing, rapid diagnostic, molecular assay, multidrug resistant bacteria, Gram-negative bacteria

IZVLEČEK

V zadnjem desetletju so po Gramu negativne (GN) večkratno odporne bakterije (VOB) vedno večji izziv za zdravljenje bolnikov. S postopki kultivacije pri preiskavi na patogene bakterije običajno potrebujemo 24 do 48 ur, da bakterije osamimo in identificiramo, sledi določanje občutljivosti za antibiotike. Šele ko določimo občutljivost za antibiotike, lahko opredelimo, ali gre za VOB, in po potrebi testiramo dodatne antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje tovrstnih okužb.

Dokaz prisotnosti patogenih bakterij lahko v določenih primerih pospešimo z uporabo metod, ki ne vključujejo kultivacije, predvsem z uporabo molekularne diagnostike, ob tem pa ne dobimo podatka o občutljivosti za antibiotike.

Ugotavljanje občutljivosti za antibiotike, ki temelji na kultivaciji bakterij v prisotnosti antibiotikov, se v določenih primerih lahko pospeši. Hitro ugotavljanje občutljivosti za antibiotike brez kultivacije bakterij bodisi s fenotipskimi ali molekularnimi testi ima omejen pomen, še posebej pri GN VOB, kjer so mehanizmi odpornosti proti kritično pomembnim antibiotikom, kot so npr. betalaktamski antibiotiki, običajno kombinirani in kompleksni. V primeru dokazane fenotipske odpornosti proti posameznim antibiotikom ali prisotnosti gena za določeno obliko odpornosti lahko sicer sklepamo, da je izolat verjetno odporen proti tarčnemu antibiotiku, če pa je test negativen, ne moremo sklepati na občutljivost. Posledično je uporabnost takšne diagnostike odvisna od lokalne prevalece GN VOB in njihovih prevladujočih mehanizmov odpornosti.

Z razvojem mikrobiološke diagnostike smo v zadnjem desetletju občutno skrajšali čas za identifikacijo patogenih bakterij iz kulture. Pospeševanje testiranja občutljivosti za anti-

biotike je bolj kompleksen problem. Na področju hitre opredelitve občutljivosti za antibiotike je bilo v zadnjih letih uvedenih več novosti, npr. standardiziranega antibiograma direktno iz pozitivne hemokulturne stekleničke EUCAST RAST za nabor patogenov (*angl.* rapid antimicrobial susceptibility test), ki omogoča hitrejšo optimizacijo protimikrobnega zdravljenja pri invazivnih okužbah. Sicer na področju hitre opredelitve občutljivosti za antibiotike intenzivno potekajo raziskave z optimizacijo obstoječih metod in razvojem novih pristopov, ki obetajo dodatno skrajšanje časa do rezultata, vendar imajo določene pomembne omejitve, zato so nujne klinične raziskave, s katerimi bomo preverili njihovo klinično uporabnost, predvsem vpliv na potek bolnikove obravnave in izid bolezni.

Abstract

Multidrug resistant (MDR) Gram negative (GN) bacteria have become an increasing treatment challenge during the last decade.

Culture-based techniques usually require 24 to 48 hours for isolation and subsequent identification of bacteria followed by antimicrobial susceptibility testing. In case of MDR, susceptibility to additional antibiotics may need to be determined. Non-culture-based methods such as molecular tests can accelerate pathogen detection, however without antimicrobial susceptibility determination.

In certain circumstances culture-based antimicrobial susceptibility testing can be accelerated. Rapid determination of antimicrobial susceptibility using phenotypic or molecular tests is unfortunately of limited importance in case of MDR GN, where mechanisms of resistance to critical antibiotics such as beta-lactams are frequently combined and complex. When phenotypic resistance or the presence of the resistance gene for a critical antibiotic is determined, the isolate is most likely truly resistant to particular antibiotic, however in case of a negative test the isolate cannot be presumed susceptible. For these reasons the usefulness of such diagnostic approaches depends on local prevalence of MDR GN and their predominant mechanisms of resistance.

Advances in microbiological diagnostic methods have considerably reduced the time needed for identification of bacteria from a culture. Acceleration of antimicrobial susceptibility testing is a more complex challenge. In recent years, important advances have been made, such as introduction of EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) from positive blood culture bottles for select pathogens, enabling faster optimization of antimicrobial treatment in invasive disease. Rapid antimicrobial susceptibility testing is an evolving field of research with the optimization of known technologies and development of novel ones that promise a reduced time to result but come with some limitations. These will need to be assessed in clinical trials to determine their impact on patient care and outcome.

UVOD

V zadnjem desetletju so po Gramu negativne (GN) večkratno odporne bakterije (VOB) vedno večji izziv za zdravljenje bolnikov. Klinično najpomembnejše GN VOB so poleg enterobakterij, ki izločajo encime ESBL (*angl.* extended spectrum beta lactamase), predvsem proti karbapenemom odporne enterobakterije (*angl.* carbapenem resistant Enterobacteriaceae – CRE) in proti karbapenemom in drugim betalaktamskim antibiotikom odporen *Pseudomonas aeruginosa* (CRPs) in proti karbapenemom odporen *Acinetobacter baumannii* (*angl.* carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* – CRAb), posebej problematična podskupina pa so tovrstni izolati, ki izločajo karbapenemaze (*angl.*: carbape-

nemase producing – CP), torej CPE (CPE – *angl.*: carbaⁿemase producing enterobacteria), CRPs-CP in CRAb-CP (1).

Prvi korak v diagnostiki bakterijskih okužb sta dokaz prisotnosti patogene bakterije in njena identifikacija, ki jima sledi ugotavljanje občutljivosti za antibiotike. V tem koraku tudi opredelimo, ali gre za okužbo z VOB.

S standardnimi postopki kulture pri preiskavi na patogene bakterije za osamitev običajno potrebujemo 24 do 48 ur. Z uporabo selektivnih in diferencialnih gojišč hitreje osamimo patogene bakterije v čisti kulturi in na ta način hitreje izvajamo nadaljnje postopke (2). Sledi identifikacija osamljenih bakterij. V večini primerov jih lahko identificiramo hitro, z metodo masne spektrometrije MALDI TOF (*angl.* matrix-assisted laser desorption/ionization – time of flight). V določenih primerih so potrebni dodatni postopki za uspešno identifikacijo (npr. določeni biokemični testi ali molekularne metode) (2). Sledi določanje občutljivosti za antibiotike, ki temelji na kultivaciji bakterij v prisotnosti antibiotikov. V večini primerov hitro rastočih bakterij potrebujemo 18 ± 2 uri, v primeru bolj zahtevnih bakterij pa več, večinoma do 48 ur (2). Testiranje je standardizirano, v Sloveniji ga izvajamo po priporočilih Evropskega združenja za določanje občutljivosti za protimikrobna zdravila EUCAST (*angl.* European Committee for antimicrobial susceptibility testing) (2, 3). Ko določimo občutljivost za antibiotike, lahko opredelimo, ali gre za VOB, in po potrebi testiramo dodatne antibiotike, ki se uporabljajo predvsem za zdravljenje tovrstnih okužb, za kar potrebujemo dodatnih 18 ± 2 uri. Rezultati testiranja občutljivosti za antibiotike bistveno prispevajo k pravočasni uvedbi ustreznega antibiotičnega zdravljenja, kar je ključno v primeru klinično pomembnih GN VOB, hkrati pa prispevajo tudi k hitrejšemu sestopnemu zdravljenju in oženju protimikrobnega spektra.

V zadnjem desetletju je na področju diagnostike bakterijskih okužb prišlo do številnih novosti, ki so v prispevku razdeljene na novosti na področju kulture in identifikacije ter na novosti na področju določanja občutljivosti za antibiotike.

Mikrobiološka diagnostika okužb z GN VOB na temelju kultivacijskih metod

Hitrost rasti bakterij je lastnost posamezne vrste, na katero lahko le minimalno vplivamo. Z ustaljenimi standardiziranimi postopki zagotavljamo optimalne pogoje (nabor gojišč, pogoji kulture) za rast patogenih bakterij glede na preiskovani vzorec in naročeno preiskavo. Z rutinsko uporabo selektivnih in diferencialnih gojišč pri kultivaciji kužnin, odvzetih z mest, kjer je prisotna normalna mikrobiota, in v primerih, ko pričakujemo mešane bakterijske povzročitelje (npr. vzorci ran, abscesi v trebuhu), hitreje osamimo patogene bakterije v čisti kulturi. Za iskanje nosilcev VOB uporabljamo posebna selektivno-diferencialna kromogena gojišča, s katerimi hitreje najdemo seve, ki so odporni proti določenim kritičnim antibiotikom, kot so npr. tretja generacija cefalosporinov, karbapenemi ipd. (2).

Identifikacija GN VOB neposredno iz kužnine

Odkrivanje okužb z GN bi lahko pospešili z identifikacijo neposredno iz kužnine. Molekularno identifikacijo patogenov lahko izvajamo tudi neposredno iz kužnin, kot so npr. vzorci iz spodnjih dihal (4). Detekcija navadno temelji na sindromskem pristopu

s sočasno detekcijo različnih patogenov, nabor patogenov in molekularne tehnike se razlikujejo glede na proizvajalca komercialnega testa (2).

Identifikacija nabora bakterij neposredno iz krvi. Odkrivanje invazivnih okužb z GN bi lahko dodatno pospešile in izboljšale molekularne metode za dokazovanje bakterij neposredno iz vzorca krvi (5). Na tržišču so različni molekularni diagnostični testi, ki omogočajo identifikacijo povzročiteljev sepse neposredno iz krvi na podlagi različnih metod, od hkratnega PCR (*angl.* polymerase chain reaction) v realnem času (npr. SeptiFast – Roche Molecular System, Nemčija, in MagicPlex – Seegene, Koreja) do hkratnega PCR z detekcijo produktov s pomočjo elektroforeze v gelu (npr. VYOO – SIRS-Lab, Nemčija) ali širokospektralnega PCR, ki mu sledi določanje nukleotidnega zaporedja (SepsiTest – Molzym, Nemčija). Genov za odpornost proti antibiotikom ti testi večinoma ne vključujejo ali pa je nabor zelo omejen (5). Med pomembnimi novimi metodami izstopa test, ki temelji na magnetni resonanci T2 (T2MR) – T2Bacteria test (T2Biosystems, ZDA), ki omogoča detekcijo bakterijskih patogenov neposredno iz krvi brez predhodne kultivacije. V testu se kombinira detekcijo nukleinske kisline izbranih patogenov, ki vključujejo tudi najpomembnejše GN, z metodo PCR, pomnoževanje signala z uporabo nanopartiklov in detekcijo produktov na podlagi spremembe v relaksacijskem času T2 z magnetno resonanco (5–7). T2MR je zelo obetaven, vendar ga trenutno omejujeta majhen nabor tarč in visoka cena.

Identifikacijo posameznih bakterij neposredno iz kužnine poleg omejenega nabora tarč in visoke cene omejuje predvsem dejstvo, da s takšnim testom ne dobimo podatka o občutljivosti dokazanih patogenov za antibiotike. Nekateri testi sicer vključujejo tudi posamezne gene za odpornost (npr. gene za različne betalaktamaze), vendar ne vemo, v kateri bakteriji je ta gen prisoten. Potencialna prednost takšnih testov je možnost prilagajanja izkustvenega antibiotičnega zdravljenja na podlagi identifikacije patogena ob upoštevanju podatkov o njegovi naravni odpornosti in lokalnih podatkov o občutljivosti za antibiotike (8). Nujne so klinične raziskave, s katerimi bomo preverili klinično uporabnost identifikacije patogenih bakterij neposredno iz kužnine, predvsem vpliv na potek bolnikove obravnave in izid bolezni, kar bo pripomoglo k smiselni vključitvi tovrstnih preiskav v diagnostične postopke (5).

Hitra identifikacija patogenih bakterij iz kulture

V zadnjih desetih letih je uporaba masne spektrometrije v rutinskih bakterioloških postopkih dramatično skrajšala čas, potreben za identifikacijo bakterije, za skoraj 1,5 dneva. Večino bakterij, ki povzročajo okužbo pri ljudeh, lahko hitro identificiramo z metodo MALDI-TOF v istem dnevu, ko smo bakterije osamili iz kužnine (9, 10). V določenih primerih so potrebni dodatni postopki za dokončno identifikacijo, v posameznih primerih pa za dokončno identifikacijo lahko uporabimo tudi molekularne metode.

Hitra identifikacija bakterij iz pozitivnih hemokulturnih stekleničk

Hitra identifikacija neposredno iz pozitivne hemokulturne stekleničke z metodo MALDI-TOF. Uporaba MALDI-TOF je omogočila tudi hitro identifikacijo bakterij neposredno iz pozitivne hemokulturne stekleničke, ki se izvaja sočasno z barvanjem po Gramu. Kritičen korak pri identifikaciji je odstranjevanje humanih celic, kar se izvaja na različne načine – z liziranjem celic z uporabo komercialnega kompleta MALDI Sepsityper® (Bruker Daltonik GmbH, Nemčija) ali z različnimi detergenti (npr.

saponin), solmi (npr. amonijev klorid) ali s centrifugiranjem (11–13). Identifikacija z metodo MALDI-TOF iz pozitivne hemokulturne stekleničke je hitra, razmeroma poceni metoda, ki razen samega aparata MALDI-TOF ne zahteva posebne dodatne opreme.

Prilagajanje izkustvenega zdravljenja glede na rezultat barvanja preparata iz pozitivne hemokulturne stekleničke po Gramu je ustaljena praksa. Direktna identifikacija bakterij z MALDI-TOF neposredno iz pozitivne hemokulturne stekleničke dodatno prispeva k prilagajanju izkustvenega zdravljenja, najpogosteje k zgodnjemu širjenju protimikrobnega spektra (14, 15)

Če neposredna identifikacija iz pozitivne hemokulturne stekleničke ni uspešna, lahko izvedemo identifikacijo po nacepivni na trdna gojišča in skrajšani 4- ali 6-urni inkubaciji (glej nadaljevanje) (16).

Drugi pristopi za hitro identifikacijo iz pozitivnih hemokulturnih stekleničk

Bakterije, ki so porasle v hemokulturi, lahko identificiramo tudi z molekularnimi metodami neposredno iz pozitivne hemokulturne stekleničke. Uporabljajo se lahko različni pristopi, običajno hkratni (*angl.* multiplex) PCR ali kombinacije PCR in detekcije produktov reakcije z uporabo mikromrež. Na tržišču je več diagnostičnih kompletov, s katerimi je mogoče identificirati vnaprej določene nabor najpomembnejših povzročiteljev sepse (17).

Identifikacijo neposredno iz pozitivnih hemokulturnih stekleničk se lahko izvede tudi z metodo fluorescentne hibridizacije in situ (*angl.* fluorescent in situ hybridization, FISH). Na tržišču so diagnostični kompleti, ki omogočajo identifikacijo vnaprej določenega nabora najpogostejših povzročiteljev sepse. Za izvedbo testa potrebujemo fluorescentni mikroskop (17).

Določanje občutljivosti za antibiotike

Testiranje občutljivosti za antibiotike izvajamo s fenotipskimi metodami. Postopek določanja občutljivosti običajno traja 18 ± 2 uri, v primeru bolj zahtevnih bakterij, kot so npr. nekatere anaerobne bakterije, kampilobaktri, pa tudi dlje (večinoma do 48 ur) po osamitvi patogena v čisti kulturi. Testiranje je standardizirano, v Sloveniji ga izvajamo po evropskih priporočilih EUCAST (3). Osnovni nabor testiranih antibiotikov je dogovorjen na nivoju Slovenije v okviru Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) in ne vključuje nekaterih antibiotikov, ki se uporabljajo predvsem za zdravljenje okužb z GN VOB, kot so npr. kolistin, tigeciklin, ceftazidim z avibaktamom, cefiderokol ipd. Če po opredelitvi občutljivosti za antibiotike ugotovimo, da je izolat VOB – npr. CRE/CPE, CRPs ali CRAB, testiramo še občutljivost za dodatne antibiotike, kar pomeni, da so ti podatki na voljo en dan kasneje, torej približno 48 ur po osamitvi bakterije iz kužnine (18).

Največje prednosti fenotipskega pristopa so možnost sočasnega testiranja številnih antibiotikov iz različnih skupin antibiotikov, neodvisnost od osnovnih mehanizmov odpornosti pri bakterijskem izolatu in zmožnost opredelitve glede pričakovanega kliničnega odziva na zdravljenje z določenim antibiotikom na podlagi smernic. Glavna slabost je odvisnost od hitrosti rasti bakterij, hitrosti izražanja mehanizmov odpornosti, hitrosti rasti odpornih sevov v primeru sočasne prisotnosti občutljivih in odpornih sevov iste vrste.

Rezultati testiranja občutljivosti za antibiotike bistveno prispevajo k pravočasni uvedbi ustreznega antibiotičnega zdravljenja, kar je ključno v primeru klinično pomembnih GN VOB (19).

Problemi pri pospeševanju fenotipskega določanja občutljivosti za antibiotike

Pri pospeševanju fenotipskega določanja občutljivosti za antibiotike se srečujemo z različnimi problemi, kot so problem bakterijskega inokuluma, adaptivne faze rasti oz. lag faze in zgodnje rasti bakterij v prisotnosti antibiotika, za katerega so občutljive, in zakasnelega izražanja odpornosti (19).

Smernice za določanje občutljivosti temeljijo na točno opredeljeni količini bakterij oz. bakterijskem inokulumu, s katerim testiranje občutljivosti izvedemo. Odstopanja v velikosti inokuluma lahko vodijo do pomembnih odstopanj pri rezultatu testiranja občutljivosti pri določenih antibiotikih. Med pomembnimi antibiotiki, pri katerih je ta efekt izražen, so nekateri betalaktamski antibiotiki, kot sta meropenem ali cefepim, kar je še posebej opazno, kadar testiramo občutljivost izolatov, ki izločajo določene betalaktamaze (20, 21).

V zgodnji adaptivni fazi rasti oz. lag fazi lahko pride do zgodnje rasti bakterij v prisotnosti antibiotika, za katerega so sicer občutljive. Ta fenomen je na primer opisan pri enterobakterijah pri določenih betalaktamskih antibiotikih (22–24).

Večinoma začno bakterije, ki so odporne proti določenim antibiotikom, rasti takoj oziroma po začetni lag fazi. V določenih primerih bakterije, ki so odporne proti antibiotiku, v zgodnji fazi rastejo podobno kot občutljive bakterije in se fenotipsko ne ločijo od občutljivih sevov; šele po daljši inkubaciji se odpornost izrazi in izolat raste v prisotnosti antibiotika, proti kateremu je odporen (25).

Hitro določanje občutljivosti za antibiotike iz kulture

Kriteriji za interpretacijo rezultatov testiranja občutljivosti za antibiotike za hitro rastoče bakterije po standardizirani metodi temeljijo na 18 ± 2 -urni inkubaciji. Skrajševanje postopka je sicer mogoče, vendar se s krajšanjem trajanja inkubacije večja delež velikih (kategoriziran kot odporen -R, namesto občutljiv -S) in zelo velikih napak (kategoriziran kot občutljiv-S, namesto odporen R), če za interpretacijo uporabljamo iste kriterije. V študiji van den Bijllaardta in sod. je delež teh napak pri enterobakterijah znašal 1,6 % (2, 26, 27). Standardizirani postopki za hitro, skrajšano določanje občutljivosti za antibiotike so za zdaj razviti samo za določene kombinacije bakterijske vrste in antibiotika za direktno testiranje iz pozitivne hemokulturne stekleničke (28).

Hitro določanje občutljivosti za bakterije iz hemokulture

Čimprejšnja identifikacija patogena in določitev njegove občutljivosti za antibiotike sta nedvomno najbolj kritična v primeru invazivnih okužb. Čas do rezultata testiranja občutljivosti iz pozitivne hemokulture lahko skrajšamo na več načinov: i) nestandardizirani antibiogram direktno iz hemokulturne stekleničke, ii) standardizirani antibiogram direktno iz pozitivne hemokulturne stekleničke – RAST (*angl.* rapid antimicrobial susceptibility test) ter iii) standardizirani antibiogram po skrajšani inkubaciji.

Nestandardizirani antibiogram direktno iz hemokulturne stekleničke.

Določanje protimikrobne občutljivosti z direktno inokulacijo pozitivne hemokulturne stekleničke na gojišča se uporablja že desetletja (29). Tak antibiogram ni standardiziran, ker gostota inokuluma ni standardizirana in zato rezultati testiranja občutljivosti za antibiotike niso dokončni, ampak gre za t. i. direktni oziroma preliminarni antibiogram. Pri interpretaciji rezultata je potrebna previdnost, saj so rezultati manj zanesljivi in so lahko zavajajoči (30, 31). Zaradi nestandardiziranega inokuluma so težavne predvsem določene kombinacije bakterijske vrste in antibiotika, kot je npr. cefepim ali meropenem, zlasti kadar testiramo občutljivost izolatov, ki izločajo določene betalaktamaze (ESBL oziroma karbapenemaze) (20, 21).

Standardizirani antibiogram direktno iz pozitivne hemokulturne stekleničke – RAST.

EUCAST je leta 2019 prvič izdal smernice in kriterije za hitro določanje protimikrobne občutljivosti direktno za nabor antibiotikov iz vsebine pozitivne hemokulturne stekleničke po skrajšani inkubaciji z metodo disk-difuzije za klinično najpomembnejše vrste, ki vključujejo GN vrste *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* in *A. baumannii*. Rezultat občutljivosti lahko odčitamo ter večinoma zanesljivo interpretiramo že po 4, 6 ali 8 urah inkubacije. V določenih primerih rezultata testiranja ne moremo kategorično opredeliti, ker je v območju, kjer ne moremo zanesljivo opredeliti, ali gre za S (občutljiv, standardni režim odmerjanja) ali R (odporen), v teh primerih se rezultat poda kot NK – ni kategorije (28). Največja pridobitev uporabe te metode v praksi je predvsem zgodnje odkrivanje odpornih izolatov (32, 33).

Standardizirani antibiogram po skrajšani inkubaciji. Pozitivno hemokulturno stekleničko nacepimo na trdna gojišča in po 4- ali 6-urni inkubaciji izvedemo določanje občutljivosti za antibiotike po standardizirani metodi, kar skrajša čas do končnega rezultata antibiograma do 24 ur. Študije kažejo, da je ujemanje z rezultati po klasičnih postopkih dobro, v študiji Fitzgeralda in sod. so pri GN bacilih opažali zelo veliko napako (*angl. very major error, VME*) v 0,4 % (34).

V zadnjih desetih letih so na tržišče prišle nove inovativne metode za hitro določanje občutljivosti za antibiotike, ki uporabljajo različne pristope, s pomočjo katerih zaznajo zgodnjo rast v prisotnosti antibiotika, npr. sipanje laserske svetlobe, pretočna citometrija, mikrokolorimetrija ipd. (19). Ena izmed novih tehnologij je tudi morfokinetična celična analiza, ki temelji na morfoloških spremembah posameznih bakterijskih celic z mikroskopiranjem v temnem polju v prisotnosti različnih koncentracij testiranega antibiotika. Minimalno inhibicijsko koncentracijo se določi na podlagi statističnih analiz z algoritmi strojnega učenja. Komercialno dostopni test Accelerate Pheno (Accelerate Diagnostics, ZDA) je trenutno edini, ki omogoča identifikacijo omejenega nabora GN povzročiteljev sepse iz hemokulturne stekleničke v kombinaciji z določitvijo MIK za nabor antibiotikov. Začetne raziskave so bile zelo obetavne, kasnejše študije pa so pokazale slabše ujemanje pri določenih kombinacijah bakterijske vrste in antibiotika (npr. cefepim, piperacilin s tazobaktamom in ceftazidim pri enterobakterijah oziroma *P. aeruginosa*) (35, 36).

Hitre metode za ugotavljanje odpornosti proti posameznim kritičnim antibiotikom pri GN VOB

V zadnjem desetletju so razvili različne metode za ugotavljanje odpornosti GN proti posameznim kritičnim antibiotikom, predvsem cefalosporinom tretje generacije in karbapenemom. Metode temeljijo na dokazovanju: i) sposobnosti hidrolize tarčnega antibiotika ali rasti v njegovi prisotnosti, ii) prisotnosti specifičnih antigenov – encimov oziroma genov za encime. V primeru dokazane hidrolize ali dokazane prisotnosti encima oziroma gena za encim lahko sklepamo, da je izolat odporen proti tarčnemu antibiotiku, če pa je test negativen, ne moremo sklepati na občutljivost.

Hitre fenotipske metode za ugotavljanje odpornosti proti posameznim kritičnim antibiotikom pri GN VOB iz kulture

Hitre fenotipske metode, ki temeljijo na dokazovanju razgradnje tarčnega antibiotika iz kulture GN, se uporabljajo predvsem za ugotavljanje, ali izolat hidrolizira tarčne betalaktamske antibiotike – cefalosporine tretje generacije, kar nakazuje prisotnost encimov ESBL (ali AmpC), oziroma karbapeneme za dokaz karbapenemaz. Takšni testi običajno trajajo približno 3 ure in so tehnično zahtevnejši za izvedbo in interpretacijo. V primeru dokazane hidrolize npr. karbapenema lahko sklepamo, da je prisotna karbapenemaza in da je izolat VOB, če pa je test negativen, ne moremo zaključiti, da je izolat občutljiv za karbapenem, saj so lahko prisotni kombinirani mehanizmi odpornosti, kot so produkcija encimov ESBL v kombinaciji z izgubo porinov (37–39).

Na tržišču so tudi različni komercialni kolorimetrični testi, s pomočjo katerih dokazujemo prisotnost betalaktamaz ESBL ali karbapenemaz. Primarno so bili razviti za uporabo na bakterijskih kulturah, kasneje pa so pokazali, da je možna tudi uporaba nekaterih modificiranih testov neposredno na sedimentu iz pozitivne hemokulturne stekleničke po minimalni predobdelavi; celoten postopek traja približno eno uro (40–43).

Pred nekaj leti so razvili tudi hitri fenotipski test, ki temelji na dokazu rasti GN v prisotnosti kolistina za ugotavljanje odpornosti proti kolistinu (44).

Hitri imunokromatografski testi za dokaz prisotnosti posameznih specifičnih mehanizmov odpornosti pri GN VOB iz kulture

Z novejšimi hitrimi imunokromatografskimi testi lahko ugotavljamo prisotnost specifičnih encimov npr. karbapenemaz (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48) neposredno iz bakterijske kulture ali pozitivne hemokulturne stekleničke (45–47). Če je test pozitiven, lahko sklepamo, da je karbapenemaza prisotna, če pa je negativen, izolat še vedno lahko producira redkejšo obliko karbapenemaz oziroma ima lahko prisotne kombinirane mehanizme odpornosti proti karbapenemom (19, 46). Kljub temu pa je pomembna prednost tovrstnih testov, da v primeru pozitivnega rezultata pokažejo, katera karbapenemaza je pri izolatu prisotna, kar ima neposreden vpliv na odločitev o zdravljenju, saj antibiotiki, ki vsebujejo zaviralce serinskih betalaktamaz, kot je npr. ceftazidim z avibaktamom, niso primerni za zdravljenje okužb, povzročenih z bakterijami, ki izločajo karbapenemaze skupine B, metalobetalaktamaze (48).

Hitri molekularni testi za dokaz prisotnosti posameznih specifičnih mehanizmov odpornosti pri GN VOB iz kulture

Hitri molekularni testi podobno kot hitri kromatografski testi omogočajo dokaz prisotnosti specifičnih mehanizmov odpornosti, ki jih najdemo pri GN – največkrat dokazujemo gene, ki kodirajo pet glavnih karbapenemaz (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48). Na tržišču je več različnih molekularnih komercialnih testov (49). Iz pozitivnega rezultata lahko sklepamo na odpornost in hkrati preverimo, ali lahko pričakujemo odziv na antibiotike, kot je npr. ceftazidim z avibaktamom (če je pozitiven test za KPC ali OXA-48, bo antibiotik verjetno klinično učinkovit, če je pozitiven test za NDM ali VIM pa bo antibiotik neučinkovit), v primeru negativnega rezultata pa ne moremo sklepati na občutljivost.

Kombinirane metode za identifikacijo posameznih bakterij v kombinaciji z dokazom prisotnosti posameznih genov za odpornost iz pozitivne hemokulturne stekleničke

Na tržišču je več različnih molekularnih testov, s katerimi lahko sočasno identificiramo posamezne bakterijske vrste v kombinaciji z dokazom prisotnosti posameznih genov za odpornost iz pozitivne hemokulturne stekleničke. Nabor patogenov je omejen, prav tako je omejen nabor genov za odpornost proti antibiotikom. Uporabnost tovrstnih testov je odvisna od lokalne prevalence GN VOB in njihovih prevladujočih mehanizmov odpornosti (8).

Metode za identifikacijo posameznih bakterij samostojno ali v kombinaciji z dokazom prisotnosti posameznih genov za odpornost neposredno iz krvi

Odkrivanje invazivnih okužb z GN bi lahko dodatno pospešile in izboljšale molekularne metode za dokazovanje bakterij neposredno iz vzorca krvi. Na tržišču so različni molekularni diagnostični testi, ki omogočajo identifikacijo povzročiteljev sepse neposredno iz krvi na podlagi različnih metod, nekatere med njimi vključujejo tudi omejen nabor genov za odpornost proti antibiotikom (5).

Med zanimivimi prihajajočimi metodami je test T2MR, ki bo omogočal detekcijo nabora pomembnih genov za odpornost proti kritičnim antibiotikom vključno z geni za glavne karbapenemaze neposredno iz krvi. Test je komplementaren testu T2MR za dokaz nabora bakterijskih patogenov neposredno iz krvi (7, 50).

Iskanje nosilcev GN VOB

Aktivno iskanje bolnikov, koloniziranih s CRE/CPE, CRAB in CRPs, prispeva k preprečevanju širjenja VOB in pomaga pri usmerjanju izkustvenega antibiotičnega zdravljenja. Indikacije za testiranje opredeljujejo nacionalna in lokalna priporočila (51, 52), Nosilce izolatov, ki izločajo karbapenemaze, lahko iščemo tudi z molekularnim presejalnim testiranjem, s katerim dokazujemo prisotnost glavnih petih karbapenemaz (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48), vendar iz pozitivnega rezultata lahko sklepamo le, da je prisotna bakterija, ki ima gen za karbapenemazo, ne vemo pa, v kateri bakterijski vrsti se gen nahaja in za katere antibiotike je izolat občutljiv, zato se vedno sočasno izvaja tudi kultura. Metoda je dražja od klasične kultivacije in primerna predvsem za bolnike z vi-

sokim tveganjem za kolonizacijo s CPE, to so zlasti bolniki, ki so bili premeščeni iz tujih bolnišnic iz držav z višjo prevalenco CPE (53).

Uporaba sodobnih pristopov v mikrobiološki diagnostiki okužb z GN VOB v slovenskih mikrobioloških laboratorijih

Večina slovenskih mikrobioloških laboratorijev že nekaj let v vsakodnevni diagnostiki za hitro prepoznavo povzročiteljev sepse v pozitivnih hemokulturnih stekleničkah uporablja metodo MALDI-TOF. Za čimprejšnjo opredelitev občutljivosti za antibiotike izkoriščamo možnost predčasnega odčitavanja antibiograma (neumerjenega iz pozitivnih hemokulturnih stekleničk, umerjenega iz čiste kulture po standardni ali skrajšani inkubaciji). Večina laboratorijev je vpeljala metodo RAST za hitro standardizirano določanje občutljivosti z disk-difuzijsko metodo neposredno iz pozitivne hemokulturne stekleničke po skrajšani inkubaciji. Ob znani kolonizaciji z GN VOB lahko izvajamo tudi kolorimetrične teste za dokaz hidrolize cefalosporinov tretje generacije oziroma imunokromatografske (ali hitre molekularne) teste za karbapenemaze. Zaradi nizke prevalen-ce glavnih karbapenemaz, ki so vključene v imunokromatografske ali hitre molekularne teste, je rutinska uporaba tovrstnih testov vprašljiva, indicirana je predvsem pri znani kolonizaciji z GN VOB oziroma pri bolnikih, ki so bili hospitalizirani v tujini, zlasti v balkanskih državah (54). Glede na podatke EARS-Net je delež ESBL pri invazivnih izolatih *E. coli* v Sloveniji v letu 2019 znašal 9,3 %, pri *K. pneumoniae* pa 15,2 %; delež CRE pri *E. coli* je v letu 2019 znašal 0 %, pri *K. pneumoniae* pa 0,3 % (54, 55). V splošnem velja, da so med CRE izolati, ki izločajo karbapenemaze, v Sloveniji redki, v večini primerov so posledica kombiniranih mehanizmov, ki jih z imunokromatografskimi ali hitrimi molekularnimi testi ne moremo zaznati (56). Pri *P. aeruginosa* je delež CRPs znašal 9,7 % (54, 55). Delež izolatov, ki izločajo karbapenemazo, je višji kot med CRE, med njimi gre večinoma za metalobetalaktamaze, ki jih lahko zaznamo z imunokromatografskimi ali hitrimi molekularnimi testi. Pri *A. baumannii* je prišlo do porasta deleža CRAB, ki je leta 2019 znašal 40,9 %, vsi izolati so izločali karbapenemaze (54, 55). Karbapenemaze pri *A. baumannii* v veliki večini primerov spadajo v družino karbapenemaz OXA, ki niso vključene v imunokromatografske ali hitre molekularne teste.

ZAKLJUČEK

V zadnjem desetletju so GN VOB vedno večji izziv za zdravljenje bolnikov. Prvi korak v diagnostiki bakterijskih okužb je dokaz prisotnosti patogene bakterije s kultivacijskimi metodami in identifikacija z metodo MALDI-TOF, ki ji sledi ugotavljanje občutljivosti za antibiotike s fenotipskimi metodami. V tem koraku tudi opredelimo, ali gre za okužbo z GN VOB, in po potrebi testiramo dodatne antibiotike, ki se uporabljajo predvsem za zdravljenje okužb z GN VOB, pri izolatih CR pa dodatno preverimo, ali izolat izloča karbapenemazo.

Nedvomno je bil največji napredek v diagnostiki GN VOB oziroma diagnostiki bakterijskih okužb sploh uvedba identifikacije z metodo MALDI-TOF v vsakodnevno diagnostiko pred približno 10 leti. Na področju testiranja občutljivosti za antibiotike tako dramatičnega napredka ni bilo. Največji napredek pri pospeševanju ugotavljanja občutljivosti za antibiotike je vpeljava standardizirane metode RAST za določanje občutljivosti za nabor antibiotikov

pri GN izolatih *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* in *A. baumannii* iz pozitivnih hemokulturnih stekleničk v vsakodnevno rabo oziroma izvajanje standardiziranega testiranja občutljivosti izolatov iz pozitivnih hemokulturnih stekleničk po kratkotrajni inkubaciji na trdnih gojiščih, kar skrajša čas do rezultata na 24 ur po pozitivni hemokulturi.

Poleg klasičnih metod, ki temeljijo na kultivaciji, so nam v diagnostiki okužb z GN VOB lahko v pomoč tudi nekatere molekularne metode, ki omogočajo hitro identifikacijo povzročitelja npr. iz pozitivne hemokulturne stekleničke. Sočasno lahko nekateri komercialni testi omogočajo tudi dokazovanje prisotnosti posameznih genov za odpornost proti antibiotikom, vendar trenutno ne obstaja noben komercialno dostopen molekularni test, s katerim bi lahko preverjali prisotnost genov za vse pogoste in pomembne mehanizme odpornosti, s katerimi se srečujemo pri GN VOB. Posledično je uporabnost tovrstnih testov odvisna od lokalne prevalece GN VOB in njihovih prevladujočih mehanizmov odpornosti. V primeru dokazane prisotnosti gena za odpornost lahko sklepamo, da je izolat odporen proti tarčnemu antibiotiku, če pa je test negativen, ne moremo sklepati na občutljivost. Na področju od kultivacije neodvisnih metod z detekcijo patogenov neposredno iz krvi je najbolj obetavna T2MR, ki jo za zdaj omejujeta razmeroma ozek nabor patogenov in visoka cena.

Z razvojem mikrobiološke diagnostike smo v zadnjem desetletju občutno skrajšali čas za identifikacijo patogenih bakterij iz kulture, široko uporabo neposrednega odkrivanja patogenov iz kužnin, zlasti iz krvi, pa za zdaj omejujeta zlasti omejen nabor tarč in visoka cena. Na področju hitre opredelitve občutljivosti za antibiotike je v zadnjih letih prišlo do več pomembnih novosti predvsem z uvedbo EUCAST RAST, ki omogoča hitrejšo optimizacijo protimikrobnega zdravljenja pri invazivnih okužbah. Sicer na področju hitre opredelitve občutljivosti za antibiotike intenzivno potekajo raziskave z novimi tehnologijami in pristopi, ki obetajo dodatno skrajšanje časa do rezultata, vendar imajo pomembne omejitve, zato so nujne klinične raziskave, s katerimi bomo preverili njihovo klinično uporabnost, predvsem vpliv na potek bolnikove obravnave in izid bolezni.

Literatura

1. Štrumbelj I, Pirš M, Lejko Zupanc T. Enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* - označevanje večkratno odpornih izolatov in okrajšave preiskav nadzornih kužnin [Internet]. SKUOPZ. 2015 [citirano 2021 Apr 18]. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/dokumenti/Izd001OznakeokrajaveinpreiskavenaodporneGNB.pdf>.
2. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Landry ML, Funke G, Richter SS, in sod., ur. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press; 2015 [citirano 2021 Apr 18]. Dosegljivo na: <http://www.worldcat.org/title/manual-of-clinical-microbiology/oclc/944219989>.
3. EUCAST. EUCAST. AST of bacteria [Internet]. 2021 [citirano 2021 Apr 18]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/.
4. Rytter H, Jamet A, Coureuil M, Charbit A, Ramond E. Which Current and Novel Diagnostic Avenues for Bacterial Respiratory Diseases? Front Microbiol. 2020; 11: 616971.
5. Opota O, Jatón K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. Clin Microbiol Infect. 2015; 21: 323–31.
6. De Angelis G, Posteraro B, De Carolis E, Menchinelli G, Franceschi F, Tumbarello M, in sod. T2Bacteria magnetic resonance assay for the rapid detection of ESKAPEc pathogens directly in whole blood. J Antimicrob Chemother. 2018; 73 (suppl_4): iv20–6.
7. Clancy CJ, Nguyen MH. T2 magnetic resonance for the diagnosis of bloodstream infections: charting a path forward. J Antimicrob Chemother. 2018; 73 (suppl_4): iv2–5.
8. Peker N, Couto N, Sinha B, Rossen JW. Diagnosis of bloodstream infections from positive blood cultures and directly from blood samples: recent developments in molecular approaches. Clin Microbiol Infect. 2018; 24: 944–55.
9. Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. FEMS Microbiol Rev. 2011; 36: 380–407.

10. Tan KE, Ellis BC, Lee R, Stamper PD, Zhang SX, Carroll KC. Prospective Evaluation of a Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry System in a Hospital Clinical Microbiology Laboratory for Identification of Bacteria and Yeasts: a Bench-by-Bench Study for Assessing the Impact on Time to Identification and Cost-Effectiveness. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 3301–8.
11. Tanner H, Evans JT, Gossain S, Hussain A. Evaluation of three sample preparation methods for the direct identification of bacteria in positive blood cultures by MALDI-TOF. *BMC Res Notes.* 2017; 10: 48.
12. Morgenthaler NG, Kostrzewa M. Rapid Identification of Pathogens in Positive Blood Culture of Patients with Sepsis: Review and Meta-Analysis of the Performance of the Sepsityper Kit. *Int J Microbiol.* 2015; 2015: 827416.
13. Maelegher K, Nulens E. Same-day identification and antibiotic susceptibility testing on positive blood cultures: a simple and inexpensive procedure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36: 681–7.
14. Clerc O, Prod'homme G, Vogne C, Bizzini A, Calandra T, Greub G. Impact of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry on the Clinical Management of Patients With Gram-negative Bacteremia: A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 1101–7.
15. Osthoff M, Gürtler N, Bassetti S, Balestra G, Marsch S, Pargger H, in sod. Impact of MALDI-TOF-MS-based identification directly from positive blood cultures on patient management: a controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23: 78–85.
16. Idelevich EA, Schüle I, Grünastel B, Willenweber J, Peters G, Becker K. Rapid identification of microorganisms from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry subsequent to very short-term incubation on solid medium. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 1001–6.
17. Bauer KA, Perez KK, Forrest GN, Goff DA. Review of Rapid Diagnostic Tests Used by Antimicrobial Stewardship Programs. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: S134–45.
18. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila - SKUOPZ [Internet] [citirano 2021 Apr 18]. Dosegljivo na: <http://www.iml.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz>.
19. Idelevich EA, Becker K. How to accelerate antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25: 1347–55.
20. Smith KP, Kirby JE. The Inoculum Effect in the Era of Multidrug Resistance: Minor Differences in Inoculum Have Dramatic Effect on MIC Determination. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e00433-18.
21. Adler A, Ben-Dalak M, Chmelnitsky I, Carmeli Y. Effect of Resistance Mechanisms on the Inoculum Effect of Carbapenem in *Klebsiella pneumoniae* Isolates with Borderline Carbapenem Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 5014–7.
22. Yourassowsky E, Van der Linden MP, Lismond MJ, Crockaert F, Glupczynski Y. Correlation between growth curve and killing curve of *Escherichia coli* after a brief exposure to suprainhibitory concentrations of ampicillin and piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 28: 756–60.
23. Normark BH, Novak R, Örtqvist A, Källenius G, Tuomanen E, Normark S. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 552–8.
24. Boman H, Eriksson K. Penicillin Induced Lysis in *Escherichia coli*. *J Gen Microbiol.* 1963; 31: 339–52.
25. Adams-Sapper S, Nolen S, Donzelli GF, Lal M, Chen K, Justo da Silva LH, in sod. Rapid induction of high-level carbapenem resistance in heteroresistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 3281–9.
26. van den Bijllaardt W, Buiting AG, Mouton JW, Muller AE. Shortening the incubation time for antimicrobial susceptibility testing by disk diffusion for Enterobacteriaceae: how short can it be and are the results accurate? *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 49: 631–7.
27. van den Bijllaardt W, Voermans PCM, Buiting AG, Mouton JW, Muller AE. Shortening the incubation time for the combination disk diffusion extended-spectrum β -lactamase (ESBL) confirmation test: how far can we go? *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 50: 473–6.
28. EUCAST. Rapid AST directly from blood culture bottles [Internet] [citirano 2021 Apr 18]. Dosegljivo na: https://eucast.org/rapid_ast_in_blood_cultures/.
29. Mirrett S, Reller LB. Comparison of direct and standard antimicrobial disk susceptibility testing for bacteria isolated from blood. *J Clin Microbiol.* 1979; 10: 482–7.
30. Stokkou S, Geginat G, Schlüter D, Tammer I. Direct disk diffusion test using European Clinical Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoints provides reliable results compared with the standard method. *Eur J Microbiol Immunol.* 2015; 5: 103–11.
31. Chandrasekaran S, Abbott A, Campeau S, Zimmer BL, Weinstein M, Thrupp L, in sod. Direct-from-Blood-Culture Disk Diffusion To Determine Antimicrobial Susceptibility of Gram-Negative Bacteria: Preliminary Report from the Clinical and Laboratory Standards Institute Methods Development and Standardization Working Group. *J Clin Microbiol.* 2018 5; 56: e01678-17.
32. Åkerlund A, Jonasson E, Matuschek E, Serrander L, Sundqvist M, Kahlmeter G, in sod. EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) in blood cultures: validation in 55 European laboratories. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75: 3230–3238.
33. Berinson B, Olearo F, Both A, Brossmann N, Christner M, Aepfelbacher M, in sod. EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST): analytical performance and impact on patient management. *J Antimicrob Chemother.* 2021; 76: 1332–1338.
34. Fitzgerald C, Stapleton P, Phelan E, Mulhare P, Carey B, Hickey M, in sod. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing of positive blood cultures using MALDI-TOF MS and a modification of the standardised disc diffusion test: a pilot study. *J Clin Pathol.* 2016; 69: 1025–32.
35. Descours G, Desmurs L, Hoang TLT, Ibranosyan M, Baume M, Ranc A-G, in sod. Evaluation of the Accelerate PhenoTM system for rapid identification and antimicrobial susceptibility testing of Gram-negative bacteria in bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018; 37: 1573–1583.

-
36. Marschal M, Bachmaier J, Autenrieth I, Oberhettinger P, Willmann M, Peter S. Evaluation of the Accelerate Pheno System for Fast Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing from Positive Blood Cultures in Bloodstream Infections Caused by Gram-Negative Pathogens. *J Clin Microbiol.* 2017; 55: 2116–26.
 37. Giske C, Martinez-Martinez L, Canton R, Stefani S, Skov R, Glupczynski Y, in sod. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2. [Internet]. EUCAST. 2017 [citirano 2021 Apr 18]. Dosegljivo na: https://www.eucast.org/resistance_mechanisms/.
 38. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid Detection of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18: 1503–7.
 39. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Rapid Detection of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 3016–22.
 40. Mizrahi A, Amzalag J, Couzigou C, Péan De Ponfilly G, Pilmis B, Le Monnier A. Clinical impact of rapid bacterial identification by MALDI-TOF MS combined with the beta-lacta™ test on early antibiotic adaptation by an antimicrobial stewardship team in bloodstream infections. *Infect Dis.* 2018; 50: 668–77.
 41. Durand C, Boudet A, Lavigne J-P, Pantel A. Evaluation of Two Methods for the Detection of Third Generation Cephalosporins Resistant Enterobacteriales Directly From Positive Blood Cultures. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 491.
 42. Dépret F, Aubry A, Fournier A, Charles-Nelson A, Katsahian S, Compain F, in sod. β LACTA testing may not improve treatment decisions made with MALDI-TOF MS-informed antimicrobial stewardship advice for patients with Gram-negative bacteraemia: a prospective comparative study. *J Med Microbiol.* 2018; 67: 183–9.
 43. Meier M, Hamprecht A. Rapid detection of carbapenemases directly from positive blood cultures by the β -CARBA test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38: 259–64.
 44. Nordmann P, Jayol A, Poirel L. Rapid Detection of Polymyxin Resistance in Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 1038–43.
 45. Takissian J, Bonnin RA, Naas T, Dortet L. NG-Test Carba 5 for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriales from Positive Blood Cultures. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63: e00011–19.
 46. Hopkins KL, Meunier D, Naas T, Volland H, Woodford N. Evaluation of the NG-Test CARBA 5 multiplex immunochromatographic assay for the detection of KPC, OXA-48-like, NDM, VIM and IMP carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73: 3523–3526.
 47. Boattini M, Bianco G, Iannaccone M, Ghibauda D, Almeida A, Cavallo R, in sod. Fast-track identification of CTX-M-extended-spectrum- β -lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriales in bloodstream infections: implications on the likelihood of deduction of antibiotic susceptibility in emergency and internal medicine departments. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04192-8>.
 48. Dubourg G, Lamy B, Ruimy R. Rapid phenotypic methods to improve the diagnosis of bacterial bloodstream infections: meeting the challenge to reduce the time to result. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 935–43.
 49. Findlay J, Hopkins KL, Meunier D, Woodford N. Evaluation of three commercial assays for rapid detection of genes encoding clinically relevant carbapenemases in cultured bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 1338–42.
 50. T2Resistance Panel [Internet]. T2Biosystems [citirano 2021 Apr 18]. Dosegljivo na: <https://www.t2biosystems.com/products-technology/pipeline/t2resistance-panel/>.
 51. UKC. Ukrepi za preprečevanje prenosa bakterij, ki izločajo karbapenemaze [Internet]. NAKOBO; 2015 [citirano 2021 Apr 18]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja_in_prioritete/zdravstveno_varstvo/kakovost_in_varnost/nacionalna_komisija_za_obvladovanje_bolnisnicnih_okuzeb/strokovnjaki/.
 52. Otter JA, Muters NT, Tacconelli E, Gikas A, Holmes AH. Controversies in guidelines for the control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in EU countries. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 1057–66.
 53. Ambretti S, Bassetti M, Clerici P, Petrosillo N, Tumietto F, Viale P, in sod. Screening for carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 8: 136.
 54. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2019. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [Internet] ECDC; 2020 [citirano 2021 Apr 18]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/home>.
 55. Ribič H, Glavan U, EARS-Net Slovenija. Odpornost bakterij proti antibiotikom – preliminarni podatki mreže EARS-NET Slovenija za leto 2019 in trendi od leta 2015 do 2019. *eNBOZ.* 2020; 5: 4–22.
 56. Štrumbelj I, Pirs M, Berce I, Fišer J, Golle A, Harlander T, in sod. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. [Internet] SKUOPZ; 2018 [citirano 2021 Apr 18]. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz>.
-

GLIVNE OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

FUNGAL INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Milica Lukić, dr. med., milica.lukic@kclj.si

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Ključne besede: glivni meningitis, aspergiloza osrednjega živčevja, kriptokokni meningitis, mukormikoza, imunska oslabelost

Key words: *fungal meningitis, cerebral aspergillosis, cryptococcal meningitis, mucormycosis, impaired immunity*

IZVLEČEK

Glivne okužbe osrednjega živčevja so v našem okolju redke, pojavljajo se predvsem pri imunsko oslabelih osebah. Bolezen lahko poteka kot meningitis, encefalitis, možganski absces, rinocerebralna bolezen, možganski infarkt, krvavitev ali sindrom prizadetosti možganske baze. Diagnostika temelji na zgodnjem kliničnem sumu, slikovnih metodah in pregledu likvorja/možganskega tkiva v kombinaciji s kultivacijo in posrednimi mikrobiološkimi metodami. Zdravljenje okužb vključuje protiglivna zdravila, zmanjšanje imunosupresije, odstranitev okuženih umetnih materialov, v nekaterih primerih pa tudi kirurško resekcijo prizadetega tkiva.

Abstract

Fungal infections of the central nervous system are rare in our environment, affecting mostly immunocompromised individuals. Clinical manifestations include meningitis, encephalitis, brain abscess, rhinocerebral disease, stroke, brain haemorrhage, and skull base syndromes. Diagnosis is based on early clinical suspicion, brain imaging techniques and cerebrospinal fluid/brain tissue examination, combined with culture and non-culture based microbiological methods. The management includes antifungal drugs, reduction of immunosuppression, removal of infected devices and sometimes surgical removal of infected tissue.

UVOD

Glivne okužbe osrednjega živčevja (OŽ) so v našem okolju redke. Okužbe z oportunističnimi glivami se pojavljajo pri osebah s primarnimi in sekundarnimi imunskimi motnjami, kot so hemato-onkološki bolniki, bolniki s HIV/aidsom, bolniki s kronično granulomatozno boleznijo ter osebe s presajenimi organi in tkivi. Pri zdravih osebah je tveganje za nastanek glivne okužbe OŽ povečano pri ekstremnih starostnih skupinah, pri bolnikih po nevrokirurških posegih ter pri uživalcih intravenskih drog. Okužbe z endemskimi glivami se pojavljajo na geografsko omejenih območjih, prizadenejo pa tako zdrave kot imunsko oslabele osebe.

Zaradi pomanjkljivega epidemiološkega spremljanja glivnih okužb OŽ so podatki o njihovi pojavnosti skopi. V nedavno objavljeni ameriški kohortni raziskavi o pojavnosti

glivnega meningitisa v ZDA so poročali, da je bilo v predhodnem desetletju največ primerov kriptokoknega meningitisa (70,1 %), sledili so bolniki s kokcidioidomikozo (16,4 %), kandidozo (7,6 %) in histoplazmozo (6,0 %) (1). Podobnih podatkov za naše okolje nimamo, pojavnost glivnih okužb OŽ v Angliji pa je bila ocenjena na 0–0,9/100.000 prebivalcev (2).

Klinični potek glivnih okužb OŽ je raznovrsten in se lahko kaže z različnimi kliničnimi sindromi. Bolezen lahko poteka kot meningitis, encefalitis, možganski absces, rinocebralna bolezen, možganski infarkt ali sindrom prizadetosti možganske baze. Oportunistične okužbe osrednjega živčevja povzročajo glive kvasovke (*Candida* spp., kriptokok) ali plesni (*Aspergillus* spp., *Rhizopus* spp., *Mucor* spp.). Povzročitelji endemskih mikoz so dimorfne glive (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*), ki v našem okolju niso prisotne.

ASPERGILOZA OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Invazivna aspergiloza OŽ se pojavlja skoraj izključno pri imunsko oslabljenih bolnikih, najbolj ogrožena skupina so hemato-onkološki bolniki. Ker je za bolezen značilna angioinvasivna rast, je potek podoben vaskulitisu, možganskemu infarktu in/ali krvavitvi. OŽ je prizadeto pri 10 do 20 % bolnikov z invazivno pljučno aspergilozo. Najpogostejši povzročitelj je *Aspergillus fumigatus*. Izvor aspergilov so pogosto sinusi in pljuča (27,6 in 26,8 %), v redkih primerih lahko pride do direktnega vnosa ob poškodbi ali nevrokirurški operaciji (2,4 %). V 20 do 30 % primerov je izvor okužbe neznan. Aspergiloza OŽ ima visoko smrtnost, ki pri imunsko oslabilih dosega 100 % (3).

KANDIDOZA OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Kandidoza OŽ se pojavlja pri nevtropeničnih bolnikih, bolnikih s HIV/aidsom, bolnikih z obsežnimi opekljinami in osebah s presajenimi organi in tkivi. Pri imunsko neoslabljenih je s kandidami povzročen meningitis najpogosteje posledica vnosa kandid med nevrokirurškimi posegi. Zaplet se največkrat pojavi v prvih treh mesecih po operacijskem posegu (4). Za nastanek kandidoze OŽ so dovzetni tudi novorojenčki, ki imajo ob rojstvu oceno po Apgar manj kot 5, jih dolgotrajno zdravimo z antibiotiki ali prejemajo popolno parenteralno prehrano, imajo vstavljene osrednje žilne katetre ali pa so kritično bolni (5). Povečano tveganje za kandidozo OŽ imajo tudi uživalci intravenskih drog. Najpogostejša oblika kandidoze OŽ je meningoencefalitis, sledi endoftalmitis, multipli možganski abscesi in intraventrikularne »glivne žoge«. Smrtnost kandidoze OŽ je visoka (do 90 %) (6).

KRIPTOKOKOZA

Kriptokoki so najpogostejši povzročitelji glivnega meningitisa, pri čemer se več kot 70 % primerov pojavlja pri bolnikih z aidsom (1). Bolezen lahko prizadene tudi imunsko neoslabiljene osebe, paradokсно je pri tej skupini bolnikov izid zdravljenja pogosteje slabši (7). Primarna okužba nastane v pljučih. Bolezen poteka s klinično sliko subakutnega ali kroničnega meningitisa oziroma meningoencefalitisa (glavobol, osebne spremembe, motnje spomina, počasi napredujoča demenca, prizadetost možganskih živcev). Vročina in meningealni znaki pogosto niso prisotni. Redkeje so kriptokoknemu

meningoencefalitisu pridruženi kriptokokomi, ki se pojavijo v predelu bazalnih ganglijev, cerebeluma in parietalnega režnja.

MUKORMIKOZA

Mukormikoza je zelo redka infekcijska bolezen, ki lahko poteka v različnih oblikah (ri-noorbitocerebralna, pljučna, kožna, gastrointestinalna in diseminirana). Značilna je angioinvazivna rast ter obsežne nekroze prizadetega območja. Najpomembnejša dejavnika tveganja za nastanek rinocerebralne mukormikoze sta huda nevtropenija in zdravljenje z glukokortikoidi. Okužba se začne v predelu nosnih votlin ter se nato širi v orbito in kavernozi sinus. Pogosti zapleti so tromboza kavernoznega sinusa, možganski infarkt, epiduralni in subduralni abscesi. Izid bolezni je odvisen od obsega prizadetega tkiva in imunskega statusa bolnika, v primeru prizadetosti OŽ smrtnost dosega 97 % (8).

DIAGNOSTIKA GLIVNIH OKUŽB OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Diagnosticiranje invazivnih glivnih okužb temelji na merilih Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje rakavih obolenj (EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer) in Skupine za raziskovanje mikoz (MSG – Mycoses Study Group). O dokazani glivni okužbi OŽ govorimo, če v vzorcu možganskega tkiva ali likvorja z direktnim mikroskopskim pregledom, kulturo ali histopatološko preiskavo dokažemo prisotnost gliv. Izjema je kriptokokni meningitis, pri katerem zadošča dokaz kriptokoknega antigena v likvorju (9). Zaradi invazivnosti diagnostičnih preiskav (biopsija možganov/mening, lumbalna punkcija) in/ali povečanega tveganja za njihove zaplete (bolniki s hudimi motnjami koagulacije) je tovrstna diagnostika pogosto močno otežena ali neizvedljiva. V teh primerih lahko na podlagi dejavnikov bolnika ter slikovnih in mikrobioloških meril postavimo diagnozo verjetne glivne okužbe.

Klinična slika glivnih okužb OŽ ni specifična. Bolniki imajo glavobol, vročino, motnje zavesti in/ali žariščne nevrološke izpade. Če ni kontraindikacij, opravimo lumbalno punkcijo ter biokemične in mikrobiološke preiskave likvorja. Analiza sedimenta likvorja pokaže nevtrofilno ali limfocitno pleocitozo, pri bolnikih s hudo imunsko motnjo (npr. HIV/aids, kemoterapija pri hemato-onkoloških bolnikih) ali pri hudi nevtropeniji (hemato-onkološki bolniki) je lahko pleocitoza odsotna. Koncentracija beljakovin v likvorju je povečana (> 0,5 g/l), koncentracija glukoze pa zmanjšana (< 45 % serumske koncentracije glukoze).

Mikrobiološke preiskave likvorja vključujejo specifična barvanja in mikrobiološki pregled, kultivacijo, dokazovanje glivnih antigenov in molekularne metode. Zlati standard za dokaz glivne okužbe OŽ je kultura, ki pa je v primeru kandida-meningitisa pozitivna pri manj kot 50 %, pri invazivni aspergilozi pa pri manj kot 10 % bolnikov (10). Občutljivost metode lahko izboljšamo z večkratnim odvzemom likvorja, kar pa za bolnika pomeni dodatno tveganje za zaplete. Pomembna omejitev kultivacije je tudi počasna rast, ki lahko traja več tednov. Zgodnjo diagnostiko lahko izboljšamo z dokazovanjem glivnih antigenov v likvorju, pri diseminiranih okužbah pa tudi v krvi (galaktomanan, (1,3)- β -D-glukan – BDG, kriptokokni antigen, manan in protitelesa proti mananu). Med preiskavami likvorja imata najboljšo občutljivost in specifičnost galaktomanan (88,2 in 96,3 %) in kriptokokni antigen (99 in 97 %) (11, 12). Dokazovanje BDG v krvi, bronho-

alveolarnem izpirku in možganski tekočini je vključeno v smernice EORTC/MSG kot podporni test med merili za verjetno invazivno glivno okužbo pri imunsko oslabljenih bolnikih. Pri bolnikih s kandidozo in aspergilozo OŽ so za zdaj opisani le posamezni primeri določanja BDG v likvorju, pri okužbah z endemskimi glivami (histoplazmoza, kokcidioidomikoza) pa sta občutljivost in specifičnost preiskave razmeroma dobri (13, 14). Negativna vrednost BDG ne izključuje mukormikoze in kriptokokoze, ker BDG ni sestavina celične stene zigomicet in kriptokokov.

Molekularne preiskave likvorja obetajo hitrejšo in natančnejšo diagnostiko glivnih okužb OŽ. Trenutno je njihova uporaba omejena zaradi pomanjkljive standardizacije. Podatki kažejo, da ima preiskava PCR (angl. *polymerase chain reaction* – PCR) likvorja na *Aspergillus* spp. 75 % občutljivost, 98,3 % specifičnost ter visoko pozitivno in negativno napovedno vrednost (90 % in 95,2 %) (15).

Slikovne preiskave spadajo med pomožne metode za diagnostiko glivnih okužb OŽ. Pri kandidozi in kriptokokozi je izvid računalniške tomografije (CT) glave običajno normalen. V teh primerih je bolj povedna magnetnoresonančna (MR) preiskava, ki pokaže poudarjene možganske ovojnice, nespecifične žariščne lezije ali mikroabscese. Pri angioinvazivnih okužbah so na slikovnih preiskavah vidne žilne tromboze, mikotične anevrisme in krvavitve.

ZDRAVLJENJE GLIVNIH OKUŽB OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Zdravljenje glivnih okužb OŽ obsega protiglivno zdravljenje, odstranitev okuženih umetnih materialov, zmanjšanje imunosupresije in v nekaterih primerih kirurško zdravljenje (mukormikoza). Za optimalno protiglivno zdravljenje bi potrebovali fungicidno zdravilo, ki dobro prehaja v OŽ in je učinkovito proti povzročitelju okužbe. V praksi imamo na voljo fungistatična zdravila, ki dobro prehajajo krvno-možgansko pregrado (vorikonazol, flukonazol, izavukonazol), ter fungicidna zdravila, ki v OŽ prodirajo slabše (liposomalni amfotericin B, ehinokandini). Ehinokandini se zaradi slabega prehajanja v OŽ ne uporabljajo. Uporaba ostalih zdravil temelji na podatkih raziskav *in vitro* in kliničnih raziskavah, v katerih se je zdravljenje izkazalo kot učinkovito. Izbor protiglivnih zdravil za posamezne glivne okužbe OŽ prikazujemo v Tabeli 1.

Tabela 1: Usmerjeno protimikrobno zdravljenje glivnih okužb osrednjega živčevja (12, 16–19).

okužba	najprimernejše zdravljenje	trajanje zdravljenja
kandidoza	I: liposomalni amfotericin B 3–4 mg/kg/dan iv. +/- flucitozin 25 mg/kg 4 × dnevno po. deeskalacija: flukonazol 6–12 mg/kg/dan iv./po.	do normalizacije simptomov/ znakov/likvorja/ slikovnih preiskav
aspergiloza	I: vorikonazol 6 mg/kg iv. na 12 h dva odmerka, nato 4 mg/kg iv. na 12 h* izavukonazol 372 mg iv. na 8 h, 6 odmerkov, nato 372 mg na 24 h iv.* posakonazol 300 mg na 12 h iv., 1 dan, nato 300 mg na 24 h iv. A: liposomalni amfotericin B 3–5 mg/kg/dan iv., v primeru neuspeha vorikonazola ali v primeru toksičnosti	do normalizacije simptomov/ znakov/likvorja/ slikovnih preiskav
mukormikoza	I: liposomalni amfotericin B 5–10 mg/kg/dan iv. A: posakonazol – reševalno zdravljenje ali nadaljevanje zdravljenja z amfotericinom A: izavukonazol	vsaj 6 do 8 tednov ali do normalizacije kliničnih znakov/ slikovnih preiskav
kriptokokni meningitis (bolniki z imunsko motnjo)	indukcija: liposomalni amfotericin B 3–4 mg/kg iv. na 24 h + flucitozin 25 mg/kg po. na 6 h A: liposomalni amfotericin B 3–4 mg/kg iv. na 24 h + flucitozin 25 mg/kg po. na 6 h, 7 dni, nato flukonazol 1200 mg/dan iv. 7 dni konsolidacija: flukonazol 400–800 mg na 24 h po. sekundarna profilaksa: flukonazol 200 mg na 24 h po.	2 tedna ali več, če je likvor pozitiven 8–10 tednov dolgotrajno

Kratice: iv. – intravenozno; po. – peroralno; I – zdravljenje izbire; A – druge možnosti zdravljenja.

* Možnost prehoda na peroralno zdravljenje.

Kirurško zdravljenje glivnih okužb OŽ je slabše definirano. V večini primerov, ko je bilo kirurško zdravljenje izvedljivo, je bila kombinacija protiglivnega in kirurškega zdravljenja povezana z izboljšanim preživetjem (20). V praksi se od kirurških postopkov izvajajo stereotaktična biopsija možganov (diagnostični namen), kraniektomija z resekcijo lezije (terapevtska odstranitev vnetnega žarišča) in vstavev likvorskih obvodov (terapevtska drenaža hidrocefalusa). O kirurškem zdravljenju je treba razmisliti v primerih lezij z učinkom mase, lezij, ki se ne odzovejo na protiglivno zdravljenje, če se bolezen zaplete s subarahnoidno krvavitvijo, pri hidrocefalusu in pri bolnikih z mukormikozo, pri katerih je zgodnje kirurško zdravljenje ključno za izboljšanje preživetja (21).

ZAKLJUČEK

Pri imunsko oslabiljenih bolnikih z okužbo OŽ je treba pomisliti na možnost glivne okužbe. Klinična slika je lahko podobna okužbam druge etiologije, zato sta za prepoznavanje ključni zgodnja mikrobiološka in slikovna diagnostika. Opredelitev povzročitelja omogoča ustrezen izbor protiglivnega zdravila, pa tudi kirurških postopkov, kar pomembno prispeva k boljšemu preživetju oziroma izidu zdravljenja.

Literatura

1. Charalambous LT, Premji A, Tybout C, Hunt A, Cutshaw D, Elsamadicy AA, et al. Prevalence, healthcare resource utilization and overall burden of fungal meningitis in the United States. *J Med Microbiol* 2018; 67: 215–27.
2. Okike IO, Ribeiro S, Ramsay ME, Heath PT, Sharland M, Ladhani SN. Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004–11: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 301–7.
3. Góralaska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection* 2018; 46: 443–59.
4. Brumble LM, Reza MB, Dhakal LP, Cruz G, Aba Saleh OM, Heckman MG, et al. Fungal infection of the central nervous system: clinical, radiographic and laboratory manifestations. *J Microbiol Exp* 2017; 5: 00167.
5. Lewis L, Jayashree P, Bhat YR. Multiple fungal brain abscesses in neonate: successful treatment with liposomal amphotericin B. *Manipal J Nurs Health Sci* 2015; 1: 69–71.
6. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaouti T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2017; 6: 3–11.
7. Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, Prevots DR, Williamson PR. Epidemiology of cryptococcal meningitis in US: 1997–2009; *Plos One* 2013; 8:e56269.
8. Abdollahi A, Shokohi T, Amirrajab N, Poormosa R, Kasiri AM, Motohari SJ, et al. Clinical features, diagnosis and outcomes of rhino-orbito-cerebral mucormycosis – a retrospective analysis. *Curr Med Mycol* 2016; 2: 15–23.
9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (12): 1813–21.
10. Voice RA, Bradley SF, Sangeorzan JA, Kauffman CA. Chronic candidal meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. *Clin Inf Dis* 1994; 19: 60–6.
11. Chong GM, Maertens JA, Lagrou K, Driessen GJ, Cornelissen JJ, Rijnders BJ. Diagnostic performance of galactomannan antigen testing in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 428–31.
12. Guidelines on the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Dosegljivo na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531451/#sec1_1. Dostop 1. 4. 2021.
13. Stevens DA, Zhang Y, Finkelman MA, Pappagianis D, Clemons KV, Martinez M. Cerebrospinal fluid (1,3)-beta-d-glucan testing is useful in diagnosis of coccidioid meningitis. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2707–10.
14. Myint T, Chow FC, Bloch KC, Raymond-Guillen L, Davis TE, Wright PW, et al. Detection of (1,3)-beta-d-glucan in cerebrospinal fluid in *Histoplasma meningitis*. *J Clin Microbiol* 2018; 56: pii: e00663–18.
15. Imbert S, Brossas J-Y, Palous M, Joly I, Meyer I, Fekkar A. Performance of *Aspergillus* PCR in cerebrospinal fluid for the diagnosis of cerebral aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 889.e1–889.e4.
16. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, 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.
17. Patterson TE, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, 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: e1–60.
18. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 5–26.
19. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 291–322.
20. Sharma RR. Fungal infections of the nervous system: current perspective and controversies in management. *Int J Surg* 2010; 8: 591–601.
21. Vironneau P, Kania R, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Herman P, et al. French Mycosis Study Group. Local control of rhino-orbito-cerebral mucormycosis dramatically impacts survival. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O336–9.