



OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

12. MEDNARODNO IZOBRAŽEVANJE S PODROČJA OKUŽB
PRI ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKI

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

OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

OKUŽBE DIHAL IN GLIVNE OKUŽBE NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Združenje za infektologijo pri SZD

Slovensko združenje za intenzivno medicino

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetni klinični center Ljubljana

Ljubljana, februar 2025

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

616.2-022.1-083.98(082)
616.992-083.98(082)

MEDNARODNO izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih
bolnikih (12 ; 2025 ; Ljubljana)

Okužbe pri kritično bolnih : okužbe dihal in glivne okužbe na oddelkih
za intenzivno zdravljenje : 12. mednarodno izobraževanje s področja okužb
pri življenjsko ogroženih bolnikih : Ljubljana, februar 2025 / [organizatorji]
Združenje za infektologijo pri SZD ... [et al.] ; [uredniki Matjaž Jereb, Natalija
Planinc Strunjaš, Nina Grasselli Kmet]. - Ljubljana : Združenje za infektologijo
pri SZD, 2025

ISBN 978-961-96366-4-0
COBISS.SI-ID 223203331

Naslov	<i>Okužbe pri kritično bolnih, Ljubljana, 6.2.2025</i>
Podnaslov	<i>Okužbe dihal in glivne okužbe na oddelkih za intenzivno zdravljenje</i>
Organizatorji srečanja	<i>Združenje za infektologijo pri SZD Slovensko združenje za intenzivno medicino Kinika za infekcijske bolezni in vročinsko stanje Univerzitetni klinični center Ljubljana</i>
Uredniki	<i>prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med. Natalija Planinc Strunjaš, dr. med. doc. dr. Nina Grasselli Kmet, dr. med.</i>
Recenzenta	<i>prof. dr. Janez Tomažič, dr. med. doc. dr. Mateja Logar, dr. med.</i>
Lektor	<i>Andrej Gogala, dipl. dram.</i>
Tehnična podpora	<i>Simona Rojs, dipl. ekon. Andreja Sorman, dipl. ekon.</i>
Fotografija na naslovnici	<i>Tina Roš UKC Ljubljana</i>
Tisk	<i>Birografika Bori, d.o.o.</i>
Založnik	<i>Združenje za infektologijo pri SZD</i>
Naklada	<i>150 izvodov</i>
Kraj in leto izdaje	<i>Ljubljana, 2025</i>

Srečanje so podprli (po abecednem redu):

Afiris

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

El Pharma

Lenis

Medis

Merck Sharp & Dohme

Pfizer

Pharmamed-Mado

Sobi

KAZALO

Uvodnik	6
Nina Grasselli Kmet	7
<i>Virusne okužbe dihal na oddelku za intenzivno zdravljenje</i>	
Mateja Logar	16
<i>Atipične pljučnice pri kritično bolnih</i>	
Natalija Planinc Strunjaš	27
<i>Z gripo povezana invazivna pljučna aspergiloza</i>	
Tatjana Lejko Zupanc	35
<i>Covid-19 na enotah za intenzivno zdravljenje – sedanjost ali le še preteklost?</i>	
Matjaž Jereb	45
<i>Mesto biomarkerjev pri kritično bolnih z okužbo dihal</i>	
Milica Lukić, Vladimir Dimitrić, Matevž Harlander, Matjaž Jereb, Katarina Osolnik, Matjaž Turel, Tomaž Vovko	54
<i>Glukokortikoidi pri bolniku s hudo pljučnico</i>	
Matej Mavrič, Nejc Šoštarič	59
<i>Mesto invazivnih diagnostičnih metod pri bolniku s pljučnico na enoti za intenzivno zdravljenje</i>	
Tomaž Vovko	69
<i>Inhalatorni antibiotiki na oddelku za intenzivno zdravljenje – zdravljenje ali preprečevanje</i>	
Milica Lukić	76
<i>Glivne okužbe srca in ožilja</i>	
Daša Stupica	82
<i>Glivne okužbe sečil pri kritično bolnih</i>	
Rajko Saletinger, Natalija Planinc Strunjaš, Tatjana Mrvič	93
<i>Preprečevanje glivnih okužb na enotah za intenzivno zdravljenje</i>	

UVODNIK

Intenzivna medicina je področje, ki doživlja strm strokovni in tehnični razvoj ter združuje zdravnike različnih specializacij. Število bolnikov, ki potrebujejo zdravljenje na oddelkih za intenzivno zdravljenje, raste in težave imamo s pomanjkanjem razpoložljivih postelj, kakor tudi s pomanjkanjem usposobljenega zdravstvenega osebja, ki bi v vsakem trenutku dneva obvladovalo zapletene postopke zdravljenja življenjsko ogroženih bolnikov. Okužbe so pogost vzrok obolenosti in smrtnosti, pri kritično bolnih na oddelkih za intenzivno zdravljenje pa se incidenca samo še stopnjuje in je odraz številnih dejavnikov tveganja, povezanih z bolnikom, njegovo osnovno boleznijo ali načinom zdravljenja. Povprečna starost v populaciji raste, vse več je bolnikov s pridruženimi kroničnimi boleznimi in vse več bolnikov s kroničnimi internističnimi boleznimi, rakom, po presaditvi čvrstih organov in presaditvi krvotvornih matičnih celic. Zdravimo jih z glukokortikoidi, citostatiki ali biološkimi zdravili, ki pomembno vplivajo na obrambo posameznika in povečujejo tveganje za razvoj okužbe.

Na letošnjem 12. Izobraževanju s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih bomo obravnavali okužbe dihal in glivne okužbe na oddelkih za intenzivno zdravljenje. Osnovno vodilo pri načrtovanju programa je bilo izpostaviti nekatere klinične dileme, s katerimi se srečujemo zdravniki pri obravnavi najtežjih bolnikov z okužbo. K sodelovanju smo pritegnili domače strokovnjake in vabljene predavatelje iz tujine, ki bodo predstavili nekatere pomembne epidemiološke okoliščine, diagnostiko, zdravljenje in možnosti preprečevanja okužb dihal pri kritično bolnih. Obravnavali bomo atipične pljučnice, nekatere virusne povzročitelje pljučnic in invazivne glivne okužbe dihal. Izpostavili bomo pomen ustrezne in hitre diagnostike pri kritično bolnih s sumom na okužbo dihal ter predstavili mesto biomarkerjev in molekularne diagnostike pri oceni, ali bolnik z dihalno odpovedjo potrebuje protimikrobno zdravljenje. V sklopu glivnih okužb na oddelkih za intenzivno zdravljenje bodo predstavljene glivne okužbe srca in sečil, ki intenzivistom predstavljajo velik diagnostični in terapevtski izziv. Obravnavali bomo še okužbe z večkratno odpornimi bakterijami na oddelkih za intenzivno zdravljenje, pomen nadzora nad predpisovanjem protimikrobnih zdravil tudi pri kritično bolnih in mesto nekaterih novejših antibiotikov. Poraba protimikrobnih zdravil je na oddelkih za intenzivno zdravljenje pomembno višja kot na drugih oddelkih. Odločitev za antibiotik je pri kritično bolnih žal pre pogosto še vedno napačna, strokovno neutemeljena in nepotrebna.

Organizatorji 12. Izobraževanja s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih se zahvalujemo piscem prispevkov, predavateljem, recenzentoma, lektorju, tehničnemu osebju in sponzorjem. Verjamem, da bodo pisni prispevki, predavanja in razprave pomembno obogatili naše znanje in pripomogli k uspešnejšemu zdravljenju življenjsko ogroženih bolnikov.

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

VIRUSNE OKUŽBE DIHAL NA ODDELKU ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Doc. dr. Nina Grasselli Kmet, dr. med.^{1,2}

E-naslov: nina.grasselli@kclj.si

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: virusne okužbe dihal, intenzivno zdravljenje, povzročitelji, preprečevanje

Key words: viral respiratory infections, intensive care unit, aetiology, prevention

IZVLEČEK

Virusne okužbe dihal so že pred pandemijo covid-19 predstavljale pomemben razlog za sprejem bolnikov na enoti intenzivnega zdravljenja. Vse večja dostopnost molekularne diagnostike v zadnji letih omogoča tudi lažje in hitrejše prepoznavanje virusnih povzročiteljev. Kot je pokazala nedavna pandemija covid-19, bosta tudi v prihodnosti pojav in globalno širjenje novih virusov verjetno predstavljala nadaljnje izzive za zdravnike v enotah intenzivnega zdravljenja. Prispevek predstavlja pregled najpomembnejših in najpogostejših virusnih okužb dihal, s katerimi se srečujemo na enotah intenzivnega zdravljenja s kratkim pregledom diagnostike, možnosti zdravljenja in preprečevanja.

Abstract

Even before the covid-19 pandemic, respiratory viral infections were an important reason for admission of patients to the intensive care unit. The increasing availability of molecular diagnostics in recent years also makes it easier and faster to identify viral agents. As the recent covid-19 pandemic has shown, the emergence and global spread of new viruses are likely to pose further challenges for doctors in intensive care units in the future. This paper will provide an overview of the most important and most common viral respiratory infections encountered in intensive care units with a brief overview of diagnostics, treatment and prevention options.

UVOD

Respiratorni virusi (RV) prihajajo iz različnih družin virusov, katerih skupna lastnost je tropizem za celice dihalnega epitelija. RV so po ocenah povzročitelji 10 do 15 %

vseh zunajbolnišničnih pljučnic (ZBP), zaradi katerih bolniki potrebujejo zdravljenje na enoti intenzivnega zdravljenja (EIZ) (1). Teža bolezni je na eni strani odvisna od dejavnikov virusa, na drugi pa od dejavnikov gostitelja. Dejavniki tveganja za hujši potek virusnih okužb dihal so višja starost, pridružene bolezni (sladkorna bolezen, kronične bolezni srca, dihal in jeter), nosečnost, povečan indeks telesne mase in prisotnost imunske motnje (IM). Pred pandemijo covid-19 so bili med virusnimi povzročitelji najpogostejši virus influence, respiratorni sincicijski virus (RSV) in humani metapnevmonavirus (2). Možna je tudi sočasna okužba z več RV, kar vpliva na težji potek bolezni ter poveča tveganje za sprejem na EIZ. Rezultati raziskave Swetsa in sod. so pokazali, da je sočasna okužba z drugimi RV prisotna pri 8,4 % obolelih s SARS-CoV-2, ki potrebujejo bolnišnično zdravljenje, in da gre v večini primerov za sočasno okužbo, pridobljeno doma. Sočasna okužba covid-19 bolnikov z virusom influence ali adenovirusi statistično značilno poveča potrebo po mehanskem predihavanju (MP) in znotrajbolnišnično smrtnost (3).

Razlogi za sprejem bolnikov z okužbo z RV na EIZ so različni – najpogostejše gre za akutno dihalno odpoved zaradi prizadetosti pljučnega parenhima v sklopu intersticijske pljučnice ter pridruženih zapletov, najpogostejše sindroma akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome* – akutni sindrom dihalne stiske (ARDS)). Razlog za sprejem na EIZ je lahko tudi hudo poslabšanje temeljnih kroničnih bolezni zaradi okužbe z RV (npr. poslabšanje astme, kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) poslabšanje srčnega popuščanja ipd.) ali pa zaplet virusne okužbe s sekundarno bakterijsko in/alivno okužbo (4).

Dandanes je zlati standard za diagnostiko virusnih okužb dihal test pomnoževanja nukleinskih kislin (PCR), lahko pa uporabljamo tudi antigenske teste. Dokaz virusov s serološkimi metodami in kultivacijo virusov uporabljamo le izjemno redko, saj so časovno zamudne. Antigenski testi imajo v primerjavi s PCR prednost pri hitrosti ter možnost obposteljne uporabe na EIZ in urgentnih oddelkih, so pa manj občutljivi. Najpogostejše RV dokazujemo z brisom nosno-žrelnega prostora, lahko pa jih dokazujemo tudi v drugih respiratornih kužninah, predvsem pri kritično bolnih iz vzorcev spodnjih dihal (aspirat traheje, bronhoalveolarni izpirek) (5).

Virusne okužbe dihal so pogosto pridobljene v bolnišničnem okolju. Ocenjujejo da je le-teh v določenih podskupinah bolnikov (npr. pri otrocih) tudi do 25 %, bolnišnične virusne okužbe dihal pa močno vplivajo na večje tveganje za sprejem na EIZ in smrtnost bolnikov (1, 6).

Pogost zaplet virusnih okužb dihal so tudi sekundarne bakterijske okužbe, najpogostejše dihal. Glede na podatke iz literature je stopnja bakterijskih okužb po okužbi z RV 2–60 % (7). Sočasne virusne in bakterijske okužbe spodnjih dihal dokazano povzročijo močnejši vnetni odzivi kot monomikrobne okužbe, kar vpliva na večje tveganje za sprejem na EIZ ter na večjo smrtnost (8). Med pandemijami gripe so pogoste sočasne bakterijske okužbe pljuč, najpogostejše povzročene s *Streptococcus pneumoniae*, ki se pojavljajo pri približno 25 % kritično bolnih z gripo. Druga pogosta bakterijska povzročitelja sta *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pyogenes* (9, 10).

Pomemben zaplet virusnih okužb dihal pri tistih bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje na EIZ, je tudi povečano tveganje za nastanek invazivne pljučne aspergiloze (11).

Najpogostejše virusne okužbe dihal, ki jih dokažemo pri bolnikih na EIZ lahko uspešno preprečujemo s sezonskim cepljenjem. S cepljenjem lahko preprečujemo tudi sekundarne bakterijske zaplete, ki jih povzroča *S. pneumoniae*. Pri ogroženih osebah je izjemnega pomena, da se cepijo proti invazivnim in neinvazivnim pnevmokoknim boleznim (IPB) ter sezonsko proti določenim virusom. Rezultati meta-analize Zhanga in sod. kažejo na pomembno znižanje smrtnosti tako zaradi gripe in kot zaradi IPB pri osebah, ki so bile cepljene z obema cepivoma, v primerjavi s tistimi osebami, ki so se cepile le proti gripi (12).

VIRUSNE OKUŽBE S ČLOVEŠKIMI KORONAVIRUSI

Človeški koronavirusi so razdeljeni v štiri rodove (alfa, beta, gama in delta). Za človeka sta patogena le rodova alfa in beta. Sezonski koronavirusi le občasno lahko povzročijo hudo bolezen, ki zahteva zdravljenje na EIZ, v večini primerov le pri bolnikih z IM (13, 14). Čeprav večina koronavirusnih okužb pri človeku poteka blago, smo bili v zadnjem desetletju, pred pojavom pandemije covid-19, priče še dvema epidemijama težje potekajoče betakoronavirusne bolezni, in sicer sindromu akutnega oteženega dihanja (angl. *severe acute respiratory syndrome* – SARS-CoV) ter bližnjevzhodnemu respiratornemu sindromu (angl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus* – MERS-CoV), pri obeh pa je bila smrtnost velika (35 oz. 10 %) (15).

Iz kitajske province Vuhan so prva poročila o nenavadni, težje potekajoči pljučnici prišla decembra 2019, kasneje pa je bil kot njen povzročitelj dokazan betakoronavirus, poimenovan SARS-CoV-2. Glede na podatke raziskav (iz pred-omikronskega obdobja) je od 5 do 10 % okužb s SARS-CoV-2 potekalo s hujšo klinično sliko, kar pomeni, da so bolniki potrebovali podporno zdravljenje na EIZ (16), glavni vzrok za sprejem pa je bila hipoksemična dihalna odpoved. Najpomembnejši dejavnik tveganja za hujši potek bolezni so moški spol, višja starost, pomembne so tudi pridružene bolezni, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen itd., omeniti pa je treba tudi nosečnost in prekomerno telesno težo (17, 18). Težka oblika covid-19 se lahko kaže kot huda akutna okužba dihal (angl. *severe acute respiratory infection* – SARI, npr. pljučnica, ali pa kot ARDS. V poteku kritičnega covid-19 se poleg dihalne odpovedi lahko pojavljajo tudi drugi zapleti, med katerimi so najpogostejši sepsa in septični šok (30 %), miokarditis, motnje srčnega ritma in kardiogeni šok (20–30 %), arterijske in venske tromboze (30 %) ter akutna ledvična odpoved (ALO) pri 10 do 30 % (19). Pomemben zaplet kritične oblike covid-19 je tudi s covid-19 povezana invazivna pljučna aspergiloza (CAPA), najbolj pa so za ta zaplet ogrožene osebe z IM (20).

Smrtnost bolnikov s hujšim potekom covid-19, ki potrebujejo zdravljenje na EIZ, je do 50 % (21). Zdravljenje kritične oblike covid-19 je predstavljeno v Tabeli 1.

Tabela 1: Zdravljenje in preprečevanje najpogostejši virusnih okužb dihal na enotah intenzivnega zdravljenja (1, 13, 44, 47).

POVZROČITELJ	ZDRAVLJENJE	TRAJANJE	PREPREČEVANJE
Sars-CoV-2	– Deksametazon 6 mg/24 ur + – Tocilizumab 8 mg/kg – Baricitinib*	10 dni 1–2 odmerka v prvih 24 urah	Cepljenje
GRIPA	– Oseltamivir 75 mg/12 ur – Zanamivir* – Peramivir* – Baloksavir* Marboksil	10 dni	Kemoprofilksa Cepljenje
RSV	simptomatsko		Cepljenje (nosečnice 24.–36. teden, starejši odrasli nad 60 let) mAB (Palivizumab, Nirsevimab) pri dojenčkih
OŠPICE	simptomatsko		Cepljenje Specifični IG (osebe z IM, nosečnice, še ne cepljeni dojenčki – do 6. dneva po stiku)
NORICE	Valaciklovir 1000 mg/8 ur Aciklovir 10–12 mg/kg/8 ur	5–7 dni 7–10 dni	Cepljenje Specifični IG (osebe z IM, nosečnice, novorojenci v 72–96 urah)

*Ni na voljo v Sloveniji

IG – imunoglobulini; mAB – monoklonska protitelesa, IM – imunska motnja

GRIPA

Gripa je akutna nalezljiva vročinska bolezen dihal, ki jo povzročajo virusi influence, ki spadajo v družino *Orthomyxoviridae*, človeku nevarni rodovi te družine pa so Influenzavirusi A, B in C. Na temelju površinskih antigenov H in N jih razdelimo v podptipe; poznamo 18 podtipov H in 10 podtipov N. Podtipa, ki najpogosteje povzročata bolezen pri človeku, sta H1N1 in H3N2. Virus influence so zelo variabilni, kar pomeni, da se spreminjajo zaradi mutacij in genetskih prerazporeditev, kar tudi vpliva na stopnjo kužnosti, resnost ter izid bolezni (22).

Ocenjujejo, da na leto s hujšo obliko gripe na svetu zboli 3 do 5 milijonov ljudi, do pol milijona pa jih umre. Rezultati nedavne meta-analize kažejo, da zaradi gripe približno 4 % obolelih potrebuje zdravljenje v bolnišnici, od teh do 10 % na EIZ. Med ogroženimi skupinami in bolniki s temeljnimi boleznimi so stopnje hospitalizacije večje, in sicer tudi do 20 % (23).

Pri mladih osebah brez pridruženih bolezni je potek gripe večinoma blag. Nekatere skupine oseb so bolj ogrožene za okužbo in/ali hujši potek. Mednje sodijo starostniki (> 65 let), otroci, mlajši od 2 let, osebe z IM, osebe s povečano telesno težo (indeks telesne mase > 40) ter bolniki s kroničnimi boleznimi pljuč, srčno-žilnimi boleznimi, boleznimi ledvic in jeter, krvi, sladkorno boleznijo ter nevrološkimi boleznimi, bolj ogroženi pa so tudi kadilci. Pri teh osebah lahko pride pogostejše tudi do zapletov, in sicer hude obojestranske virusne pljučnice, ARDS, bakterijske pljučnice, sepse, hude prizadetosti mišic (miozitis, rhabdomioliza, mioglobinurija), miokarditisa, perikarditisa ter prizadetosti osrednjega živčevja (24). Za težji potek so ogrožene tudi nosečnice. Nosečnice, ki zbolijo

za gripo in potrebujejo zdravljenje na EIZ, potrebujejo MP 4 do 18-krat pogosteje kot nenoseče ženske v isti starostni skupini (25).

Možnosti zdravljenja in preprečevanja gripe so predstavljene v Tabeli 1.

OKUŽBE Z RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je najpogostejši povzročitelj bronhiolitisa in hkrati tudi najpogostejši vzrok za hospitalizacijo otrok, mlajših od 6 mesecev. Otroci, ki prebolijo okužbo z RSV v zgodnjem otroštvu, imajo večje tveganje za razvoj kroničnih obolenj, na primer astme in piskanja (26). Okužba z RSV pa je tudi pri odraslih pomemben razlog obolenosti in smrtnosti. Ocene Centra za preprečevanje bolezni (CDC) kažejo, da v Združenih državah Amerike (ZDA) letno zaradi okužbe z RSV potrebuje hospitalizacijo od 60.000 do 160.000 odraslih, od 6.000 do 10.000 pa jih za posledicami okužbe tudi umre (27). Do 15 % odraslih, hospitaliziranih zaradi RSV okužbe, potrebuje zdravljenje na EIZ (28). Podatki o hospitalizacijah odraslih bolnikov z RSV za Slovenijo žal niso na voljo, z ekstrapolacijo podatkov raziskave Osei-Yeboaha in sod. ocenjujemo, da v Sloveniji zaradi okužbe z RSV letno potrebuje bolnišnično zdravljenje približno 500 oseb (29). Za hujši potek RSV so ogrožene osebe, starejše od 60 let, bolniki s pridruženimi boleznimi (sladkorna bolezen, kronična jetrna in ledvična bolezen, srčno-žilne bolezni) in osebe z IM. Okužba z RSV v odrasli dobi lahko povzroči intersticijsko pljučnico in ARDS, še pogosteje pa vpliva na hudo poslabšanje kroničnih bolezni oz. celo na prvo manifestacijo le-teh. Rezultati letos objavljene raziskave kažejo, da so v ZDA pri kar četrtini odraslih bolnikov (> 50-let) z RSV okužbo, ki so potrebovali bolnišnično zdravljenje, ugotavljali akutni srčno-žilni dogodek, najpogosteje epizodo akutnega srčnega popuščanja (30).

Podatki evropske multicentrične raziskave, v kateri so primerjali odrasle bolnike z gripo in bolnike z RSV okužbo, ki so potrebovali zdravljenje na EIZ, kažejo, da so imeli bolniki z RSV okužbo značilno pogosteje temeljne kronične bolezni dihal ali IM, smrtnost med skupinama pa se ni razlikovala (31).

Zaenkrat specifičnega zdravljenja RSV okužbe ne poznamo. Od leta 2023 obstaja pri določenih skupinah oseb možnost preprečevanja okužbe s cepljenjem, kar je podrobneje predstavljeno v nadaljevanju. Pri novorojenčkih in dojenčkih z dejavniki tveganja za težji potek bolezni lahko preprečujemo z monoklonskimi protitelesi (mAB). V Sloveniji so na voljo le kratkodelujoča mAB (palivizumab), v tujini pa so od leta 2024 na voljo tudi izjemno učinkovita dolgodelujoča mAB (nirsevimab) (32).

OSTALI RESPIRATORNI VIRUSI

Obstaja še vrsta drugih RV (humani metapnevmovirusi, adenovirusi, virusi parainfluenice, rinovirusi itd.), ki jih lahko dokažemo tudi pri odraslih bolnikih na EIZ. Za hujši potek ostalih okužb z RV so ogroženi predvsem bolniki z IM ter starejše osebe s pridruženimi boleznimi. Adenovirusi lahko tudi pri imunsko zdravih osebah povzročijo obojestransko pljučnico. Nedavno poročilo s Kitajske kaže, da je skoraj 46 % imunsko kompetentnih (IK) odraslih z adenovirusno pljučnico potrebovalo zdravljenje na EIZ (33).

Tudi okužbe, povzročene z rinovirusi, lahko potekajo s hujšo klinično sliko, ki včasih zahteva zdravljenje na EIZ (34). Po pandemiji covid-19 prihajajo poročila o spremenjeni

epidemiološki sliki rinovirusnih okužb v pediatrični populaciji, saj naj bi se število le-teh v zadnjih letih povečalo (35). V avstrijski retrospektivni, kohortni raziskavi so preučevali klinični pomen okužbe s humanim metapneumovirusom pri kritično bolnih. Ugotovili so, da je pridružena maligna bolezen pomemben, neodvisen dejavnik tveganja za večjo smrtnost metapneumovirusnih okužb (36).

Specifičnega zdravljenja omenjenih okužb ne poznamo, zaradi preprečevanja protimikrobne odpornosti pa je izjemnega pomena, da z ustreznimi mikrobiološkimi preiskavami ločimo med virusnimi in bakterijskimi okužbami, ter v skladu z ugotovitvami omejimo morebitno neustrezno rabo protimikrobnih zdravil (37).

OŠPICE

V Sloveniji so bile ošpice dolga leta najpogostejša nalezljiva bolezen. Od uvedbe obveznega cepljenja od leta 1968 naprej je število primerov bolezni začelo upadati (38). Ošpice najbolj ogrožajo majhne otroke, nosečnice in osebe z IM. Kritični potek pri odraslih imunsko kompetentnih bolnikih je izjemno redek, najpogostejši zaplet pa je pnevmonitis (39). Zdravljenje ošpic in njihovih zapletov je simptomatsko. Nekateri avtorji poročajo o uspešni uporabi ribavirina za zdravljenje pnevmonitisa (39).

NORICE

Okužba z virusom varičela zoster (VZV), pridobljena v otroštvu, poteka s klinično sliko noric in gre najpogosteje za bolezen z blažjim potekom (včasih le nekaj izpuščajev, ki so lahko tudi neprepoznani) in je samoomejujoča. Primarna okužba v odrasli dobi večinoma poteka s hudo klinično sliko (visoka vročina, hud glavobol, intenziven izpuščaj po celem telesu in sluznicah, pnevmonitis itd.). Pri osebah z IM je potek lahko življenje ogrožajoč ter se najpogosteje kaže s sliko pnevmonitisa, lahko pa tudi s prizadetostjo drugih organov, lahko tudi z encefalitisom. Mirouse s sod. je objavil retrospektivno analizo francoskih bolnikov z VZV pnevmonitisom na EIZ med letoma 1996 in 2015. Skoraj polovica vključenih bolnikov ni imelo IM, smrtnost pa je bila 17 % (40). V drugi raziskavi pri IK odraslih so z računalniško tomografijo (CT) ugotavljali spremembe, značilne za pnevmonitis pri 70 % obolelih (41). Norice pri starejših od 18 let in osebah z dejavniki tveganja za hud potek vedno zdravimo s protivirusnimi zdravili (Tabela 1).

Adjuvantni glukokortikoidi in virusne okužbe dihal

Glede na raziskave glukokortikoidi (GK) vplivajo na povečano razmnoževanje RV in posledično večje virusno breme v dihalnih poteh in pljučnem parenhimu (42).

Glede morebitne uporabe GK pri osebah z gripo so rezultati zadnje meta-analiza iz leta 2019, ki je zajela skoraj 100.000 bolnikov, pokazali, da njihova uporaba v akutni fazi gripe značilno poveča smrtnost, zato GK odsvetujejo (43).

Nasprotno pa obstaja veliko dokazov o koristi GK pri zmanjševanju smrtnosti pri bolnikih s covid-19 pljučnico. Rezultati prospektivne, randomizirane, s placebom kontrolirane raziskave RECOVERY so pokazali, da nizek odmerek deksametazona pri bolnikih s covid-19 pljučnico in potrebo po kisiku pomembno zmanjša smrtnost. Učinek je bil najboljši pri bolnikih, ki so bili na MP ali so potrebovali zunajtelesni krvni obtok (ECMO) (44).

PREPREČEVANJE VIRUSNIH OKUŽB DIHAL S CEPLJENJEM

Najpogostejše virusne okužbe dihal, s katerimi se srečujemo na EIZ, lahko uspešno preprečujemo s cepljenjem, s cepljenjem pa lahko preprečujemo tudi nekatere sekundarne bakterijske zaplete.

Trenutno imamo v Sloveniji na voljo dve mRНК cepivi proti covid-19 (KP.2 in JN 1) (45). Cepljenje proti covid-19 deloma ščiti pred okužbo, predvsem pa pred hujšim potekom bolezni, potrebi po bolnišničnem zdravljenju, zmanjša verjetnost sprejema na EIZ in zmanjša umrljivost (46).

Ocenjujejo, da s cepljenjem proti gripi preprečimo 40 do 60 % hospitalizacij, tveganje za sprejem na EIZ zaradi gripe pa se zmanjša za približno četrtino (47). Cepljenje proti gripi je priporočljivo za ogrožene skupine. V Sloveniji je letos na voljo 4-valentno inaktivirano cepivo (48).

Evropska agencija za zdravila (EMA) je v letu 2023 odobrila dve cepivi proti okužbi z RSV, eno je namenjeno tudi uporabi pri nosečnicah, z namenom pasivne zaščite novorojencev v prvih mesecih življenja (krito s strani države), druga indikacija pa je za osebe, ki so starejše od 60 let (plačljivo). Gre za rekombinantni cepivi, ki sprožita nastanek protiteles, usmerjenih proti prefuzijskemu proteinu F na površini virusa (49, 50). V letošnjem letu sta ameriška Uprava za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration* – FDA) maja in EMA avgusta odobrili tudi prvo mRНК cepivo proti RSV okužbi mRESVIA® (51), ki je namenjeno cepljenju oseb, starejših od 60 let in zaenkrat v Sloveniji še ni na voljo.

Cepljenje proti ošpicam je del obveznega cepilnega programa otrok. Opravimo ga z dvema odmerkoma živega cepiva v starosti 11 do 18 mesecev ter v starosti 5 do 6 let (52).

Od 1.1.2025 je tudi cepljenje proti noricam del prostovoljnega cepilnega programa otrok in financirano s strani ZZSZS ter se opravlja s štirivalentnim živim cepivom skupaj z ošpicami, mumpsom in rdečkami (53).

Pri odraslih je *S. pneumoniae* najpogostejši bakterijski povzročitelj sekundarnih zapletov po virusnih okužbah dihal. Pnevmonokne okužbe lahko preprečujemo s cepljenjem s konjugiranim in polisaharidnim cepivom. Slovenska priporočila vključujejo tri cepiva proti pnevmokoknim okužbam: 20-valentno konjugirano cepivo (PCV20), 13-valentno konjugirano cepivo (PCV13) ter 23-valentno polisaharidno cepivo (PPV23). Konjugirana cepiva so bolj imunogena kot polisaharidno cepivo. Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam se priporoča za osebe, stare 65 let in več, ter za osebe z večjim tveganjem za nastanek IPB (še posebno osebe po splenektomiji, pa tudi osebe z drugimi IM) (54).

SKLEPI

Virusne okužbe dihal so pogosto vzrok za sprejem odraslih bolnikov na EIZ. Najpogostejši RV, ki jih dokažemo pri bolnikih na EIZ, so Sars-CoV-2, virus influence in RSV. Razlog za sprejem je lahko primarna virusna okužba z zapleti ali pa sekundarne bakterijske in glivne okužbe oz. poslabšanja temeljnih kroničnih bolezni. Najpogostejše virusne okužbe dihal, ki jih dokažemo pri bolnikih na EIZ, lahko uspešno preprečujemo s sezonskimi cepljenji (gripa, covid-19, okužba z RSV), s cepljenjem pa lahko v določeni meri preprečujemo tudi sekundarne bakterijske okužbe, ki jih povzroča *S. pneumoniae*, zato je predvsem izjemnega pomena celostna informacija o pomenu cepljenja in ustrezná implementacija.

Literatura

1. Fragkou PC, Moschopoulos CD, Karofylakis E, Kelesidis T, Tsioutras S. Update in viral infections in the intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 575580.
2. Nunes-Silva C, Vilarés AT, Schweither V, Castanhinha S, Martins A, Lopes MJ, et al. Non-COVID-19 respiratory viral infection. *Breathe (Sheff)*. 2022; 18: 210151.
3. Swets MC, Russell CD, Harrison EM, Docherty AB, Lone N, Girvan M, et al. Sars-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenovirus. *Lancet*. 2022. Dostopno na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00383-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00383-X/fulltext)
4. Praso JE, Deng JC. Postviral complications. *Clin Chest Med*. 2016; 38:127-38.
5. Zhao L, Wu L, Xu W, Wei J, Niu X, Liu G, et al. Diagnostic techniques for critical respiratory infections: update on current methods. *Heliyon*. 2023; 9: e18957.
6. Chow EJ, Mermel LA. Hospital-acquired respiratory viral infections: incidence, morbidity, and mortality in pediatric and adult patients. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4: ofx006.
7. Hendaus MH, Jomha FA, Alhammadi AH. Virus-induced secondary bacterial infection: a concise review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1265–71.
8. Liu Y, Ling L, Wong S, Wang M, Fitzgerald R, Zou X, et al. Outcomes of respiratory viral-bacterial co-infection in adult hospitalized patients. *E Clin Med*. 2021; 37: 100955.
9. Hayley Scott BS, Zahra A, Rafael Fernandes BS, Bettina CF, Thode HC, Singer AJ. Bacterial infections and death among patients with covid-19 versus non Covid-19 patients with pneumonia. *Am J of Emerg Med*. 2022; 51: 1–5.
10. MacIntyre C, Chughtai A, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1) pdm09. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 637.
11. Feys S, Carvalho A, Clancy C, Gangneux JP, Hoenigl M, Lagrou K, et al. Influenza-associated and COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Lancet Resp Mewd*. 2024; 9: 728-42.
12. Zhang YY, Tang XF, Du CH, Wang BB, Bi ZW, Dong BR. Comparison of dual influenza and pneumococcal polysaccharide vaccinations with influenza vaccination alone for preventing pneumonia and reducing mortality among the elderly: a meta-analysis. *Hum Vaccines Immunother*. 2016; 12: 3056-64.
13. Morris AC, Smielewska A. Viral infections in critical care: a narrative review. *Anaesthesia*. 2023; 78: 626-35
14. Ficher N, Dauby N, Bossuyt N, et al. Monitoring of human coronavirus in Belgian primary care and hospitals, 2015-2020: a surveillance study. *Lancet Microbe*. 2021; 2: e105-e114.
15. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17: 181–92.
16. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICU of Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323: 1574–81.
17. Lee KS, Go MJ, Choi YY, Kim MK, Seong J, Sung HK, et al. Risk factors for critical covid-10 illness during delta- and omicron- predominant period in korea; using K-COV-N cohort in the National health insurance service. *Plos one*. 2024; 19: e0300306.
18. Wang H, Li N. The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2022; 56: 188–95.
19. Maslove DM, Sibley S, Boyd JG, Goligher EC, Munshi L, Bogoch II, et al. Complications of critical COVID-19: diagnostic and therapeutic considerations for the mechanically ventilated patient. *Chest*. 2022; 4: 989-98.
20. Feys S, Lagrou K, Lauwers HM, Haenen K, Jacobs C, Brusselmans M, et al. High burden of COVID-10 associated aspergillosis in severely immunocompromised patients requiring mechanical ventilation. *CID*. 2024; 2: 361-70.
21. Auld SC, Harrington, K.R.V, Adelman MW, Robichaux CJ, Overton EC, Caridi-Scheible M, et al. Quality and Clinical Research Collaborative. Trends in ICU Mortality from Coronavirus Disease 2019: A Tale of Three Surges. *Crit Care Med*. 2022; 50: 245–255.
22. CDC. Types of Influenza Virus. Dostopano 26 dec 2024. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses-types.html>
23. Paget J, Staaedegaard L, Wang X, Li Y, van Pomeran T, van Summeren J, et al. Global and national influenza-associated hospitalization rates: estimates for 40 countries and administrative regions. *J Glob Health*. 2023; 13: 04003.
24. Boktor SW, Hafner JW. Influenza. *StatPearls (Internet)*. 2023. Dostopano 26 dec 2024. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459363/>
25. Yudin MH. Risk management of seasonal influenza during pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014; 6: 681-9.
26. Binna E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: a narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Pediatr Child Health*. 2022; 58: 1741-6.
27. CDC. RSV in older adults and adults with chronic medical conditions. Dostopano 15 dec 2024. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/rsv/older-adults/index.html>
28. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Sieling WD, Greendyke W, et al. Incidence of respiratory syncytial virus infection among hospitalized adults, 2017-2020. *Clin Infect Dis*. 2022; 4:1004-11.
29. Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Egeskov-Cavling AM, Chen J, Lehtonen T, Fornes AU, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalization in adults with comorbidities in 2 european studies: a modeling study. *J Infect Dis*. 2024; 229 (Suppl): S70-7.
30. Woodruff JC, Melgar M, Pham H. Acute cardiac events in hospitalized older adults with respiratory syncytial virus infection. *JAMA Intern Med*. 2024; 184:602-11.

-
31. Coussement J, Zuber B, Garrigues E, Gros A, Vendueren C, Epailard N, et al. Characteristics and outcomes of patients in the ICU with respiratory syncytial virus compared with those with influenza infection: a multicenter matched cohort study. *Chest*. 2022; 161: 1475-84.
 32. Aires-Gomez S, Mallah N, Santiago-Perez MI, Pardo-Seco J, Perez-Martinez O, Otero-Barros MT, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalization for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Inf Dis*. 2024; 8: 817-28.
 33. Hu C, Zeng Y, Zhong Z, Yang L, Li H, Zhang HM, et al. Clinical characteristics and severity prediction score of adenovirus pneumonia in immunocompetent adults. *Plos One*. 2023. Dostopano Jan 21 2025. Dostopno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0281590>
 34. Hershenson MB, Johnston SL. Rhinovirus infections More than a common cold. Dostopano Dec 26 2024. Dostopno na: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.200609-1387ED?role=tab>.
 35. Gil E, Roy S, Best T, Hatcher J, Breuer J. Increasing rhinovirus prevalence in paediatric intensive care patients since the Sars-CoV-2 pandemic. *J Clin Virol*. 2023. Doi: 10.1016/j.jcv.2023.105555.
 36. Kapandji N, Darmon M, Valade S, Salmona M, Legoff J, Zafrani L, et al. Clinical significance of metapneumovirus detection in critically ill adults with lower respiratory tract infections. *Ann Intensive Care*. 2023; 13: 21.
 37. Ture Z, Gruner R, Alp E. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit. *J Intensive Med*. 2022; 3: 244-53.
 38. NIJZ. Spremljanje okužb z virusom ošpic. Dostopano 26 Dec 2024. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-okuzb-z-virusom-ospic/>.
 39. Lee D, Mercer O, Halai V, Gill L, Macleod C, Lampejo T. Severe measles with pneumonitis in an immunocompetent adult. *Clin Med*. 2024; 24: 100239.
 40. Mirouse A, Vignon P, Piron P, Robert R, Papazian L, Géri G, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: A multicenter cohort study. *Crit Care*. 2017; 21: 1-10.
 41. Cheng R, Lin F, Deng Z, Liang J, Li X, Li X, et al. Prevalence and progression of pneumonia in immunocompetent adults with varicella. *Virology J*. 2024; 21: 39.
 42. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, Bardin PG, Tate MD. Glucocorticoids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci Rep*. 2014; 4: 7176.
 43. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2: CD010406.
 44. Recovery Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 693-704.
 45. NIJZ. Priporočila za cepljenje proti covid-19 za jesen 2024. Dostopano 26 dec 2024. Dostopno na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/09/Tabela_priporocila-in-odobrena-uporaba-cepiv_covid-19-okt-2024.pdf.
 46. Diepen SD, McAlister FA, Manh Chu L, Youngson E, Kaul P, Kadri SS. Association between vaccination status and outcomes in patients admitted to the ICU with covid-19. *Crit Care Med*. 2023; 51: 1201-9.
 47. CDC. What are the benefits of flu vaccination? Dostopano 26 dec 2024. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/vaccine-benefits.htm>.
 48. NIJZ. Cepljenje proti gripi v sezoni 2024/25. Dostopano 26 dec 2024. Dostopno na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/09/Cepljenje-proti-gripi-v-sezoni-2024_2025.pdf.
 49. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I et al. AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; 388: 595-608.
 50. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q et al. RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; 388: 1465-77.
 51. EMA. mRESVIA. Dostopano 26 dec 2024. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mresvia>.
 52. NIJZ. Ošpice. Dostopano 26 dec 2024. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z/ospice/>.
 53. NIJZ. S prihodnjim letom redno cepljenje otrok proti noricam. Dostopano 26 dec 2024. Dostopno na: <https://nijz.si/nijz/s-prihodnjim-letom-redno-cepljenje-otrok-proti-noricam/>.
 54. NIJZ. Priporočila za cepljenje odraslih in otrok starih 5 let in več proti pnevmokoknim okužbam. Dostopano 26 dec 2024. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/priporocila-za-cepljenje-odraslih-in-otrok-starih-5-let-in-vec-proti-pnevmokoknim-okuzbam/>.
-

ATIPIČNE PLJUČNICE PRI KRITIČNO BOLNIH

ATYPICAL PNEUMONIA IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Doc. dr. Mateja Logar, dr. med.^{1, 2}

E-naslov: mateja.logar@kclj.si

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb.
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: atipična pljučnica, enota za intenzivno zdravljenje, mikoplazme, klamidije, legionele

Key words: atypical pneumonia, intensive care unit, mycoplasma, chlamydia, legionella

IZVLEČEK

Izraz »atipična pljučnica« se je začel uporabljati v začetku 20. stoletja za razlikovanje pnevmokokne pljučnice od drugih vrst pljučnic. Danes označuje okužbe spodnjih dihal, ki jih povzročajo virusi, bakterije, kot so *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* in *Coxiella burnetii* in nekatere glive (*Pneumocystis jirovecii*). V prispevku se bomo osredotočili samo na glavne bakterijske povzročitelje atipičnih pljučnic.

Čeprav so atipični povzročitelji pljučnic že dolgo znani, ostajajo negotovosti glede njihove pojavnosti. Raziskave kažejo, da se pojavnost atipičnih pljučnic giblje od manj kot 5 % do več kot 20 % bolnikov z doma pridobljeno pljučnico.

Atipični povzročitelji so pomembni tudi pri hudih doma pridobljenih pljučnicah, medtem ko, razen *Legionella pneumophila*, niso pomembni povzročitelji bolnišnične pljučnice. Pri bolnikih, ki zaradi atipične pljučnice potrebujejo zdravljenje v enoti za intenzivno zdravljenje, je smrtnost sorazmerno visoka, predvsem v skupini, ki ni prejela pravočasno ustreznega antibiotičnega zdravljenja. Zato je pomembno, da izkustveno zdravljenje hude doma pridobljene pljučnice zajema tudi kritje atipičnih povzročiteljev.

Abstract

The term "atypical pneumonia" began to be used in the early 20th century to distinguish pneumococcal pneumonia from other types of pneumonia. Today it indicates lower respiratory tract infections caused by bacteria such as *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* and *Coxiella burnetii*.

Although atypical pathogens of pneumonia have long been known, uncertainties remain about their incidence. Research shows that the incidence of atypical pneumonia ranges from less than 5% to more than 20% of patients with home-acquired pneumonia.

(9). Nasprotno pa je bila v raziskavi Gramegna s sod., v katero sta bila vključena 3702 bolnika po vsem svetu (46 % v Evropi) in so pri 34 % bolnikih uporabili vsaj en test za dokazovanje atipičnih povzročiteljev ZBP (velika večina testov je bilo določanje antigena za dokaz okužbe z legionelami v seču), pojavnost atipičnih povzročiteljev le 4,7 % (7). Meta-analiza, izvedena leta 2016, je vključevala 30 raziskav, v katerih so poročali o pojavnosti *M. pneumoniae*, *L. pneumophila* in *C. pneumoniae*. Pojavnost atipičnih pljučnic je bila 7,2 % za *M. pneumoniae*, 2,8 % za *L. pneumophila* in 4,3 % za *C. pneumoniae* (8). V sistematičnem pregledu objavljenih raziskav sta Shoar in Musher poročala o pojavnost AP, ki jih povzroča *M. pneumoniae* pri 8,9 do 10,5 %, *Chlamydia* spp. pri 3,1 do 5,3 % in *Legionella* spp. pri 6,2 do 6,6 % bolnikov z ZBP, pri katerih je bil povzročitelj opredeljen. (10). V meta-analizi, ki je vključevala 75 raziskav z 18.379 primeri hude pljučnice, so atipične pljučnice dokazali pri 8,1 % (95 % interval zaupanja [IZ] 6,3 % do 10,1 %) bolnikov. Okužbo z *M. pneumoniae* so potrdili pri 2,8 % (95 % IZ 1,7 % do 4,3 %), okužbo s *C. pneumoniae* pri 1,8 % (95 % IZ 1,0 % do 2,9 %) in okužbo z *L. pneumophila* pri 4,0 % (95 % IZ 2,8 % do 5,3 %) bolnikih (11). V preglednici 1 so zbrani podatki o najpogostejših povzročiteljih ZBP, glede na to, kje se bolniki zdravijo (12). Glede na podatke lahko rečemo, da so atipični povzročitelji pomembni tudi med povzročitelji hude ZBP. Po drugi strani pa klamidije in mikoplazme niso pomembni povzročitelji bolnišnične pljučnice, vključno s pljučnico, povezano z mehanskim predihovanjem. O tem je poročal Hagel s sod. v raziskavi, v katero so vključili 314 bolnikov z bolnišnično pridobljeno pljučnico. Od tega je imelo 210 (66,9 %) bolnikov bolnišnično pljučnico, 65 (20,7 %) bolnišnično pljučnico, povezano z mehanskimi predihovanjem, in 39 (12,4 %) traheobronhitis, povezan z mehanskim predihovanjem. S PCR so potrdili prisotnost genoma *M. pneumoniae* pri dveh bolnikih (0,6 %), medtem ko pri nobenem bolniku niso dokazali prisotnosti genoma *C. pneumoniae* (13).

Preglednica 1: Najpogostejši povzročitelji doma pridobljene pljučnice, glede na mesto obravnave

POVZROČITELJ	AMBULANTA (%)	NAVADNI BOLNIŠNIČNI ODDELKI (%)	ENOTE ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20–35	18–39	15–22
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,3–18	3–10	2–3
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,8–5	2–10	0–3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,5–10	4–5,5	3–4
Respiratorni virusi	13–36	10–13	4–9
<i>Legionella</i> spp.	2–6	3,6–7	8–20
Polimikrobna okužba	0–9	10–14	11–20
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5	1–2	1–3
Enterobakterije	0–1,3	0,5–2	1–3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5	1–4	1–5

Atypical agents are also important in severe home-acquired pneumonia, while, with the exception of *Legionella pneumophila*, they are not important agents of nosocomial pneumonia. In patients requiring treatment in the intensive care unit for atypical pneumonia, mortality is relatively high, especially in the group that did not receive timely appropriate antibiotic treatment. Therefore, it is important that the experiential treatment of severe home-acquired pneumonia also includes coverage of atypical agents.

UVOD

Izraz atipična pljučnica (AP) se je pričel uporabljati na začetku 20. stoletja. V preteklosti se je najprej uporabljal za klinično in slikovno razlikovanje pnevmokokne pljučnice od ostalih zunajbolnišničnih pljučnic (ZBP), tako virusnih kot bakterijskih. Z leti se je nato termin razvijal in sedaj označuje okužbe spodnjih dihal, ki jih povzročajo določene bakterije, pri katerih je klinični potek drugačen kot pri klasičnih pljučnicah (pnevmokok, hemofilus, moraksela itd.). K atipičnim pljučnicam prištevamo: *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* in *Coxiella burnetii* (nekateri v to skupino vključujejo tudi *Francisella tularensis* in *Bordetella pertussis*) (1).

Po podatkih združenja *Global Burden of Disease* je bilo v letu 2019 po vsem svetu skoraj 600 milijonov epizod pljučnice in drugih okužb spodnjih dihal, kar je povzročilo 2,5 milijona smrti (2). Pojavnost in smrtnost pljučnice sta močno povezani s socialno-ekonomskimi dejavniki. Otroci, mlajši od 5 let, so nesorazmerno prizadeti v državah z nižjim socialno-ekonomskim stanjem (3). V državah z visokimi dohodki pljučnica prizade ne predvsem starejše ljudi, pojavnost se giblje od manj kot 1 % pri odraslih, mlajših od 50 let, nato pa eksponentno narašča do več kot 35 % pri ljudeh, starejših od 90 let (4). Pljučnica je leta 2014 predstavljala 80 % smrtnosti zaradi nalezljivih bolezni v ZDA (5).

EPIDEMIOLOGIJA

Čeprav so atipični povzročitelji pljučnic opisani že desetletja, ostajajo negotovosti glede pojavnosti pljučnice, ki jo povzročajo. Pojavnosti se po podatkih iz različnih raziskav zelo razlikujejo in znašajo od manj kot 5 % do več kot 20 % bolnikov, ki jih prizadene pljučnica iz domačega okolja (6, 7). Zanimiva je situacija pri pljučnici, ki jo povzročajo legionele, saj je v večini držav to bolezen, o kateri je treba poročati, kar omogoča geografske primerjave. Pojavnost v letu 2012 se je v državah z visokim dohodkom gibala od 0,02/100.000 prebivalcev (Poljska) do 4,02/100.000 (Slovenija), to 200-kratna razlika brez prepričljive znanstvene razlage, kar je verjetno deloma tudi odraz razlike v prepoznavi in poročanju o bolezni (8). V raziskavo Arnolda s sod. je bilo vključenih 4337 bolnikov s ZBP iz 21 držav. Z uporabo brisov ustno-žrelnega prostora za kulturo in verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction* – PCR), parnih vzorcev krvi za serologijo in seča za določanje antigena *Legionella pneumophila* tip 1, so potrdili atipične povzročitelje pri 22 %, z nekaj razlikami med celinami (6). V drugi monocentrični kohorti iz Španije, ki je vključevala 3523 bolnikov, ki so jih vključili v 12 letih, in opravili številna testiranja za opredelitev povzročitelja ZBP, so bili atipični patogeni ugotovljeni pri 263 (18 % bolnikov z ugotovljenim patogenom, 7,5 % celotne kohorte). Ob tem so ugotavljali, da se z resnostjo bolezni zmanjšuje delež atipičnih povzročiteljev in povečuje delež po Gramu negativnih povzročiteljev, vključno s *Pseudomonas aeruginosa*

OKUŽBE Z *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

Mycoplasma pneumoniae ima eno trislojno membrano in nima celične stene, je najmanjši organizem, ki lahko samostojno preživi. Preživetje je odvisno od sposobnosti pritrditve na sluznico v dihalih. Ko se pritrdi, *M. pneumoniae* proizvaja vodikov peroksid in superoksid, kar povzroča poškodbe epitelnih celic in njihovih cilij. Protitelesa, ki so usmerjena proti *M. pneumoniae*, lahko delujejo kot avtoprotitelesa, saj navzkrižno reagirajo s človeškimi možganskimi celicami in eritrociti. V patogenezo okužb z *M. pneumoniae* so vključeni tudi vnetni citokini. Prenos je kapljičen. Inkubacijska doba je od 2 do 3 tedne. Po klinični umiritvi okužbe se mikoplazme še dolgo izločajo iz dihal, kar omogoča dolgotrajno epidemijo. Pogosti so prenosilci med družinskimi člani in znotraj zaprtih kolektivov, kot so dijaški in študentski domovi in vojašnice. *M. pneumoniae* povzroča okužbe dihal s pljučnico, pogoste pa so tudi izvenpljučne manifestacije.

Številne okužbe z *M. pneumoniae* so brezsimptomne. Bolnikovi simptomi in znaki so navadno pomembnejši od objektivnih ugotovitev pri kliničnem pregledu. Začetek bolezni je postopen in bolniki se na začetku pritožujejo zaradi glavobolov, slabega počutja in nizke vročine. Kašelj je suh in dražeč, spremljajo ga lahko bolečine v rebrih in prsni steni. Lahko se pojavi tudi piskanje. Drugi simptomi in znaki s strani dihal so vnetje žrela, nahod in bolečine v ušesih. Plevralni izliv se pojavi pri 15 do 20 % bolnikov, pri katerih se razvije pljučnica in lahko napoveduje povečano obolevnost in smrtnost. Večina primerov pljučnic je blagih in samoomejujočih. Vendar pa lahko pride do hitrega poslabšanja s potrebo po bolnišničnem zdravljenju zaradi zdravljenja s kisikom. Zunanpljučne manifestacije lahko pomagajo pri postavitvi diagnoze (v večini primerov gre za avtimunsko patogenezo). Najpogostejše najdemo:

- Prizadetost srca: prevodne motnje, srčni bloki ali druge motnje ritma. Pri mlajših poročajo tudi o perikarditisu in zastojni srčni odpovedi.
- Prizadetost osrednjega živčevja: encefalitis, transverzni mielitisi, aseptični meningitis in cerebelarna ataksija. Zapleti v osrednjem živčevju so pogostejši pri otrocih.
- Hematološke spremembe: hemolitična anemija zaradi navzkrižne reaktivnosti protiteles proti antigenom *M. pneumoniae* proti eritrocitom.
- Kožne spremembe: erythema exudativum multiforme, urtikarija, nodozni eritem ali Steven Johnsonov sindrom. Kožne spremembe opazimo pri približno tretjini bolnikov.
- Mišično-skeletne spremembe: bolečine v mišicah in sklepih. Septični artritis je zelo redek. Poročali so o redkih primerih rabdomiolize.
- Prizadetost prebavil: pankreatitis ali hepatitis, ki sta posledica protiteles proti *M. pneumoniae*.
- Prizadetost oči: konjunktivitis, optični papilitis, sprednji uveitis in kranialne nevropatije.
- Prizadetost ledvic: je redka in lahko povzroči glomerulonefritis zaradi obarjanja imunskega kompleksa v glomerulih (12, 14).

V nekaj odstotkih se pljučnica, ki jo povzroča *M. pneumoniae*, razvije v refraktarno ali hudo pljučnico (15, 16). Miyashita s sod. je v raziskavi hudih okužb z *M. pneumoniae* pri bolnikih v EIZ ugotovil, da je bilo 14 (6 %) od 227 bolnikov z mikoplazemsko pljučnico sprejetih v EIZ zaradi akutne dihalne odpovedi (15). V retrospektivnem pregledu 52

primerov fulminantne pljučnice, povzročene z *M. pneumoniae* na Japonskem, so avtorji ugotovili, da so v tej skupini prevladovala mlade odrasle osebe, brez hudih temeljnih bolezni. Glavne klinične manifestacije so bile kašelj (97,3 %), vročina (100 %) in dispneja (83,3 %), glavni razlog za sprejem v EIZ je bila dihalna odpoved z difuznimi spremembami na rentgenogramu pljuč. Difuzni intersticijski vzorec so opazili pri 61,5 %, difuzni alveolarni vzorec z zračnim bronhogramom ali brez njega so opazili pri 25 % in mešan intersticijski in alveolarni vzorec pri 13,5 % bolnikov (16). V nedavno objavljeni raziskavi Kuttya s sod. so primerjali potek ZBP, ki jo povzroča *M. pneumoniae*, s tistimi bolniki, pri katerih je bila okužba z *M. pneumoniae* izključena. Od 2320 odraslih z ZBP je bil pri 2272 (98 %) opravljen PCR na *M. pneumoniae*, 43 (1,8 %) je bilo pozitivnih. Pri 810 (36 %), ki so imeli negativen izvid PCR na *M. pneumoniae*, so dokazali druge povzročitelje: rinovirus (n = 193, 24 %), virusi influence A / B (n = 131, 16 %) in *Streptococcus pneumoniae* (n = 115; 14 %). Bolniki z mikoplazemsko pljučnico so bili mlajši od ostalih bolnikov (mediana 45 let vs. 57 let; p < 0,01), so imeli daljše trajanje simptomov in znakov pred hospitalizacijo (mediana: 6,6 vs. 4,1 dni; p < 0,01) in so pogostejše navajali kašelj (100 % vs. 91 %; p = 0,03), bolečine v prsih (63 % vs. 43 %, p = 0,03), na rentgenogramu prsnih organov so bile pogostejše zgostitve (79 % vs. 64 %, p = 0,04) ali hilarna limfadenopatija (14 % vs. 6 %, p = 0,047). Bolniki z mikoplazemsko pljučnico so imeli manj pogosto pridružene temeljne bolezni (42 % vs. 78 %, p < 0,01) ali levkocitozo (28 % vs. 49 %, p < 0,01). Mediano trajanje hospitalizacije je bilo prav tako krajše v skupini z mikoplazemsko pljučnico (2 vs. 4 dni, p < 0,01). Med hospitalizacijo niso poročali o smrtnih primerih med bolniki z mikoplazemsko pljučnico, medtem ko je umrlo 16 (2 %) ostalih bolnikov. Prav tako je bilo med bolniki z mikoplazemsko pljučnico manj pogosto potrebno zdravljenje v EIZ (9 % (4) vs. 26 % (210), p < 0,01). Noben bolnik z mikoplazemsko pljučnico ni potreboval mehanskega predihovanja, medtem ko jih je 62 (29 %) z mikoplazemsko pljučnico potrebovalo mehansko predihovanje, 15 (7 %) iz te skupine jih je umrlo. Prav tako je bilo zdravljenje v EIZ pri bolnikih z mikoplazemsko pljučnico krajše (5 vs. 7,5 dni, p = 0,3). Med skupinami niso ugotovili pomembne razlike v seštevku CURB-65, vendar so bili bolniki z mikoplazemsko pljučnico pogostejše v nižjih razredih glede na PSI (angl. *pneumonia severity index*) (17). V starejši raziskavi je Khoury s sod. prišel do nekoliko drugačnih rezultatov. V 6-letnem obdobju so mikoplazemsko okužbo potrdili pri 416 (15,7 %) od 2652 bolnikov. Izmed 416 jih je bilo 68 (16,3 %) sprejetih v EIZ, 266 na navadne oddelke, 82 pa jih je bilo zdravljenih ambulantno. Povprečna starost bolnikov, sprejetih v EIZ, je bila 58,5 let. Delež sprejetih v EIZ je bil majhen v pediatrični populaciji, povečal se je na več kot 18 % v starostni skupini od 19 do 65 let in je bil 38,8 % pri bolnikih, starejših od 65 let. 62 % bolnikov je bilo sprejetih neposredno v EIZ iz urgentne ambulante zaradi dihalne stiske, preden je bila postavljena etiološka diagnoza. Samo pet jih je bilo v času sprejema v EIZ imunsko oslabljenih. Najpogostejši klinični znak ob sprejemu v bolnišnico je bila desaturacija (71,2 %). Kašelj je bil prisoten pri 49 %, 67,2 % je imelo nenormalen avskultatorni izvid in 67,8 % je imelo vročino. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna povečana koncentracija C-reaktivnega proteina z vrednostjo 9,8 mg % (normalno 0–0,5 mg %), povprečna koncentracija levkocitov je bila 12.050/mm³ s prevlado polimorfonuklearnih celic. Pri bolnikih v EIZ, ki so umrli, je bil povprečen APACHE II (angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) 36,8 medtem ko je bil pri tistih, ki so preživel, 16,9 (p < 0,001). 36 (53 %) izmed 68 bolnikov

je potrebovalo mehansko predihovanje, ponovno je bila razlika med skupino, ki je umrla in skupino, ki je preživel (15 od 20 vs. 21 od 48; $p < 0,01$). Smrtnost v EIZ je bila 26,5 %, bolnišnična smrtnost pa 29,4 %. Smrtnost se je večala s starostjo in je dosegla 46,4 % v skupini bolnikov, starejših od 65 let. Pri 25 bolnikih (36,8 %) je bila med hospitalizacijo prisotna tudi prizadetost srca, najpogosteje so opisovali srčno popuščanje (10,3 %), motnje srčnega ritma (16,3 %), akutni koronarni sindrom (4,4 %) in perikarditis (3 %). En bolnik je imel mikoplazemski encefalitis (18).

Bolniki, ki imajo okužbo z *M. pneumoniae*, so v EIZ sprejeti tudi zaradi izvenpljučnih manifestacij okužbe. Zato je potrebno na mikoplazemsko okužbo pomisliti pri bolnikih z nepojasnjeno hemolizo, meningoencefalitisom in motnjami srčnega ritma ali miokarditisom itd. (12, 14).

Večino bolnikov uspešno pozdravimo z makrolidi; predvsem iz Azije poročajo o večji pojavnosti odpornosti proti makrolidom, v teh primerih lahko za zdravljenje uporabimo tetracikline ali fluorokinolone. Zdravljenje z azitromicinom traja 3 do 5 dni, medtem ko svetujejo 7 do 14 dnevno zdravljenje, če uporabimo tetracikline ali fluorokinolone (14).

OKUŽBE S *CHLAMYDIA PNEUMOPHILA* IN *CHLAMYDIA PSITTACI*

C. pneumoniae je prisotna po vsem svetu. Ima edinstven življenjski cikel, v katerem ta znotrajcelična bakterija izraža različne fenotipe, ki ji omogočajo, da preživi več let v fazi mirovanja. Približno 50 % mladih odraslih in 75 % starejših ima serološke dokaze o predhodni okužbi, kar govori v prid tega, da je večina okužb blagih. Prenos je kapljičen s človeka na človeka. Inkubacija je približno 21 dni. *C. psittaci* je zoonoza in povzroča psitakozo, ki je lahko življenjsko nevarna. Zato jo Center za nadzor in preprečevanje bolezni (CDC) uvršča med mikrobo, ki predstavljajo biološko grožnjo. Prenos okužbe poteka kapljično z vdihavanjem aerosolov, ki vsebujejo mikroorganizem, zlasti tam, kjer ljudje prihajajo v tesen stik z okuženimi pticami (12).

V raziskavi s Tajskega o hudi ZBP so poročali, da je bila pojavnost pljučnice, ki jo povzroča *C. pneumoniae*, 3 do 23 primerov na 100.000 prebivalcev. Najvišja pojavnost je bila med bolniki, mlajšimi od 1 leta (18–166 primerov na 100.000) in tistimi, starimi 70 let ali več (23–201 primer na 100.000) (19).

C. pneumoniae ima specifičen življenjski krog, izkazuje tropizem in citotoksično aktivnost proti epiteliju dihalnih poti, v katerem se razmnožuje in okužene celice uničuje z lizo. Zunajcelična oblika klamidij, elementarno telesce (ET), ki je metabolno neaktivno, vstopi v dihalne poti in se pritrdi na površino sluznice. ET vstopi v celice prek receptorско posredovane endocitoze, v celici se ET spremeni v retikularno telesce (RT). RT so metabolno aktivna in so se sposobna razmnoževati v 24 urah po okužbi. Po približno 48 do 72 urah se RT sprostijo s pomočjo lize okuženih celic kot ET in okužijo sosednje celice, s čimer se okužba širi (20).

Klinično lahko okužbe s *C. pneumoniae* potekajo od brezsimptomne preko subklinične okužbe zgornjih dihal do blage in redkeje hude pljučnice. Okužbe dihal pri mladostnikih, ki jih povzroča *C. pneumoniae*, so pogosto brezsimptomne, vendar približno 10 % mladostnikov in mlajših odraslih razvije blago bolezen. Pljučnica se običajno začne z nespe-

cifičnimi, gripi podobnimi simptomi in znaki vnetja grla in žrela ali vnetja obnosnih votlin, ob tem imajo bolniki tudi vročino in glavobol, pogosto so hripavi. Vnetje zgornjih dihal lahko popolnoma izzveni, nato pa se v naslednjih 1 do 4 tednih razvije blaga pljučnica, za katero je značilen suh, dražeč kašelj, ki traja več tednov. Pogosto so prisotni tudi nespecifični simptomi, kot so neješčnost, slabost, prebavne motnje in bolečine v telesu. V hudih primerih se lahko pri bolniku pojavijo izrazita dispneja, plevritis, zaspanost ali motnje zavesti. Sorazmerno redko okužba posnema meningitis z visoko vročino, meningialnimi znaki in glavobolom (meningizem).

Ob pregledu lahko najdemo povečano frekvenco dihanja, vročino, znake okužbe zgornjih dihal, znake kroničnega faringitisa, okužbe srednjega ušesa (z izlivom) in vnetje obnosnih votlin. Avskultatorne spremembe so blage, v nasprotju z izrazitimi infiltrati na rentgenogramu prsnih organov. Pogosto so nad pljuči prisotni inspiratorni piski, slišne so tudi krepitacije in hropci. Redko so prisotni znaki plevralnega trenja in plevralnih izlivov.

Pogosti simptomi okužbe s *C. psittaci* so vročina, mrzlica, bolečine v mišicah, suh kašelj in dispneja, lahko tudi relativna bradikardija in zaspanost. Najpogostejši zapleti so kardiološki (perikarditis, endokarditis ali miokarditis), nevrolški (encefalitis, meningitis ali Guillain-Barréjev sindrom), hepatomegalija in splenomegalija (12, 20). Bolniki v anamnezi pogosto navajajo stike s ptiči, po podatkih iz literature ima približno 70 % primerov znan vir okužbe zaradi izpostavljenosti hišnim pticam (12).

V sklopu diagnostični preiskav opravimo osnovne laboratorijske preiskave in rentgensko slikanje prsnih organov. Predvsem pri psitakozii pogosteje ugotavljamo povečano aktivnost jetrnih encimov in povečano koncentracijo dušičnih retentov. Na rentgenogramu prsnih organov lahko najdemo difuzne ali lobarne intersticijske infiltrate (20).

Za diagnostiko klamidijske pljučnice najpogosteje uporabimo molekularne metode. Genom *C. pneumoniae* in *C. psittaci* najpogosteje dokazujemo s pomočjo PCR v brisu žrela ali v bronhoalveolarnem izpirku. Kultivacija je zapletena in zamudna, zato je rutinsko ne uporabljamo. Z dokazom pozitivnega titra IgM in/ali IgA protiteles v krvi prav tako potrdimo akutno okužbo s *C. pneumoniae* ali *C. psittaci* (12, 20). V našem okolju moramo biti pozorni pri naročanju PCR, saj moramo preiskavo na *C. psittaci* naročiti dodatno.

Izid bolezni je neposredno povezan z imunskim statusom posameznika. Tveganje za hujšo okužbo so skrajna starostna obdobja, kajenje, moški spol, uporaba glukokortikoidov, imunske motnje in bivanje v ustanovi za dolgotrajno oskrbo. Okužbe s *C. pneumoniae* sorazmerno redko potekajo s tako hudo pljučnico, da bi bolniki potrebovali zdravljenje v enotah za intenzivno zdravljenje (EIZ). Vendar je smrtnost med odraslimi bolniki, ki zaradi klamidijske pljučnice potrebujejo hospitalizacijo, po podatkih iz literature, 4,9 %, med tistimi, ki potrebujejo zdravljenje v EIZ pa celo 18 % (21, 22).

Za zdravljenje najpogosteje uporabljamo makrolide, če gre za okužbo s *C. pneumoniae*. Kot alternativo lahko uporabljamo tetraciklin, klaritromicin, doksiciklin ali fluorokinolone. Pri okužbah s *C. psittaci* je najprimernejše zdravilo doksiciklin, zdravljenje traja 7 do 10 dni. Makrolide, predvsem azitromicin, uporabljamo, če so tetraciklini kontraindicirani (20).

V francoski raziskavi so primerjali klinični potek pljučnice, ki jo je povzročala *C. psittaci*, s pljučnico, ki jo je povzročila *L. pneumophila*, pri bolnikih, sprejetih v EIZ. Bolniki s psitakozo so bili mlajši (mediana starosti 48 vs. 60 leti, $p = 0,007$), manj pogosto kadilci (38 vs. 79 %, $p < 0,001$), z manj kroničnimi boleznimi (15 vs. 57 %, $p = 0,02$) in daljšim trajanjem simptomov in znakov pred sprejemom (mediana 6 vs. 5 dnevi, $p = 0,038$). Imeli so manjši seštevke SAPS II (angl. *Simplified Acute Physiology Score II*) (mediana 28 vs. 39, $p = 0,04$) in manj obsežne infiltrate na rentgenogramu prsnih organov (mediana 2 vs. 3 režnjem, $p = 0,007$). Izpostavljenost pticam so navajali v 100 % primerov psitakoze v primerjavi s 5,9 % primerov legioneloze ($p < 0,0001$). Po drugi strani pa so bili pojavnost zunajpljučnih manifestaciji, vrednosti krvnih preiskav in smrtnost pri obeh skupinah bolnikov podobni (15,4 vs. 21,6 %, $p = 0,62$) (23).

OKUŽBE Z *LEGIONELLA PNEUMOPHILA*

Legionole so po Gramu negativni, fakultativno znotrajcelični bacili; znanih je več kot 60 vrst. Večino okužb pri ljudeh povzroča *Legionella pneumophila*. Poznamo 15 serotipov legionel, več kot 80 % okužb pri ljudeh povzroča serotip 1, sledita mu serotipa 4 in 6. Okužimo se preko aerosolov kontaminirane vode iz okolja, vodovodov ali sistemov za hlajenje. Večina okužb nastane v domačem okolju, možne pa so tudi bolnišnične okužbe, zato je potrebna skrb za preprečevanje razmnoževanja legionel v bolnišničnih vodovodnih sistemih (24). Pojavnost bolnišnične legioneloze ali legioneloze, povezane s potovanjem, je v ZDA 20 % (25).

Legioneloza se pojavlja preko celega leta, vendar je več primerov poleti in zgodaj spomladi, ko so temperature vode višje. Bolezen prizadene ljudi vseh starosti, vendar sta pojavnost in smrtnost večji pri moških, starejših, osebah s kronično pljučno ali ledvično boleznijo, osebah z imunskimi motnjami, osebah s sladkorno boleznijo in pri kadilcih (24).

Legionele vstopajo v pljuča z aspiracijo kontaminirane vode ali z vdihavanjem aerosolizirane kontaminirane vode ter zemlje. Verjetnost za nastanek okužbe je odvisna od količine in trajanja izpostavljenosti onesnaženim virom. Legionele vstopajo v alveolarne makrofage in epitelne celice s fagocitozo, kjer prično z izločanjem beljakovin, ki zavirajo združenje fagosoma in lizosoma in omogočajo preživetje in razmnoževanje bakterij. Ko v celici zmanjka hranil, bakterijski bički sprostijo kaspazo-1, kar sproži apoptozo gostiteljske celice, legionele pa se sprostijo v okolico in okužijo druge celice. Imunski odziv na okužbo z legionelami je zapleten in vključuje prirojeno in pridobljeno imunost. Naravni vnetni odziv še poslabša celične poškodbe, povezane z legionelemi. Mikroskopski pregled pljučnega tkiva pri legionarski bolezni pokaže predvsem intersticijsko vnetje. Vidna je infiltracija z nevtrofilci, limfociti in makrofagi predvsem v alveolarnih septah in odraža poskus zadrževanja in odstranjevanja legionel. Za difuzno alveolarno poškodbo v eksudativni fazi so značilni alveolarni edem, hialinske membrane in intraalveolarni eksudati. Eritrolevkofagocitoza je značilna za legionarsko bolezen in je odraz znotrajžilne hemolize. Sledi proliferativna faza, ki nastopi med drugim in tretjim tednom okužbe. Pojavi se hiperplazija pnevmocitov, proliferacija fibroblastov in odlaganje kolagena. Fibrotična faza se pojavi po tretjem tednu okužbe, v tej fazi je prisotna obsežna fibroza pljučnega parenhima s satastimi spremembami in nastankom cist.

Pridobitev ustrezne epidemiološke anamneze pomembno vpliva na postavitve suma na okužbo z *L. pneumophila*. Dejavniki, ki povečajo tveganje za legionelozo, so: potovanja tako v tujino kot tudi lokalno, hobiji ali profesionalni stik s potencialno onesnaženimi vodnimi viri, kot so klimatski sistemi, hladilni stolpi, masažne kadi ali dekorativne fontane. Nekateri poklici, kot so gradbeništvo, zdravstvo ali tisti, ki delajo v stavbah s kompleksnimi vodnimi sistemi, prav tako predstavljajo povečano tveganje. Inkubacijska doba je 2 do 10 dni. Simptomi in znaki, značilni za legionarsko bolezen, so: utrujenost, vročina, bolečine v mišicah, glavobol, driska, bolečine v prsih in dispneja ter suh kašelj. Čeprav je večina kliničnih simptomov in znakov podobna tistim pri drugih vrstah pljučnice, določeni simptomi, kot so driska, slabost, bruhanje in zmedenost, povečajo verjetnost legioneloze. Ob pregledu najdemo poleg vročine tudi povečano dihalno frekvenco, povečano srčno frekvenco, znižan krvni tlak, zmedenost, nad pljuči slišimo poke in hropce (12, 24).

Postavitev diagnoze pljučnice, povzročene z *L. pneumophila*, predstavlja diagnostični izziv. Haubitz in sod. so uporabili 6 diagnostičnih meril: vročina, kašelj, hiponatremija, povečana aktivnost laktat dehidrogenaze, povečana koncentracija C-reaktivnega proteina in zmanjšana koncentracija trombocitov; prisotnost manj kot 2 kriterijev je imela negativno napovedno vrednost 99 % za okužbo z *L. pneumophila* (26).

Določanje legionelnega antigena v seču je široko dostopen, hiter diagnostični test z več kot 85 % občutljivostjo in več kot 99 % specifičnostjo za *L. pneumophila*. Vendar pa test dokazuje samo okužbo z *L. pneumophila* serotip 1. Kultura izmečka je zlati standard za diagnozo legioneloze. Omogoča specifično identifikacijo vrst, serotipa in občutljivosti za antibiotike. Vendar je pogosto težko pridobiti kakovosten izmeček, ker velika večina suho kašlja, poleg tega pa je na rezultate treba počakati več dni. Občutljivost kulture je znatno zmanjšana pri bolnikih, ki že prejemajo protimikrobno zdravljenje. Okužbo z legionelo lahko potrdimo tudi s pomočjo PCR, ki ga lahko izvedemo na različnih vzorcih, kot so izmeček, bronhoalveolarni izpirek, kri, seč in različna tkiva. Rentgenogram prsnih organov najpogosteje razkrije enostranske ali obojestranske neenakomerne ali difuzne alveolarne infiltrate (27, 28).

Skoraj vsi bolniki s potrjeno pljučnico z *L. pneumophila* potrebujejo hospitalizacijo; v 20 do 40 % potrebujejo zdravljenje v EIZ. Smrtnosti zaradi bolnišnične legionarske bolezni se približuje 40 %, medtem ko je smrtnost, povezana z okužbami, pridobljenimi med potovanjem ali izbruhi, od 5 do 15 %. Pri starejših bolnikih, ne glede na vir okužbe ali okolje, se smrtnost giblje med 10 in 50 % (27, 28). Smrtnost bolnikov z legionelozo, ki potrebujejo zdravljenje v EIZ, je med 9,1 % in 41,7 % (28).

Protimikrobno zdravljenje mora biti usmerjeno proti znotrajceličnim bakterijam; za zdravljenje uporabljamo makrolidne in fluorokinolonske antibiotike (27). Nekatere smernice in rezultati raziskav kažejo, da so makrolidi učinkovitejši od fluorokinolonov (27, 29). Parenteralno zdravljenje je najprimernejši začetni način zdravljenja, ob izboljšanju kliničnih in laboratorijskih kazalcev pa lahko preidemo na peroralno zdravljenje (27, 29).

V retrospektivni raziskavi so Andrea in sod. analizirali bolnike z legionarsko boleznijo, ki so se zdravili v njihovi EIZ v 10-letnem obdobju. Skupno so zdravili 88 bolnikov. Večina okužb (90,9 %) je bila pridobljenih v domačem okolju. Mediana starost bolni-

kov je bila 60 let; 66 % je bilo moških. Median seštevek SOFA (angl. *Sequential Organ Failure Assessment*) je bil ob sprejemu v EIZ 6. Porazdelitev okužb je pokazala sezonsko prevlado, večina primerov (86 %) je bila od maja do oktobra. Invazivno mehansko predihovanje je bilo potrebno pri 62 bolnikih (70,5 %), septični šok se je razvil pri 57 bolnikih (64,8 %), sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) pa se je razvil pri 42 bolnikih (47,7 %). Pri večini bolnikov se je razvila akutna ledvična okvara (78,4 %). Deset bolnikov je potrebovalo venovensko zunajtelesno membransko oksigenacijo (VV ECMO). Celotna 30-dnevna smrtnost je bila 26,1 %. Bolniki so bili zdravljeni s fluorokinoloni (65,9 %), makrolidi (21,6 %) ali s kombinacijo obojih (12,5 %). 31 bolnikov (35,2 %) v prvih 24 urah po sprejemu v bolnišnico ni prejelo ustrezne protimikrobne terapije. Večja starost, večji seštevek SOFA in neustrezno protimikrobno zdravljenje v 24 urah po sprejemu v bolnišnico so bili povezani z večjo 30-dnevno smrtnostjo (28).

Falcone s sod. je ocenjeval, kašne so značilnosti bolnikov z legionelno pljučnico, ki potrebujejo zdravljenje v EIZ in kateri so dejavniki, ki nakazujejo, da bo potreben sprejem v EIZ. V osemletnem obdobju so dokazali okužbo z *L. pneumophila* pri 116 bolnikih. V EIZ je bilo sprejetih 20,7 % bolnikov, skupna 30-dnevna smrtnost je bila 12,1 %. Smrtnost na navadnih oddelkih je bila 4,3 %, pri bolnikih v EIZ 41,7 % ($p < 0,001$). Večina bolnikov (74,1 %) je prejela levofloksacin kot dokončno terapijo, sledili so makrolidi (večina azitromicin) (16,4 %) in kombinacija levofloksacina in makrolida (9,5 %). V multivariatni analizi so bili sladkorna bolezen (razmerje obetov (RO) 8,28, interval zaupanja (IZ) 95 % 2,11–35,52, $p = 0,002$), obojestranska pljučnica (RO 10,1, IZ 95 % 2,74–37,27, $p = 0,001$) in kardiovaskularni dogodki (RO 10,91, IZ 95 % 2,83–42,01, $p = 0,001$) neodvisno povezani s sprejemom v EIZ, medtem ko je bilo zdravljenje z makrolidi / levofloksacinom v 24 urah od sprejema zaščitno (RO 0,20, IZ 95 % 0,05–0,73, $p = 0,01$). Bolniki, ki so prejeli učinkovito protimikrobno zdravljenje več kot 24 ur po sprejemu, so imeli kasneje določen legionelni antigen v seču v primerjavi s tistimi, ki so prejeli zgodnje aktivno antibiotično zdravljenje (2 vs. 1 dan, $p < 0,001$). Zaključujejo, da je zdravljenje legionelne pljučnice v EIZ povezano z veliko smrtnostjo. Zgodnje ustrezno zdravljenje zmanjša verjetnost potrebe po zdravljenju v EIZ (30).

ZAKLJUČEK

Pljučnice so pomemben vzrok obolenosti in umrljivosti tako v domačem kot bolnišničnem okolju. Atipične pljučnice so bistveno pogostejše pri bolnikih, ki se zdravijo ambulantno, vendar pa se lahko pojavljajo tudi pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje v EIZ. Pri teh bolnikih najpogosteje potrdimo okužbo z *L. pneumophila*, sledijo okužbe z *M. pneumoniae* in *C. psittaci*. Poleg dihalne odpovedi in vročine pri teh bolnikih pogosteje najdemo tudi izvenpljučne manifestacije, kar nam pomaga pri postavitvi diagnoze. Vemo, da je pomembno, da bolniki prejmejo učinkovito zdravljenje v prvih 24 urah od sprejema, zato je poleg kritja klasičnih (tipičnih) povzročiteljev ZBP pri vseh bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje v EIT, potrebno izkustveno dodati tudi makrolide za kritje atipičnih povzročiteljev (predvsem zaradi legionarske bolezni). To zdravljenje lahko ukinito, če okužbe z atipičnimi povzročitelji ne potrdimo.

Literatura

1. Garin N, Marti C, Skali Lami A, Prendki V. Atypical pathogens in adult community-acquired pneumonia and implications for empiric antibiotic treatment: a narrative review. *Microorganisms*. 2022; 10: 2326.
2. Collaborators G.L. Age-sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990-2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect. Dis*. 2022; 22: 1626-47.
3. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis*. 2018; 18: 1191-210.
4. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388,406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009; 64: 1062-9.
5. El Bcheraoui C, Mokdad AH, Dwyer-Lindgren L, et al. Trends and patterns of differences in infectious disease mortality among US counties, 1980-2014. *JAMA*. 2018; 319: 1248-60.
6. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(10): 1086-93.
7. Gramegna A, Sotgiu G, Di Pasquale M, et al. Atypical pathogens in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a worldwide perspective. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1): 677.
8. Marchello C, Dale AP, Thai TN, Han DS, Ebell MH. Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2016; 14(6): 552-66.
9. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011; 66(4): 340-6.
10. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia*. 2020; 12: 11.
11. Wang S, Tang J, Tan Y, Song Z, Qin L. Prevalence of atypical pathogens in patients with severe pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023; 13(4): e066721.
12. Cillóniz C, Torres A, Niederman M, van der Eerden M, Chalmers J, Welte T, Blasi F. Community-acquired pneumonia related to intracellular pathogens. *Intensive Care Med*. 2016; 42(9): 1374-86.
13. Hagel S, Schmitt S, Kesselmeier M, Baier M, Welte T, Ewig S, Pletz MW. *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* are no relevant pathogens in critically ill patients with hospital-acquired respiratory tract infections. *Infection*. 2019; 47(3): 471-4.
14. Abdulhadi B, Kiel J. *Mycoplasma Pneumonia*. Dosegljivo na: *Mycoplasma Pneumonia - StatPearls - NCBI Bookshelf*. Dostop: 15. 1. 2025.
15. Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, et al. Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults admitted to an intensive care unit. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1625-29.
16. Izumikawa K, Izumikawa K, Takazono T, et al. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a review of the Japanese literature. *J Infect Chemother* 2014; 20(3):181-5.
17. Kutty PK, Jain S, Diaz MH, et al. Clinical and Epidemiologic Features of *Mycoplasma pneumoniae* Infection Among Adults Hospitalized with Community-acquired Pneumonia. *Int J Med Sci*. 2024; 21(15):3003-9.
18. Khoury T, Sviri S, Rmeileh AA, et al. Increased rates of intensive care unit admission in patients with *Mycoplasma pneumoniae*: a retrospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(8): 711-4.
19. Phares CR, Wangroongsarb P, Chantira S et al. Epidemiology of severe pneumonia caused by *Legionella longbeachae*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Chlamydia pneumoniae*: 1-year, population-based surveillance for severe pneumonia in Thailand. *Clin Infect Dis* 2007; 45(12): e147-e155.
20. Gautam J, Krawiec C. *Chlamydia pneumoniae*. Dosegljivo na: *Chlamydia Pneumonia - StatPearls - NCBI Bookshelf* (dostop: 14. 1. 2025).
21. Marrie TJ, Peeling RW, Reid T, De Carolis E; Canadian Community-Acquired Pneumonia Investigators. *Chlamydia* species as a cause of community-acquired pneumonia in Canada. *Eur Respir J*. 2003; 21(5): 779-84.
22. Valade S, Biard L, Lemiale et al. Severe atypical pneumonia in critically ill patients: a retrospective multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2018; 8(1): 81.
23. Gacouin A, Revest M, Letheulle J, et al. Distinctive features between community-acquired pneumonia (CAP) due to *Chlamydia psittaci* and CAP due to *Legionella pneumophila* admitted to the intensive care unit (ICU). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(10): 2713-8.
24. Brady MF, Awosika AO, Nguyen AD, et al. *Legionnaires Disease*. Dosegljivo na: *Legionnaires Disease - StatPearls - NCBI Bookshelf* (dostopano: 17. 1.2025).
25. Moffa MA, Rock C, Galiatsatos P, Gamage SD, Schwab KJ, Exum NG. Legionellosis on the rise: A scoping review of sporadic, community-acquired incidence in the United States. *Epidemiol Infect*. 2023; 151: e133.
26. Haubitz S, Hitz F, Graedel L, et al. Ruling out *Legionella* in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2014; 127(10): 1010.e11-9.
27. Viasus D, Gaia V, Manzur-Barbur C, Carratalà J. *Legionnaires' Disease*: Update on Diagnosis and Treatment. *Infect Dis Ther*. 2022; 11(3): 973-86.
28. Andrea L, Dicipinigaitis PV, Fazzari MJ, Kapoor S. *Legionella Pneumonia* in the ICU: A Tertiary Care Center Experience Over 10 Years. *Crit Care Explor*. 2021; 3(8): e0508.
29. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023; 49(6): 615-32.
30. Falcone M, Russo A, Tiseo G, Cesaretti M, Guarracino F, Menichetti F. Predictors of intensive care unit admission in patients with *Legionella pneumoniae*: role of the time to appropriate antibiotic therapy. *Infection*. 2021; 49(2): 321-5.

Z GRIPO POVEZANA INVAZIVNA PLJUČNA ASPERGILOZA

INFLUENZA-ASSOCIATED INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS

Natalija Planinc Strunjaš, dr. med.

E-naslov: natalija.planinc@kclj.si

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

Ključne besede: gripa, invazivna pljučna aspergiloza, diagnostika, zdravljenje

Keywords: *influenza, invasive pulmonary aspergillosis, diagnostics, treatment*

IZVLEČEK

Invazivna pljučna aspergiloza predstavlja resen zaplet pri kritično bolnih bolnikih z gripo in je povezana z veliko smrtnostjo. Patogeneza vključuje motnje imunskega odziva, vključno s poslabšano fagocitozo in oslabljenim delovanjem epitelne pregrade. Diagnostika temelji na kombinaciji kliničnih, mikrobioloških in radioloških kriterijev, pri čemer imajo ključno mesto glivni markerji. Standardno zdravljenje predstavlja uporaba azolov, kar pogosto omejujejo neželeni učinki in odpornost. V prispevku povzemamo ključne mehanizme, dejavnike tveganja, diagnostične strategije in terapevtske pristope za zdravljenje invazivne pljučne aspergiloze pri bolnikih z gripo.

Abstract

Invasive pulmonary aspergillosis is a severe complication in critically ill influenza patients, often associated with high mortality. Pathogenesis involves immune dysregulation, including impaired phagocytosis and epithelial barrier dysfunction. Diagnosis relies on a combination of clinical, microbiological, and radiological criteria, with fungal markers playing a pivotal role. Standard treatment includes azoles, often limited by side effects and resistance. This article reviews the key mechanisms, risk factors, diagnostic strategies, and therapeutic approaches to managing invasive pulmonary aspergillosis in influenza patients.

UVOD

Invazivna pljučna aspergiloza (IPA) je huda glivna okužba, ki prizadene predvsem bolnike z imunsko motnjo. Vendar pa se v zadnjih letih vse pogostejše pojavlja tudi pri kritično bolnih z gripo. Prva poročila o povezavi med influenco in IPA segajo v leto 1952, toda koncept »z influenco povezana pljučna aspergiloza« (angl. *Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis* – IAPA) je bil uradno prepoznan kot ločena klinična entiteta šele po pandemiji gripe H1N1 leta 2009. Ta oblika IPA, ki se razvije pri bolnikih z gripo, ima veliko

smrtnost, ki lahko presega 50 %. Diagnostični in terapevtski izzivi dodatno poudarjajo pomembnost IAPA v klinični praksi.

Pojavnost IAPA med bolniki, zdravljenimi v enoti intenzivnega zdravljenja (EIZ), se giblje med 10 % in 20 %. Pri bolnikih z zapleteno gripo, ki razvijejo akutni sindrom dihalne stiske pri odraslih (angl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS), se pojavnost poveča na približno 15 % do 25 %. Različni epidemiološki pregledi poročajo o smrtnosti med 30 % in 60 %, kar je močno odvisno od hitrosti diagnoze in uvedbe ustreznega zdravljenja (2, 3). Sicer je splošna pojavnost invazivne pljučne aspergiloze (IPA) v EIZ ocenjena na 0,3 do 19 % (1).

IAPA se najpogosteje razvije pri bolnikih z gripo in ARDS, ki potrebujejo mehansko predihavanje (MP). Klinična slika je pogosto nespecifična in vključuje vročino, povečanje izločka v dihalih in poslabšanje parametrov MP, kljub zdravljenju morebitnih sekundarnih bakterijskih superinfekcij z antibiotiki širokega spektra. Občasno so bronhoskopsko vidne belkaste obloge, prilepljene na bronhialno sluznico in nakazujejo traheobronhitis. Radiološke spremembe, značilne za IPA pri nevtropeničnih bolnikih (npr. vozličaste lezije, halo znak, kavitacije in "air crescent" – znak lunice), so pri kritično bolnih bolnikih redko prisotni, verjetno na račun drugačne patogeneze okužbe (3).

IAPA se pogosto razvije že v zgodnjih fazah zdravljenja v EIZ in je praviloma prisotna že ob sprejemu v EIZ. To je v nasprotju z IPA, povezano s SARS-CoV-2 (angl. *COVID-19-associated pulmonary aspergillosis* – CAPA), ki je praviloma diagnosticirana kasneje, med 3. in 9. dnevom po sprejemu v EIZ. Bolniki z IAPA ali CAPA so huje bolni, kar se kaže v višjih ocenah SOFA (angl. *Sequential Organ Failure Assessment*) in APACHE (angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) ter pogostejši potrebi po podpori organov, kot so MP, zunajtelesna membranska oksigenacija (angl. *Extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO) ali nadomestno zdravljenje s hemodializo (2, 4).

Natančen mehanizem razvoja IAPA še ni popolnoma razjasnjen, ponuja se več različnih mehanizmov. Virus influence povzroči znatne strukturne spremembe v pljučih, ki vključujejo izgubo epitelijske celovitosti in motnje mukociliarnega transporta. Te spremembe omogočijo vdor aspergiloznih konidijev v pljučne alveole, kjer lahko pride do invazije v žilje (angioinvazivnost). Poleg tega lahko virus sproži prekomerno aktivacijo interferona gama (IFN- γ), kar vodi v neravnovesje med imunskimi odzivi, zlasti v osi Th1 in Th17. Zaradi tega je sposobnost makrofagov za uničenje aspergiloznih spor bistveno zmanjšana, medtem ko dodatno oslabljen odziv zaradi zmanjšane aktivnosti NADPH oksidaze še dodatno poveča ranljivost gostitelja.

Poleg teh imunskih sprememb so podaljšano MP, uporaba glukokortikoidov in z virusno okužbo povzročen ARDS dodatni dejavniki, ki prispevajo k večji dovzetnosti za glivne okužbe (1, 2, 3, 5, 6).

DEFINICIJA IAPA

Za IAPA so bila specifična diagnostična merila razvita iz meril za IPA Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka ter Skupine za glivne okužbe (EORTC/MSGERC), ki so se izkazala za neustrezna za bolnike v EIZ, saj ti redko izpolnjujejo klasične kriterije, kot so nevtropenija ali uporaba imunosupresivnih zdravil (7). Di-

agnoza IAPA temelji na kriterijih EORTC/MSG, ki razvrščajo okužbe na dokazano, verjetno in možno aspergilozo. Dokazano IAPA potrdimo, če so pri bolniku prisotni histološki dokazi invazivnih glivnih elementov v tkivu ali pozitivna kultura *Aspergillus* spp. iz sterilnega vzorca. Pri bolnikih z invazivnim traheobronhitisom pa je diagnoza mogoča tudi ob prisotnosti psevdomembran ali razjed, podprtih z mikrobiološkimi testi. Verjetna IAPA se določi na podlagi kombinacije kliničnih, mikrobioloških in radioloških dokazov. Ti vključujejo dihalno stisko, pozitiven test na okužbo z virusom influence ter mikrobiološke dokaze aspergilozne okužbe, kot so pozitiven galaktomanan v serumu ali bronhoalveolarnem izpirku (angl. *Bronchoalveolar lavage* – BAL) ali pozitivna kultura *Aspergillus* spp. iz dihalnih poti. Pomembno je tudi, da so prisotne spremembe tudi na slikovni diagnostiki, kot npr. infiltrati ali znaki traheobronhitisa, ugotovljeni z bronhoskopijo.

Tabela 1: Predlagana definicija primera za IAPA pri bolnikih na EIZ. Povzeto po Verweij PE et al. (7).

IAPA	Vstopni kriteriji: Gripi podobna bolezen + pozitiven test PCR na gripo ali antigen + časovna povezava	
	Aspergilozni traheobronhitis	IAPA pri bolnikih brez dokumentiranega aspergiloznega traheobronhitisa
DOKAZANA	Biopsija ali krtačni vzorec iz plakov na dihalnih poteh, psevdomembrane ali razjede, v katerih so prisotni hifni elementi in rast <i>Aspergillus</i> spp. v kulturi, ali pozitiven PCR za <i>Aspergillus</i> spp. v vzorcu	Biopsija pljuč, ki kaže invazivne glivne elemente in rast <i>Aspergillus</i> spp. v kulturi ali pozitiven PCR za <i>Aspergillus</i> spp. v tkivu
VERJETNA	Plak na dihalnih poteh, psevdomembrana ali razjeda in vsaj eno od naslednjega: Indeks serumskega GM > 0,5 ali Indeks BAL GM ≥ 1,0 ali Pozitivna kultura BAL na <i>Aspergillus</i> spp. ali Pozitivna kultura trahealnega aspirata na <i>Aspergillus</i> spp. ali Pozitivna kultura izmečka na <i>Aspergillus</i> spp. ali Hife, skladne z <i>Aspergillus</i> spp. v histološkem vzorcu	A: Pljučni infiltrat in vsaj eno od naslednjega: Indeks serumskega GM > 0,5 ali Indeks BAL GM ≥ 1,0 ali Pozitivna kultura BAL na <i>Aspergillus</i> spp. ALI B: Pljučni infiltrati s kavitacijami (nepripisani drugi znani boleznim) in vsaj eno od naslednjega: Pozitivna kultura izmečka na <i>Aspergillus</i> spp. ali Pozitivna kultura trahealnega aspirata na <i>Aspergillus</i> spp.

PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*); GM – galaktomanan.

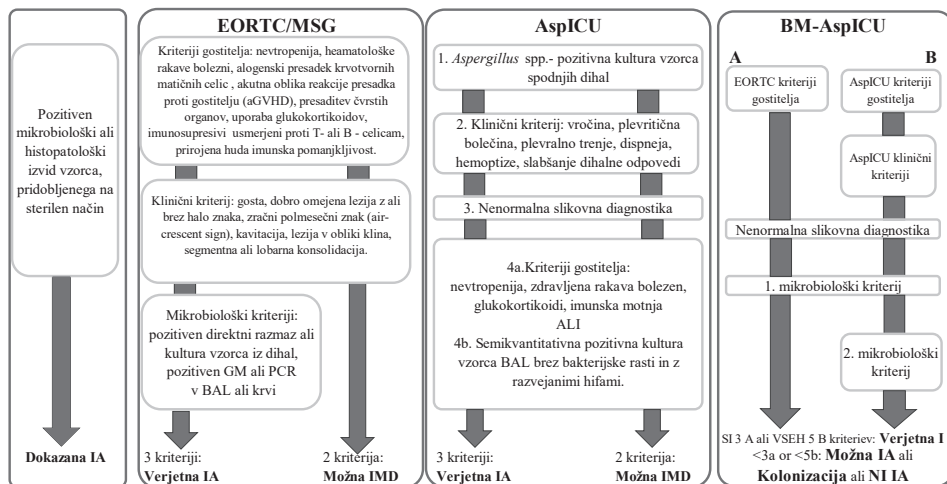
Za bolnike z novonastalimi kavitacijami v pljuči lahko že pozitivna kultura vzorca iz dihal na *Aspergillus* spp. zadostuje za diagnozo verjetne IAPA. Ti kriteriji so prilagojeni potrebam EIZ, saj podatki kažejo, da približno 70 % bolnikov z IA v EIZ nima spremljajoče hematološke bolezni in s tem tudi klasičnih dejavnikov tveganja za invazivne glivne okužbe. Po drugi strani so zaradi spremljajočih koagulopatij ali dihalne odpovedi pri večini bolnikov v EIZ prisotne kontraindikacije za patohistološki dokaz, kar onemogoča postavitve diagnoze potrjene IPA. Zanesljivosti značilnih radioloških sprememb, kot so

»halo« znak ali znak »lunice« in galaktomanan v serumu so pri ne-nevtropeničnih bolnikih v primerjavi z nevtropeničnimi hematološkimi bolniki manjše (2, 3, 5).

Zaradi teh omejitev je bil razvit algoritem AspICU (angl. *Aspergillus in Intensive Care Unit algorithm*), ki se osredotoča na specifične značilnosti bolnikov v EIZ. Algoritem vključuje pozitivno kulturo *Aspergillus* spp. iz dihal, klinične znake, kot so vročina, neodzivna na zdravljenje z antibiotiki, dispneja ali poslabšanje dihalne stiske, spremembe na slikovnih preiskavah (RTG ali CT prsnega koša) in bodisi prisotnost gostiteljevih dejavnikov, bodisi pozitivne mikrobiološke preiskave iz BAL. Če katerikoli od naštetih kriterijev manjka, se prisotnost *Aspergillus* spp. v dihalih šteje za kolonizacijo.

Za dodatno obravnavo podatkov, ki jih zagotavljajo glivni biomarkerji, je bil predlagan algoritem BM-AspICU (angl. *Biomarker-based Aspergillus in Intensive Care Unit algorithm*). Vstopni kriterij vključuje pozitiven biomarker za prisotnost *Aspergillus* spp. v spodnjih dihalih, radiološke ali klinične znake, kot je opredeljeno v AspICU. Če ima bolnik močan »gostiteljev dejavnik«, opredeljen po EORTC/MSG kriterijih, zadostuje kombinacija prisotnih sprememb na slikovni diagnostiki in mikrobiološkega kriterija za diagnozo verjetne IPA. Če pa ima bolnik le šibek gostiteljev dejavnik (kot je opredeljen v AspICU), je za diagnozo verjetne IAPA potrebna kombinacija kliničnega, radiološkega in dveh mikrobioloških kriterijev. Če ti pogoji niso izpolnjeni, se prisotnost *Aspergillus* spp. zaključi kot kolonizacija. Poudarek na specifičnih mikrobioloških in kliničnih kriterijih zagotavlja pravočasno diagnozo in zgodnje uvajanje zdravljenja, kar bistveno izboljša izide bolnikov z IAPA (2, 7).

Slika 1: Diagnostični kriteriji za IPA. Povzeto po Ledoux, M.-P.; Herbrecht, R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. J. Fungi 2023.



GM – galaktomanan; PCR – verižna reakcija s polimerazo; BAL – bronhoalveolarna lavaža; IA – invazivna aspergiloza; IMD – invazivna okužba s plesnimi (angl. *invasive mold disease*). Mikrobiološki kriterij EORTC-MSG 2020 vključuje: Pozitiven direktni razmaz ali kultura izmečka, BAL, v bronhialnem brisu ali aspiratu ali GM indeks > 1 v vzorcu krvi ali > 1 v BAL ali > 0,7 v vzorcu krvi in > 0,8 v BAL ali 2 x pozitiven PCR ali v BAL ali enkrat pozitiven, tako v krvi kot v BAL. Mikrobiološki kriterij BM-AspICU vključuje: Pozitivno kulturo v vzorcu BAL ali pozitiven GM ali PCR v krvi ali BAL.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Glavni dejavnik za razvoj IAPA je nedvomno huda pljučnica. Cepljenje proti gripi, ki učinkovito zmanjša tveganje za hudo obliko bolezni, sočasno zmanjša tudi tveganje za IAPA (7, 8). Analize tveganja so pokazale, da imajo bolniki z večjim tveganjem za IAPA pogosto pridružene dejavnike, kot so presaditev organa (razmerje obolevnosti (RO) 4,8; 95 % interval zaupanja (IZ) 1,7–13,8), hematološke rakave bolezni (RO 2,5; 95 % IZ 1,5–4,1) ali imunsko motnjo (RO 2,2; 95 % IZ 1,6–3,1). Prav tako je pomemben dejavnik tveganja dolgotrajna uporaba glukokortikoidov pred sprejemom (RO 2,4; 95 % IZ 1,4–4,3) (1, 10). Prisotnost IAPA je pogosto povezana z večjo smrtnostjo v EIZ (3). Smrtnost pri bolnikih z IAPA doseže tudi 51 %, kar je skoraj dvakrat več kot pri bolnikih z gripo brez IAPA (7, 10).

Poleg zgoraj omenjenih tradicionalnih dejavnikov tveganja so bili v EIZ prepoznani tudi drugi dejavniki, specifični za to okolje. Sem spadajo sistemska uporaba glukokortikoidov med hospitalizacijo, temeljne bolezni dihal, sladkorna bolezen in bolezni srca ter ožilja (7, 9). Tudi septični šok lahko vodi v imunsko paralizo, kar dodatno poveča tveganje za IAPA in s tem tudi za IAPA pri bolnikih z gripo (7). Uporaba prostorov z negativnim tlakom za preprečevanje širjenja SARS-CoV-2 je bila v nekaterih poročilih povezana z večjo koncentracijo *Aspergillus* spp. v zraku in posledično večjo pojavnostjo CAPA (1, 2, 11). Vloga enonukleotidnih polimorfizmov v genih, kot sta PTX3 in CLEC7A, ki kodirata mediatorje protiglivične imunosti, še ni povsem raziskana, so pa ti polimorfizmi povezani z večjo dovzetnostjo za IAPA pri imunsko oslabljenih bolnikih (7, 11).

DIAGNOSTIKA IAPA

Postavitev diagnoze IAPA, zaradi nespecifične klinične slike in omejenih specifičnih diagnostičnih meril predstavlja klinični izziv za intenziviste. Za diagnostiko se uporabljajo kombinirani pristopi, ki vključujejo klinične, mikrobiološke, radiološke in histopatološke kriterije.

Okužbo z virusom influence mikrobiološko dokazujemo iz vzorcev brisa nosno-žrelnega prostora ali spodnjih dihal. V praksi se praviloma uporablja zanesljiva in hitra molekularna metoda (angl. *polimerase chain reaction* – PCR) Kultura ima podobno občutljivost, vendar je zamudna (12). Vzorčenje spodnjih dihalnih poti ima večjo diagnostično vrednost, pri čemer je pozitiven izvid v vzorcih spodnjih dihal povezan s slabšim izidom (13).

Bronhoskopija je ključni diagnostični postopek za dokazovanje IAPA. Omogoča neposredno vizualizacijo sprememb v traheobronhialnem sistemu in hkrati omogoča odvzem vzorcev iz spodnjih dihalnih poti za mikrobiološko analizo. Neposreden ali posreden dokaz prisotnosti *Aspergillus* spp. v spodnjih dihalih je predpogoj za diagnozo IAPA (2).

S slikovno diagnostiko pogosto ne prikažemo tipičnih znakov IPA, ki so sicer pogosti pri nevtropeničnih bolnikih. Na žalost so poslabšanja radiografskih infiltratov pri bolnikih z gripo pogosto napačno pripisana napredovanju ARDS ali sekundarnim bakterijskim okužbam, kar vodi v spremembe antibiotične terapije brez izvedbe dodatnih diagnostičnih postopkov (15). Bolj natančen podatek o spremembah dobimo z računalniško tomografijo (angl. *computed tomography* – CT).

Navadno se za diagnozo uporabljajo vzorci BAL in krvi. BAL ima večjo diagnostično vrednost v primerjavi s krvjo, ki se večinoma uporablja za dokazovanje angioinvasive aspergiloze. Za vsak vzorec BAL, pridobljen od bolnikov s hudo virusno pljučnico, pri

katerih sumimo na IAPA, je priporočljivo naročiti tri teste: glivno kulturo, antigenski test (galaktomanan ali *lateral flow device test* – LFD) in PCR, s čimer povečamo možnost postavitve ustrezne diagnoze (2).

Rezultati retrospektivne belgijske raziskave bolnikov z gripo, sprejetih v EIZ med septembrom 2009 in marcem 2011, so pokazali, da je 23 % bolnikov razvilo IAPA. Pri 44 % teh bolnikov je bila diagnoza dokazana, čeprav niso ustrezali klasičnim merilom imunske oslajbljenosti, opredeljenih po kriterijih EORTC/MSGERC. Povprečen čas od diagnoze gripe do razvoja IAPA je bil dva dni. Vsi bolniki so imeli pozitiven galaktomanan (GM) v BAL-u. Poleg tega je 89 % bolnikov imelo pozitivno rast *Aspergillus* spp. v kulturi BAL, endobronhialne lezije med bronhoskopijo pa je imelo 55 % bolnikov (10). Podobne rezultate o prisotnosti GM v BAL-u in kulturah so potrdili tudi rezultati drugih raziskav (11, 14). Določanje GM ni rutinska preiskava v večini centrov, zato lahko pride do zamude pri diagnozi, saj se testi v nekaterih centrih izvajajo le enkrat ali dvakrat tedensko. Razlike v času do uvedbe protiglivne terapije pomembno vplivajo na izide bolnikov z IAPA. Tisti, ki so preživeli, so prejeli zdravljenje v povprečju dva dni po diagnozi gripe, medtem ko je bil ta čas pri umrlih devet dni, kar kaže na ključen pomen zgodnje diagnoze in pravočasnega zdravljenja (11). Nedavno uvedeni LFD so v zadnjem času postali obetavna alternativa za hitro diagnostiko IAPA. Rezultati teh testov so na voljo v 30 do 45 minutah, kar omogoča hitrejšo klinično obravnavo, čeprav njihova uporaba v populaciji EIZ še ni potrjena (16, 17). Pri bolnikih, sprejetih v EIZ s hudo, z gripo povezano pljučnico, je treba zgodaj razmisliti o možnosti IAPA. Priporočljivo je izvesti bronhoskopijo z BAL-om za testiranje na prisotnost aspergiloznih antigenov, kulturo in mikroskopijo. Če so rezultati pozitivni, je potrebna čimprejšnja uvedba protiglivne terapije. V regijah z visoko stopnjo odpornosti proti azolom je smiselno testiranje na odpornost z uporabo PCR (7). Diagnostični postopki se morajo ponoviti pri bolnikih, ki se kljub protivirusnemu zdravljenju in antibiotikom poslabšajo, ali če je potrebna uvedba zdravljenja z glukokortikoidi (7). Tovrstni celoviti diagnostični pristopi omogočajo pravočasno ukrepanje in izboljšanje prognoze bolnikov z IAPA (17).

ZDRAVLJENJE

Ob veliki stopnji suma na IAPA se priporoča čimprejšnja uvedba izkustvenega zdravljenja. Najprimernejša učinkovina so azoli, med katerimi je najpogosteje predpisan vorikonazol (7). Zdravilo je učinkovito, uporabo pa do neke mere omejujejo neželeni učinki in součinkovanja z drugimi zdravili. Pri izavukonazolu je teh težav manj. V primerih odpornosti proti azolom je prednostno zdravljenje z liposomalnim amfotericinom B (L-AmB). Pri bronhoskopskih znakih traheobronhitisa se priporoča uporaba L-AmB v obliki inhalacij (2). Med zdravljenjem je nujno redno spremljanje možnih neželenih učinkov in merjenje koncentracije zdravila v krvi, kadar je to mogoče.

Optimalno trajanje protiglivne terapije pri bolnikih z IAPA ni jasno opredeljeno. Po smernicah Evropske konfederacije medicinske mikologije (ECMM) in Mednarodnega združenja za človeško in živalsko mikologijo (ISHAM) se pri IAPA priporoča zdravljenje, ki traja od 6 do 12 tednov. Pomembno vlogo pri določanju trajanja terapije ima slikovna diagnostika, kot je CT prsnega koša, ki omogoča oceno kliničnega odziva na zdravljenje in s tem dolžino zdravljenja (19).

Z randomizirano, s placebom kontrolirano raziskavo Vanderbeke in sod., v kateri so preučevali profilaktično uporabo posakonazola pri bolnikih z gripo, hospitaliziranih na EIZ, niso dokazali pomembnega učinka. Ugotovili so, da se je IAPA razvila pri več kot 70 % primerov v prvih 48 urah po sprejemu v EIZ, kar nakazuje, da je profilaksa v tem primeru verjetno uvedena prepozno (20).

ZAKLJUČEK

IAPA zaradi svoje visoke pojavnosti, kompleksne patogeneze in visoke smrtnosti predstavlja velik klinični izziv. Z razvojem specifičnih diagnostičnih algoritmov, kot je AspICU, ter uporabo biomarkerjev, kot so galaktomanan in LFD, se povečuje možnost zgodnje in natančne diagnoze, kar ključno prispeva k izboljšanju izida zdravljenja. Uporaba azolov, predvsem vorikonazola in izavukonazola, ostaja zlati standard zdravljenja, čeprav jih pogosto omejujejo neželeni učinki, interakcije in odpornost. V primerih odpornosti proti azolom ima L-AmB pomembno vlogo, zlasti pri bolnikih z bronhoskopskimi znaki traheobronhitisa.

Zgodnja uvedba ustreznega zdravljenja je ključni dejavnik, ki lahko izboljša prognozo bolnikov. Kljub doseženemu napredku ostajajo odprta vprašanja glede optimalnega trajanja terapije in učinkovitosti preventivnih strategij, zlasti pri bolnikih v EIZ. Za izboljšanje klinične obravnave je potrebno nadaljnje raziskovanje patogenetskih mehanizmov, razjasnitev morebitnih dodatnih dejavnikov tveganja ter razvoj učinkovitejših terapevtskih in preventivnih ukrepov. S celostnim pristopom je mogoče zmanjšati breme IAPA in izboljšati izide zdravljenja pri tej skupini bolnikov.

Literatura

1. Vanderbeke L, Jacobs C, Feys S, Reséndiz-Sharpe A, Debaveye Y, Hermans G, et al. Pathology-based Case Series of Influenza- and COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis: The Proof Is in the Tissue. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 1;208(3):301–11.
2. Feys S, Carvalho A, Clancy CJ, Gangneux JP, Hoenigl M, Lagrou K, et al. Influenza-associated and COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Lancet Respir Med*. 2024 Sep;12(9):728–42.
3. Lee CK, Oliveira LVN, Akalin A, Specht CA, Lourenco D, Gomez CL, et al. Dysregulated pulmonary inflammatory responses exacerbate the outcome of secondary aspergillosis following influenza. *mBio*. 2023 Oct 31;14(5):e0163323.
4. Lu LY, Lee HM, Burke A, Li Bassi G, Torres A, Fraser JF, et al. Prevalence, Risk Factors, Clinical Features, and Outcome of Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2024 Mar;165(3):540–58.
5. Casalini G, Giacomelli A, Galimberti L, Colombo R, Milazzo L, Cattaneo D, et al. Navigating Uncertainty: Managing Influenza-Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis in an Intensive Care Unit. *J Fungi (Basel)*. 2024 Sep 7;10(9):639.
6. Seldeslachts L, Staels F, Gkoutzinopoulou M, Jacobs C, Tielemans B, Vanhoffelen E, et al. Damping excessive viral-induced IFN- γ rescues the impaired anti-Aspergillus host immune response in influenza-associated pulmonary aspergillosis. *EBioMedicine*. 2024 Oct;108:105347.
7. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*. 2020 Aug;46(8):1524–35.
8. Chen YJ, Lin IF, Chuang JH, Huang HL, Chan TC. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of invasive aspergillosis in high-risk individuals in Taiwan: a population-based cohort study. *Emerg Microbes Infect*. 2023 Dec;12(1):2155584.
9. van de Veerdonk FL, Kolwijck E, Lestrade PP, Hodiamont CJ, Rijnders BJ, van Paassen J, Haas PJ, et al. Dutch Mycoses Study Group. Influenza-Associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Aug 15;196(4):524–27.
10. Schauvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Dutch-Belgian Mycosis study group. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Oct;6(10):782–92.
11. Vanderbeke L, Spriet I, Breynaert C, Rijnders BJA, Verweij PE, Wauters J. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Dec;31(6):471–80.
12. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):697–708.

-
13. Reddy KP, Bajwa EK, Parker RA, Onderdonk AB, Walensky RP. Relationship Between Upper Respiratory Tract Influenza Test Result and Clinical Outcomes Among Critically Ill Influenza Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Mar 8;3(1):ofw023
 14. Lamoth F, Calandra T. Let's add invasive aspergillosis to the list of influenza complications. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):733–35.
 15. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N, et al. AspiCU Study Investigators. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 1;186(1):56–64.
 16. Mercier T, Dunbar A, de Kort E, Schauwvlieghe A, Reynnders M, Guldentops E, et al. Lateral flow assays for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in adult hematology patients: A comparative multicenter study. *Med Mycol*. 2020 Jun 1;58(4):444–52.
 17. Patterson TF, Thompson GR 3rd, 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 Aug 15;63(4):e1–e60.
 18. Eigl S, Prattes J, Lackner M, Willinger B, Spiess B, Reinwald M, et al. Multicenter evaluation of a lateral-flow device test for diagnosing invasive pulmonary aspergillo.
 19. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. European Confederation of Medical Mycology; International Society for Human Animal Mycology; Asia Fungal Working Group; INFOCUS LATAM/ISHAM Working Group; ISHAM Pan Africa Mycology Working Group; European Society for Clinical Microbiology; Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients; Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Medical Mycology Society of Nigeria; Medical Mycology Society of China Medicine Education Association; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology; Association of Medical Microbiology; Infectious Disease Canada. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jun;21(6):e149–e162
 20. Vanderbeke L, Janssen NAF, Bergmans DCJJ, Bourgeois M, Buil JB, Debaveye Y, et al. Dutch-Belgian Mycosis Study Group. Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSA-FLU): a randomised, open-label, proof-of-concept trial. *Intensive Care Med*. 2021 Jun;47(6):674–86.

COVID-19 NA ENOTAH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE – SEDANJOST ALI LE ŠE PRETEKLOST?

COVID-19 IN THE INTENSIVE CARE UNIT – PRESENT OR JUST THE PAST?

Izr. prof. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med.

E-naslov: tatjana.lejko@kclj.si

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

Ključne besede: covid-19, različica omikron, enota intenzivnega zdravljenja, imunski pobeg

Key words: covid-19, omicron variant, intensive care unit, immune escape

IZVLEČEK

Epidemija bolezni covid-19 je prizadela praktično ves svet. V Sloveniji smo prve primere okužbe dokazali v začetku marca 2020. Začetek epidemije in njeno nadaljevanje sta pokazala, da lahko bolezen poteka v hudi obliki s prizadetostjo številnih organov, kar ima za posledico dolgotrajno hospitalizacijo v enoti intenzivnega zdravljenja in s tem tudi možne dolgotrajne posledice in rehabilitacijo. Do maja 2022 je bilo v Sloveniji v enotah intenzivnega zdravljenja hospitaliziranih 5334 bolnikov, umrlo jih je 25 %. Covid-19 je sistemska bolezen in razen hudega poteka in zapletov med hospitalizacijo lahko pušča tudi dolgotrajne posledice. Omikron (B.1.1.529) je različica SARS-CoV-2, ki je bila zaznana novembra 2021. V Sloveniji je različica omikron nadomestila vse ostale različice in v začetku leta 2022 povzročila največji vrh primerov bolezni – 197.756 aktivnih primerov in skoraj 300 hospitaliziranih v enotah intenzivnega zdravljenja. Pozimi 2022 je število hospitaliziranih v enotah intenzivnega zdravljenja pričelo upadati. Tudi pogostnost hospitalizacij se je hitro zmanjšala in je bila v letu 2024 nizka. Večina bolnikov, ki se zdravi v enotah intenzivnega zdravljenja, sedaj potrebuje intenzivno zdravljenje zaradi sočasnih septičnih zapletov ali hudega poslabšanja pridružene(ih) bolezni. Rezultati raziskav potrjujejo, da cepljenje proti covid-19 ščiti pred najhujšimi izidi bolezni. Ogroženi so predvsem bolniki s sočasnimi kroničnimi boleznimi, zlasti tisti, ki imajo imunske motnje, bodisi zaradi temeljne bolezni, bodisi zaradi zdravljenja z imunosupresivnimi učinkovinami. Poudariti pa je treba tudi boljše znanje o sami bolezni in njeni obravnavi, zlasti v enoti intenzivnega zdravljenja. Kako se virus širi, je rezultat zapletenega medsebojnega vpliva biologije virusa in spreminjanja človeške imunosti zaradi cepljenja in predhodne okužbe. Za omikron je značilno, da se lahko izogne imunosti, kar omogoča učinkovito okužbo cepljenih ali predhodno okuženih posameznikov. Poleg imunosti, individualne dovzetnosti, nagnjenosti k bolezni in drugih dejavnikov gostitelja pa je pomembna tudi virulentnost virusa, ki pomembno prispeva k teži bolezni. Omikron je v primerjavi s prejšnjimi različicami (Wuhan, alfa, delta) manj patogen oz. virulenten.

Pojav nove, bolj virulentne in bolj prenosljive različice SARS-CoV-2 še vedno ni izključen, zato je pomembno natančno spremljati, kaj se dogaja z novim koronavirusom, pa tudi z drugimi povzročitelji infekcijskih bolezni.

Abstract

The epidemic of the disease covid-19 has affected practically the whole world. In Slovenia, the first cases of infection were proven at the beginning of March 2020. The beginning of the epidemic and its continuation showed that the disease can take a severe form with the involvement of many organs, which results in long-term hospitalization in the intensive care unit and thus possible long-term consequences and rehabilitation. By May 2022, 5,334 patients were hospitalized in intensive care units in Slovenia, 25% of whom died. Covid-19 is a systemic disease and, apart from the severe course and complications during hospitalization, it can also have long-term consequences. Omicron (B.1.1.529) is a variant of SARS-CoV-2 that was detected in November 2021. In Slovenia, the omicron variant replaced all other variants and caused the highest peak of disease cases in early 2022 – 197,756 active cases and almost 300 hospitalized in intensive care units. In the winter of 2022, the number of people hospitalized in intensive care units began to decline. The frequency of hospitalizations also decreased rapidly and was low in 2024. Most patients treated in intensive care units now require intensive care because of concomitant septic complications or severe worsening of the associated disease(s). Research results confirm that vaccination against covid-19 protects against the worst outcomes of the disease. Patients with concomitant chronic diseases are particularly at risk, especially those with immune disorders, either due to the underlying disease or due to treatment with immunosuppressive agents. Better knowledge of the disease itself and its treatment, especially in the intensive care unit, should also be emphasized. How the virus is spreading is the result of a complex interplay between virus biology and changes in human immunity due to vaccination and prior infection. Omicron is characterized by its ability to evade immunity, allowing efficient infection of vaccinated or previously infected individuals. In addition to immunity, individual susceptibility to infection, propensity to disease and other factors of the host, the virulence of the virus is also important, which significantly contributes to the severity of the disease. Compared to previous versions (Wuhan, alpha, delta), Omicron is less pathogenic or virulent. The emergence of a new, more virulent and more transmissible version of SARS-CoV-2 is still not excluded, so it is important to closely monitor what is happening with the new coronavirus, as well as with other infectious disease agents.

UVOD

Konec leta 2019 je bil na Kitajskem odkrit novi koronavirus, ki je precej genetsko podoben koronavirozu SARS (angl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*) iz leta 2002 in je dobil ime SARS-CoV-2. Zelo hitro je bilo jasno, da nimamo opravka le z virusno pljučnico, ampak da gre za novega povzročitelja in novo bolezen, ki je zelo kužna in povzroča življenjsko nevarne okužbe predvsem pri starejših ljudeh in pri tistih, ki imajo pridružene kronične bolezni (1, 2). Epidemija bolezni, ki so jo poimenovali covid-19, se je zelo hitro razširila preko kitajskih meja in je prizadela praktično ves svet. V Sloveniji smo prve

primere okužbe dokazali v začetku marca 2020. Začetek epidemije in njeno nadaljevanje sta pokazala, da lahko bolezen poteka v hudi obliki s prizadetostjo številnih organov, kar ima za posledico dolgotrajno hospitalizacijo v enoti intenzivnega zdravljenja (EIZ) in s tem tudi možne dolgotrajne posledice in dolgotrajno rehabilitacijo (3).

Covid-19 je sistemska bolezen, saj so ACE2 receptorji, na katere se virus veže, prisotni na celicah različnih tkiv (dihala, oči, osrednje živčevje, požiralnik, črevo, ledvice, imunski sistem, žolčnik, testisi). Zapleti bolezní so številni, od prizadetosti kardiovaskularnega sistema, do tromemboličnih dogodkov, prizadetosti osrednjega živčevja, ledvic, jeter itd. Najpogostejše so prizadeta pljuča. Huda oblika covida-19 se navadno kaže kot huda akutna okužba dihal, pljučnica ali sindrom akutne dihalne stiske. Pojavijo se lahko hudi zapleti, med katerimi so pogosti sepsa, septični šok in večorganska odpoved. Hospitalizacije v EIZ so dolge, posledice pa trajajo še dolgo po končani hospitalizaciji. Dolgotrajne posledice hudega covid-19 so preučevali v veliki kohorti 138.818 posameznikov s SARS-CoV-2 okužbo in jih primerjali kontrolno skupino 5.985.227 neokuženih v ZDA. Obe kohorti so spremljali dve leti, da bi ocenili tveganje smrti in 80 vnaprej določenih postakutnih posledic covid-19 (angl. *postacute sequelae of covid-19* – PASC; sinonim je dolgi covid). Tveganje za smrt po 6 mesecih ni bilo pomembno zvečano v skupini tistih, ki zaradi covida-19 niso bili hospitalizirani, vendar je ostalo znatno povišano še po dveh letih pri zaradi covida-19 hospitaliziranih posameznikih. Od 80 vnaprej določenih posledic, jih je 69 % oziroma 35 % postalo nepomembnih šele v drugem letu po okužbi med nehospitaliziranimi oziroma hospitaliziranimi posamezniki. Po dveh letih je PASC prispeval kumulativno 80,4 (95 % interval zaupanja (IZ): 71,6–89,6) invalidnosti prilagojenih let življenja (DALY) na 1000 osebnih let med nehospitaliziranimi in 642,8 DALY na 1000 osebnih let (95 % IZ: 596,9–689,3) med hospitaliziranimi posamezniki; 25,3 % (18,9–31,0 %) in 21,3 % (18,2–24,5 %) kumulativnih dvoletnih DALY pri nehospitaliziranih in hospitaliziranih je bilo iz drugega leta. Tveganja za številne posledice so se sicer zmanjšala dve leti po okužbi, vendar gre vseeno za znatno kumulativno breme izgube zdravja zaradi PASC (4).

POTEK EPIDEMIJE IN OMIKRONSKO OBDOBJE

V zgodnjem obdobju pandemije, ko je prevladoval divji tip virusa (Wuhan) ter različice alfa in delta, je bil delež hospitaliziranih v EIZ UKCLJ od 14,5 do 24,3 % (podatki UKC Ljubljana od začetka epidemije do marca 2021). V tem času je bilo kumulativno hospitaliziranih skupaj 3303 bolnikov, od tega 499 v enotah intenzivnega zdravljenja. Umrlo je 592 (15,9 %) bolnikov. Do maja 2022 je bilo v EIZ UKC kumulativno hospitaliziranih 1616 bolnikov, umrlo jih je 20 %, v Sloveniji pa 5334 bolnikov, umrlo jih je 25 % (5, 6).

Omikron (B.1.1.529) je različica SARS-CoV-2, ki je bila zaznana novembra 2021. Prvič so ga odkrili v Bocvani, od koder se je razširil ter postal prevladujoča različica v obtoku po vsem svetu. Po prvotni različici B.1.1.529 se je pojavilo več podrazličic omikrona, vključno z BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 in BA.5. Oktobra 2022 sta se pojavili dve podrazličici BA.5, imenovani BQ.1 in BQ.1.1. Septembra 2024 se je pojavila nova podrazličica omikron z oznako XEC. Ta je za razliko od predhodnih različic rekombinantna – nastala s kombinacijo 2 različnih omikron variant. Ima veliko sposobnost širjenja, vendar ni videti, da bi bila bolj patogena. V Sloveniji je različica omikron nadomestila vse ostale različice od konca leta 2021 in povzročila največji vrh primerov bolezni – 197.756 aktivnih primerov

in skoraj 300 hospitaliziranih na EIT (7, 8). Po zimi 2022 je število hospitaliziranih v EIZ upadalo in v letu 2024 smo imeli na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja dokumentiranih le 21 bolnikov, hospitaliziranih v EIZ zaradi covid-19 ali z njim.

Raziskave, opravljene v obdobju omikrona, kažejo, da okužbe potekajo lažje, vendar je to odvisno tudi od značilnosti obolelih. V raziskavi iz Južne Afrike (kjer so najprej zaznali različico omikron) so primerjali klinične značilnosti bolnikov v obdobju od 14. novembra 2021 s 3962 bolniki, sprejetimi pred izbruhom omikrona. Kartoteke 98 bolnikov so pregledali glede na primarno indikacijo za sprejem, klinično resnost, raven dodatka kisika, cepljenje in predhodno okužbo s covid-19. Beležili so podatke o dnevni primernosti in prijavljenih smrtih, sprejemih v bolnišnice in presežnih smrtih v provincah in mestih, ki so bili pridobljeni iz Nacionalnega inštituta za nalezljive bolezni, Nacionalnega ministrstva za zdravje in Južnoafriškega sveta za medicinske raziskave. Število sprejemov v valu omikron je hitro doseglo vrh in hitro upadlo. Največja zasedenost postelj je dosegla le 51 % najvišjega prejšnjega vrha med valom delta. V valu omikron je bilo 21 (4,5 %) bolnišničnih smrti v primerjavi z 847 (21,3 %) v predhodnih valovih in 5 (1 %) sprejemov na EIZ v primerjavi s 172 (4,3 %) v prejšnjih obdobjih. Te razlike so bile statistično pomembne. Čas hospitalizacije je bil bistveno krajši (4 dni) v valu omikrona v primerjavi z 8,8 dni v prejšnjih valovih. Samo tretjina bolnikov je imela covid-19 pljučnico. Dvainšestdeset (63 %) bolnikov je imelo naključno ugotovljen pozitiven test SARS-CoV-2. Manj kot polovica (45 %) bolnikov na oddelkih za covid-19 je potrebovala dodatek kisika v primerjavi z 99,5 % v prvem valu. Medtem ko je bilo povečanje števila primerov eksponentno, pa temu ni sledila stopnja smrtnosti na ravni mest in provinc, kar potrjuje klinične ugotovitve zmanjšane teže omikron bolezni (9).

V Kanadi so aktivno prospektivno spremljali bolnike, hospitalizirane zaradi covid-19 od 15. marca 2020 do 28. maja 2022. Vključeni so bili odrasli (stari ≥ 18 let) in otroci (stari 0–17 let), hospitalizirani z laboratorijsko potrjenim covid-19 v 155 bolnišnicah za akutno nego, ki sicer sodelujejo v Kanadskem programu za nadzor bolnišničnih okužb (CNISP). CNISP je zbiral tedenske zbirne podatke o naslednjih hudih izidih: hospitalizacija, sprejem v EIZ, potreba po mehanskem predihavanju, potreba po zunajtelesni membranski oksigenaciji in smrt v bolnišnici iz vseh vzrokov. Glede na tedne, ko so v mreži opazili povečanje deleža hospitalizacij zaradi covid-19, so določili časovna obdobja za raziskavo. Ta so bila: val 1 (od 15. marca do 31. avgusta 2020 (prevladovala različica divjega tipa)), val 2 (1. september 2020 do 28. februarja 2021 (prevladovala različica divjega tipa)), val 3 (od 1. marca do 30. junija 2021 (mešane različice alfa, beta in/ali gama)), val 4 (od 1. julija do 25. decembra 2021 (prevladovala različica delta)), val 5 (od 26. decembra 2021 do 19. marca 2022 (prevladovala različica omikron)) in val 6 (od 20. marca do 28. maja 2022 (prevladovala različica omikron)). Število odraslih ($n = 51.679$) in pediatričnih ($n = 4.035$) bolnikov, hospitaliziranih z laboratorijsko potrjenim covid-19, je bilo največje v 5. in 6. valu pandemije (v primerjavi z valovi 1 do 4 (77,3 v primerjavi s 24,7 na 1.000 sprejemov bolnikov)). Kljub temu pa so bili deleži covid-19 bolnikov, ki so bili sprejeti v EIZ, bili mehansko predihavani, bili zdravljeni z zunajtelesno membransko oksigenacijo in/ali umrli v valovih 5 in 6, pomembno manjši v primerjavi s 1. do 4. valom. Stopnja sprejemov v EIZ in bolnišničnih smrti zaradi vseh vzrokov je bila znatno večja med tistimi, ki niso bili cepljeni proti covid-19, v primerjavi s tistimi, ki so bili popolno cepljeni

(razmerje pojavnosti 4,3 oziroma 3,9) ali popolnoma cepljeni z dodatnim pozitivnim odmerkom (razmerje pojavnosti 12,2 oziroma 15,1). Avtorji te raziskave ugotavljajo med drugim tudi, da je bilo cepljenje proti bolezni covid-19 pomembno za zmanjšanje bremena sistema zdravstvenega varstva in hudih izidov, povezanih z boleznijo covid-19 (10).

Na voljo je relativno malo informacij o tem, katere komorbidnosti in specifični virusni mutacijski vzorci so povezani s težo okužbe z omikronom. V provinci Québec v Kanadi so z uporabo baze podatkov epidemiološkega spremljanja primerov primarne okužbe s covid-19, ki so se pojavili med valom omikron od 5. decembra 2021 do 9. januarja 2022, pridobili vse laboratorijsko potrjene primere covid-19 v provinci in s tem povezane informacije o 21 že obstoječih sočasnih kroničnih boleznih, hospitalizacijah, sprejemu v EIZ, smrti zaradi covid-19 in statusu cepljenja. Opazili so, da se je tveganje za zaplete povečalo za vsako dodatno komorbidnost pri cepljenih in necepljenih posameznikih in da je bilo to tveganje sistematično večje pri necepljenih posameznikih. V primerjavi s cepljenimi posamezniki brez sočasnih kroničnih boleznih (referenčna skupina) je bilo tveganje za hospitalizacijo devetkrat večje (pri cepljenih in z vsaj tremi sočasnimi kroničnimi boleznimi (95 % IZ 7,77–12,01) in 22-krat večje pri necepljenih posameznikih s sočasnimi boleznimi (95 % IZ 19,07–25,95). Tveganje za sprejem v EIZ je bilo 13-krat večje pri cepljenih in s sočasnimi boleznimi (95 % IZ 8,74–18,87) in 45-krat večje pri necepljenih posameznikih (95 % IZ 29,06–69,67). Tveganje za smrt pa je bilo 12-krat (95 % IZ (7,57–18,91)) večje pri cepljenih posameznikih s prisotnimi sočasnimi boleznimi ter 38-krat (95 % IZ (23,62–61,14)) večje pri necepljenih posameznikih s sočasnimi boleznimi. Ugotovitve te raziskave kažejo na zaščitni učinek cepljenja tudi pri okužbah z različico omikron, predvsem pa poudarjajo pomen komorbidnosti in s tem tudi vlogo pravočasnega protivirusnega zdravljenja (11).

Ocene, da okužba z različico omikron v EIZ poteka lažje, sicer niso enotne. Italijanski raziskovalci, ki so se v raziskavi osredotočili na kritično bolne, ki sta jih prizadeli različici delta in omikron, so želeli analizirati, ali obstaja kakšna razlika med obema skupinama. Vključili so zaporedne sprejeme v covid-19 EIZ med 1. oktobrom 2021 in 31. marcem 2022. Podatke o demografskih značilnostih pacientov, različicah, glavnih komorbidnostih, parametrih intenzivne nege ob sprejemu in izidu bolezni so analizirali z univariatno in multivariatno analizo. Vključenih je bilo 65 bolnikov, od tega 31 (47,69 %) v skupini omikron in 34 (52,31 %) v skupini delta. Smrtnost je bila v skupini omikron 52,9 % v primerjavi z 41,9 % v skupini delta, to pa le potrjuje, da so bili bolniki z omikronom že sicer bolj ogroženi zaradi številnih komorbidnosti. Poleg tega so v skupini z omikronom prevladovali bolniki z obstoječo kronično pljučno prizadetostjo in akutno ledvično okvaro. V tej raziskavi je bila smrtnost bolnikov z omikronom sicer višja kot bolnikov z delto, vendar je število bolnikov v tej raziskavi premajhno za zanesljive zaključke, je pa ta vzorec po eni strani v skladu s podatki iz drugih raziskav, ki so pokazale, da pridružene kronične bolezni predstavljajo neodvisne dejavnike tveganja, povezane z umrljivostjo v bolnišnici zaradi covid-19. Vsekakor je na podlagi te raziskave težko podati zaključke, saj tudi skupine bolnikov niso bile primerljive (12).

Bolniki s kritično boleznijo covid-19, ki so potrebovali sprejem v EIZ v zdravstvenem centru v severnem Tajvanu od maja do septembra 2021 in od februarja do avgusta 2022, so bili vključeni v opazovalno raziskavo. Zabeleženi so bili klinični in demografski podatki,

sočasne bolezni, teža bolezni in strategije vodenja bolezni. 28-dnevno smrtnost iz obeh obdobji so primerjali tako v prvotni kohorti kot v kontrolni kohorti, ki se je ujemala glede nekaterih parametrov. Od 231 bolnikov jih je bilo 72 (31,2 %) iz obdobja alfa in 159 (68,8 %) iz obdobja omikron. Bolniki v obdobju omikrona so bili starejši, imeli so nižji indeks telesne mase, več komorbidnosti, večjo resnost bolezni in povečano 28-dnevno smrtnost (26,4 % proti 13,9 %, $p = 0,035$). V multivariatni analizi obdobje, v katerem je prevladoval omikron, ni bilo opredeljeno kot neodvisen dejavnik, povezan s povečano 28-dnevno smrtnostjo. Neodvisni dejavniki, povezani z 28-dnevno smrtnostjo, so bili nižje razmerje $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (PF) ($\text{PF} < 100$, prilagojeno razmerje obetov (angl. *Adjusted Odds Ratio* – aOR) 2,68, 95 % IZ 1,21–5,94), septični šok (aOR 2,39, 95 % IZ 1,12–5,09) in odsotnost zdravljenja z remdesivirjem ((aOR) 0,36, 95 % IZ 0,16–0,83). Medtem ko so imeli bolniki v obdobju omikrona hujšo obliko bolezni, različica ni bila neodvisno povezana z večjo 28-dnevno smrtnostjo pri bolnikih, sprejetih v EIZ (13).

Zdi se, da se pojavnost sprejemov v EIZ zmanjšuje z različico omikron. To ugotovitev so nedavno potrdili Vieillard-Baron in sod., ki so odkrili, da je manj verjetno, da bodo bolniki z omikronom sprejeti v EIZ v primerjavi z bolniki z delta različico (14). V različnih državah je bilo opravljenih nekaj raziskav, v katerih so težo okužbe z različico omikron in druge lastnosti primerjali z delto na vseh bolnišničnih oddelkih. Kot splošna ugotovitev je bila izpostavljena zmanjšana teža bolezni v skupini omikrona. Z uporabo podatkov iz valov okužbe delta in omikron v ZDA so ugotovili, da je bila smrtnost bolnikov, ki so imeli okužbo z omikronom, približno dvakrat nižja v primerjavi z delto (15).

V francoski multicentrični prospektivni kohortni raziskavi so med 7. decembrom 2021 in 1. majem 2022 vključili 259 zaporedno sprejetih bolnikov zaradi hude oblike covid-19 v 20 EIZ. Ugotovili so, da je bil klinični fenotip bolnikov, okuženih z različico omikron ($n = 148$), drugačen od tistega okuženih z različico delta ($n = 111$). V primerjavi z bolniki, okuženimi z različico delta, so bili tisti, okuženi z različico omikron, starejši in so imeli bistveno pogostejše sočasne bolezni, vključno s hipertenzijo, kronično pljučno boleznijo in kronično odpovedjo ledvic in so bili na splošno bistveno bolj krhki (ocena s Klinično lestvico krhkosti). Trikrat več bolnikov, okuženih z omikronom, kot bolnikov, okuženih z delto, je bilo imunosuprimiranih (43,2 % ($n = 64/148$) v primerjavi s 13,6 % ($n = 15/111$); $p < 0,0001$). Med delto in različicami omikron in 28-dnevno smrtnostjo ni bilo statistično značilne povezave, prav tako ni bilo razlik in povezave z 28-dnevno smrtnostjo ter podvrstami različic omikron. Med bolniki, okuženimi z omikronom, jih je bilo 43,2 % z imunsko motnjo, večina jih je prejela dva odmerka cepiva ali več (85,9 %), vendar je bil humoralni odziv na cepljenje slab. Smrtnost imunsko oslabljenih bolnikov, okuženih z različico omikron, je bila bistveno večja kot pri imunsko kompetentnih bolnikih (46,9 % proti 26,2 %; $p = 0,009$) (16). Multicentrična opazovalna študija v Italiji je vključevala 171 odraslih bolnikov s covid-19, ki so bili hospitalizirani na EIZ v devetih bolnišnicah v Lombardiji od 1. decembra 2021 do 9. februarja 2022. V obdobju študije se je razmerje primerov različic delta/omikron zmanjšalo z dvotedensko zamudo pri bolnikih v EIZ v primerjavi s tistimi v skupnosti; med okužbo z delto je bilo več necepljenih, medtem ko so se v obdobju omikron okužbe pogosto pojavljale tudi pri cepljenih (2). Več sočasnih bolezni in višja ocena komorbidnosti pri bolnikih na EIZ, ki so bili v kritičnem stanju zaradi covid-19, je bilo povezanih z okužbo z omikronom, tudi pri cepljenih posamezniki-

kih. Čeprav imajo ljudje, okuženi z omikronom, manjše tveganje za hudo bolezen kot tisti, okuženi z različico delta, pa imajo tisti, ki so sprejeti v EIZ, lahko težak potek (17).

Na Kliniki za infekcijske bolezni je bilo v EIZ v lanskem letu hospitaliziranih le 21 bolnikov (9 žensk, 12 moških v starosti od 27 do 86 let), pri katerih je bila dokazana okužba s SARS-CoV-2 virusom; od tega je imelo 15 bolnikov (povprečna starost 71 let) klinično sliko in znake, značilne za covid-19 in pri 6 bolnikih je bila okužba naključno ugotovljena. Bolniki, zdravljeni zaradi covid-19, so vsi razen enega (moški 86 let) imeli številne pridružene bolezni. Od 15 bolnikov jih je 8 imelo pljučnico, vendar le ena bolnica značilno klinično in rentgensko sliko covid-19 pljučnice, pač pa so imeli 4 bolniki pridruženo bakterijsko pljučnico že ob sprejemu. Sprejem v EIZ je bil pri večini potreben predvsem zaradi poslabšanja temeljnih bolezni ob sočasni virusni in bakterijski okužbi. Le en bolnik je pred sprejemom dobil zdravilo nirmatrelvir/ritonavir (NR). Osem bolnikov je prejelo remdesivir v času hospitalizacije. Umrli je 81-letni bolnik, večina bolnikov je bila po zaključku mehanskega predihavanja premeščena na oddelke ali na druge EIZ. V skupini 6 bolnikov (povprečna starost 55 let), ki so imeli druge bolezni, SARS-CoV-2 pa je bil naključno odkrit, je umrla 73 bolnica z diseminirano stafilokokno okužbo in številnimi zapleti.

Če povzamemo ugotovitve raziskav, lahko ugotovimo, da je različica omikron sprva povzročila veliko število primerov, vendar pa se je število hospitalizacij hitro zmanjšalo in je bilo v letu 2024 majhno. Prav tako se je zmanjšalo število sprejemov v EIZ. Citirane raziskave imajo veliko metodoloških pomanjkljivosti in je konkretne zaključke iz njih težko potegniti. Lastne izkušnje kažejo, da večina bolnikov, ki se zdravi v EIZ v obdobju omikrona, potrebuje intenzivno zdravljenje zaradi sočasnih septičnih zapletov ali hudega poslabšanja temeljne bolezni. Žal razen enega bolnika nikomur od bolnikov, sprejetih v našo EIZ, pred sprejemom ni bil predpisan nirmatrelvir/ritonavir. Rezultati raziskav potrjujejo, da so ogroženi predvsem bolniki s sočasnimi kroničnimi boleznimi, zlasti tisti, ki imajo okvare imunskega sistema, bodisi zaradi temeljne bolezni, bodisi zaradi zdravljenja z imunosupresivnimi učinkovinami. Vemo tudi, da cepljenje proti covid-19 ščiti pred najtežjimi izidi bolezni, vendar ni tako zelo učinkovito pri imunsko kompromitiranih bolnikih. Tem bolnikom najbolj koristi uvedba zgodnjega protivirusnega zdravljenja. Nedavna metaanaliza je potrdila trajen zaščitni učinek NR na pojav hude bolezni pri cepljenih populacijah ob kroženju omikrona (18). Dejstvo je, da NR ohranja svojo aktivnost proti novim različicam, v nasprotju s številnimi zdravljenji z monoklonskimi protitelesi, kar je posledica njegovega načina delovanja. Vendar pa bodo absolutne razlike v tveganju za težak potek verjetno veliko manjše, kot so sprva poročali v raziskavi EPIC-H (19), saj so se splošna tveganja hospitalizacije in smrti zaradi SARS-CoV-2 opazno zmanjšala zaradi manj virulentne različice (omikron), razširjene pokritosti s cepljenjem (kar sicer za Slovenijo ne velja) in imunosti zaradi predhodnih okužb. Poudariti pa je treba tudi boljše znanje o sami bolezni in obravnavi bolnikov s covid-19, zlasti v EIZ (20).

KAKO NAPREJ?

Napovedovanje prihodnosti je vedno nehvaležno. Že ob samem začetku epidemije smo se spraševali, ali bo virus SARS-CoV-2 postal le eden od sezonskih respiratornih virusov, kot so to navadni humani koronavirusi, ali pa bo povzročal hude okužbe in s tem

povzročil veliko trpljenja in nenazadnje tudi hude sociološke spremembe v družbi kot posledica omejevalnih ukrepov, ki naj bi preprečevali širjenje virusa. Konec leta 2020, potem ko je skoraj leto dni krožil med človeško populacijo, je SARS-CoV-2 pokazal veliko spremembo v svojem prilagajanju na ljudi. Te zelo mutirane različice SARS-CoV-2 so imele večjo stopnjo prenosa v primerjavi s prejšnjimi različicami in so jih poimenovali »zaskrbljujoče različice« (angl. *variant of concern* – VOC). Povečana sposobnost virusa za širjenje je rezultat zapletenega medsebojnega vpliva biologije virusa in spreminjanja človeške imunosti zaradi cepljenja in predhodne okužbe. Pred pojavom omikrona se je vsaka od prevladujočih različic razvila iz prednikov, namesto da bi se razvijale druga iz druge. Nasprotno pa zaporedne valove zdaj povzročajo podlinije omikron. Možno je, da bi se lahko pojavila nova različica, potencialno rekombinantna z visoko prenosljivostjo, povezano z intrinzično biologijo in novimi antigenskimi lastnostmi. Virulentnost različic SARS-CoV-2 se lahko razvija kot odgovor na spreminjajoče se selekcijske pritiske. Virulentnost patogena poleg imunosti, individualne dovzetnosti, nagnjenosti k bolezni in drugih dejavnikov gostitelja pomembno prispeva k teži bolezni. Ni nujno, da se v populaciji gostitelja virulenca sčasoma zmanjša, čeprav podatki modeliranja na splošno kažejo kompromis med hitrostjo prenosa in virulenco, tako da pojav nove, bolj virulentne in bolj prenosljive variante še vedno ni izključen (21).

Pomembno je natančno spremljati dogajanje, ne samo v zvezi z virusom SARS-CoV-2, ampak na splošno na področju infekcijskih bolezni. Matematično modeliranje epidemije se je med pandemijo izkazalo kot dobro orodje, ki je precej pomagalo pri planiranju kapacitet in kadra. Uporabljeni so bili različni modeli, povsod po svetu in tudi v Sloveniji. Pri gradnji epidemiološkega modela, ki je dovolj zanesljiv in ustreza trenutni epidemiološki situaciji v državi ali regiji, je treba v procesu modeliranja izpolnjevati določene kriterije. Morda bo treba uporabiti kombinacijo dveh ali več različnih vrst modelov, da bi zajeli vse vidike modeliranja epidemije (22). Središče za modeliranje scenarijev covid-19 v ZDA (angl. *Scenario Modeling Hub* – SMH) je bilo ustanovljeno decembra 2020 za usklajevanje srednjeročnih projekcij covid-19 pojavnosti s strani več skupin za modeliranje. Konec leta 2021, potem ko je bila prvotna različica omikron prvič odkrita v Južni Afriki in se je začela hitro širiti, je SMH organiziral dva ločena kroga modeliranja za projekcijo pojavnosti covid-19 v Združenih državah v naslednjih nekaj mesecih, ko je omikron hitro postal prevladujoča krožeča različica po vsej državi. Njihove projekcije vala primerov in smrti zaradi covid-19 pozimi 2021 do 2022 kažejo, da so scenariji modeliranja teže bolezni, prenosljivosti in imunskega pobega različice omikron, ki jih je posredoval SMH, dobro opravili svoje delo pokrivanja vrste možnih izidov. Projekcije primerov covid-19 so natančno napovedovale, da bo pojavnost bolezni višja od pojavnosti med valoma alfa in delta v začetku leta 2021. Vendar pa je predvideni vrh tedenskih smrti po scenarijih z manjšo težo bolezni, ki so bili najbližji številu dejanskih smrti, nakazal, da vrh smrti zaradi covid-19 v začetku leta 2022 ne bo presegel prejšnjega vrha. Te projekcije SMH so uradnikom za javno zdravje zagotovile uporabne informacije glede verjetnega poteka epidemije ob precejšnji negotovosti glede teže bolezni zaradi omikrona in ravni imunskega pobega (23).

Pomembno vlogo pri odkrivanju potencialno nevarnih sprememb v epidemiologiji virusnih okužb dihal ima tudi epidemiološko spremljanje okužb v realnem času, s čimer smo v Sloveniji pričeli med pandemijo, s projektom EPISARI, ki pa ga je sedaj čimprej

potrebno digitalizirati. Na ta način je možno pravočasno odkrivati rast števila primerov in se ustrezno pripraviti (24).

ZAKLJUČEK

Dandanes imamo dovolj znanja in »orodij«, da hospitalizacije zaradi covid-19 sploh niso več potrebne in tudi smrti se lahko učinkovito izognemo ... to je treba poudariti.

Epidemija covid-19 počasi izzveneva, vendar je virus še prisoten in aktiven. Ni možno izključiti pojava različice, ki bi bila lahko bolj virulentna in še vedno zelo prenosljiva. Za razliko od prvega obdobja pandemije imamo sedaj obilo znanja o virusu in njegovih lastnosti, epidemiologiji, patogenezi, kliničnih slikah, diagnostiki, prognozi in zdravljenju. Na voljo imamo zelo učinkoviti in varni zdravili, ki lahko pri posameznikih z velikim tveganjem za hud potek preprečita hospitalizacijo, sprejem v EIZ in smrt. Nujno potrebno je kontinuirano izobraževanje zdravnikov, kot tudi splošne javnosti, o indikacijah za zgodnje protivirusno zdravljenje (prvih 5 do 7 dni po začetku bolezni) oseb z nevarnostnimi dejavniki za hud potek covid-19. S pravočasnim zdravljenjem lahko preprečimo večino hospitalizacij. Na prvem mestu je še vedno cepljenje, ki najbolj učinkovito zmanjšuje verjetnost za hujši potek bolezni. Spoznanja, do katerih smo prišli med pandemijo, pa nam bodo koristila tudi pri naslednji pandemiji, ki bo nedvomno prišla. Vprašanje tu ni ali ampak kdaj.

Literatura

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579 (7798):270–3.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324(8):782–93.
3. Wasilewski MB, Cimino SR, Kokorelias KM, Simpson R, Hitzig SL, Robinson L. Providing rehabilitation to patients recovering from COVID-19: A scoping review. *PM&R* 2022;14(2): 239–58.
4. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. *Nat Med* 2023; 29(9):2347–57.
5. Grasselli Kmet N. Huda pljučnica od doma v luči sedanjih epidemioloških razmer. V: Jereb M (ur.). Okužbe pri kritično bolnih: okužbe dihal in okužbe z večkratno odpornimi mikroorganizmi. Ljubljana: Združenje za infektologijo pri SZD, Slovensko združenje za intenzivno medicino, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani. 2022.
6. Jereb M. Covid-19 in intenzivna terapija. V: 29. mednarodni simpozij intenzivne medicine in 26. seminar intenzivne medicine za medicinske sestre in zdravstvene tehnike: Bled, 20.–21. maj 2022.
7. Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo. Spremljanje epidemije SARS-CoV-2 v Sloveniji: 16. 12. 2024 – 31. 12. 2024. Dosegljivo na: <https://imi.si/spremljanje-epidemije-sars-cov-2-v-sloveniji-16-12-2024-31-12-2024/>. Dostopano 10.01.2025
8. Covid-19 sledilnik. Dosegljivo na: <https://covid-19.sledilnik.org/sl/stats>. Dostopano 10.01.2025.
9. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int J Infect Dis* 2022;116:38–42.
10. Mitchell R, Cayen J, Thampi N, Frenette C, Bartoszko J, Choi KB, et al. Trends in Severe Outcomes Among Adult and Pediatric Patients Hospitalized With COVID-19 in the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, March 2020 to May 2022. *JAMA Netw Open* 2023;6(4):e239050.
11. Simard M, Boiteau V, Fortin É, Jean S, Rochette L, Trépanier PL, Gilca R. Impact of chronic comorbidities on hospitalization, intensive care unit admission and death among adult vaccinated and unvaccinated COVID-19 confirmed cases during the Omicron wave. *J Multimorb Comorb* 2023;13:26335565231169567.
12. Corriero A, Ribezzi M, Mele F, Angrisani C, Romaniello F, Daleno A, et al. COVID-19 Variants in Critically Ill Patients: A Comparison of the Delta and Omicron Variant Profiles. *Infect DisRep* 2022;14(3): 492–500. Chang CJ, Huang JR, Shen HC, Sun CY, Liao YT, Ko HJ et al. Characteristics and outcomes of ICU-admitted COVID-19 patients in the Omicron and Alpha-dominated periods. *JFMA* 2024, Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.10.025>. Dostopano 10.01.2025.
13. Vieillard-Baron A, Flicoteaux R, Salmons M, Chariot A, De Maupéou D'Ableiges B, Darmon, M, Batteux F, APHP Reality Research Group. Omicron Variant in the Critical Care Units of Paris Metropolitan Area: The Reality Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(3):349–63.
14. Sigal A, Milo R, Jassat W. Estimating disease severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections *Nat Rev Immunol* 2022; 22(5):267–9.
15. de Prost, N., Audureau E., Heming N, Gault E, Pham T, Chaghouri A et al. Clinical phenotypes and outcomes associated with SARS-CoV-2 variant Omicron in critically ill French patients with COVID-19. *Nat Commun* 2022;13(1):6025.

-
17. Piralla A, Mojoli F, Pellegrinelli L, Ceriotti F, Valzano A, Grasselli G, et al. Impact of SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants in patients requiring intensive care unit (ICU) admission for COVID-19, Northern Italy, December 2021 to January 2022. *Respiratory Medicine and Research* 2023; 83:100990.
 18. Ombelet S, Castanares-Zapatero D, Desimpel F, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir on severe outcomes of COVID-19 in the era of vaccination and Omicron: An updated meta-analysis. *J Med Virol* 2024; 96(2): e29434.
 19. Cheema HA, Jafar U, Sohail A, et al. Nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2023; 95(2):e28471.
 20. Open Critical Care. COVID-19 Guidelines Dashboard. Dosegljivo na: <https://opencriticalcare.org/covid-dashboard/>. Dostopano 10.01.2025.
 21. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J; COVID-19 Genomics UK Consortium; et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol.*2023; 21(3):162-77.
 22. Eržen I, Kamenšek T, Fošnarič M, Žibert J. Key Challenges in Modelling an Epidemic - What have we Learned from the COVID-19 Epidemic so Far. *Zdrav Varst* 2020 Jun 25;59(3): 117-9.
 23. Moore S, Cavany S, Perkins AT, Camargo España GF. Projecting the future impact of emerging SARS-CoV-2 variants under uncertainty: Modeling the initial Omicron outbreak. *Epidemics* 2024;47:100759.
 24. Klavs I, Serdt M, Učakar V, Grgič-Vitek M, Mario Fafangel M, Mrzel M, et al. the EPISARI Network. Enhanced national surveillance of severe acute respiratory infections (SARI) within COVID-19 surveillance, Slovenia, weeks 13 to 37 2021. *Eurosurveillance* 2021; 26 (42): pii=2100937.

MESTO BIOMARKERJEV PRI KRITIČNO BOLNIH Z OKUŽBO DIHAL

BIOMARKERS IN CRITICALLY ILL WITH RESPIRATORY INFECTION

Matjaž Jereb^{1, 2}

E-naslov: matjaz.jereb@kclj.si

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: biomarkerji, okužbe dihal, kritično bolni, C-reaktivni protein, prokalcitonin

Key words: *biomarkers, pulmonary infections, critically ill, C-reactive protein, procalcitonin*

IZVLEČEK

Hude okužbe dihal, kot so zunajbolnišnična pljučnica, bolnišnična pljučnica in z mehan-skim predihavanjem povezana pljučnica, so diagnoze, s katerimi se pogosto srečujemo v enotah za intenzivno zdravljenje. Kljub ustreznemu podpornemu in protimikrobnemu zdravljenju so zapleti pogosti in smrtnost velika. Poleg različnih mikrobioloških prei-skav, ki so ključne za opredelitev povzročitelja, lahko z uporabo nekaterih biomarkerjev izboljšamo diagnostične postopke, vplivamo na obravnavo bolnikov in na prognozo. S pomočjo nekaterih biomarkerjev lahko ocenjujemo učinkovitost izbranega izkustvenega antibiotičnega zdravljenja in opredelimo čas protimikrobnega zdravljenja, kar vpliva na kakovost obravnave kritično bolnih z okužbo dihal.

Abstract

Severe respiratory infections, such as community-acquired pneumonia, hospital-acquired pneumonia, and ventilator-associated pneumonia, are diagnoses that are frequently encountered in intensive care units. Despite appropriate supportive and antimicrobial treatment, complications are common, and mortality is high. In addition to various mi-crobiological examinations, which are crucial for identifying the pathogen, the use of cer-tain biomarkers can improve diagnostic procedures, influence patient management, and prognosis. With the help of certain biomarkers, the effectiveness of selected empirical antibiotic therapy can be assessed, and the necessary duration of antimicrobial therapy can be determined, which improves the effectiveness of the treatment of critically ill patients with respiratory infections.

UVOD

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) je eden od najpogostejših vzrokov za sprejem bolnika v enoto za intenzivno zdravljenje (EIZ). Na drugi strani je bolnišnična pljučnica (BP) ena od najpogostejših v bolnišnici pridobljenih okužb in je pogosto povezana z intubacijo in mehanskim predihavanjem (MP) (1, 2).

ZBP je akutna okužba pljuč, ki nastane v domačem okolju ali do 48 ur po sprejemu v bolnišnico in je pomemben vzrok zbolewnosti ter umrljivosti. Smrtnost bolnikov, ki potrebujejo zdravljenje na EIZ je kljub številnim učinkovitim protimikrobnim zdravilom in sodobni opremljenosti še vedno velika in je za več kot 20 % večja kot pri bolnikih, ki intenzivnega zdravljenja ne potrebujejo (3). Letna pojavnost ZBP je pri odraslih osebah približno 10 na 1000 prebivalcev. Okoli 40 % jih je starejših od 65 let, v tej skupini se pojavnost giblje od 20 do 40 na 1000 prebivalcev. Pri starejših od 75 let je pljučnica kar 9-krat pogostejša kot v obdobju med 15 in 44 leti in 5-krat pogostejša kot pri osebah med 44 in 64 leti. Poleg starosti na večjo pojavnost in hujši potek bolezni vplivajo še sočasne kronične bolezni, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen, druge kronične bolezni pljuč in srca, sladkorna bolezen, različne prirojene ali pridobljene imunske motnje in alkoholizem. Pet do deset odstotkov v bolnišnico sprejetih bolnikov z ZBP potrebuje zdravljenje na EIZ (4).

Streptococcus pneumoniae in *Legionella pneumophila* sta najpogostejša povzročitelja hude ZBP. Pri pljučnicah s hujšim potekom pogosteje osamimo mikroorganizme iz krvi kot pri blažjih oblikah. Poleg omenjenih pogosto povzročajo hujše oblike pljučnice še naslednji mikroorganizmi: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* in *Pseudomonas aeruginosa*; redkeje pa druge enterobakterije, anaerobne bakterije in bakterijske povzročiteljice atipičnih pljučnic (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) ali virusi (virus influence, virus parainfluence, respiratorni sincicijski virus, koronavirusi, virus varičele-zostra itd.) (5).

BP pa je okužba spodnjih dihal, ki se pojavi 48 ur po sprejemu v bolnišnico. Ocenjujejo, da se BP pojavi v 5 do več kot 20 primerih na 1000 sprejemov. Najbolj so ogroženi bolniki z oslABLJENO imunostjo, starostniki in bolniki s poškodbami, predvsem glave. Okužba dihal je pogost zaplet v EIZ in pomembno povečuje smrtnost. Najpogostejša je pri bolnikih, ki potrebujejo MP, z do 20-krat večjo pojavnostjo. Z MP povezana pljučnica (angl. *ventilator associated pneumonia* – VAP) se po definiciji pojavi 24 do 72 ur po intubaciji in z vsakim dnem MP se verjetnost okužbe spodnjih dihal poveča za enega do tri odstotke. BP je pogostejša v prvih dneh MP; približno polovica primerov se pojavi v prvih petih dneh. Po podatkih Evropskega centra za preprečevanje in nadzor bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC) je bila pojavnost bolnišnične pljučnice v evropskih EIZ v letu 2021 8,9 na 1000 bolnišnično oskrbnih dni (BOD), v 66,6 % je bila pljučnica povezana z intubacijo in MP. Pri MP bolnikov je bila pojavnost pljučnice 12,80,2 na 1000 dni MP (6). Koulenti s sod. poroča o večji pojavnosti pljučnice (18,3 na 1000 dni MP), povezane z MP, v evropskih EIZ. Največja pojavnost pljučnice v EIZ je med poškodovanci (36,5 %) in med njimi prevladujejo bolniki s poškodbo glave (7).

Med povzročitelji BP prevladujejo enterobakterije, *Acinetobacter* spp. in *P. aeruginosa*. Med po Gramu pozitivnimi bakterijami pa najpogosteje dokažemo okužbo s *S. aureus*. *S. pneumoniae*, ki je najpogostejši povzročitelj ZBP, povzroča BP v manj kot 10 %. Pri bolnikih na MP med povzročitelji pogosteje dokažemo okužbo z večkratno odpornimi bakterijami (VOB). Poleg MP sta pomembna dejavnika tveganja za pljučnico, povzročeno

z VOB, še zdravljenje z antibiotiki širokega spektra in lokalne epidemiološke razmere. Redki povzročitelji BP so koagulazno negativni stafilokoki, ustni streptokoki, enterokoki, bakterije, ki povzročajo atipično pljučnico, glive in virusi. V zimskih mesecih poraste število bolnišničnih okužb dihal z različnimi virusi; virusi influence so lahko vzrok manjših ali večjih izbruhov. Med imunsko oslabeledimi bolniki je pogostejši povzročitelj BP *L. pneumophila*, ki je lahko, podobno kot virusi influence, vzrok za lokalne izbruhe. Ocenjujejo, da zaradi BP, ne glede na povzročitelja, smrtnost naraste za 30 do 50 %. Poleg večje smrtnosti BP podaljšuje čas obravnave v EIZ in v bolnišnici ter pomembno zvišuje stroške zdravljenja (2, 8).

Diagnoza pljučnice temelji na anamnestičnih, kliničnih in radioloških ocenah. Povzročitelja okužbe opredelimo z dodatnimi mikrobiološkimi preiskavami. Z rentgenskim slikanjem pljuč opredelimo morfološke spremembe v pljučnem parenhimu ter nadziramo napredovanje bolezni in morebitne dodatne zaplete. Rentgenska preiskava je pomembna, ker omogoča ločevati druge vzroke prizadetosti pljuč od okužbe. Povzročitelja pljučnice lahko osamimo iz izmečka, vzorca, odvzetega z aspiratom iz sapnice, ali vzorcev, odvzetih z invazivnimi diagnostičnimi metodami. Predvsem izločki iz zgornjih dihal pogosto niso reprezentativni, saj so lahko lažno negativni ali zaradi lokalne poselitve z bakterijami lažno pozitivni. Med invazivnimi diagnostičnimi metodami se pri kritično bolnih najpogosteje odločamo za bronhoskopijo z bronhoalveolarnim izpirkom. Poleg poskusa osamitve povzročitelja v odvzetem biološkem vzorcu lahko mikroorganizme, zlasti »atipične bakterije« in viruse, dokazujemo še z molekularnimi metodami z dokazom specifičnega dela genoma v izločkih dihal (9).

V pomoč pri diagnozi so nam lahko tudi različni biomarkerji. Nekateri so vezani neposredno na povzročitelja, drugi so odraz odziva gostitelja na okužbo. Z mikroorganizmi povezani biomarkerji so specifični antigeni ali specifični deli genoma, ki jih določamo v različnih bioloških vzorcih. Specifični biomarkerji imajo lahko ključen vpliv na izbiro protimikrobnega zdravljenja. Z odzivom gostitelja povezani biomarkerji so različne nespecifične beljakovine, ki jih dokazujemo v krvi ali v izločkih dihal. Pomembna diagnostična vloga teh biomarkerjev je v oceni, ali ima bolnik bakterijsko okužbo. Poleg diagnostične vloge imajo nekateri tudi prognostičen pomen in z njimi lahko ocenjujemo odziv na protimikrobno zdravljenje ali načrtujemo čas zdravljenja.

BIOMARKERJI, POVEZANI S POVZROČITELJEM OKUŽBE

Klinični značilnosti in spremembe na rentgenski sliki pljuč, skladni s pljučnico, so pri bolnikih na EIZ pogosto neznačilni za etiološko opredelitev pljučnice. Visoka vročina, kašelj, produktiven izmeček in morfološke spremembe v pljučnem parenhimu so lahko odraz neinfekcijske bolezni, pljučnica pa je lahko tudi virusne narave in bolniki antibiotika ne potrebujejo. Z obposteljno hitro diagnostiko lahko pomembno pridobimo na času in usmerimo izbiro antibiotika, v kolikor ocenimo, da je ta potreben.

Okužbe z virusom influence ali SARS-CoV-2 so predvsem v zimskih mesecih pogostejši vzrok sprejema na EIZ in potrditev virusnega povzročitelja pljučnice pomembno vpliva na obravnavo bolnika in ima epidemiološke posledice. Poznamo različne hitre antigenske teste za dokaz gripe, ki so zelo specifični, občutljivost testov pa je navadno manjša (10). Testiranje je priporočeno za vse bolnike s sumom na gripo, ki v času kroženja virusa pot-

rebujejo bolnišnično obravnavo. Ameriško združenje za infektologijo testiranje svetuje tudi vsem bolnikom s simptomi in znaki okužbe dihal, ki imajo kronične srčne ali pljučne bolezni (11). Pri kritično bolnih na EIZ predlagajo za dokazovanje virusa v izločkih dihal molekularne metode, ki so v primerjavi s hitrimi antigenimi testi občutljivejše. V meta-analizi Merckxa in sod. je bila specifičnost hitrih antigenih testov za dokaz gripe več kot 98 %, občutljivost pa je bila glede na vrsto izbranega testa med 53 in 80 %. Občutljivost testa je v zgodnjem poteku bolezni običajno boljša, ker je tudi koncentracija virusa v izločkih zgornjih dihal v tem obdobju pomembno večja. Občutljivost molekularnih testov se je gibala med 92 in 95 % (12).

Dokaz okužbe s SARS-CoV-2 temelji na hitrih antigenih testih in na molekularni diagnostiki. V meta-analizi Vilce-Alosilla s sod. je bila specifičnost molekularnih testov 98,4 % in občutljivost 94,5 % (13). Hitri antigeni testi za dokaz SARS-CoV-2 imajo podobno kot pri gripi pomembno manjšo občutljivost, specifičnost testa pa je podobna kot pri molekularni diagnostiki. V raziskavi Katzenschlagerja in sod. je bila občutljivost različnih antigenih testov za dokaz covid-19 pri simptomatskih posameznikih 77,4 % in specifičnost testa 99 % (14).

Pnevmokokno pljučnico dokažemo z osamitvijo bakterije iz krvi ali iz biološkega vzorca, odvzetega iz spodnjih dihal. V pomoč nam je lahko tudi dokaz pnevmokoknega antigena v seču, ki pa je pri nosilcih *S. pneumoniae* v nosno-žrelnem prostoru lahko lažno pozitiven. Tudi po cepljenju je lahko antigeni test lažno pozitiven še pet dni (9). V obsežni meta-analizi, v kateri je bilo analiziranih 27 raziskav, je bila občutljivost hitrega pnevmokoknega antigenega testa 74 % in specifičnost 97,2 % (15). Test ostane pozitiven več tednov, pri 35 % bolnikov je pozitiven še dva meseca, pri 17 % štiri mesece in pri 6 % bolnikov več kot šest mesecev po pnevmokokni okužbi (16). Pri otrocih zaradi visokega deleža »nosilcev« test ni uporaben. Tudi pri kritično bolnih je njegova klinična uporaba vprašljiva, saj pozitiven izvid pri tej skupini bolnikov ne vpliva na izbiro antibiotika ali na spremembo izkustveno danega protimikrobnega zdravila.

Ob pnevmokoku je *L. pneumophila* tudi pogost povzročitelj hude ZBP, kar je potrebno upoštevati pri načrtovanju izkustvenega antibiotičnega zdravljenja bolnikov s pljučnico, ki jih sprejmemo na EIZ. Poleg molekularne diagnostike je za diagnozo legionarske bolezni ključen dokaz topnega antigena *L. pneumophila* v seču. Test je specifičen za dokaz okužbe z *L. pneumophila* tip 1, ki je vzrok pljučnice v približno 90 %. Občutljivost testa je 70 do 100 % in specifičnost od 95 do 100 %. Antigen dokažemo v seču v treh dneh po začetku bolezni in je lahko v zgodnjem poteku okužbe še lažno negativen (17). Pri bolnikih z obsežno legionelno pljučnico in težjim potekom je specifični antigen v urinu lahko prisoten še več tednov ali mesecev (18). Pozitiven test vpliva na izbiro oziroma spremembo izkustvenega antibiotičnega zdravljenja in je del običajne diagnostike pri kritično bolnih s klinično sliko hude pljučnice.

Z ODZIVOM GOSTITELJA POVEZANI BIOMARKERJI

Pri bolnikih na EIZ je okužba dihal pogost vzrok sprejema na oddelek ali bolnišnični zaplet neke druge bolezni. Antibiotiki so za obvladovanje bakterijske okužbe pljuč ključni. Na drugi strani nepotrebno protimikrobno zdravljenje virusnih okužb dihal ali drugih vzrokov prizadetosti pljuč bolnike izpostavlja škodljivim učinkom zdravila in stopnjuje

problem protimikrobne odpornosti bakterij. Obposteljni biomarkerji imajo pomembno diagnostično vlogo pri oceni, ali ima bolnik bakterijsko okužbo, pomagajo pa nam lahko tudi pri oceni prognoze in učinkovitosti zdravljenja. Poznamo številne laboratorijske kazalce vnetja, ki predstavljajo odziv na bakterijsko okužbo, vendar so le redki del vsakodnevne klinične prakse. Glavna težava je v specifičnosti testa, saj številni porastejo tudi pri bolnikih brez okužbe in z drugimi vzroki okvare tkiv in organov. Med laboratorijskimi kazalci vnetja, ki so del diagnostike pri bolnikih s sumom na bakterijsko okužbo, sta najpomembnejša C-reaktivni protein (CRP) in prokalcitonin (PCT). Pravilna ocena in hiter začetek protimikrobnega zdravljenja pomembno izboljšata prognozo bolnikov z bakterijsko okužbo dihal. Meehan s sod. poroča o statistično znatno večji smrtnosti bolnikov z ZBP, ki so antibiotik dobili več kot štiri ure po sprejemu v bolnišnico (19).

C-reaktivni protein

CRP je protein akutne faze vnetja, ki nastaja v jetrih. Pri zdravih osebah je njegova koncentracija v periferni venski krvi manjša od 5 mg/L, ob vnetju pa močno naraste. Tvorbo CRP v jetrnih celicah sprožijo posredniki vnetja: interlevkin-6, interlevkin-1 beta in tumor nekrotizirajoči faktor. Njegova koncentracija se podvoji vsakih osem ur in doseže najvišje vrednosti v 36 do 50 urah. Razpolovni čas CRP je 19 ur (20). V zgodnjem poteku sistemske bakterijske okužbe, ki lahko bolnika življenjsko ogroža, je CRP še lažno negativen. Neustrezen porast CRP je lahko posledica jetrne ciroze ali znižane koncentracije serumskih beljakovin. S spremljanjem koncentracije CRP lahko ocenjujemo verjetnost bakterijske okužbe. V raziskavi Costerja in sod. je porast CRP med dvema merjenjema (bakterijska okužba 14,7 ure; virusna okužba 13,5 ure) za 3,47 mg/L/h s 50 % občutljivostjo in 93,8 % specifičnostjo govoril v prid bakterijske okužbe (21).

V meta-analizi Gentilottijeve in sod. je bila občutljivost CRP za diagnozo bakterijske ZBP ob mejni vrednosti nad 50 mg/L 75 % (95 % IZ; 53–89 %) in specifičnost 75 % (95 % IZ; 57 %–87 %) (22). Rezultati raziskav kažejo, da je koncentracija CRP pri bolnikih s tipično bakterijsko pljučnico (najpogosteje *S. pneumoniae*) večja kot pri bolnikih s atipično ali virusno pljučnico (23). Med povzročitelji atipične pljučnice je koncentracija CRP pri bolnikih z legionelozo običajno večja (24). V raziskavi Almiralla in sod. so primerjali koncentracijo CRP pri različnih povzročiteljih ZBP, ki so jih osamili iz bronhoalveolarnega izpirka. Največje vrednosti so zabeležili pri bolnikih s pnevmokokno pljučnico in legionelo. Večja koncentracija CRP je bila prisotna pri bolnikih s težjim potekom bolezni (25).

CRP se uporablja za spremljanje učinkovitosti zdravljenja in za napoved izida bolezni. Mendez s sod. poroča, da je bila koncentracija CRP pri bolnikih z ZBP statistično pomembno nižja, v kolikor je v treh dneh prišlo do kliničnega izboljšanja (26). V prospektivni raziskavi, v katero je bilo vključenih 570 bolnikov z ZBP, je bil CRP, nižji od 100 mg/L, povezan z nižjo 30-dnevno smrtnostjo (razmerje obolevnosti (RO) 0,18), manjšo potrebo po MP in/ali vazoaktivnih zdravilih (RO 0,21) in manjšim številom s pljučnico povezanih zapletov (RO 0,05). V kolikor se CRP v 96 urah ni znižal za 50 % ali več, je bila 30-dnevna smrtnost znatno večja (RO 24,5) (27).

Pri bolnikih v EIZ z radiološkimi in kliničnimi kriteriji pljučnice je CRP uporaben označevalec pljučnice, povezane z MP. Považ s sod. poroča o 87,5 % občutljivosti in 86,1 % specifičnosti CRP za diagnozo BP, povezane z MP, pri vrednosti CRP nad 96 mg/l (28).

Pri bolnikih na MP lahko s pomočjo CRP ločimo traheobronhitis od pljučnice. V raziskavi Coelha in sod. je bila povprečna koncentracija CRP pri MP bolnikih s pljučnico 180 mg/L in pri bolnikih s traheobronhitisom 140 mg/L. Razlika je bila statistično pomembna (29).

S pomočjo CRP lahko načrtujemo čas protimikrobnega zdravljenja. V meta-analizi, v katero je bilo vključenih 727 bolnikov z bakterijsko okužbo v EIZ (CRP skupina 278 bolnikov; standardna skupina 449 bolnikov), je bil čas zdravljenja za 1,82 dni krajši v skupini, pri kateri je bil čas zdravljenja nadzorovan s sledenjem koncentracije CRP. Izid zdravljenja, zapleti in čas zdravljenja v bolnišnici so bili med skupinama primerljivi (30).

Največja pomanjkljivost CRP je, da ni specifičen za bakterijsko okužbo, saj imajo lahko velike koncentracije tudi bolniki z nekaterimi virusnimi okužbami, sistemskimi boleznimi veziva, z rakom, po hudi poškodbi ali operaciji (31).

Prokalcitonin

PCT nastaja v kalcitoninskih celicah v ščitnici in je predstopnja hormona kalcitonina. Pri zdravih osebah so koncentracije PCT v serumu manjše od 0,1 µg/L, relativno nizke pa ostanejo tudi ob lokaliziranih bakterijskih in virusnih okužbah. Ob sistemskem bakterijskem vnetju začnejo PCT tvoriti tudi druga nevroendokrini tkiva ter monociti in makrofagi, tako da njegova koncentracija močno in hitro poraste (32). V klinični praksi se za ločevanje bakterijskih okužb od drugih vnetnih procesov uporablja mejna vrednost 0,25 µg/L. Na podlagi koncentracije PCT lahko sodimo o teži bolezni, nekateri avtorji pa povezujejo višje koncentracije PCT tudi s slabšo prognozo. Največje koncentracije PCT dobimo pri bolnikih s septičnim šokom. S spremljanjem koncentracij PCT si lahko pomagamo pri ocenjevanju odziva na zdravljenje in sprejemanju odločitve o uvedbi ali ukinitvi antibiotične terapije. PCT ima sicer boljšo specifičnost kot CRP za diagnozo bakterijske okužbe, vendar njegova koncentracija poraste tudi pri nekaterih virusnih okužbah, vnetnih revmatičnih in avtoimunskih boleznih, poškodbah ali obsežnih operacijah, kar lahko vodi v nepotrebno antibiotično zdravljenje (33–35). PCT doseže najvišje vrednosti v šestih urah po sproženemu dražljaju in ima razpolovni čas od 22 do 35 ur. Jetrna okvara ne vpliva na njegovo koncentracijo. Pri bolnikih z ledvično okvaro so koncentracije višje in z nadomestnim hemodializnim zdravljenjem ga odstranjujemo (36).

V meta-analizi, v katero je bilo vključenih 2408 bolnikov z ZBP, je bila občutljivost PCT pri mejni vrednosti 0,5 µg/L za diagnozo bakterijske okužbe 55 % in specifičnost 76 % (37). V podobni raziskavi, ki je bila opravljena v sezoni gripe pri bolnikih, zdravljenih na EIZ, je bila občutljivost PCT pri mejni vrednosti 0,5 µg/L za diagnozo bakterijske pljučnice 80,5 % in negativna napovedna vrednost 73,2 %. V kolikor so izključili bolnike z BP in bolnike z imunsko motnjo, je bila občutljivost PCT za diagnozo bakterijske pljučnice 85,5 % in negativna napovedna vrednost 82,2 % (38). Podobno diagnostično vrednost ima PCT pri otrocih s pljučnico. V meta-analizi Tsouja in sod. je bila občutljivost PCT za diagnozo bakterijske pljučnice pri mejni vrednosti 0,5 µg/L 68 % in specifičnost 60 %. Pri mejni vrednosti PCT 2 µg/L je bila občutljivost testa 59 % in specifičnost 71 % (39).

Višje koncentracije PCT spremljajo bolnike s pnevmokokno pljučnico, hujšo okužbo, opredeljeno s točkovnikom za oceno resnosti pljučnice (angl. *Pneumonia severity index*, PSI), in bolnike z bakteriemično ZBP. V raziskavi Johanssona in sod. je bila mediana PCT pri bolnikih s PSI 4 ali 5 statistično izrazito večja (2,1 µg/L) kot pri bolnikih z nižjim PSI

(0,52 µg/L). Pri bolnikih z bakteriemično ZBP in PSI 4 ali 5 je bila mediana PCT 7,9 µg/L, pri bolnikih z nižjim PSI pa 4,4 µg/L (40). Večje koncentracije PCT spremljajo bolnike z ZBP, ki jo povzročajo piogene bakterije. V raziskavi Jereba in sod. je bila mediana koncentracije PCT pri bolnikih s piogeno ZBP statistično izrazito večja (7,64 µg/L) kot pri bolnikih z atipično pljučnico (0,80 µg/L). Koncentracija PCT je bila večja pri bolnikih z ZBP, ki so umrli (41).

Pri bolnikih na MP in sumom na pljučnico je PCT lahko diagnostični dejavnik, ki nam pomaga pri načrtovanju zdravljenja s protimikrobnim zdravilom, vendar so si rezultati raziskav glede njegove klinične uporabnosti nasprotujoči. V raziskavi Coelha in sod. je bila povprečna koncentracija PCT pri MP bolnikih s pljučnico statistično veliko večja (2,1 µg/L) kot pri bolnikih s traheobronhitisom (0,64 µg/L) (29). V podobni raziskavi Chena in sod. je bila občutljivost PCT za diagnozo z MP povezane pljučnice 60 % in specifičnost 87,5 % (42). Na drugi strani Corbacho s sod. ni dokazal statistično pomembnih razlik v serumski koncentraciji PCT med bolniki s pljučnico, povezano z MP (mediana 0,38 µg/L), in skupino MP bolnikov brez pljučnice (mediana 0,56 µg/L) (43). V meta-analizi Diaza in sod. je bila občutljivost PCT za diagnozo pljučnice, povezane z MP 76 % in specifičnost 79 % (44).

PCT ima prognostično vlogo pri MP bolnikih s pljučnico na EIZ, vztrajanje povišane vrednosti ali dodaten porast PCT spremlja večja smrtnost. V raziskavi Hakana in sod. je bila koncentracija PCT tretji in sedmi dan po diagnozi z MP povezane pljučnice pri umrlih statistično precej večja. PCT nad 1 µg/L na tretji dan zdravljenja je napovedoval slabšo prognozo (RO 22,6) (45).

PCT nam je lahko v pomoč pri načrtovanju antibiotičnega zdravljenja bolnikov z okužbami dihal. V raziskavi Stolza in sod. je bil čas antibiotičnega zdravljenja bolnikov z MP povezane pljučnice za 4,5 dni krajši v skupini bolnikov s PCT vodenim protimikrobnim zdravljenjem. V 28 dneh so bolniki s standardno obravnavo dobivali antibiotik 27 % časa dlje (46).

V meta-analizi Lija in sodelavcev, v katero je bilo vključenih osem raziskav, je bilo število bolnikov, zdravljenih z antibiotikom, manjše in čas antibiotičnega zdravljenja znatno krajši, v kolikor je bilo antibiotično zdravljenje nadzorovano s sledenjem koncentracije PCT. V primerjavi s standardno obravnavo ni bilo razlik v smrtnosti, številu sprejemov na EIZ ali času zdravljenja v bolnišnici (47). V podobni meta-analizi Pappa in sod., v katero je bilo vključenih 26 raziskav, poročajo o pomembno krajšem protimikrobnem zdravljenju pri bolnikih s PCT nadzorovano obravnavo (RO -2,58) in brez škodljivega vpliva na potek zdravljenja oziroma izid bolezni. Smrtnost je bila v PCT skupini celo nižja (RO 0,84) (48).

DRUGI BIOMARKERJI

Pri kritično bolnih s sumom na okužbo dihal je natančna vzročna opredelitev težav pogosto težka. Zanesljivega biomarkerja z zelo veliko občutljivostjo, specifičnostjo, pozitivno in negativno napovedno vrednostjo žal nimamo. Z izjemo CRP, PCT in levkocitov so številni zgolj del raziskav in se ne uporabljajo v vsakodnevni klinični praksi. Nekateri med njimi imajo diagnostično, drugi prognostično vlogo. Med pogostejše obravnavanimi biomarkerji so še: adrenomedulin (ADM), topni receptor izražen na mieločnih celicah (angl. *soluble triggering receptor expressed by myeloid cells-1*, TREM-1), nevtrofilni CD64 receptor, presepsin itd.

TREM-1 ima diagnostično vlogo pri bolnikih s sumom na pljučnico, povezano z MP. Določamo ga lahko tudi v bronhoalveolarnemu izpirku. Pri zdravih osebah so njegove koncentracije v bioloških vzorcih nemerljive. ADM ima prognostično vlogo pri bolnikih z ZBP in večje koncentracije spremljajo bolnike s hujšo obliko okužbe dihal. CD64 receptor poraste pri bolnikih z ZBP. Ima prognostično vlogo. Višje koncentracije spremljajo klinično poslabšanje in so značilne za bolnike, ki potrebujejo obravnavo v EIZ. Presepsin ima diagnostično in prognostično vlogo. Največje koncentracije presepsina so značilne za bolnike s sistemsko bakterijsko okužbo in bolnike s hudo ZBP (49).

SKLEP

Poznamo številne biomarkerje vnetja, s katerimi želimo natančneje opredeliti verjetnost bakterijske okužbe. Njihova glavna skupna pomanjkljivost je prenizka specifičnost. Med biomarkerji, ki se uporabljajo v klinični praksi, sta najpomembnejša CRP in PCT. Biomarkerji so nam v pomoč, niso pa del smernic obravnave bolnikov z okužbami dihal. Odločitve za protimikrobno zdravljenje še vedno temelji na klinični sliki in izvidih radioloških ter mikrobioloških preiskav.

Literatura

1. MartinLoeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2023; 49: 615–32.
2. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1700582.
3. Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, Beavin LA, Wunderink RG, Niederman MS, et al. The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. *Chest.* 2020; 158: 1008–16.
4. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, Gabarras A, Ranzani OT, Polverino E, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One.* 2018; 13: e0191721.
5. Jennifer S, Ellison RT. Acute pneumonia. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Principles and practice of infectious diseases.* New York: Churchill Livingstone, 2020: 889–913.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units - annual epidemiological report for 2021. Dosegljivo na: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-ICU-annual-2020>. Dostopano: 3. 1. 2025.
7. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36: 1999–2006.
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: e61–e111.
9. Metlay JP, Watarer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Resp Crit Care Med.* 2019; 200: e45–e67.
10. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care.* 2019; 23: 214.
11. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: e1–e47.
12. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017; 167: 394–409.
13. Vilca-Alosilla JJ, Candia-Puma MA, Coronel-Monje K, Goyzueta-Mamani LD, Galdino AS, Machado-de-Ávila RA, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the diagnostic accuracy tests of COVID-19. *Diagnostics.* 2023; 13: 1549. doi: 10.3390/diagnostics13091549.
14. Katzenschlager S, Brümmer LE, Schmitz S, Tolle H, Manten K, Mary Gaedert M, et al. Comparing SARS-CoV-2 antigen-detection rapid diagnostic tests for COVID-19 self-testing/ self-sampling with molecular and professional-use tests: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports.* 2023; 13: 21913.
15. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 2303–10.
16. Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, et al. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28: 197–201.

17. Avni T, Bieber A, Green H, Steinmetz T, Leibovici L, Paul M. Diagnostic accuracy of PCR alone and compared to urinary antigen testing for detection of *Legionella* spp.: a systematic review. *J Clin Microbiol*. 2016; 54: 401–11.
18. Murdoch DR. Diagnosis of legionella infection. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 64–9.
19. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA*. 1997; 278: 2080–4.
20. P. Povoa. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2002; 28: 235–43.
21. Coster D, Wasserman A, Fisher E, Rogowski O, Zeltser D, Shapira I, et al. Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis between acute bacterial and viral infections. *Infection*. 2020; 48: 241–8.
22. Gentilotti A, De Nardo P, Cremonini E, Gorska A, Mazzaferri F, Canziani LM, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests in acute community-acquired lower respiratory tract infections. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28: 13–22.
23. Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP – Results from the German competence network CAPNETZ. *Resp Res*. 2009; 10: 65.
24. Vazquez EG, Martinez JA, Mensa J, Sanchez F, Marcos MA, de Roux A, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2003; 21: 702–5.
25. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzo X, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004; 125: 1335–42.
26. Menendez R, Martinez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, et al. Stability in community-acquired pneumonia: One step forward with markers? *Thorax*. 2009; 64: 987–92.
27. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008; 121: 219–25.
28. Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira R, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 101–8.
29. Coelho L, Rabello L, Salluh J, Rodriguez A, Nseir S, Gomes JA, et al. C-reactive protein and procalcitonin profile in ventilator-associated lower respiratory infections. 2018; 48: 385–9.
30. Dias RF, Bitencourt de Paula ACR, Hasparyk UG, Bassalo Coutinho MR, Alderete JRA, Kanjongo JC, et al. Use of C-reactive protein to guide the antibiotic therapy in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023; 23: 276.
31. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2015; 440: 97–103.
32. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 547818.
33. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2015; 440: 97–103.
34. Jereb M, Lunaček NK, Kotar T, Saksida A, Petrovec M, Avšič-Županc T. Procalcitonin in hantavirus infections. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011; 71: 287–91.
35. Delèveaux I, André M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 337–40.
36. Póvoa P, Coelho L, Cidade JP, Ceccato A, Morris AC, Salluh J, et al. Biomarkers in pulmonary infections: a clinical approach. *Annals of Intensive Care*. 2024; 14: 113.
37. Kamat IS, H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2020; 70: 538–42.
38. Pfister R, Kochanek M, Leygebe T, Brun-Buisson C, Cuquemelle E, Machado MB, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care*. 2014; 18: R44.
39. Tsou PY, Rafael J, Kun Ma Y, Hsung Wang Y, Ray S, Encalada S, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacterial pneumonia in children – a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis*. 2020; 97: 683–97.
40. Johansson N, Kalin M, Backman-Johansson C, Larsson A, Nilsson K, Hedlund J. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia - correlation with aetiology and severity. *Scand J Infect Dis*. 2014; 46: 787–91.
41. Jereb M, Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118: 170–4.
42. Chen, Yan M, Hu C, Lv X, Zhang H, Chen S. Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, C-reactive protein concentration and clinical pulmonary infection score in Ventilator-Associated Pneumonia. *Med Sci*. 2018; 34: 26–32.
43. Corbacho Re ME, Rocchetti NS, Settecase CJ, Bagilet DH. Diagnostic value of procalcitonin in ventilator-associated pneumonia. *Med Clin*. 2019; 152: 216–21.
44. Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López, García-Olivares EP, Peral-Gutiérrez JA, Sancho-González M, Guerrero-Sanz JE. Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: Systematic review and metaanalysis. *Med Intens*. 2013; 38: 337–46.
45. Hakan T, Müge Meltem T, Levent K, Remzi A, Figen A, Vildan S. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Annals of Thoracic Medicine*. 2015; 10: 137–42.
46. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009; 34: 1364–75.
47. Li H, Luo YF, Blackwell TS, Xie CM. Meta-Analysis and Systematic Review of Procalcitonin-Guided Therapy in Respiratory Tract Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 5900–6.
48. Papp M, Kiss N, Baka M, Trásy D, Zubek L, Fehérvári P, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy may shorten length of treatment and may improve survival—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023; 27: 394.
49. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 2004.

GLUKOKORTIKOIDI PRI BOLNIKU S HUDO PLJUČNICO

GLUCOCORTICOIDS FOR THE THERAPY OF SEVERE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

Milica Lukić¹, Vladimir Dimitrić², Matevž Harlander³,
Matjaž Jereb⁴, Katarina Osolnik⁵, Matjaž Turel³, Tomaž Vovko⁴

¹ Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
E-naslov: milica.lukic@kclj.si

² Oddelek za intenzivno nego in terapijo,
Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

³ Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana Zaloška 7, 1000 Ljubljana

⁴ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

⁵ Bolnišnični oddelek 100, Univerzitetna klinika Golnik,
Golnik 36, 4204 Golnik

Ključne besede: zunajbolnišnična pljučnica, priporočila, glukokortikoidi,
hidrokortizon

Key words: *community acquired pneumonia, recommendations, glucocorticoid therapy,
hydrocortisone*

IZVLEČEK

Smrtnost hude zunajbolnišnične pljučnice ostaja velika in je lahko povezana s hudim, neuravnovešenim vnetnim odzivom. Adjuvantno zdravljenje z glukokortikoidi zmanjša smrtnost teh bolnikov, statistično razliko so ugotavljali le pri uporabi hidrokortizona, ne pa metilprednizolona ali deksametazona.

V prispevku povzemamo priporočila Združenja za infektologijo, Združenja pnevmologov Slovenije in Slovenskega združenja za intenzivno medicino, ki bodo objavljena drugod.

Abstract

The mortality of severe community acquired pneumonia remains high and can be associated with a severe, unbalanced inflammatory response. Adjuvant treatment with glucocorticoids reduces mortality in these patients, with a statistically significant difference found only when using hydrocortisone, not methylprednisolone or dexamethasone.

This article summarizes the recommendations of the Association for Infectious Diseases, the Slovenian Society of Pneumology, and the Slovenian Society for Intensive Medicine, which will be published elsewhere.

UVOD

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) je akutna okužba pljučnega parenhima pri imunsko zdravi osebi, katere simptomi in znaki se pojavijo v zunajbolnišničnem okolju ali v prvih 48-ih urah od sprejema v bolnišnico (1). Ocene kažejo, da kar 40 % bolnikov z ZBP potrebuje hospitalizacijo, 5 % hospitaliziranih pa zaradi hude oblike ZBP potrebuje zdravljenje v enoti za intenzivno zdravljenje (EIZ) (2). Kljub napredku na področju intenzivnega zdravljenja ostaja smrtnost bolnikov s hudo ZBP izjemno visoka in je za več kot 20 % višja kot pri bolnikih, ki intenzivnega zdravljenja ne potrebujejo (3). Visoka smrtnost bolnikov s hudo obliko ZBP je lahko povezana s hudim, neuravnoteženim vnetnim odzivom, ki povzroči dodatno okvaro pljuč in drugih organov.

Glukokortikoidi so zdravila z močnim protivnetnim in imunomodulatornim delovanjem, ki se lahko uporabljajo za adjuvantno zdravljenje hude ZBP. V zadnjem desetletju so manjše kontrolirane randomizirane raziskave podale nasprotujoče rezultate o vplivu tovrstnega zdravljenja na preživetje in druge klinične izide. Interpretacijo raziskav je dodatno oteževala izrazita heterogenost preiskovanih populacij in raba različnih učinkovin. V nedavno objavljeni večji randomizirani raziskavi ESCAPe (angl. *Extended Steroid Use in Community-Acquired Pneumonia*), adjuvantno zdravljenje z metilprednizolonom ni pomembno vplivalo na preživetje in druge izide zdravljenja bolnikov s hudo ZBP: ni bilo razlik v znotrajbolnišnični umrljivosti, trajanju potrebe po vazoaktivni podpori, pojavljanju akutnega sindroma dihalne stiske pri odraslih in trajanju umetnega predihavanja (4). Zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti in varnosti so v večini mednarodnih priporočil za zdravljenje hude ZBP rutinsko uporabo glukokortikoidov odsvetovali; izjemoma je bilo zdravljenje dopustno pri bolnikih s sočasnim septičnim šokom (5–7). V lanskem letu je bila objavljena do sedaj največja, multicentrična randomizirana raziskava CAPE COD (angl. *Community-Acquired Pneumonia: Evaluation of Corticosteroids*), v kateri so pri bolnikih, ki so prejeli zgodnje zdravljenje s hidrokortizonom, ugotovili pomembno manjšo 28-dnevno smrtnost ter manjšo potrebo po intubaciji, mehanski ventilaciji in vazoaktivni podpori. Iz raziskave so bili izključeni bolniki s hudo imunsko oslabelostjo, cistično fibrozo, gripo, invazivnimi glivnimi okužbami in septičnim šokom, zaradi česar interpretacija rezultatov pri teh skupinah bolnikov ni možna (8). Rezultati zadnje meta-analize randomiziranih kontroliranih raziskav kažejo, da je zdravljenje hude ZBP z glukokortikoidi povezano s pomembno manjšo 30-dnevno smrtnostjo (razmerje tveganj (RT) 0,70, 95 % interval zaupanja (IZ) 0,54–0,90). Ugoden vpliv na preživetje so ugotavljali le pri bolnikih, ki so prejeli hidrokortizon (RT 0,48, 95 % IZ 0,32–0,72) (9). Zdravljenje z glukokortikoidi je bilo povezano tudi s pomembno krajšim časom hospitalizacije, krajšim trajanjem mehanskega predihovanja in manjšo potrebo po vazoaktivnih zdravilih. Tveganje za nastanek sekundarne hiperglikemije ni bilo pomembno večje pri bolnikih, ki so prejeli glukokortikoide (9). Na temelju navedenih ugotovitev je Združenje za intenzivno medicino (angl. *Society of Critical Care Medicine*) med prvimi mednarodnimi združenji z močnim priporočilom podprlo uporabo glukokortikoidov pri zdravljenju odraslih bolnikov s hudo ZBP (10).

PRIPOROČILA ZA UPORABO GLUKOKORTIKOIDOV PRI BOLNIKIH S HUDO ZBP

Definicija hude ZBP

Bolnike s hudo ZBP identificiramo na osnovi kriterijev Ameriškega združenja za infekcijske bolezni/Ameriškega torakalnega združenja (angl. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* – IDSA/ATS) iz leta 2007. Diagnozo hude ZBP postavimo, kadar je izpolnjeno eno glavno merilo ali vsaj tri pomožna merila.

Tabela 1: Kriteriji za hudo ZBP (11)

GLAVNA MERILA	POMOŽNA MERILA
– dihalna odpoved s potrebo po mehanskem predihovanju (invazivnem ali neinvazivnem) – septični šok in potreba po vazoaktivni podpori	– frekvenca dihanja > 30 vdihov/minuto – $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 33$ kPa – prizadetost več pljučnih režnjev – zmedenost/dezorientiranost – uremija (sečnina $\geq 7,1$ mmol/L) – levkopenija (levkociti $< 4,0 \times 10^9/\text{L}$) – trombocitopenija $< 100 \times 10^9/\text{mL}$ – hipotermija (telesna temperatura $< 36^\circ\text{C}$) – hipotenzija in potreba po agresivnem tekočinskem oživiljanju

Indikacije za zdravljenje hude ZBP z glukokortikoidi

Adjuvantno zdravljenje z glukokortikoidi je indicirano pri bolnikih, ki imajo:

- hudo ZBP (po kriterijih IDSA/ATS) ali
- ZBP, potrebo po visokopretočni oksigenaciji (angl. *high flow oxygenation*) in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 40$ ob $\text{FiO}_2 > 0,5$ ali
- ZBP, potrebo po maski z rezervoarjem brez povratnih ventilov (»OHIO« maska) in $\text{PaO}_2 < 13$ kPa

Z adjuvantnim zdravljenjem z glukokortikoidi je treba pričeti **čimprej oziroma v 24-ih urah** po prepoznanih vključitvenih kriterijih, preverjenih izključitvenih dejavnikih in po uvedbi protimikrobnega zdravljenja.

Kontraindikacije za zdravljenje hude ZBP z glukokortikoidi

Med kontraindikacijami so navedene bolezni in stanja, pri katerih je na osnovi podatkov iz literature zdravljenje z glukokortikoidi lahko povezano s poslabšanjem osnovne bolezni, večjim tveganjem za pomembne zaplete in slabšim izidom zdravljenja hude ZBP. Spodaj navedene skupine bolnikov so bile izključene iz večine raziskav o učinkovitosti glukokortikoidov, zaradi česar rezultatov raziskav ni možno prenesti na te skupine bolnikov.

Adjuvantno zdravljenje hude ZBP je kontraindicirano pri bolnikih:

- s hudo imunsko oslabeledostjo*,
- s sočasno okužbo z virusom influence (dokazana z antigenskim testom in/ali PCR),
- s cistično fibrozo,
- z aktivno tuberkulozo ali invazivno glivno okužbo,

- z virusnim hepatitisom (svežo / aktivno okužbo) ali aktivno okužbo z virusi herpesa
- in pri nosečnicah.

*Definicija hude imunske oslabelosti glede na merila Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje rakavih obolenj in Skupine za raziskovanje mikoz (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study Group – EORT/MSG*) (12):

- nedavna nevtropenija (manj kot $0,5 \times 10^9$ nevtrofilcev/L za več kot 10 dni),
- stanje po presaditvi krvotvornih matičnih celic,
- hematološko rakavo obolenje,
- stanje po presaditvi čvrstih organov,
- zdravljenje z glukokortikoidi v odmerku $\geq 0,3$ mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta ≥ 3 tedne v zadnjih 60 dneh,
- zdravljenje z drugimi zaviralci T-celičnega odziva (zaviralci kalcinevrina, zaviralci TNF- α , limfocitno specifična monoklonska protitelesa, imunosupresivni nukleozidni analogi) v zadnjih 90 dneh,
- zdravljenje z zaviralci B-celičnega odziva (ibrutinib),
- prisotnost prirojene hude imunske okvare in
- akutna bolezen presadka proti gostitelju (stopnje 3 ali 4), ki je refraktarna na zdravljenje prvega reda z glukokortikoidi.

Shema adjuvantnega zdravljenja hude ZBP z glukokortikoidi

Po odvzemu kužnin in uvedbi protimikrobnega zdravljenja uvedemo **hidrokortizon** v odmerku **200 mg/24 ur intravensko v kontinuirani infuziji**. Četrty dan zdravljenja opravimo klinično in laboratorijsko oceno stanja, na osnovi katere se odločimo o nadaljevanju zdravljenja s hidrokortizonom. V primeru kliničnega izboljšanja se zdravljenje s hidrokortizonom četrty dan ukine. Kriteriji, ki definirajo klinično izboljšanje, so:

- spontano dihanje,
- ocena po točkovniku SOFA enaka ali nižja kot ob začetku zdravljenja in
- PaO₂/FiO₂ > 26 kPa

Če bolnik ne izpolnjuje vseh (treh) kriterijev izboljšanja stanja, se zdravljenje s hidrokortizonom nadaljuje skupno 7 dni.

ZAKLJUČEK

Priporočila so bila pripravljena v skladu z dosedanjimi spoznanji in obstoječo literaturo o adjuvantni rabi glukokortikoidov pri hudi ZBP. Uporabo hidrokortizona svetujemo tudi bolnikom, ki izpolnjujejo kriterije za vključitev, tudi tistim, ki (še) niso hospitalizirani na Po EIZ. Priporočila bomo posodabljali v skladu z rezultati novih raziskav.

Literatura

1. Lejko Zupanc T, Pokorn M. Pljučnica. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. 2.izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017, p: 272-80.
2. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, Gabarrus A, Ranzani OT, Polverino E, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One*. 2018;13(1): e0191721.
3. Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, Beavin LA, Wunderink RG, Niederman MS, et al. The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. *Chest*. 2020; 158(3): 1008–16.

-
4. Meduri GU, Shih MC, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2022; 48(8): 1009–23.
 5. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(7): e45–67.
 6. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2023; 49(6): 615–32.
 7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47(11): 1181–247.
 8. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med.* 2023; 388(21): 1931–41.
 9. See XY, Wang TH, Chang YC, Lo J, Liu W, Choo CYW, et al. Impact of different corticosteroids on severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res.* 2024; 11(1): e002141.
 10. Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R, et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Critical Care Medicine.* 2024; 52(5): e219–33.
 11. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases.* 2007; 44(Supplement 2): S27–72.
 12. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases.* 2020; 71(6): 1367–76.

MESTO INVAZIVNIH DIAGNOSTIČNIH METOD PRI BOLNIKU S PLJUČNICO NA ENOTI ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

THE ROLE OF INVASIVE DIAGNOSTIC METHODS IN A PATIENT WITH PNEUMONIA IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Matej Mavrič¹, Nejc Šoštaric¹

E-naslov: matej.mavric@kclj.si

E-naslov: nejc.sostaric@kclj.si

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: pljučnica, diagnoza, bronhoskopija, plevralna punkcija

Key words: *pneumonia, diagnosis, bronchoscopy, pleural puncture*

IZVLEČEK

Dihalna odpoved je najpogostejši razlog za sprejem na enoto za intenzivno zdravljenje (EIZ), kjer je ključnega pomena hitro prepoznavanje vzroka, še posebej pa je pomembno razlikovanje med infekcijskimi in ne-infekcijskimi vzroki. Za etiološko opredelitev okužb dihal so na voljo različne neinvazivne preiskave, vendar so včasih neučinkovite, zlasti pri bolnikih z imunsko motnjo (IM). V takih primerih so invazivne diagnostične metode, kot sta na primer bronhoskopija in plevralna punkcija, nepogrešljive. Te metode omogočajo boljšo opredelitev povzročiteljev okužb dihal, kar pripomore k bolj usmerjenemu zdravljenju z ustreznimi protimikrobnimi zdravili. Bronhoskopija je že več kot 150 let na voljo kot diagnostična in terapevtska metoda, vendar je napredek v zadnjih desetletjih omogočil večjo dostopnost in natančnost, predvsem pri bolnikih z mehanskim predihovanjem. Kljub tehnološkemu napredku pa ostaja vprašanje tveganja v primerjavi s koristjo uporabe te metode, saj je potrebna presoja glede možnih zapletov. Plevralna punkcija prav tako ostaja ključna pri diagnostiki okužb plevralnega prostora, ki lahko nastanejo kot zaplet pljučnice. Učinkovita uporaba invazivnih metod je pomembna za izboljšanje izidov zdravljenja pri kritično bolnih pacientih.

Abstract

Respiratory failure is the leading cause of admission to the intensive care unit (ICU), where it is essential to promptly identify the underlying cause, especially when distinguishing between infectious and non-infectious etiologies. While various non-invasive techniques exist for identifying respiratory infections, their effectiveness can be limited, particularly in immunocompromised patients. In these situations, invasive

diagnostic methods such as bronchoscopy and pleural puncture become vital. These approaches facilitate the accurate identification of pathogens responsible for respiratory infections, thereby enabling more targeted treatment with suitable antimicrobial agents. Bronchoscopy has served as both a diagnostic and therapeutic tool for over 150 years, and recent advancements have enhanced its accessibility and precision, particularly for patients on mechanical ventilation. However, it remains important to evaluate the risk-benefit ratio of these invasive procedure, as careful consideration of potential complications is essential. Additionally, pleural puncture plays a critical role in diagnosing infections of the pleural space, which can arise as a complication of pneumonia. The effective application of invasive methods is crucial for improving treatment outcomes in critically ill patients.

UVOD

Dihalna odpoved je najpogostejši razlog za sprejem na enoto za intenzivno zdravljenje (EIZ), za učinkovito zdravljenje pa je ključnega pomena prepoznavanje njenega vzroka, še posebno ločevanje med infekcijskimi in ne-infekcijskimi vzroki. Ustrezna etiološka opredelitev okužb dihal omogoča ustrezno protimikrobno zdravljenje, le-to pa je povezano z boljšimi izidi bolezni. Za opredelitev povzročitelja okužb dihal imamo na voljo številne neinvazivne metode, kot so neposredne mikrobiološke preiskave izločkov dihal (kultura izmečka ali trahealnega aspirata in molekularne metode za dokaz različnih povzročiteljev) in antigenski testi v seču. Kljub napredku na področju molekularne diagnostike je lahko izplen teh preiskav nezadosten za opredelitev povzročitelja okužbe, kar je lahko še posebno problematično pri osebah z imunsko motnjo (IM). Pri bolniku, ki potrebuje mehansko predihovanje (MP), dodaten problem predstavlja morebitna kolonizacija proksimalnih delov dihal in endotrahealnega tubusa s komezalnimi mikroorganizmi, ki ne povzročajo okužbe. Tako lahko napačno postavimo etiološko diagnozo pljučnice in spregledamo pravi vzrok akutne dihalne odpovedi. Invazivne diagnostične metode so v zadnjih letih doživele precejšen tehnološki napredek, njihova dostopnost pa se je predvsem med pandemijo COVID-a precej izboljšala. Tako sta bronhoskopija in punkcija plevralnega prostora vedno bolj prepoznani kot pomembni rutinski preiskavi na EIZ. Njuna prednost pred neinvazivnimi diagnostičnimi metodami je poleg natančnejše diagnostike tudi dodatna možnost zdravljenja vzrokov dihalne odpovedi. Pri vsakem bolniku je treba skrbno presoditi, kdaj je korist invazivnih posegov večja od tveganja za zaplete, bolnika pa je potrebno pred tem ustrezno pripraviti. V prispevku je predstavljena vloga bronhoskopije in plevralne punkcije pri diagnostiki in obvladovanju okužb dihal.

VLOGA BRONHOSKOPIJE PRI DIAGNOSTIKI OKUŽB DIHAL NA ENOTI ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Bronhoskopija je diagnostična in terapevtska metoda, ki je na voljo že več kot 150 let, v zadnjih desetletjih pa je doživela velik tehnološki napredek in večjo dostopnost na EIZ. Indikacije za bronhoskopijo v intenzivni medicini vključujejo lokalizacijo in obvladovanje krvavitev, pomoč pri endotrahealni intubaciji in traheotomiji, toaleta dihalnih poti in odvzem vzorcev za diagnostiko okužb. Priporočila različnih združenj glede uporabe

bronhoskopije v diagnostiki okužb spodnjih dihal si niso enotna (1, 2). Medtem ko najnovejša priporočila za obravnavo hudo potekajoče doma pridobljene pljučnice (DPP) invazivnih metod ne omenjajo, pa so si priporočila za obravnavo bolnikov z bolnišnično pljučnico (BP) in pljučnico, povezano z MP (angl. *ventilator associated pneumonia*, VAP), nasprotujoča. Tako v britanskih priporočilih iz leta 2013 (angl. *British Thoracic Society*, BTS) predlagajo uporabo neinvazivnih diagnostičnih metod za diagnozo VAP, bronhoskopijo pa priporočajo le v primeru, da diagnoza s pomočjo prvih ni mogoča. Podobno ameriška priporočila IDSA/ATS (angl. *Infectious Diseases Society of America*, IDSA, *American Thoracic Society*, ATS) iz leta 2016 za diagnozo BP/VAP priporočajo uporabo neinvazivnih metod (semi-kvantitativni aspirat traheje), vendar obenem priznavajo pomen invazivnih metod za poskus de-eskalacije antibiotičnega zdravljenja ali ukinitve le-tega ob mikrobiološko negativnih izvidih bronhoalveolarnega izpirka (angl. *broncho-alveolar lavage*, BAL). Nasprotno v evropskih priporočilih za obravnavo bolnikov z BP/VAP iz leta 2017 (angl. *European Respiratory Society*, ERS, *European Society of Intensive Care Medicine*, ESICM, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ESCMID, *Latin American Thoracic Association*, ALAT) predlagajo invaziven diagnostični pristop s pridobitvijo kvantitativnih vzorcev iz spodnjih dihal, po možnosti pred uvedbo izkustvenega antibiotičnega zdravljenja (1).

Večina podatkov o uporabi bronhoskopije pri diagnostiki okužb dihal izvira iz raziskav pri bolnikih z VAP (1, 2). Pri tem je ključno vprašanje, ali lahko na račun povečanega tveganja za zaplete zaradi invazivne preiskave vseeno pozitivno vplivamo na izid bolezni v smislu zmanjšanja izpostavljenosti antibiotikom in izboljšanja kliničnih izidov (trajanje MP in obravnave na EIZ, zmanjšanje smrtnosti v povezavi z VAP). Kljub več randomiziranim kontroliranim raziskavam, opravljenim okoli leta 2000, jasnega odgovora zaradi velike heterogenosti raziskav ni (1, 2). V raziskavi Fagona in sod., kjer je bilo potrebno antibiotično terapijo ob negativnih mikrobioloških izvidih v BAL-u ukiniti, je bila 14-dnevna smrtnost v skupini preiskovancev z bronhoskopijo manjša v primerjavi s skupino z neinvazivnimi diagnostičnimi metodami, medtem ko v drugih raziskavah ni bilo pomembnih razlik v kliničnih izidih. Pri tem je treba poudariti, da so zdravniki pogosto nadaljevali z antibiotiki širokega spektra, kljub negativnim rezultatom kužnin in tudi ob nizki verjetnosti za VAP, včasih pa so spekter protimikrobnega zdravljenja izkustveno celo razširili za potencialno kritje odpornih mikroorganizmov (2). Pri pregledu literature iz leta 2014 (Cochrane), v kateri so primerjali invazivne in neinvazivne metode za diagnozo VAP, niso našli razlik v smrtnosti, času zdravljenja na EIZ in času MP ali vpliva na antibiotično terapijo (3), prav tako so Fernando in sod. v sistematičnem pregledu in meta-analizi iz leta 2020 (25 raziskav in 1639 bolnikov) ugotovili, da imajo neinvazivne in invazivne strategije podobno napovedno vrednost za diagnozo VAP (občutljivost in specifičnost za aspirat traheje je bila 75,7 % in 67,9 %, zaščiteno bronhialno krtačenje 61,4 % in 76,5 %, BAL 71,1 % in 79,6 %) (4). Nasprotno so Ranzani in sod. v retrospektivni opazovalni raziskavi pokazali, da so bile invazivne metode povezane z večjim odstotkom etiološke opredelitve povzročitelja pljučnice pri bolnikih z BP v primerjavi z neinvazivnimi metodami (56 % proti 39 %), pri čemer so bronhoskopijo opravili pri 63 % bolnikov v kohorti, od tega jih 39 % ni potrebovalo MP. Njihova raziskava je potrdila izsledke predhodnih raziskav, da je bilo protimikrobno zdravljenje bolj pogosto prilagojeno pri bolnikih, kjer je bila okužba etiološko opredeljena. Poleg tega

so pokazali, da je bronhoskopija varna pri populaciji bolnikov z BP, ki prejemajo dihalno podporo z neinvazivno ventilacijo ali dodatek kisika po visoko-pretočni nosni kanili (*high flow oxygen therapy*, HFOT) (5).

Bronhoskopija je po podatkih raziskav varna tudi pri bolnikih s hudo IM, zdravljenih na EIZ. Poleg tega je pri tej skupini bolnikov povezana z večjim diagnostičnim izplenom in posledično pogostejšo prilagoditvijo protimikrobnega zdravljenja (1). Prepoznava povzročitelja okužbe je po izsledkih različnih raziskav možna v 31 do 74 %, slabši izplen BAL-a pa je pogosto posledica (pre)poznega vzorčenja in predhodne uporabe antibiotikov, medtem ko virusne in glivne povzročitelje okužbe težko dokažemo le ob uporabi klasičnih diagnostičnih testov, pogosto pa nanje niti ne pomislimo. Tako lahko zgodnja uporaba BAL poveča diagnostični izplen pri bolnikih z infiltrati na pljučih – delež pozitivnih izvidov BAL znotraj 24 ur po sprejemu je dosegel 75 % v skupini hematoloških bolnikov oz. je bil 2,5-krat večji, če je bil BAL opravljen v prvih 4 dneh po sprejemu v primerjavi s kasneje opravljeno preiskavo (6). Čeprav je diagnostični izplen neinvazivnih in invazivnih metod za opredelitev vzroka akutne respiratorne odpovedi tudi v tej populaciji bolnikov podoben, pa imajo invazivne metode lahko določene prednosti. Omogočajo neposreden makroskopski pregled sprememb na sluznici dihalnih poti, kar lahko pomaga pri diagnozi (npr. herpetične lezije, spremembe pri invazivnih glivnih okužbah itd.). BAL je tudi povezan z veliko diagnostično občutljivostjo pri okužbah, povzročenih z virusi herpesa simpleksa (HSV) in virusom citomegalije (CMV). Ne nazadnje ima bronhoskopija pomembno vlogo v diagnostiki invazivnih glivnih okužb (7). Medtem ko ima neposredno dokazovanje *Aspergillus* spp. z mikroskopiranjem in kulturo BAL občutljivost okoli 50 %, dosega občutljivost galaktomanskega testa (GM) iz BAL-a 86 %, specifičnost pa do 91 %, poleg tega pa imamo na voljo tudi hitre diagnostične metode (angl. *lateral flow device*, LFD) s podobno diagnostično natančnostjo. V nedavnih priporočilih za opredelitev invazivnih glivnih okužb pri odraslih bolnikih na EIZ avtorji navajajo, da ima GM v BAL-u boljšo diagnostično vrednost kot GM v serumu pri diagnostiki invazivne pljučne aspergiloze, definicija pa vključuje tako makroskopske spremembe v dihalnih poteh, vidne ob bronhoskopiji, kot tudi mikrobiološke kriterije (kultura in GM v BAL) (7, 8).

Za ustrezen diagnostični izplen bronhoskopije je potrebno upoštevati določene tehnične zahteve, pomembna pa je tudi ustrezna usposobljenost izvajalca posega (2). Ključna je popolna izolacija dihalne poti od ostalih delov dihal s pomočjo zagozditve bronhoskopa v dihalno pot (saj le tako s tekočino napolnimo distalne dihalne poti vse do nivoja pljučnih mešičkov), uporaba zadostne količine tekočine za izpiranje (vsaj 120 ml) in zavračanje prvih 20–30 ml izpirka, ki vsebuje predvsem izločke, ki kontaminirajo kanal bronhoskopa med prehodom skozi tubus in zgornje dihalne poti (ta del izpirka se lahko uporabi za diagnozo tuberkuloze ali virusnih okužb). Bronhoskopija velja za varno metodo, po različnih podatkih je stopnja zapletov manjša od 0,3 %, čeprav lahko na EIZ poraste tudi do 10 %. Kritično bolni imajo večje tveganje za pojav zapletov, saj so navadno hipoksemični, hemodinamsko nestabilni in nagnjeni h krvavitvi zaradi različnih vzrokov (trombocitopenija, antikoagulantna in antitrombotična zdravila, ledvična okvara, itd.). Smrtnost v povezavi s preiskavo se giblje med 0,01 do 0,04 % (2, 6). Najpogostejši zaplet bronhoskopije je hipoksemija, precej redkejša sta krvavitev in pnevmotoraks. Hi-

poksemijo povzroča povečana upornost dihalnih poti zaradi delne obstrukcije dihalne poti z bronhoskopom in zalitjem pljučnih mešičkov s tekočino, poleg tega pride zaradi kolapsa malih dihalnih poti in izpiranja surfaktanta do zmanjšane podajnosti pljuč. Pravilna izbira bronhoskopa lahko pomaga pri zmanjšanju tega tveganja, pri čemer priporočajo, da je zunanji premer vsaj 2 mm manjši od notranjega premera endotrahealnega tubusa. Dodatne strategije za preprečevanje hipoksemije vključujejo predhodno oksigenacijo, namestitev pacienta v sedeči položaj in uporabo mišičnega relaksanta. Posebno pozornost je potrebno nameniti bolnikom, ki že imajo znake hiperinflacije pljuč oz. intrinzični PEEP (angl. *Positive End-Expiratory Pressure*), saj ga bronhoskopija lahko še poveča, s posledično barotravmo in hemodinamsko nestabilnostjo. Pomembno se je zavedati, da lahko ob neustreznih negi bronhoskopov pride tudi do prenosa okužb z različnimi patogeni (6).

Čeprav je bronhoskopija postala široko dostopna predvsem v dobi pandemije covid-19 in jo večina združenj na področju intenzivne medicine uvršča med ključne kompetence zdravnikov intenzivne medicine (1, 2), pa podatki kažejo, da je usposobljenost zdravnikov za njeno izvedbo še vedno nezadostna. V raziskavi D-PRISM, ki je temeljila na vprašalniku o diagnostiki in zdravljenju okužb dihal na EIZ, so avtorji ugotavljali, da so dostopnost, uporaba in tehnika bronhoskopije zelo spremenljive. Tako je imelo formalno učenje bronhoskopije le 26 do 42 % anketirancev, medtem ko kar 26 % ni imelo nikakršne edukacije. V skladu s tem je bilo zaupanje v lastne veščine za uporabo bronhoskopije precej majhno, prav tako pa je bil npr. volumen tekočine, uporabljen za BAL precej variabilen (mediani volumen 30 ml), kar 77 % anketiranih pa je uporabilo volumen, manjši od 100 ml, kar pomeni, da v večini primerov izvid ni odražal patologije v alveolarnem prostoru (9).

Glede na dostopno literaturo lahko zaključimo, da ima bronhoskopija svoje mesto v diagnostiki okužb dihal na EIZ predvsem (a ne izključno) v spodaj naštetih primerih:

1. Huda DPP, ki se ne odziva na zdravljenje (za izključitev neobičajnih povzročiteljev oz. drugih potencialnih vzrokov dihalne odpovedi).
2. Hudo potekajoča pljučnica, povezana z MP (za zmanjšanje možnosti kontaminacije vzorca z izločki iz zgornjih dihal).
3. Respiratorna odpoved s sumom na okužbo dihal pri bolniku s hudo IM (HIV/aids, aktivno zdravljenje rakave bolezni, imunosupresivno zdravljenje, stanje po presaditvi krvotvornih matičnih celic ali čvrstih organov, hematološke maligne bolezni).
4. Diagnostika invazivnih glivnih okužb dihal (predvsem invazivna aspergiloza pljuč) in nekaterih drugih okužb z oportunističnimi povzročitelji (herpes virusi, *Pneumocystis jirovecii*).

V tabeli 1 so prikazana priporočila za mikrobiološko diagnostiko hudo potekajočih okužb dihal, ki jih uporabljamo na EIZ Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana.

Tabela 1: Priporočila za invazivno mikrobiološko diagnostiko okužb dihal na oddelku za intenzivno zdravljenje Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja

MIKROBIOLOŠKE PREISKAVE PRI BOLNIKU Z IMUNSKO MOTNJO
– Patogene bakterije – razmaz po Gramu, kvantitativna kultura – Patogene glive – kultura – <i>Aspergillus</i> spp. – galaktomananski antigen, PCR – <i>Pneumocystis jirovecii</i> PCR – <i>Legionella</i> spp. DNA PCR, <i>Chlamydia pneumoniae</i> DNA PCR, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> DNA PCR – Respiratorni virusi (panel) PCR – Herpes virusi – HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV DNA PCR kvantitativno – <i>Toxoplasma gondii</i> PCR – <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, atipične mikobakterije, <i>Nocardia</i> spp. (razmaz, kultura, PCR)
MIKROBIOLOŠKE PREISKAVE PRI BOLNIKU Z OHRANJENO IMUNOSTJO
– Patogene bakterije – razmaz po Gramu, kvantitativna kultura – <i>Legionella</i> spp. DNA PCR, <i>Chlamydia pneumoniae</i> DNA PCR, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> DNA PCR – Respiratorni virusi (panel) PCR

CFU – colony forming units; PCR – polymerase chain reaction; DNA – deoksiribonukleinska kislina, RNK – ribonukleinska kislina, HSV – virus herpesa simpleksa tipa 1 in 2; VZV – virus varičele zoster; EBV – virus Epstein Barr; CMV – virus citomegalije.

VLOGA VZORČENJA PLEVRALNE TEKOČINE PRI DIAGNOSTIKI OKUŽB DIHAL

Okužba plevralnega prostora je hud zaplet bolnikov s pljučnico. Ocenjujejo, da ima plevralni izliv 20 do 57 % bolnikov s pljučnico, pri 5 do 7 % pa pride do okužbe plevralnega prostora. Plevralni izliv ob pljučnici, t. i. parapnevmonični izliv, razdelimo na enostavnega, kjer se v plevralnem prostoru pojavi sterilni eksudat, ali zapletenega, ki je vmesna faza med eksudatom in polno razvitim empiemom; kužnine so lahko še sterilne, biokemično pa že beležimo porast števila levkocitov. Šele nato pride do fibrinopurulentnega izliva v plevralnem prostoru, ki jo v končni obliki imenujemo empiem (lat. *empiema thoracis*). Tip izliva določimo s pomočjo biokemične preiskave vzorca, ki je natančnejše opisana v nadaljevanju. Približno 30 % okužb plevralnega prostora ni posledica predhodne okužbe pljučnega parenhima. Razvijejo se hematogeno ali pa z napredovanjem okužbe iz priležnih organov. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju okužba plevralnega prostora še vedno predstavlja pomembno breme za zdravstveno oskrbo, saj ima že bolnik s pljučnico z enostavnim parapnevmoničnim izlivom večjo 30-dnevno smrtnost in podaljšano ležalno dobo kot bolnik s pljučnico brez izliva, v primeru bolj zapletene okužbe plevralnega prostora pa smrtnost še dodatno poraste (10).

Indikacija za diagnostično torakocenteno je rentgensko (anteroposteriorna projekcija) ugotovljen parapnevmonični izliv debeline 10 mm ali več. Absolutnih kontraindikacij za torakocenteno ni, relativne pa so so motena hemostaza in celulitis kože prsne stene na mestu vboda (11, 12).

Plevralni izliv nastane zaradi neravnovesja med nastajanjem in odstranjevanjem tekočine iz plevralnega prostora. Normalno se v plevralnem prostoru nahaja majhna količina tekočine, ki omogoča gladko drsenje med visceralno in parietalno plevro. Kopičenje tekočine je posledica različnih mehanizmov, kot so povečana permeabilnost kapilar (npr. zaradi vnetja), zmanjšano limfatično odtokanje (zaradi obstrukcije) ali zmanjšan onkotski tlak

(zaradi hipoalbuminemije). Pregled in vzorčenje plevralne tekočine ostaja zlati standard za diagnostiko okužb plevralnega prostora.

Okužbe plevralnega prostora pogosto vodijo v razvoj empiema, pri katerem se sterilna tekočina okuži z bakterijami in se v njej naberejo levkociti ter beljakovine vnetnega odziva. Proces poteka v treh fazah (10, 11):

1. **Eksudativna faza:** V tej fazi se tekočina kopiči v plevralnem prostoru, vendar je sterilna in je posledica povečane permeabilnosti kapilar plevre zaradi vnetja. Koncentracija levkocitov še ni velika, prevladujejo polimorfonuklerane celice, aktivnost encima laktat dehidrogenaze (LDH) v izlivu je majhna, vrednost pH plevralne tekočine in koncentracija glukoze v izlivu pa sta normalni. V povprečju se eksudativna faza pojavi dva do pet dni po pričetku pljučnice.
2. **Fibrinopurulentna faza:** Pridruži se bakterijska okužba plevralnega prostora, ki spodbudi porast polimorfonuklearnih celic ter nastanek celičnih razpadnih produktov, ki vodijo v tvorbo fibrinskih usedlin in posledično fibrinskih sept, ki otežujejo drenažo. Vrednost pH je manjša, pri zapletenem parapnevmoničnem izlivu med 7,2 in 7,4, pri empiemu pa pod 7,2. Koncentracija glukoze v izlivu je prav tako znižana, poveča se tudi koncentracija laktata in LDH v izlivu. Mikrobiološke preiskave so v tej fazi lahko pozitivne. Do razvoja fibropurulentne faze pride v petih do desetih dneh po začetku pljučnice.
3. **Organizacijska faza:** Če okužbe ne zdravimo pravočasno in ustrezno, pride do zadelitve obeh plasti plevre in v končni fazi tudi do fibroze plevralnega prostora, kar lahko trajno zmanjša pljučno funkcijo. Tekočina je gosta, plevralni prostor je močno lokuliran. Z napredovanjem okužbe pride lahko do spontane drenaže navzven preko kožne fistule, lahko pa tudi do drenaže v notranje votline (npr. bronhoplevralna fistula, komunikacija med plevralno in peritonealno votlino itd.).

Makroskopski izgled plevralnega izliva se glede na fazo spreminja in nam lahko pomaga pri diagnozi, saj pridobitev gnojnega punktata definira prisotnost empiema. Prisotnost gnojnega izliva pa ne pomeni slabšega izhoda bolezni, saj zniža vrednost točkovnika RAPID (ang. renal, age, purulence, infection source, dietary factors), s katerim si lahko pomagamo pri napovedi preživetja in trajanja ležalne dobe (13).

Biokemična preiskava plevralne tekočine v primeru okužbe vsebuje pregled celične koncentracije in celičnih vrst, aktivnost LDH, koncentracijo glukoze in laktata v tekočini. Ko tekočina ni gnojna, si z omenjenimi parametri lahko pomagamo pri razlikovanju enostavnega (neokuženega) plevralnega izliva in zapletenega, potencialno okuženega, plevralnega izliva. Pri vrednosti pH nad 7,4 gre najverjetneje za sterilni izliv ob pljučnici, ki potrebuje le antibiotično zdravljenje. Ko se pH giblje med 7,2. in 7,4 sta znižana vrednost glukoze pod 4 mmol/L in povišana vrednost LDH nad 15 μ kat/L v prid verjetni prisotnosti okužbe v plevralnem prostoru in potrebi po drenaži (14).

V literaturi sta omenjena še dva nova markerja, ki ju lahko določimo v plevralni tekočini za lažjo opredelitev prisotnosti okužbe: topni receptor urokinaznega plazminogenškega aktivatorja (angl. *soluble urokinase plasminogen activator receptor* – suPAR) in zaviralec plazminogenškega aktivatorja – 1 (angl. *plasminogen activator inhibitor* – PAI). Zvečana koncentracija prvega napoveduje povečano lokuliranost izliva in potrebo po vstavitvi plevralne drenaže, prav tako je povišana vrednost bolj napovedala potrebo po

intrapleuralni aplikaciji fibrinolitika in morebitni kirurški intervenciji. Zvečana koncentracija PAI-1 prav tako napoveduje večjo pojavnost sept v izlivu, sočasno pa bi bila lahko uporabna kot napovedni kazalec potrebe po daljši ležalni dobi in povišani 12-mesečni smrtnosti (10).

ETIOLOGIJA OKUŽB PLEVRALNEGA PROSTORA

Povzročitelji okužb plevralnega prostora se razlikujejo glede na primarno mesto okužbe. V primeru progressa okužbe iz pljuč so povzročitelji podobni kot pri pljučnicah (v približno 70 %): v primeru doma pridobljenih okužb sta to *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*, v primeru aspiracijskih pljučnic pa v večini primerov prevladuje mešana mikrobiota, sestavljena iz enterobakterij (najpogostejše *Escherichia coli* in *Klebsiella pneumoniae*), ustnih streptokokov (predvsem skupina *Streptococcus milleri*) in anaerobov (najpogostejše predstavniki družin *Peptostreptococcus* in *Bacteroides*). V približno 30 % se okužba plevralnega prostora pojavi brez predhodne pljučnice. V teh primerih so najpogostejši povzročitelji zeleneči streptokoki in *Staphylococcus aureus*, ki je poleg *Pseudomonas aeruginosa* in enterobakterij tudi najpogostejši povzročitelj bolnišničnih okužb plevralnega prostora. V primeru bolnišnične okužbe pogosteje izoliramo tudi proti meticilinu odporni *S. aureus* (MRSA). Bolnišnične okužbe so najpogostejše povezane s kirurškimi posegi (npr. po srčno-žilnih operacijah, večjih politravmah itd.) (10, 11, 14, 15).

V številnih raziskavah so s pomočjo metagenomike in genskega sekvencioniranja (angl. *next generation sequencing* – NGS) ugotovili, da je večina primarnih okužb plevralnega prostora polimikrobnih. V raziskavi TORPIDS so dokazali, da je večina doma pridobljenih okužb polimikrobnih s kombinacijo po Gramu negativnih bakterij in anaerobov. Med monomikrobnimi okužbami pa še vedno prevladuje okužba s pnevmokokom. Prisotnost anaerobov in bakterij iz skupine *Streptococcus anginosus* v plevralni tekočini je v omenjeni študiji napovedovala manjšo smrtnost, prisotnost ali prevlada *S. aureus* pa je napovedovala večjo smrtnost. Prav tako je prevlada enterobakterij napovedovala večjo smrtnost (10, 14).

Zlati standard mikrobiološke diagnostike okužb plevralnega prostora ostaja kultura vzorca plevralne tekočine. Kultura je pozitivna v 30 do 40 %, ob inokulaciji direktno v hemokulturno stekleničko se ta povzpne do 60 %. Pri iskanju povzročitelja invazivnih okužb plevre ostajajo hemokulture iz periferne krvi še vedno pomembno diagnostično orodje, so pa redko pozitivne (v približno 12 % po študiji MIST-1 (angl. *multicentre intrapleural sepsis trial*)) (17). Vedno pogosteje se poslužujemo tudi metode pomnoževanja nukleinskih kislin, predvsem pomnoževanja 16S ribonukleinske kisline (RNK), prisotne v vseh bakterijah. Težava te metode je prekomerna občutljivost oziroma večja možnost pozitivnega vzorca ob kontaminaciji pri odvzemu kužnine. Zaradi slabe občutljivosti kulture plevralne vsebine so v študiji AUDIO (angl. *Advanced ultrasound in pleural infection*) opravili ultrazvočno vodeno vzorčenje parietalne plevre v procesu vstavitve plevralnega drena. S to metodo so mikrobiološki izplen povečali za 25 % v primerjavi z odvzemom plevralne tekočine in krvi, brez povečanja pojavnosti zapletov samega posega. Iz odvzetih vzorcev so opravili tudi preiskavo s 16S polimerazo RNK, ki je imela v študiji veliko občutljivost (93 %) in specifičnost (89,5 %). Pozitivno kulturo so dosegli v 45 % vzorcev pri bolnikih, ki so že prejeli antibiotično zdravljenje (75 % bolnikov), kar bi lahko kazalo na slabo

prehodnost antibiotika v pleuralni prostor in plevro ter morebitni pojav biofilma na plevri (16). Zaenkrat se ta poseg rutinsko v EIZ ne opravlja.

Plevralni izliv se lahko pojavi tudi ob sistemskih okužbah z drugimi povzročitelji (povzročitelji atipičnih pljučnic, virusi, glive, plesni), vendar jih redko dokazujemo in še redkeje osamimo.

ZDRAVLJENJE OKUŽB PLEURALNEGA PROSTORA

Zdravljenje v osnovi obsega kombinacijo antibiotičnega zdravljenja z ali brez drenaže pleuralnega prostora, ki je lahko medicinska ali kirurška. Zgoraj omenjene diagnostične preiskave nam v kombinaciji s slikovno diagnostiko omogočijo lažje sprejemanje odločitev glede temeljnih postopkov zdravljenja ter morebitne potrebe po agresivnejših metodah zdravljenja (intraplevralna aplikacija fibrinolitika, kirurški posegi). Pri enostavnem parapnevmoničnem izlivu drenaža načeloma ni potrebna, pri ostalih oblikah okužb pleuralnega prostora pa je izpraznitev okužene kolekcije nujno potrebna za uspešen izid bolezni (10, 11, 13).

ZAKLJUČEK

Bronhoskopija in vzorčenje pleuralne tekočine imata pomembno vlogo v diagnostiki okužb dihal na EIZ, predvsem pri bolnikih z zapletenimi pljučnimi okužbami, kot so BP, pljučnica, povezano z MP (VAP) ter pri bolnikih s hudo IM. Bronhoskopija omogoča natančnejšo opredelitev povzročitelja okužbe, kar omogoča prilagoditev protimikrobne terapije, s tem pa lahko vpliva na krajše trajanje zdravljenja in manjšo smrtnost bolnikov. Kljub napredku v molekularni diagnostiki so invazivne metode še vedno potrebne v primerih, kadar neinvazivni testi ne dajejo zadostnih rezultatov. Plevralno vzorčenje je ključno za diagnozo okužb pleuralnega prostora, kot so empiem in parapnevmonični izliv, kjer pravočasna diagnostika omogoča ustrezno obravnavo, vključno z drenažo in specifično antibiotično terapijo. Vendar pa uporaba teh metod zahteva skrbno presojo tveganja in usposobljenost izvajalcev, saj invazivne preiskave prinašajo določena tveganja, zlasti pri kritično bolnih pacientih. Kljub temu pa pravilno izvedeni postopki izboljšajo diagnostični izplen in prispevajo k boljšim izidom zdravljenja.

Literatura

1. Röder M, Ng AYKC, Conway Morris A. Bronchoscopic Diagnosis of Severe Respiratory Infections. *J Clin Med*. 9. oktober 2024;13(19):6020.
2. Martin-Loeches I, Chastre J, Wunderink RG. Bronchoscopy for diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. januar 2023;49(1):79–82.
3. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJZ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 30. oktober 2014;2014(10):CD006482.
4. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, idr. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. junij 2020;46(6):1170–9.
5. Ranzani OT, Senussi T, Idone F, Ceccato A, Li Bassi G, Ferrer M, idr. Invasive and non-invasive diagnostic approaches for microbiological diagnosis of hospital-acquired pneumonia. *Crit Care Lond Engl*. 18. februar 2019;23(1):51.
6. Ergon B, Nava S. The use of bronchoscopy in critically ill patients: considerations and complications. *Expert Rev Respir Med*. avgust 2018;12(8):651–63.
7. Kreitmenn L, Gaudet A, Nseir S. Ventilator-Associated Pneumonia in Immunosuppressed Patients. *Antibiot Basel Switz*. 20. februar 2023;12(2):413.
8. Bassetti M, Giacobbè DR, Agvald-Ohman C, Akova M, Alastruey-Izquierdo A, Arkan-Akdagli S, idr. Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM. *Intensive Care Med*. april 2024;50(4):502–15.

-
9. Reyes LF, Serrano-Mayorga CC, Zhang Z, Tsuji I, De Pascale G, Prieto VE, idr. D-PRISM: a global survey-based study to assess diagnostic and treatment approaches in pneumonia managed in intensive care. *Crit Care*. 22. november 2024;28(1):381.
 10. Elsheikh A, Bhatnagar M, Rahman NM. Diagnosis and management of pleural infection. *Breathe*. december 2023;19(4):230146.
 11. Parapneumonic Pleural Effusions and Empyema Thoracis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 4. december 2024 [citirano 26. december 2024]; Dostopno na: https://emedicine.medscape.com/article/298485-overview?&id=login_success_email_match_fpf
 12. Thoracentesis: Background, Indications, Contraindications. 19. april 2023 [citirano 27. januar 2025]; Dostopno na: <https://emedicine.medscape.com/article/80640-overview#a2>
 13. Rahman NM, Kahan BC, Miller RF, Gleeson FV, Nunn AJ, Maskell NA. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest*. april 2014;145(4):848–55.
 14. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, idr. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. julij 2023;78(Suppl 3):s1–42.
 15. Kanellakis NI, Wrightson JM, Gerry S, Iltott N, Corcoran JP, Bedawi EO, idr. The bacteriology of pleural infection (TORPIDS): an exploratory metagenomics analysis through next generation sequencing. *Lancet Microbe*. 1. april 2022;3(4):e294–302.
 16. Psallidas I, Kanellakis NI, Bhatnagar R, Ravindran R, Yousuf A, Edey AJ, idr. A Pilot Feasibility Study in Establishing the Role of Ultrasound-Guided Pleural Biopsies in Pleural Infection (The AUDIO Study). *Chest*. oktober 2018;154(4):766–72.
 17. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, idr. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 3. marec 2005;352(9):865–74.

INHALATORNI ANTIBIOTIKI NA ODDDELKU ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE – ZDRAVLJENJE ALI PREPREČEVANJE

AEROSOL ANTIBIOTICS THE INTENSIVE CARE UNIT – TREATMENT AND PROPHYLAXIS

Tomaž Vovko, dr. med.

E-naslov: tomaz.vovko@kclj.si

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

Ključne besede: Inhalatorna terapija, inhalatorni antibiotiki, amikacin, kolistin

Key words: *Inhalation therapy, inhalational antibiotics, amikacin, and colistin*

IZVLEČEK

Inhalatorna terapija je ključna za zdravljenje nekaterih kroničnih pljučnih bolezni. Pri bolnikih, ki potrebujejo mehansko predihavanje, lahko uporabljamo le nekatere oblike inhalatorne terapije. Mednarodna priporočila inhalatorne antibiotične terapije zaenkrat ne svetujejo. Nedavne raziskave kažejo na to, da je inhalatorna antibiotična terapija z aminoglikozidi in polimiksini učinkovita pri povečanju uspeha zdravljenja pljučnic pri kritično bolnih odraslih, povezana pa je s povečanim pojavljanjem bronhospazmov. Inhalatorna antibiotična terapija lahko zmanjša pojavljanje z mehanskim predihavanjem povzročene pljučnice.

Abstract

Inhalation therapy is crucial for the treatment of certain chronic lung diseases. In patients who require mechanical ventilation, only certain forms of inhalation therapy can be utilized. International guidelines do not currently recommend inhalational antibiotic therapy. Recent studies suggest that inhalational antibiotic therapy with aminoglycosides and polymyxins is effective in improving clinical cure for pneumonia in critically ill adults, but it is associated with an increased incidence of bronchospasm. Inhalational antibiotic therapy may reduce ventilator acquired pneumonia.

UVOD

Lokalna inhalatorna terapija ima v primerjavi s sistemskimo (parenteralno ali enteralno) terapijo teoretično prednost v doseganju večjih koncentracij na mestu delovanja, še zlasti pri zdravlilih, ki ob sistemski uporabi dosegajo majhno koncentracijo v alveolah

(angl. *alveolar lining fluid*, ALF), kot so aminoglikozidi in polimiksini. Sočasno pa lahko inhalatorna terapija dosega manjše sistemske koncentracije in s tem manj sistemskih neželenih učinkov. To še posebej velja za inhalatorne glukokortikoide, ki jih uporabljamo za zdravljenje astme in v nekaterih primerih kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) (1, 2).

Da aerosolni delci pridejo v pljučno tkivo, morajo imeti primerno velikost (t.i. ekvivalentni aerodinamični premer, EAP): delci z EAP, večjim od 5 μm , se zaradi visoke hitrosti »zaletijo« in posledično zaustavijo v zgornjih dihalih; delce, manjše od 0,5 μm , pa v veliki meri tudi izdihamo. Vmesna velikost je primerna za terapijo v bronhiolah in alveolah (optimalno med 0,5 in 3 μm) (2). Poleg velikosti na porazdelitev aerosolnih delcev pričakovano slabo vplivajo tudi bolezenska stanja, zlasti bronhokonstrikcija in obstrukcija bronhov, ki zmanjšajo prodiranje zdravila v obbolele dele pljuč (2).

V medicini aerosolno terapijo uporabljamo predvsem pri kroničnih vnetnih pljučnih bolezni (astma, KOPB): kot bronhodilatatorno terapijo (dolgo ali kratko delujoči agonisti beta-adrenergičnih receptorjev in antiholinergiki), v primerih pljučne hipertenzije (iloprost, inhalatorni dušikov oksid), kot mukolitike (dornaza) in za vlaženje sluzi (inhalatorni manitol). Nekaj podatkov imamo tudi za protimikrobna zdravila in nekatera druga zdravila, ki jih z namenom sistemske absorpcije v izjemnih primerih apliciramo tudi kot aerosolno terapijo (npr. opiat, inzulin, levodopa) (1, 2).

Inhalatorne antibiotike uporabljajo v medicini že od leta 1940 (obstaja celo poročilo o njihovi uporabi v 1930-ih). Zaenkrat imajo samo trije antibiotiki (aztreonam, tobramicin in kolistin) dovoljenje ameriške Food and Drug Administration (FDA) in evropske Agencije za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) za zdravljenje okužb pri bolnikih s cistično fibrozo (CF); za ostale indikacije je uporaba neregistrirana ("off-label") (2). V člankih se pojavljajo podatki o uporabi inhalatornega ceftazidima, amikacina, ciprofloksacina, tekoplanina, vankomicina, fosfomicina, antimikotika amfotericina B (tako deoksiholat kot liposomalni) ter protivirusnih zdravil ribavirina in zanamivira, o čemer bom pisal v nadaljevanju prispevka.

AEROSOLNA TERAPIJA IN MEHANSKA VENTILACIJA

Načini aplikacije aerosolnih terapij so: razpršilniki (angl. *pressurized metered dose inhalers*, pMDI), inhalatorji suhega prahu (angl. *dry powder inhalers*), inhalatorji z mehko meglo (angl. *soft mist inhaler*) in več vrst nebulatorjev (3). Jet nebulator (JN) izkorišča princip Bernoullijeve enačbe: s pomočjo visokega pretoka plina skozi vodno raztopino se generira turbulentni tok in povzroči izhlapevanje molekul na površini vodne raztopine. Zaradi posedanja delcev z vodne gladine so koncentracije aktivnega zdravila v plinu nizke, v primerjavi z ostalimi nebulatorji je zato aplikacija najmanj učinkovita, velika je heterogenost delcev, večji je tudi preostanek zdravila, ki ostane v sistemu. V kolikor JN ni del samega aparata za mehansko predihavanje (MP), zaradi dodatnega pretoka plinov povzroči tudi povečanje ekspiratornih pretokov, poveča disinhronijo in spremeni delež vdihanega kisika (2, 3).

Ultrazvočni nebulator (UN) je dražji, potrebuje vir energije in s pomočjo piezokristalov (to so kristali, ki vibrirajo z ultrazvočno frekvenco, običajno v območju megahercv) povzroči nastanek aerosolov na površini vodne raztopine. V primerjavi z JN so bolj

učinkoviti, generirajo delce velikosti 3,7 do 10,5 μm , preostanek zdravila je manjši. Slabost UN pa je segrevanje raztopine, kar lahko povzroči strukturne spremembe aktivne raztopine (npr. polipeptidov) (2, 3).

Najnovejši pa so vibracijski mrežasti nebulatorji (angl. *vibrating mesh nebuliser*; VMN), ki s pomočjo mikro-črpalk generirajo aerosol skozi mrežico z luknjicami želenih velikosti. Aerosoli, ki nastanejo, so zato v primerjavi z ostalimi nebulatorji najmanjši (npr. pri 5 μm luknjicah nastajajo aerosoli velikosti med 1 in 5 μm), zato so tudi najbolj učinkoviti. Potrebujejo vir energije, v primerjavi z ostalimi nebulatorji so nekoliko dražji (2, 3).

Pri bolnikih, ki potrebujejo MP, načeloma nobena izmed teh tehnik ni bila odobrena za aplikacije posameznih zdravil, tehnično pa lahko uporabljamo samo pMDI (najbolje s posebnimi nastavki) in vse vrste nebulatorjev.

Leta 2023 je Li skupaj s 17 strokovnjaki na področju inhalatorne terapije objavil pregled literature in priporočila za aerosolno terapijo pri kritično bolnih, ki potrebujejo MP (3). Zaradi zgoraj omenjenih lastnosti so priporočili uporabo pMDI s posebnimi nastavki pred Y-krakom (mesto združitve inspiratornih in ekspiratornih cevi), ali pa VMN; slednjega je najboljše namestiti tik za mehanskim ventilatorjem pred aktivnim vlažilcem. V primeru, da VMN ni dostopna, svetujejo uporabno JN.

Aerosolno terapijo priporočajo tako pri invazivnem MP, kot tudi pri uporabi neinvazivnega MP (angl. *non-invasive ventilation*, NIV) in uporabi visoko pretočne nosne kanile (angl. *high-flow nasal cannula*, HFNC) (3). V teoriji vlaženje *in vitro* povzroča povečevanje EAP, vendar v raziskavah na ljudeh pomembnih razlik niso dokazali, zato izklapljanja vlaženja ob inhalatorni terapiji ne svetujejo, odsvetujejo pa uporabo pasivnega vlaženja (3). V primeru uporabe HFNC svetujejo znižanje pretoka, ne svetujejo pa spreminjanja nastavitev pri invazivnem MP ali NIV. Povzetek priporočil so prikazali tudi grafično (slika 1, prirejeno po 3).

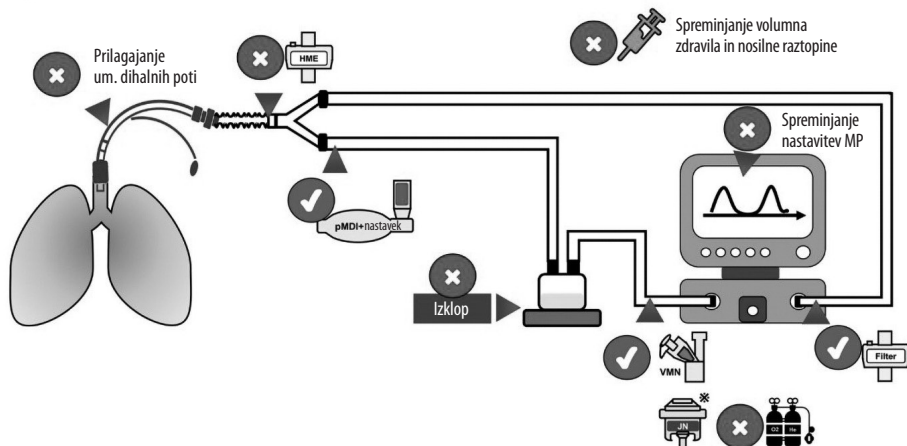
INHALATORNA ANTIBIOTIČNA TERAPIJA

Zaradi fizikalnih in kemičnih lastnosti nekaterih antibiotikov (masa, električni naboj, lipofilnost), je pri sistemski aplikaciji prehod antibiotika v pljuča preko alveolo-kapilarne membrane otežen; npr. koncentracije amoksicilina, ceftazidina in meropenema v pljučih znašajo maksimalno 50 % koncentracije teh antibiotikov v plazmi, nekateri pa bistveno nižje (npr. kolistin); zato so za doseganje ustreznih koncentracij v ALF potrebne visoke doze s potenciranimi toksičnimi učinki antibiotikov, še zlasti v primeru okužb z večkratno odpornimi bakterijami (1). Še slabše pa prodirajo v ALF aminoglikozidi, zato se sistemska aplikacija teh zdravil za zdravljenje pljučnic ne svetuje (1).

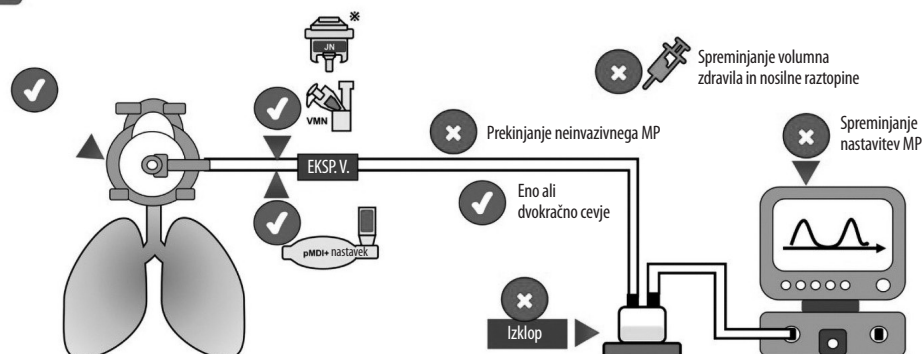
V primeru inhalatorne aplikacije pa antibiotik pride neposredno na kraj okužbe – v alveolni prostor; ob tem lahko dosežemo tudi 10-kratno minimalno inhibitorno koncentracijo na mestu okužbe. S tem vplivamo na manjši razvoj odpornosti mikroorganizmov, visoki odmerki v plazmi niso potrebni, posledično je toksičnost antibiotične terapije manjša (1).

Ne glede na teoretične prednosti pa zelo kvalitetnih dokazov za uporabo inhalatorne antibiotične terapije izven indikacij (bolniki s CF in zmanjševanje akutnih poslabšanj pri bolnikih z bronhiektazijami) ni, zato uporabe v smernicah Evropskega združenja za klinično mikrobiologijo in infektivne bolezni (angl... – ESCMID) ne svetujejo, ameriško

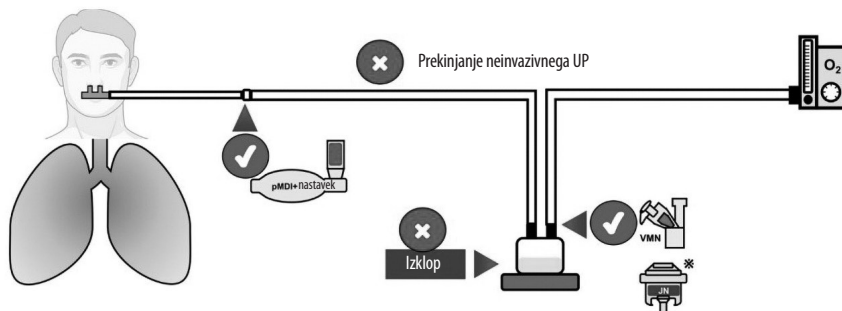
A Aerosolna terapija pri invazivnem MP



B Aerosolna terapija pri neinvazivnem MP



C Aerosolna terapija pri HFNC



Legenda: * uporaba kontinuirane nebulizacije z Jet nebulatorjem je bila na omenjenih pozicijah manj učinkovita *in vitro* raziskavah, UP – mehansko predihavanje, EKSP. V. – ekspiratorni ventil, HFNC – angl. high flow nasal cannula.

združenje za infekcijske bolezni (angl. *Infectious Diseases Society of America* – IDSA) pa dopušča uporabo v primeru omejenih možnosti zdravljenja z zdravili s slabim prodiranjem v ALF (kolistin in aminoglikozidi) (4, 5).

Največ podatkov o uporabi inhalatorne antibiotične terapije pri bolnikih z MP imamo za uporabo aminoglikozidov in polimiksinov. V meta-analizi iz leta 2024 so Zhang in sod. analizirali 12 randomiziranih kontroliranih raziskav (RKR) in 18 opazovalnih raziskav pri odraslih kritično bolnih (brez znane CF) (6). Inhalatorna antibiotična terapija (z ali brez sistemske antibiotične terapije) skupno ni zmanjšala smrtnosti pljučnice (razmerje obetov, (RO), 1,06 (95 % interval zaupanja, (IZ), 0,8–1,41), izboljšala pa je klinično ozdravitev (RO 1,47, 95 % IZ 1,07–9,27), dokazali so tudi boljšo mikrobiološko eradikacijo okužbe (RO 2,20, 95 % IZ 1,59–3,06) (6). V dodatnih podanalizah so statistično pomembne razlike v preživetju ugotavljali samo v opazovalnih raziskavah (RO 0,64, 95 % IZ 0,5–0,82), v raziskavah, kjer so inhalatorne antibiotike uporabljali sočasno z intravenskimi antibiotiki (RO 0,61, 95 % IZ 0,46–0,81). V teh primerih je bilo tudi boljše RO za klinično ozdravitev in mikrobiološko eradikacijo. V raziskavah so uporabljali inhalatorne aminoglikozide (amikacin in tobramicin), inhalatorni kolistin in polimiksin B, v podanalizah je bil za klinično ozdravitev in mikrobiološko eradikacijo najbolj učinkovit amikacin (RO za ozdravitev 6,83, 95 % IZ 1,36–34,2) (6).

V veliki raziskavi RKR INHALE so preučevali superiornost dodatka inhalatornega amikacina sistemske antibiotični terapiji pri MP odraslih bolnikov s pljučnico, povzročeno s po Gramu negativnimi mikroorganizmi (GNB) (7). Izmed 725 vključenih bolnikov so pri 510 dokazali okužbo z GNB, polovica teh je poleg sistemske antibiotične terapije preko Amikacin Inhale, za raziskavo narejen VMN, prejela še inhalatorni amikacin v odmerku 400 mg dvakrat dnevno, kar pa ni vplivalo na izid zdravljenja (RO 0,84, 95 % IZ 0,554–1,277) (7). V raziskovalni skupini so beležili večje pojavljanje bronhospazma (4 %, v kontrolni 1 %), drugih razlik v neželenih učinkih ni bilo. Naknadne (*post hoc*) analize so sicer pokazale večjo mikrobiološko eradikacijo v raziskovalni skupini (73 % proti 50 %, $p = 0,0027$) (7).

V kasnejši meta-analizi Qina s sod. so vključili 13 RKR s skupno 1733 bolniki ter analizirali RKR z dodatkom amikacina sistemske antibiotični terapiji. Uporabljali so različne odmerke inhalatornega amikacina: od 300 do 600 mg enkrat do dvakrat dnevno, pa tudi na težo prilagojeno odmerjanje (od 7,5 mg/kg/12 ur do 20 mg/kg/8 ur) (8). Tudi v tej meta-analizi razlik v smrtnosti niso ugotavljali (razmerje tveganj (RT) 1,17, 95 % IZ 0,98–1,50), prav tako ne razlik v trajanju MP ali časa zdravljenja v enoti intenzivnega zdravljenja (EIZ) (8). Primarni cilj je pokazal, da dodatek amikacina poveča uspeh zdravljenja (RT 1,24, 95 % IZ 1,13–1,35) in mikrobiološko eradikacijo (RT 1,32, 95 % IZ 1,09–1,59). Ugotavljali pa so večje tveganje za nastanek bronhospazma (RT 2,55, 95 % IZ 1,40–4,66) (8).

V meta-analizi Zhanga s sod. so preučevali dodatek inhalatornega kolistina za zdravljenje z MP povezane pljučnice (9). V raziskavo so vključili 7 opazovalnih raziskav in 3 RKR, 5 od teh raziskav je vključevalo le bolnike z okužbami z večkratno odpornimi bakterijami, zato je bila heterogenost raziskav velika (9). Odmerek kolistina je bil v različnih raziskavah med 1 do 4 milijon enot (ME) na 8 do 12 ur, v večini raziskav so bolniki kolistin prejeli tudi parenteralno. Dodatek kolistina pri teh bolnikih ni vplival na boljše ozdra-

vitev (RO 1,39, 95 % IZ 0,87–2,20) (9). V dodatnih analizah pa so ugotavljali, da je bil uspeh zdravljenja boljši v primeru uporabe skupnega dnevnega odmerka inhalatornega kolistina manj ali enako 3 ME (RO 2,10, 95 % IZ 1,47–3,01) in ob izključitvi raziskave Kalina s sod., ki je vključevala bolnike s pljučnico, povzročeno izključno z *Acinetobacter baumannii*. V primerjavi z ostalimi bolniki so bili bolniki resneje bolni (z višjimi vrednostmi APACHE II – angl. *Acute and Chronic Health Evaluation II*) (9, 10). Tudi tu so ugotavljali večjo uspešnost mikrobiološke eradikacije: v opazovalnih raziskavah (RO 2,21, 95 % IZ 1,25–3,92), v RKR pa le trend (RO 2,0, 95 % IZ 0,98–4,09). Pojavnost bronhospazma je bila v raziskovalnih skupinah pomembno večja (RO 5,19, 95 % IZ 1,05–25,52) (9).

PROTIMIKROBNA INHALATORNA ZAŠČITA

V meta-analizi Gao s sod. so analizirali 6 KRK pri kritično bolnih odraslih bolnikih, kjer so preučevali vpliv profilaktičnih inhalatornih antibiotikov na pojavljanje pljučnice v EIZ (11). Vključili so raziskave, ki so bile opravljene med leti 1973 in 2023, kjer so uporabljali inhalatorne polimiksine, aminoglikozide in ceftazidim. Trajanje zaščite je bilo različno (in ne vedno zabeleženo), med 3 in 10 dnevi oz. do ekstubacije. Uporaba inhalatorne antibiotične zaščite je pomembno zmanjšala pojavljanje pljučnice (RO 0,57, 95% IZ 0,43–0,74), ni pa bilo razlik v trajanju hospitalizacije v EIZ (11). Skupno razlik v smrtnosti ni bilo, bila pa je pomembno nižja smrtnost v raziskovalni skupini Karvouniarisa s sod., v kateri je uporaba inhalatornega kolistina v odmerku 5 ME vsakih 8 ur skupno 10 dni zmanjšala smrtnost v EIZ (umrla je 1 oseba od 14, v kontrolni skupini 11 od 25, $p = 0,028$). V samo tej raziskavi so ugotavljali tudi manjše pojavljanje okužb z večkratno odpornimi bakterijami, ki so bile povezane s pljučnicami bolnikov na MP (12).

Inhalatorni amfotericin B uporabljajo za zdravljenje alergične bronhopulmonarne aspergiloze, kar sicer tematsko ne sodi v ta prispevek. V meta-analizi Chena s sod. so v 6 KRK analizirali vpliv inhalatornega ali intravenskega liposomalnega amfotericina B na pojavljanje invazivnih glivnih okužb pri nevtropeničnih hematoloških bolnikih (13). Statističnih razlik v smrtnosti sicer niso ugotavljali, tako inhalatorna zaščita z amfotericinom B (RT 0,43, 95 % IZ 0,25–0,75) kot intravenska zaščita z amfotericinom B (RT 0,53, 95 % IZ 0,32–0,87) sta zmanjšali pojavljanje glivnih okužb (13).

Inahalijski amfotericin B priporočajo tudi za zaščito pred invazivno pljučno aspergilozo po nekaterih presaditvah čvrstih organov (pljuča, srce). V literaturi pa najdemo tudi več raziskav o uporabi pri kritično bolnih z drugimi pridobljenimi imunskimi motnjami (npr. kritična bolezen covid-19 na terapiji z imunosupresivnimi zdravili), vendar trenutno ni jasnih priporočil za zdravljenje v tovrstnih bolnikov.

ZAKLJUČEK

Kljub dolgoletni uporabi inhalatorne terapije za bolnike s kroničnimi pljučnimi boleznimi, ki jo »neregistrirano« že leta uporabljamo tudi pri kritično bolnih, ki potrebujejo MP, pa inhalatorna antibiotična terapija pri teh bolnikih v primerjavi s sistemskim antibiotičnim zdravljenem zaenkrat ni v ospredju. Pri kritično bolnih so dobro učinkovite le nekatere inhalatorne terapije (razpršilniki s posebnimi nastavki ali VMN). Po podatkih iz novejših literature lahko pričakujemo, da bo zaradi ugodnega vpliva na klinično ozdravitev in povečane eradikacije mikroorganizmov iz pljuč ob poraščanju števila okužb z večkratno

odpornimi bakterijami, pri katerih težko dosegamo zadostne koncentracije v AFL ob sistemskem zdravljenju, inhalatorna antibiotična terapija postopno pridobivala na pomenu.

Literatura

1. Ehrmann S, Luyt CE. Optimizing aerosol delivery of antibiotics in ventilated patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2020; 33(2): 197–204.
2. Klinger-Strobel M, Lautenschläger C, Fischer D, Mainz JG, Bruns T, Tuchscher L, et al. Aspects of pulmonary drug delivery strategies for infections in cystic fibrosis—where do we stand? *Expert Opin Drug Deliv*. 2015; 12(8): 1351–74.
3. Li J, Liu K, Lyu S, Jing G, Dai B, Dhand R, et al. Aerosol therapy in adult critically ill patients: a consensus statement regarding aerosol administration strategies during various modes of respiratory support. *Ann Intensive Care*. 2023;13(1):63.
4. Rello J, Solé-Leonart C, Rouby JJ, Chastre J, Blot S, Poulakou G, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):629–39.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–e111.
6. Zhang Z, Li H, Hu Y, Sun B, Ke T, Wu Q, Lian X, Yu W. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2024;86:102315.
7. Niederman MS, Alder J, Bassetti M, Boateng F, Cao B, Corkery K, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(3):330–40.
8. Qin JP, Huang HB, Zhou H, Zhu Y, Xu Y, Du B. Amikacin nebulization for the adjunctive therapy of gram-negative pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2021;11(1):6969.
9. Zhang X, Cui X, Jiang M, Huang S, Yang M. Nebulized colistin as the adjunctive treatment for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2023;77:154315.
10. Kalin G, Alp E, Coskun R, Demiraslan H, Gundogan K, Doganay M. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment? *J Infect Chemother*. 2012;18(6):872–7.
11. Gao M, Yu X, Liu X, Xu Y, Zhou H, Zhu Y. Effects of prophylactic nebulized antibiotics on the prevention of ICU-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2024;12:e18686.
12. Karvouniaris M, Makris D, Zygoulis P, Triantaris A, Xitsas S, Mantzaris K, et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1732–9.
13. Chen Z, Feng Q, Wang X, Tian F. Prophylactic use amphotericin B use in patients with hematologic disorders complicated by neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):14008.

GLIVNE OKUŽBE SRCA IN OŽILJA

FUNGAL INFECTIONS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Milica Lukić, dr. med.

E-naslov: milica.lukic@kclj.si

Klinični oddelek za intenzivno interno medicino,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: endokarditis, kandidemija, invazivna aspergiloza, umetni srčni vsadki

Key words: endocarditis, candidemia, invasive aspergillosis, prosthetic heart implants

IZVLEČEK

Glivne okužbe srca in ožilja so redke bolezni z veliko obolevnostjo in smrtnostjo. Pojavijo se skoraj izključno pri osebah, ki imajo zaradi temeljnih bolezni in stanj predispozicijo za nastanek invazivnih glivnih okužb in glivnih biofilmov. Okužbe najpogosteje povzročajo kvasovke *Candida* spp. in plesni *Asperillus* spp. Poleg mikrobiološke diagnostike je za potrditev diagnoze ključna ultrazvočna preiskava srca, v nejasnih primerih pa tudi druge slikovne metode. Zdravljenje okužb je protimikrobno in kirurško, odstranitev vnetnega žarišča pa je ključna za boljši izid zdravljenja.

Abstract

Fungal infections of the cardiovascular system are rare conditions with significant morbidity and mortality. These infections develop almost exclusively in individuals with baseline diseases and conditions predisposing them to invasive fungal disease and fungal biofilm formation. Infections are most commonly caused by yeasts *Candida* spp. and moulds *Aspergillus* spp. In addition to microbiological tests, echocardiography and, in unclear cases, other imaging techniques are crucial for a definite diagnosis. Combined treatment with antifungals and surgery is advised, while infectious foci removal is crucial for a better outcome.

UVOD

Glivne okužbe srca in ožilja so redki zapleti invazivnih glivnih okužb, za katere je značilen zapleten klinični potek in velika smrtnost. Na nastanek okužbe v grobem vplivajo trije dejavniki – sposobnost imunske obrambe organizma pred mikrobi, povečano tveganje za vdor gliv v krvni obtok in strukturna bolezen endokarda ali žilnega endotelija. Pri imunsko zdravih osebah, ki nimajo strukturnih bolezni srca in ožilja, so glivne okužbe izjemno redke. Za nastanek tovrstnih okužb so najbolj ogroženi bolniki s hudimi imunskimi motnjami, osebe s srčno-žilnimi vsadki, osebe, ki si injicirajo droge, in osebe, ki so v preteklosti že prebolele infekcijski endokarditis (IE). Najpogostejše oblike glivnih okužb, ki prizadenejo srce in ožilje, so IE, okužbe vsadnih elektronskih srčnih naprav (VSEN) in žilnih vsadkov ter mikotične anevrizme. Redkeje so v literaturi opisani glivni

miokarditis in glivni perikarditis, ki običajno nastanejo kot zaplet glivnega endokarditisa ali fungemije (1).

V našem okolju so najpogostejši povzročitelji glivnih okužb srca in ožilja kvasovke rodu *Candida* in plesni rodu *Aspergillus*. Pri osebah, ki živijo ali pa so bivale v endemskih krajih, so opisane tudi okužbe s kvasovko *Histoplasma capsulatum* in drugimi endemskimi glivami. Med zelo redkimi povzročitelji najdemo tudi kriptokoke, *Fusarium* spp., *Mucor* spp., in nekatere redke glive, ki se pojavljajo skoraj izključno pri bolnikih s hudimi imunskimi motnjami.

Smrtnost bolnikov z glivnimi okužbami srca in ožilja je velika, v primeru glivnega endokarditisa po podatkih iz literature znaša od 30 do 61 % (2, 3). Za čim boljši izid zdravljenja je ključna zgodnja diagnostika ter čimprejšnje protimikrobno in kirurško zdravljenje. Specifičnih kriterijev za diagnostiko glivnega IE ni, zato se za potrditev diagnoze uporabljajo modificirana Dukova merila (4). Priporočila za zdravljenje glivnih okužb srca in ožilja v veliki meri temeljijo na retrospektivnih analizah primerov in ekspertnih mnenjih, saj randomizirane raziskave zaradi redkosti bolezni niso izvedljive. V prispevku bodo predstavljene najpogostejše glivne okužbe srčno-žilnega sistema s poudarkom na zgodnji diagnostiki in principih zdravljenja.

Glivni endokarditis

Kvasovke in plesni se kot povzročitelji IE pojavljajo pri 1 do 3 % bolnikov (1, 5). Klinični potek bolezni je v začetku pogosto subakuten, z nespecifičnimi simptomi in znaki, kot so utrujenost, mrazenje, hujšanje in vročina. Septični zasevki najpogosteje prizadenejo osrednje živčevje v povirju srednje možganske arterije, kjer povzročijo ishemične infarkte in/ali krvavitve. Pogosto so prizadete tudi notranje očesne strukture, kar se kaže s klinično sliko endoftalmitisa. Periferne septične embolije po koži, Oslerjevi vozlički, Janewayeve spremembe in vejičaste krvavitve so pri kandidnem endokarditisu redkejša kot pri IE bakterijske etiologije (6). Indikacije za intenzivno zdravljenje bolnikov z glivnim endokarditisom so običajno septični šok, hujša nevrološka prizadetost ob emboličnih zapletih v osrednjem živčevju in kardiogeni šok, ki se razvije zaradi hude okvare in posledične disfunkcije srčnih zaklopk.

Če endokarditis povzročijo kandidate, nastane kot zaplet kandidemije, ki je lahko posledica translokacije kandida iz prebavil pri imunsko oslabilih bolnikih, ali pa vdora kandida preko prekinjene kožne pregrade in žilnih katetrov. Zaradi sposobnosti adherence na endokard in umetne materiale ter tvorbe biofilma se kandidate uspešno naselijo na okvarjene native, še pogosteje pa na umetne srčne zaklopke. Kandidni endokarditis je najpogostejša oblika glivnega endokarditisa, ki ga največkrat povzroča *Candida albicans* (35–60 %), sledijo *Candida parapsilosis* (15–41 %), *Candida tropicalis* (10–13 %) in *Candida glabrata* (4–9 %) (7, 8). Tveganje za nastanek kandidnega endokarditisa je največje v zgodnjem pooperativnem obdobju pri bolnikih po vstavitvi umetne srčne zaklopke in drugih srčnih vsadkov in po operaciji aorto-koronarnih obvodov, še posebej v primerih, ko je bila potrebna kirurška revizija (8, 9). Ocenjujejo, da ima kandidni endokarditis 36 % bolnišnično smrtnost, eno leto po odpustu iz bolnišnice pa preživi le 41 % bolnikov (7).

Na kandidni endokarditis posumimo pri bolnikih, ki imajo znane dejavnike tveganja, velike vegetacije in odsotno rast bakterij v hemokulturah. Specifičnih kriterijev za di-

agnostiko glivnega endokarditisa ni, za potrditev diagnoze se uporabljajo modificirana Dukova merila (4). Zlati standard za dokaz kandidemije in mikrobiološko glavno merilo za dokaz IE je hemokultura, ki ima v primeru kandidnega endokarditisa razmeroma veliko občutljivost (70–90 %) (2, 10). Odvzeti je potrebno večji volumen krvi (vsaj tri pare hemokultur) z vsaj 30-minutnim razmikom, kar poveča občutljivost preiskave. Glavna pomanjkljivost hemokulture je počasna rast kandid (3 do 7 dni), kar znatno podaljša čas do diagnoze. Zgodnjo diagnostiko kandidemije lahko delno izboljšamo z uporabo posrednih metod dokazovanja kandid – to so dokaz prisotnosti glivnega označevalca β -D-glukana (β -DG) v serumu in molekularne preiskave krvi. Negativna vrednost β -DG ima predvsem visoko negativno napovedno vrednost, medtem ko sta občutljivost in specifičnost pozitivnega testa 75 % in 80 %. (11). V nedavno objavljenem sistematskem pregledu primerov bolnikov z glivnim endokarditisom so poročali, da je bila vrednost β -DG pozitivna pri 88,9 % bolnikov, pri katerih so test opravili (9). Od molekularnih preiskav se uporablja metoda pomnoževanja nukleinskih kislin (angl. *polymerase chain reaction* – PCR), ki ima po podatkih iz literature med 60 in 100 % občutljivost in med 90 in 96 % specifičnost za kandidemijo (11).

Drugo glavno merilo za dokaz IE je slikovna diagnostika, za katero se kot preiskava izbora uporabljata transtorakalni in transezofagealni ultrazvok srca. Za kandidni endokarditis so značilne pogosto več kot 1 cm velike in zelo mobilne vegetacije (10). V primeru nepovednega izvida se dodatne slikovne preiskave izvajajo po enakih principih kot pri bakterijskem IE.

Zdravljenje kandidnega endokarditisa je protimikrobno in kirurško. Kandidni endokarditis na nativni ali umetni srčni zaklopki zdravimo z ehinokandini v velikih odmerkih, alternativno pa lahko uporabimo liposomalni amfotericin B z ali brez flucitozina (3, 12). Možna je tudi uporaba kombinacije liposomalnega amfotericina B in ehinokandinov, ki v primerjavi z amfotericinom B bolje učinkujejo na kandidate v biofilmu (13). Monoterapija z azoli se ne priporoča, kombinacija azola z ehinokandini ali amfotericinom B pa je bila po nekaterih podatkih povezana z boljšimi izidi zdravljenja, kot če so ehinokandin ali amfotericin uporabili v monoterapiji (14). Pri bolnikih, ki se dobro odzovejo na začetno zdravljenje, je ob ustrezni občutljivosti kandid in negativizaciji hemokultur možen sestanek na flukonazol. Če so kandidate proti flukonazolu odporne, se uporablja vorikonazol ali novejši azoli, pri čemer je treba upoštevati relativno pomanjkanje podatkov o uspešnosti zdravljenja s slednjimi. Protiglavno zdravljenje je dolgotrajno, o trajanju zdravljenja pa se odločimo glede na uspešnost eradikacije povzročitelja iz krvi in glede na morebitno trajnejšo prisotnost vnetnega žarišča. V grobem velja, da protiglavno zdravljenje traja vsaj šest tednov po menjavi srčne zaklopke, pri bolnikih s perivalvularnimi zapleti in razsejanimi okužbami pa dlje. V kolikor operativno zdravljenje ni možno, je indicirano dolgotrajno, pogosto vseživljenjsko supresivno zdravljenje (12). Čeprav v literaturi ni enotnih podatkov o boljšem preživetju bolnikov, ki so bili kirurško zdravljeni, se operativni poseg z zamenjavo srčne zaklopke priporoča pri vseh bolnikih, še posebej pa pri kandidnem endokarditisu na umetni srčni zaklopki (12, 15).

IE, povzročen z aspergili, predstavlja četrtnino primerov glivnih endokarditisov. Pojavnost aspergilusnega endokarditisa pri imunsko oslabljenih bolnikih v zadnjem desetletju upada zaradi učinkovite protiglavne zaščite. Pri imunsko zdravih osebah so o asper-

gilusnem endokarditisu poročali pri bolnikih po srčno-žilnih operacijah, pri katerih se je pooperativna aspergiloza razvila kot zaplet kirurškega posega v kontaminiranem okolju (15). Aspergilusni endokarditis najpogosteje povzroča *Aspergillus fumigatus*, redkeje *Aspergillus flavus* in *Aspergillus niger* (1). Zaradi številnih septičnih metastatskih žarišč v klinični sliki pogosto izstopajo simptomi in znaki prizadetosti osrednjega živčevja in drugih organov. Huda destrukcija prizadete zaklopke in okolnih tkiv povzroči zgodnji nastanek akutne srčne odpovedi, emboličnega miokardnega infarkta, malignih motenj srčnega ritma in kardiogenega šoka. Modificirani Dukovi kriteriji za diagnozo aspergilusnega endokarditisa niso primerni, saj imajo bolniki praviloma negativne hemokulture. Diagnoza aspergilusnega endokarditisa se pogosto potrdi *post mortem*, v ostalih primerih pa na osnovi histopatoloških in mikrobioloških preiskav tkiva medoperativno odstranjene srčne zaklopke. Zgodnja diagnostika največkrat temelji na slikovnih preiskavah in posrednih diagnostičnih testih za dokaz invazivne aspergiloze. V nedavno objavljeni analizi kliničnih primerov bolnikov z aspergilusnim endokarditisom so ugotovili napovedne dejavnike, ki kažejo na večjo verjetnost aspergilusne etiologije – to so odsotnost vročine, z zdravstvom povezana okužba, prizadetost umetne srčne zaklopke in prisotnost perivalvularnega abscesa ali psevdanevrizme (16). Za zgodnji posredni dokaz aspergilusnega endokarditisa lahko določimo vrednosti glivnih označevalcev (β -DG in galaktomanan) v serumu ali uporabimo molekularne preiskave krvi. Specifičnost serumskega galaktomanana in molekularnih preiskav je za dokaz invazivne aspergiloze velika ($> 90\%$), podatkov o občutljivosti teh preiskav za diagnozo aspergilusnega endokarditisa pa ni. Poleg preiskav krvi se lahko opravijo tudi kultivacija tkiva in molekularne preiskave eksciziji dostopnega tkiva septične embolije. Za boljši izid je ključno zgodnje kirurško zdravljenje, ki pa zaradi hemoragičnih zapletov v osrednjem živčevju pogosto ni izvedljivo. Smrtnost aspergilusnega endokarditisa je brez operativnega zdravljenja praktično 100 % (16, 17). Najprimernejše protiglivno zdravilo je vorikonazol, alternativno se lahko uporabi liposomalni amfotericin B v odmerku 3 do 5 mg/kg/dan ali izavukonazol (18, 19). Če bolnik preživi operativni poseg in pooperativno obdobje, je indicirano dolgotrajno (vseživljenjsko) supresivno zdravljenje (18).

Glivne okužbe vsadnih elektronskih srčnih naprav in žilnih vsadkov

Glive povzročajo 2 % okužb VESN (20). Okužbe najpogosteje nastanejo zaradi kontaminacije elektrod in/ali baterije med vsaditvijo naprave ali med kasnejšim rokovanjem. Možna je tudi kolonizacija med fungemijo. Najpogostejši povzročitelj glivne okužbe VESN so *C. albicans* in *C. parapsilosis*, na tretjem mestu je *A. fumigatus* (20, 21). Lokalni znaki okužbe ležišča (rdečina, toplota, fluktuacija) so lahko pri glivnih okužbah manj izraziti kot pri bakterijskih okužbah, večkrat pa so lahko prisotni znaki počasi potekajoče okužbe (deformacija ležišča, grozeča erozija). Tako kot pri glivnem endokarditisu so sistemski znaki okužbe lahko neznatni. Pojavijo se lahko pljučna embolija in znaki oddaljenih septičnih embolij, ki pa redkeje prizadenejo osrednje živčevje. Mikrobiološka diagnostika poteka podobno kot pri glivnem endokarditisu na srčnih zaklopkah. Poleg odvzema krvi za hemokulture je treba pridobiti tkivo ali tekočino iz ležišča naprave za kultivacijo in molekularno diagnostiko. Brisi iz fistule niso primerna kužnina. Največji diagnostični izziv predstavljajo primeri brez jasnih kliničnih znakov okužbe VESN in s potrjeno fungemijo. Pri vseh bolnikih s fungemijo je treba opraviti transtorakalni in transezofagealni

ultrazvok, ki ga je potrebno v primeru negativnega izvida in vztrajne fungemije ponoviti čez 5 do 7 dni. Dodatna preiskava izbire z dobro občutljivostjo in specifičnostjo je pozitrionska emisijska tomografija z 18-F holinom (PET/CT). Pri dokazani okužbi se poleg protiglivnega zdravljenja priporoča odstranitev celotne naprave, kar je v praksi včasih težko izvedljivo. V prid popolni odstranitvi govorijo tudi podatki sistematskega pregleda, v katerem so poročali, da je bilo preživetje bolnikov z odstranjeno napravo izrazito boljše (92 %) v primerjavi z bolniki, pri katerih naprava ni bila odstranjena (56 %). Slednje so opažali tudi pri manjši skupini bolnikov z VESN in fungemijo, pri katerih okužba naprave ni bila nedvomno dokazana (21). Izbira protiglivnih zdravil je podobna kot pri glivnem endokarditisu, pri čemer upoštevamo klinično stanje bolnika in mikrobiološke izvide. Protiglavno zdravljenje je dolgotrajno, odločitev o trajanju zdravljenja pa je odvisna od povzročitelja, odziva na zdravljenje in možnosti odstranitve naprave.

Mikotične anevrizme

Mikotična anevrizma je razširitev žilne stene arterije, ki nastane zaradi okužbe. Glivne mikotične anevrizme so redke, v literaturi najdemo le nekaj opisanih primerov, največ pri imunsko oslabeledih bolnikih. V večini primerov je bil povzročitelj *Aspergillus* spp. Rupturirane anevrizme imajo pogosto smrten izid, zaradi česar je po ugotovitvi potrebna hitra kirurška obravnava. Izbira posega je odvisna od lokacije anevrizme in kliničnega stanja bolnika, ključno pa je, da se okuženi del žile odstrani. Tudi v tem primeru je protiglavno zdravljenje dolgotrajno in odvisno od uspešnosti odstranitve vnetnega žarišča (22).

ZAKLJUČEK

Glivne okužbe srčno-žilnega sistema imajo zapleten klinični potek in pogosto smrtni izid. Zdravljenje bolezni je dolgotrajno, v nekaterih primerih vseživljenjsko. Zgodnja kirurška odstranitev vnetnega žarišča je povezana z boljšimi izidi. Pri osebah z znanimi dejavniki tveganja za nastanek okužb srčno-žilnega sistema so ključni ukrepi za preprečevanje nastanka bolezni. Obenem pa poznavanje nevarnostnih dejavnikov omogoča hitrejšo prepoznavanje in zdravljenje okužb, kar doprinese k boljšim rezultatom zdravljenja.

Literatura

1. Drake S, Sandoe J. Fungal cardiovascular infections. In: Kibbler CC, Barton R, Gow NAR, Howell S, MacCallum DM, Manuel RJ, editors. Oxford Textbook of Medical Mycology [Internet]. 1st ed. Oxford University PressOxford; 2018; 128-34. Dostopano: 22. 1. 2025. Dosegljivo na: <https://academic.oup.com/book/41270/chapter/351215810>
2. Meena DS, Kumar D, Agarwal M, Bohra GK, Choudhary R, Samantaray S, et al. Clinical features, diagnosis and treatment outcome of fungal endocarditis: A systematic review of reported cases. *Mycoses* 2022; 65:294–302.
3. Thompson GR, Jenks JD, Baddley JW, Lewis JS, Egger M, Schwartz IS, et al. Fungal Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev* 2023; 36:e00019-23.
4. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J* 2023;14:3948–4042.
5. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:982–97.
6. Baddley JW, Benjamin DK, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, et al. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:519–29.
7. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, Bradley S, Giannitsioti E, Miró JM, et al. Candida Infective Endocarditis: an Observational Cohort Study with a Focus on Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:2365–73.
8. Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, Charlier C, Fontanet A, Delahaye F, et al. Prosthetic Valve Candida spp. Endocarditis: New Insights Into Long-term Prognosis—The ESCAPE Study. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 66:825–32.

-
9. Sandoe JAT, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015; 70:325–59.
 10. Lefort A, Chartier L, Sendid B, Wolff M, Mainardi JL, Podglajen I, et al. Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E99–109.
 11. Azim A, Ahmed A. Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol* 2024; 14:1256158.
 12. 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. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 62:e1–50.
 13. Giuliano S, Guastalegname M, Russo A, Falcone M, Ravasio V, Rizzi M, et al. *Candida* endocarditis: systematic literature review from 1997 to 2014 and analysis of 29 cases from the Italian Study of Endocarditis. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2017; 15:807–18.
 14. Smego RA, Ahmad H. The Role of Fluconazole in the Treatment of *Candida* Endocarditis: A Meta-Analysis. *Medicine* 2011; 90:237–49.
 15. Pasqualotto AC, Denning DW. Post-operative aspergillosis. *Clinical Microbiology and Infection* 2006; 12:1060–76.
 16. Meshaal MS, Labib D, Said K, Hosny M, Hassan M, Abd Al Aziz S, et al. *Aspergillus* endocarditis: Diagnostic criteria and predictors of outcome, A retrospective cohort study. Ballotta A, editor. *PLoS ONE* 2018; 13:e0201459.
 17. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. *Aspergillus* endocarditis: a review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases* 2010;14: e1040–7.
 18. Patterson TF, 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.
 19. Lewis JS, Wiederhold NP, Hakki M, Thompson GR. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66:e00177–22.
 20. Sohail MR, Usilan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1851–9.
 21. Baman JR, Medhekar AN, Jain SK, Knight BP, Harrison LH, Smith B, et al. Management of systemic fungal infections in the presence of a cardiac implantable electronic device: A systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021; 44:159–66.
 22. Sano N, Ikeda H, Tsujimoto Y, Hayase M, Torikoshi S, Morikawa T, et al. Ruptured fungal mycotic internal carotid artery aneurysm successfully treated with stent-assisted coil embolization: A case report. *Surgical Neurology International* 2022;13:392.

GLIVNE OKUŽBE SEČIL PRI KRITIČNO BOLNIH

FUNGAL URINARY TRACT INFECTIONS IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Izr. prof. dr. Daša Stupica, dr. med.^{1,2}

E-naslov: dasa.stupica@kclj.si

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: glivne okužbe, okužbe sečil, kritično bolni

Key words: fungal infections, urinary tract infections, critically ill

POVZETEK

Osamitev *Candida* spp. iz seča (kandidurija) je diagnostični in terapevtski izziv, saj lahko odraža različna stanja, npr. kontaminacijo vzorca seča, nosilstvo/kolonizacijo, okužbo ledvic in votlega sistema sečil ali življenje ogrožajočo razsejano kandidozo. Doma pridobljene kandidne okužbe sečil so redke in se pojavijo pri nosečnicah, osebah s sladkorno boleznijo, nepokretnih in/ali tistih, ki so prejeli antibiotike. Večina kandidnih okužb sečil je bolnišničnih, zlasti pri bolnikih, hospitaliziranih v enotah intenzivnega zdravljenja, ki imajo pogosto vstavljen urinski kateter. Pri kritično bolnih novorojencih je kandidurija pogosto odraz kandidemije ali razsejane kandidoze, pri večini kritično bolnih odraslih pa kandidurija, čeprav je lahko povezana z večjo smrtnostjo, največkrat odraža kolonizacijo, ki ne zahteva protiglivičnega zdravljenja. V preteklosti je bila *C. albicans* najpogostejše osamljena vrsta kandid iz seča, z naraščajočo rabo flukonazola pa se vse pogostejše pojavljajo tudi ne-*albicans* vrste kandid, ki predstavljajo večji terapevtski izziv.

Abstract

Candiduria, the presence of *Candida* species in urine, is a diagnostic and therapeutic challenge since it may represent urine sample contamination, colonization, infection of the kidney and collecting system, or life-threatening disseminated candidiasis. Although occasionally community-acquired in persons who are pregnant, diabetic, bedridden, and/or have received antibiotics, most *Candida* urinary tract infections are nosocomial and commonplace in intensive care units where bladder catheters are employed almost routinely. Candiduria in the critically ill newborn very often reflects candidemia or disseminated candidiasis. However, in a majority of candiduria episodes in adult critically ill patients, candiduria may serve as a marker for increased mortality, but most often represents colonization which does not necessitate antifungal therapy. For many years *C. albicans* was the most prevalent species isolated from the urinary tract. With the increasing use of fluconazole, non-*albicans* *Candida* species have emerged which represent a bigger therapeutic challenge.

UVOD

Pogostost glivnih okužb sečil narašča vzporedno z napredkom medicine. Večino glivnih okužb sečil povzročajo vrste *Candida* in le izjemoma druge glive (1, 2). Pri zdravih posameznikih je kandidurija redkost, pogosto pa je prisotna pri hospitaliziranih bolnikih (2–5). Najdba kandidate v seču lahko pomeni kontaminacijo vzorca, kolonizacijo sečnih poti in le redko okužbo sečil. Tudi pri kritično bolnih je kandidurija pogosto odraz kolonizacije, vendar lahko odraža tudi razsejano okužbo (5). Kandidate vstopijo v zgornja sečila anterogradno iz krvotoka ali retrogradno preko sečnice in sečnega mehurja. Imajo različne virulentne dejavnike, kot so fenotipski preklap, dimorfizem in hidrolitični encimi, ki jim omogočajo kolonizacijo sluznice in vdor v tkiva sečil. Večina bolnikov z retrogradno kandidno okužbo sečil ima vsaj enega od nevarnostnih dejavnikov za okužbo, kot so motnja v odtoku seča, predhodni poseg na sečilih, prisotnost urinskega katetra, sladkorna bolezen, antibiotično zdravljenje in imunska motnja. Okužba sečil, povzročena z enterobakterijami, lahko olajša nastanek kandidne okužbe sečil, ki je klinično ne moremo ločiti od bakterijske okužbe sečil (6). Piurija je nespecifična najdba. Pri simptomatskih ali kritično bolnih s kandidurijo si pri diagnozi pomagamo z ultrazvokom (UZ) sečil, z računalniško tomografijo (CT) pa lahko bolje prepoznamo pielonefritis in (ob)ledvični absces (7). Za zdravljenje kandidne okužbe sečil lahko zadostuje že odprava ali zdravljenje nevarnostnih dejavnikov (1). Izbira protiglivnega zdravila za zdravljenje simptomatske kandidne okužbe sečil je odvisna od kliničnega stanja bolnika, mesta okužbe in farmakokinetičnih ter farmakodinamskih značilnosti zdravila (8). Ker so glivni povzročitelji okužb sečil, razen izjemoma, iz vrst kandid (1, 2), navajamo v prispevku nekaj epidemioloških podatkov o kandidnih okužbah sečil ter pristope k diagnostiki in zdravljenju tovrstnih okužb.

EPIDEMIOLOGIJA

Kvasovke iz rodu *Candida* so saprofiti, ki pri ljudeh obeh spolov poseljujejo sluznice in zunanje spolovilo, zlasti v bližini odprtine sečnice zdravih premenopavznih žensk. Kandidurijo lahko zaznamo v srednjem curku pravilno odvzetega seča pri 1 % zdravih posameznikov in pri 5 do 10 % hospitaliziranih bolnikov (9). Večina kandidurij in okužb sečil s kandido se pojavi pri hospitaliziranih bolnikih z urinskim katetrom (3, 10). Ocenjujejo, da je vsaj 10 do 15 % bolnišničnih okužb sečil povzročenih s kandidami (2, 3, 10), v enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ) je ta delež še večji (~ 25 %) in je povezan s trajanjem hospitalizacije (3). Platt s sod. je poročal, da je bilo 26,5 % okužb sečil ob urinskem katetru povzročenih s kandidami (11), v terciarnem centru v Združenih državah Amerike je bila kandidna okužba sečil pri 90 % bolnikov povezana z urinskim katetrom (10). Vendar ni jasno, ali so imeli bolniki v navedenih raziskavah zares okužbo sečil ali so bili s kandido le kolonizirani. V multicentrični raziskavi v Španiji so ugotovili kandidurijo pri 22 % kritično bolnih, ki so bili hospitalizirani v EIZ več kot 7 dni (12). Podobno pogostost kandidurije so ugotovili v francoski raziskavi, pojavila pa se je povprečno $17,2 \pm 1,1$ dni po sprejemu v EIZ, trikrat pogosteje v enoti za opekline kot v internistični in kirurški EIZ (5). Kandida je za *Escherichia coli* drugi najpogostejši mikroorganizem, osamljen iz seča v EIZ (2). V raziskavi, ki je zajela 100.522 vzorcev seča, analiziranih od maja 2005 do oktobra 2006 v eni od izraelskih bolnišnic, so iz 19.611 vzorcev osamili

uropatogene mikroorganizme, kandido so našli v 204 vzorcih (1 % pozitivnih vzorcev in 0,2 % vseh vzorcev); 125/10.253 (1,2 %) vzorcev bolnikov z doma pridobljeno kandidurijo in 79/91.747 (0,1 %) vzorcev bolnikov z bolnišnično kandidurijo. Bolniki z doma pridobljeno kandidurijo so bili mlajši (povprečna starost 50,5 vs. 68,3 let), med njimi je bil večji delež nosečnic (22,5 % vs. 1,9 %) in nepokretnih (46,8 % vs. 18,6 %), delež bolnikov z urinskim katetrom (15,2 % vs. 32,9 %) in takšnih, ki so prejeli antibiotik v zadnjem mesecu (46,4 % vs. 73,4 %), pa je bil manjši kot pri bolnikih z bolnišnično kandidurijo. Pri večini bolnikov niso bile opravljene nadaljnje diagnostične preiskave in ni bilo uvedeno protiglivično zdravljenje (4). Kandidurija, zlasti simptomatska, je pri sicer zdravih osebah brez dejavnikov tveganja redkost in v večini primerov odraža kontaminacijo. V ameriški multicentrični raziskavi, v katero so vključili 861 hospitaliziranih bolnikov s kandidurijo, definirano s prisotnostjo $\geq 10^3$ kolonij kvasovk/mL seča, so ugotovili, da je protiglivično zdravljenje prejelo 259 (30,1 %) bolnikov, kar kaže na neustrezno (pretirano) rabo protimikrobnih zdravil (3).

Vse vrste kandid lahko povzročajo kandidurijo (2), pomembno pa je, da pri simptomatski okužbi opredelimo vrsto kandidate, saj se med seboj razlikujejo v občutljivosti za protimikrobna zdravila (1). Poročajo, da je *C. albicans* najpogostejša vrsta, ki povzroča okužbe sečil, vendar se zdi, da so ne-*albicans* kandidate bolje prilagojene okolju v sečilih in nekateri poročajo, da so prav slednje, zlasti *Candida tropicalis* in *Candida glabrata*, osamljene iz seča v več kot polovici primerov kandidurij (1, 6). Pri 5 do 10 % kandidnih okužb sečil je okužba polimikrobna, povzročena še z bakterijo ali več vrstami kandid (1, 2, 6). Kandidurija je povezana z veliko smrtnostjo, zlasti pri polimorbidnih bolnikih, vendar so kandidne okužbe sečil redko vzrok smrti in je kandidurija bolj verjetno odraz polimorbidnosti in kolonizacije ob antibiotičnem zdravljenju (1, 3). To lahko delno pojasnimo z majhnim deležem kandidemij pri bolnikih s kandidurijo (13). V prospektivni francoski raziskavi, ki je potekala eno leto v 24 EIZ, so zaznali bolnišnično kandidemijo in/ali kandidurijo pri 262 bolnikih, ki so jim odvzeli vzorec krvi in seča ob znakih sepse. Povprečna pojavnost kandidemije in kandidurije je bila 6,7 oz. 27,4 na 1.000 sprejemov. Pri 8 % bolnikov s kandidurijo je bila sočasno ugotovljena kandidemija z isto vrsto kandidate (5). Smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila 61,8 % pri bolnikih s kandidemijo in 31,3 % pri tistih s kandidurijo. Primarni izvor okužbe pogosto ni bil jasen (5). Avtorji podobne raziskave, ki so analizirali 23 bolnikov v EIZ s sočasno kandidemijo in kandidurijo, pa so zaključili, da so bila pri skoraj polovici bolnikov s kandidemijo izvor okužbe sečila (14). Tudi v kirurški EIZ so ugotovili, da je bila kandidurija neodvisno povezana s smrtnostjo (15).

PATOGENEZA

Ker je *C. albicans* najpogostejša kandida, ki povzroča okužbe sečil, je največ znanega o patogenezi te vrste kandid. Uropatogeni potencial *C. albicans* je delno odvisen od uspešnosti kolonizacije telesnih mest ob sečilih. *C. albicans* je normalni del človeške mikrobiote in jo lahko najdemo pri 15 do 60 % ljudi. Pogosto kolonizira ustni del žrela, debelo črevo in nožnico zdravih posameznikov, v sečila pa vstopi ascendentno s presredka (retrogradna okužba) ali hematogeno na nivoju ledvic, od koder prestopa v seč (anterogradna okužba) (6). Stopnja kolonizacije in razsoja je odvisna od imunskega stanja bolnika, velikosti glivnega inokuluma, ki vstopi v kri, ter protiglivičnih zdravil (6). V prvi fazi okužbe se

kandide pritrdijo na tkivo (faza adherence), da jih tok seča ne odplakne. Adherenco jim olajšajo fosfolipaze, ki jih izločajo, in poškodujejo površino celic sluznice, pri čemer se izpostavijo receptorji, na katere se kandide lahko vežejo. V tej fazi se hitreje razmnožujejo oblike kandid, ki so zmožne tvoriti hife ali psevdohife, npr. *C. albicans*. Nastane vlaknata (filamentozna) tvorba, ki raste vzdolž površine tkiva in lahko tvori biofilm (16). *C. glabrata* je primer kandide, ki ne tvori hif. V drugi fazi infekcijskega procesa se začne vdor/invazija v tkivo. Hife prodirajo skozi plasti celic, pri čemer del celic propade, kar sproži vnetni odziv. Glivne proteinaze – hidrolitični encimi, ki jih izločajo glive, lahko razgrajujejo zunajcelični matriks in imunoglobuline, kar zavira lokalni imunski odziv. V tej fazi lahko v okuženem tkivu histološko najdemo hife in brsteče kvasovke. Največ aspartil proteinaz izloča *C. albicans*, izločajo jih tudi *C. tropicalis*, *Candida parapsilosis* in *Candida dubliniensis*, ne pa *C. glabrata*. V tretji fazi kandide nadalje prodirajo v tkivo vse do žil. V krvotok lahko vstopijo s fizikalnim pritiskom in pretrganjem žilne stene s hifami ali z učinkovanjem hidrolitičnih encimov, npr. izločenih aspartil proteinaz, ki olajšajo/facilitirajo poškodbo žilnega endotela. Vnetne celice, ki fagocitirajo kandide, lahko le te odnesejo s krvotokom po telesu (fenomen trojanskega konja) (17). Ko kandide vstopijo v krvotok, se lahko začne hematogeni razsoj. Hemolitična aktivnost kandidam omogoča pridobivanje železa, ki ga potrebujejo za rast, iz počenih eritrocitov, fenotipsko preklapljanje pa jim omogoča spreminjanje antigenskih lastnosti celične stene in posledično slabše prepoznavanje s strani imunskega sistema gostitelja. Celice kandid so hidrofobne in pogosto tvorijo skupke in zamaške v krvnih žilah, s čimer zmanjšajo svojo izpostavljenost vodnemu okolju. Pri tem jim dodatno pomaga obdajanje s trombociti, ki jih dodatno varuje tudi pred imunskim odzivom. V peti fazi okužbe se lahko kandide prilepijo na stene drugih žil, kamor so pripotovale s krvotokom, in začnejo prodirati skozi njihove stene ter vstopati v tkiva, oddaljena od prvotnega mesta okužbe. Sposobnost prodiranja v tkiva je odvisna od imunskega stanja gostitelja in ustreznosti specifičnega mikrookolja za rast gliv. Pri anterogradni (hematogeni) okužbi ledvic morajo kandide prestopiti iz ledvične arterije preko aferentnih arteriol v glomerul in v ledvične tubule. Prisotnost glivnih celic v seču lahko zaznamo klinično, redkeje pa nastopi kolonizacija ledvičnega parenhima, če tok glomerulnega filtrata ne odplakne glivnih celic, temveč te prestopijo iz kortikalnih in jukstamedularnih nefronov v ledvično skorjo in sredico. Pri interakciji med glivnimi celicami v krvi in ledvičnimi glomeruli zelo verjetno ne gre le za pasivni transport, temveč lahko beta-1-3 glukan, ki je poglavitna sestavina celične stene kandide, neposredno poškoduje glomerulne endotelne celice s sproženjem prostih radikalov (18). Patogeneza retrogradne okužbe sečil s kandidami se večinoma začne pri bolniku z dejavniki tveganja, kot so sladkorna bolezen, hospitalizacija ali vulvovaginalna kandidoza (1, 6). Glede na pogostost navedenih dejavnikov bi pričakovali večjo pogostost kandidnega cistitisa od dejanske. *C. albicans* lahko kolonizira urotelijske celice za polovico slabše kot epitelij ustne sluznice, adhezijo pa zavira manoza (6). Vendar je kandidurija celo pri bolnikih z dejavniki tveganja redek pojav, če imajo strukturno in funkcijsko normalna sečila. Normalna mikrobiota in fungistatični izločki prostate pri moških ter obsečnic pri ženskah zavirajo okužbo sečil s kandidami. Za uspešno kolonizacijo in okužbo sečnega mehurja s kandidami je najverjetneje potrebno premaganje mikrobioloških in fizioloških pregrad, kot se zgodi pri zastoju seča ali ob prisotnosti tujka, najpogosteje urinskega katetra. Urinski kateter postane mesto vstopa mikroorganizmov, tudi kandid, koloniziran

kateter pa lahko učinkuje tudi kot rezervoar za širjenje kandid vzdolž sečnice v sečni mehur. *C. albicans* se slabo pričvršča na sluznico sečnega mehurja, ob zapori toka seča, sočasni bakteriuriji ali imunski motnji pa lahko prične prodirati v steno sečnega mehurja ter vzdolž sečevoda v ledvico (1, 6, 19). Na podganjem modelu so ugotovili, da sočasna okužba sečnega mehurja s sevom *E. coli*, ki veže manozo, pospeši aglutinacijo *C. albicans* in adherenco na sluznico sečnega mehurja ter ascendentno okužbo sečil. Enterobakterije, kot sta *E. coli* in *Klebsiella pneumoniae*, pospešujejo adherenco *C. albicans* na površine sluznic, streptokoki pa ta proces zavirajo (6). Kandidate se hitreje razmnožujejo v kislem okolju in ob prisotnosti dušikovih spojin, verjetno zaradi vpliva pH na izražanje genov, nujnih za njihovo preživetje (1, 6). Takšna opažanja lahko delno pojasnijo večjo pojavnost kandidnih okužb sečil pri bolnikih s slabo nadzorovano sladkorno boleznijo, ki vodi v tvorbo kislega seča. Fenotipski preklap spremeni antigenske lastnosti glive in vpliva na druge virulentne dejavnike kandid, kot so aderenza, tvorba hidrolitičnih encimov in razmnoževanje, vendar je le malo znanega o regulaciji izražanja teh dejavnikov in verjetno je okužba pri ljudeh posledica kompleksne modulacije spodbujanja ali zaviranja njihovega sočasnega izražanja (1, 6).

DIAGNOSTIKA

Klinična ocena

Ker so kvasovke v seču pogosto kontaminanti, moramo za dokaz kandidurije, ki lahko odraža kolonizacijo ali okužbo, najprej odvzeti nov vzorec seča (7). Če v drugem, pravilno odvzetem vzorcu seča ni kvasovk, nadaljnja diagnostika ni potrebna. Večina bolnikov s kandidurijo je asimptomatskih, pri njih je kandidurija le naključna najdba in nimajo kandidne okužbe sečil. Pri bolnikih s simptomatsko kandidno okužbo sečil pa so klinični simptomi in znaki neločljivi od tistih pri bakterijskih okužbah. Cistitis je povezan z dizurijo, urgenco in suprapubično bolečnostjo, pielonefritis pa se kaže z vročino, mrzlico in ledveno bolečino, simptomi spodnjih sečil so lahko prisotni ali jih ni. Oligurija, strangiurija (napenjanje pri uriniranju), pnevmaturija in prisotnost trdnih delcev v seču nakazujejo možnost zapleta, kot je prisotnost glivne žoge (angl. *fungus ball*) (20). Nekateri bolniki s kandidurijo nimajo simptomov in znakov zaradi nezmožnosti vnetnega odziva (npr. nevtropenični bolniki imajo redko dizurijo, frekvenco ali ledveno bolečino) ali o simptomih ne morejo poročati (npr. intubirani in sedirani bolniki). Bolniki z urinskim katetrom imajo redko dizurijo, lahko pa imajo suprapubično ali ledveno bolečino (21). Pri kritično bolnih moramo simptomatsko ali asimptomatsko kandidurijo sprva obravnavati kot možen znak invazivne kandidoze. V raziskavah Louria in sod. so ugotovili, da se ledvice okužijo pri približno 80 % bolnikov s kandidemijo in da je kandidurija pogosta pri hematogeni okužbi (22), zato nekateri strokovnjaki priporočajo, naj tovrstnim bolnikom odvzamemo hemokulture in opravimo pregled očesnega ozadja ter kože, da preverimo morebitno prisotnost znakov kandidoze (7).

Analiza seča

Piurija nam je lahko v pomoč pri diagnostiki okužbe sečil, vendar ima pri bolnikih z urinskim katetrom le majhno specifičnost, čeprav se dilema, ali gre za kolonizacijo ali za okužbo, najpogosteje pojavi ravno pri teh bolnikih (7). Sočasna bakterijska okužba prav

tako zmanjša povednost piurije pri odločanju, ali gre za kandidno okužbo sečil. Pri bolniku brez urinskega katetra, ki ima iz vzorca seča izolirane le kvasovke in ne bakterij, lahko piurija kaže na kandidno okužbo sečil. Podobno lahko prisotnost beljakovin in eritrocitov v sedimentu seča podpira diagnozo kandidne okužbe sečil, če iz seča izoliramo le kvasovke in ne bakterij. Kvasovke so praviloma vidne že ob mikroskopiranju vzorca sedimenta seča. Najdba kvasovk in različnih po Gramu negativnih bacilov (večinoma enterobakterije) in po Gramu pozitivnih kokov lahko nakazuje prisotnost fistule med sečnim mehurjem in debelim črevesom ali nožnico. V seču lahko najdemo tudi druge glive, npr. *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodotorula* spp., *Trichosporon asahii*, *Blastoschizomyces capitatus* ali *Blastomyces dermatitidis*, ki praviloma pri bolnikih s hudo imunsko motnjo odražajo fungemijo. Pri bolnikih s presajeno ledvico so poročali o okužbi sečil, povzročeni s *T. asahii*; v gramskem razmazu so našli blastokonidije, artrokonidije in hife (7, 23).

Urinokultura

Rutinske metode za kultivacijo bakterij v seču so večinoma ustrezne tudi za zaznavo kvasovk, z izjemo *C. glabrata*, ki raste počasneje od ostalih in zahteva daljšo kultivacijo ali uporabo glivnega gojišča (Sabouraudov agar) (7). Kvantifikacija števila gliv v seču se v raziskavah, v katerih so okužbo potrjevali z analizo bioptov ledvic v 70-ih letih, ni izkazala za uporabno pri razlikovanju kolonizacije od okužbe sečil. V kasnejših raziskavah so na živalskem modelu hematogene ledvične kandidoze potrdili, da koncentracija kandidate v seču ni bila povezana s prizadetostjo ledvic. Najdba cilindrov, ki vsebujejo kvasovke, kaže na okužbo zgornjih sečil, vendar je ta metoda analize seča časovno potratna in tehnično zahtevnejša (7).

Slikovne preiskave

Pri simptomatskih ali kritično bolnih s kandidurijo so slikovne preiskave pomembne za diagnostiko. Z UZ si lahko prikažemo fokalne ali segmentne hipoakustične lezije v ledvicah pri kandidnem pielonefritisu, pri hidronefrozi pa se lahko vidi razširjene čašice in ledvični meh. Pri odraslih bolnikih v EIT redko najdemo glivne žoge, ki so pogostejša najdba (35 %) pri kritično bolnih otrocih s kandidurijo (7, 24). S (transrektalnim) UZ lahko diagnosticiramo absces v prostati, modih ali obmodku kot vzrok kandidurije. S CT lahko najdemo znake pielonefritisa, (ob)ledvičnega abscesa in vzrok za morebiten zastoj v odtoku seča. Morda ima magnetno resonančno slikanje prednost pri odkrivanju glivnih žog v sečilih (24). Z ledvično scintigrafijo lahko prikažemo slabše delovanje prizadete ledvice, katere razlog je lahko ledvična kandidoza pri bolniku s kandidurijo, vendar nuklearno medicinske preiskave zaenkrat niso del rutinske slikovne diagnostike glivnih okužb sečil (7).

ZDRAVLJENJE

Asimptomatska kandidurija pri predhodno zdravih bolnikih

Ko potrdimo kandidurijo, je treba opraviti pregled ter preiskave za iskanje morebitnih nevarnostnih dejavnikov, kot so sladkorna bolezen in druge presnovne nenormalnosti, strukturne nenormalnosti sečil in rodil ali okvara ledvičnega delovanja, ter jih zdraviti (1, 8). Če ne odkrijemo razloga za kandidurijo, zadostuje, da opravimo kontrolno analizo

seča, saj lahko pričakujemo, da bo kandidurija pri večini posameznikov spontano prešla v naslednjih tednih ali mesecih (8).

Asimptomatska kandidurija pri ambulantnih bolnikih z nevarnostnimi dejavniki

Pri teh bolnikih je treba zdraviti nevarnostni dejavnik, npr. sladkorno bolezen ali razrešiti motnjo v odtoku seča. V večini primerov se lahko izognemo antimikotikom, saj so dolgoročne posledice kandidurije praviloma benigne celo ob prisotnosti ogrožajočih dejavnikov (6, 8). Npr. prisotnost kvasovk v seču pri asimptomatskem, starejšem bolniku s sladkorno boleznijo in glikozurijo lahko odpravimo že z boljšim uravnavanjem glikemije. Tudi kandidurija, ki se pojavi ob antibiotičnem zdravljenju, praviloma spontano preneha kmalu po zaključku antibiotika. Sobel in sod. so v dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani raziskavi ocenjevali učinkovitost flukonazola pri asimptomatskih ali minimalno simptomatskih bolnikih s kandidurijo in ugotovili, da je bil flukonazol kratkoročno superioren placebo pri odpravi kandidate iz seča pri kateteriziranih in nekateriziranih bolnikih, vendar se je kandidurija ponovila pri 40 % kateteriziranih in 30 % tistih brez urinskega katetra dva tedna po zaključku prejemanja flukonazola ali placeba (24). Nobeden od bolnikov, ki so bile pretežno starejše ženske z več pridruženimi boleznimi, ni dobil kandidemije.

Asimptomatska kandidurija pri hospitaliziranih bolnikih z nevarnostnimi dejavniki

Platt in sod. so poročali, da je bilo 36 (26,5 %) od 136 okužb sečil pri 1458 hospitaliziranih bolnikih z vstavljenim urinskim katetrom, ki so jih definirali s prisotnostjo $> 10^5$ organizmov/mL seča, povzročenih z vrstami kandid (11), vendar avtorji niso razlikovali kolonizacije od okužbe in niso komentirali indikacij za protiglivično zdravljenje. Na možnost razsejane kandidoze moramo misliti pri vseh hospitaliziranih bolnikih s kandidurijo, zlasti pri tistih v EIZ, kjer je tudi kandidemija pogostejša, 46 do 80 % bolnikov s kandidemijo ima pridruženo kandidurijo (8, 25). Čeprav je *Candida* spp. po pogostosti četrti mikroorganizem, osamljen iz krvi (25), je kandidemija ugotovljena pri < 5 % bolnikov v večini EIZ, zato lahko sklepamo, da tudi večina kritično bolnih s kandidurijo nima razsejane kandidne okužbe. Pri 20 do 40 % bolnikov z urinski katetrom v EIZ s kandidurijo zadostuje že menjava ali odstranitev urinskega katetra, da kandidurija izgine (8). Če je izvedljiva, pripomoreta k temu tudi ukinitve antibiotikov in zdravljenje drugih nevarnostnih dejavnikov. Če kljub izvedenim ukrepom kandidurija vztraja, moramo sumiti na okužbo in opraviti slikovne preiskave sečil z namenom iskanja (ob)ledvičnega abscesa, glivne žoge ali drugih uroloških nenormalnosti. Antimikotike uporabimo le v primerih dokazane okužbe sečil ali razsejane kandidoze (24).

Simptomatska kandidurija

Cistitis

Najprimernejše zdravilo je flukonazol 200 do 400 mg dnevno za dva tedna, za katerega je večina kandid občutljivih, z izjemo *C. glabrata*, *C. krusei* ter še nekaterih. Flukonazol ima ugoden varnostni profil, je vodotopen in se v obliki aktivne učinkovine izloča in

koncentrira v seču (8, 26), kjer dosega koncentracijo nad 100 mg/L, kar je desetkrat več od njegove plazemske koncentracije in presega minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) za občutljive glive (MIK $\leq$ 2 mg/L) in tudi za tiste z višjimi MIK (16 do 32 mg/L). Drugi azoli, ki bi lahko bili alternativna zdravila za okužbe z odpornimi glivami, niso uporabni za zdravljenje cistitisa, ker se slabo izločajo v seč; itraconazol, vorikonazol in posakonazol dosega v seču $< 5\%$ svoje plazemske koncentracije (27). Za bolnike, ki so alergični na flukonazol, lahko uporabimo peroralni flucitozin, parenteralni amfotericin B (AmB) ali spiranje sečnega mehurja z AmB. Večina kandid je občutljivih za flucitozin (MIK $< 1,25$ mg/L), ki ga predpisujemo v odmerku 25 mg/kg telesne mase na 6 ur in se koncentrira v seču (> 30 mg/L). Trajanje zdravljenja je običajno omejeno na 7 do 10 dni, saj se proti njemu hitro razvije odpornost, če ga uporabljamo v monoterapiji, poleg tega pa je njegova raba omejena zaradi toksičnosti njegovega presnovka, 5-fluorouracila, ki okvari tkiva s hitro delečimi celicami, zlasti kostni mozeg in sluznico prebavil. Za optimizacijo učinkovitosti in omejevanje neželenih pojavov je koristno med zdravljenjem spremljati serumske koncentracije flucitozina (26). Pri do 41 % bolnikov se pojavi tudi okvara jeter, katere mehanizem ni jasen, zato moramo ob zdravljenju s flucitozinom spremljati krvno sliko, jetrne encime ter biti pozorni na simptome prebavil (8, 28). Večina kandid je občutljivih za AmB (1, 2). Odmerjanje AmB ni dobro dorečeno, zdi pa se, da že enkratni intravenski odmerek 1 mg/kg telesne mase zadostuje za doseganje koncentracij zdravila v seču, ki presegajo MIK več dni ali tednov (26). V randomizirani raziskavi so ugotovili, da je bil enkratni odmerek AmB stroškovno bolj učinkovit kot drugi načini zdravljenja (29). Lipidne oblike AmB, ki so manj nefrotoksične, ne dosega zadostnih koncentracij v ledvicah ali seču, zato niso uporabne za zdravljenje kandidnih okužb sečil (8, 26). Obstaja tudi možnost spiranja sečnega mehurja z AmB (50 mg AmB razredčenega v 1 L sterilne vode), s čimer lahko dosežemo ozdravitev kandidnega cistitisa pri $> 90\%$ bolnikov, vendar se ta pogosto ponovi, zato je ta način zdravljenja uporaben le izjemoma in sočasno s kirurško popravo zastoja v sečilih ali drugih nenormalnosti ali v kombinaciji s sistemskim antimikotikom (8, 26).

Pielonefritis

Pielonefritis je običajno posledica kandidemije in redkeje retrogradne okužbe ob zapori v sečilih, sočasni bakteriuriji ali hudi imunski motnji (1). Najprimernejše zdravilo je flukonazol 400 mg dnevno za dva tedna, ki ga večinoma lahko odmerjamo peroralno. Flukonazol je učinkovit za *C. albicans*, *C. tropicalis* in *C. parapsilosis*, občutljivost *C. glabrata* za flukonazol pa je nepredvidljiva (2, 8, 26). Walsh in sod. so na živalskem modelu ugotovili, da so bile pri odmerjanju flukonazola 25 mg/kg telesne mase tkivne koncentracije zdravila 18 do 27 $\mu\text{g/g}$ ledvičnega tkiva (30) in več kot trikrat višje kot sočasne najnižje koncentracije v serumu, kar kaže na lastnost flukonazola, da se kopiči v ledvici. Poročila o koncentraciji flukonazola > 100 mg/L v seču dodatno podpirajo zaupanje v izbiro tega antimikotika za zdravljenje večine primerov kandidnega pielonefritisa, tudi povzročenega s *C. glabrata* in drugimi pogostimi ne-*albicans* vrstami (8). O učinkovitosti itraconazola pri ljudeh s kandidnim pielonefritisom je le malo podatkov, verjetno pa ni učinkovit za to indikacijo, ker se slabo izloča v seču. Posakonazol se je izkazal za učinkovitega na mišjem modelu hematogenega pielonefritisa, vendar se v seč izloči le približno 10 % učinkovine (8, 26), zato lahko pričakujemo njegovo ustrezno protiglivično delovanje

v ledvičnem parenhimu in drugih globokih tkivih, ne pa tudi v zbiralnem sistemu sečil. Na živalskih modelih se je vorikonazol izkazal za učinkovitejšega od AmB ali flukonazola za hematogeno ledvično parenhimsko kandidozo, povzročeno s *C. krusei*, vendar so njegove koncentracije v seču nizke, < 5 % aktivne učinkovine se izloči v seču, zato je njegova vloga pri zdravljenju kandidnih okužb sečil le minimalna (8). V eksperimentalnih modelih razsejane kandidoze so ugotovili, da so bili ehinokandini učinkoviti za zdravljenje prizadetosti ledvičnega parenhima, in ker so pri bolnikih z razsejano kandidozo ledvice pogosto okužene, je učinek ehinokandinov za zdravljenje pielonefritisa lahko pričakovan. Vendar se vsi ehinokandini presnavljajo v jetrih in le majhen delež učinkovine se izloči v seču, zato je bolj verjetno, da lahko z ehinokandini dosežemo odpravo/eradikacijo kandidate iz prekrvljene skorje in intersticija ledvic, ne pa tudi iz zbiralnega sistema sečil, vendar je le malo kliničnih izkušenj z njimi (8, 26). Za bolnike, ki lahko zdravilo zaužijejo peroralno in imajo kontraindikacijo za flukonazol, lahko uporabimo flucitozin (8, 28). AmB je učinkovit pri vseh oblikah invazivne kandidoze in nekateri ga priporočajo za vse težje potekajoče oblike okužb sečil; lipidne oblike AmB pa niso primerne za zdravljenje okužb sečil, ker slabo prodirajo v ledvični parenhim (8, 26).

Zdravljenje kandidne okužbe sečil pri bolnikih z okvaro ledvičnega delovanja

Prisotnost ledvične okvare vpliva na odmerjanje antimikotikov in izid zdravljenja. Sobel in sod. so ugotovili, da je bila verjetnost odprave kandidurije z uporabo flukonazola obratno sorazmerna stopnji ledvične okvare (24). Zmanjšanje odmerka flukonazola pri zmanjšanem ledvičnem delovanju je lahko ustrezen ukrep pri zdravljenju sistemske kandidoze, pri kandidni okužbi sečil pa lahko vodi v neuspeh zdravljenja. Zato je priporočljivo, da odmerek flukonazola pri bolnikih z okvaro ledvičnega delovanja izberemo izkustveno, saj lahko pričakujemo zmanjšano koncentracijo azola v nefronih in posledično seču. Bolnike s simptomatsko kandidurijo zdravimo z vsaj 400 mg flukonazola dnevno, ne glede na ledvično delovanje, da bi dosegli terapevtske koncentracije v seču. S peroralnim odmerkom flukonazola 400 mg dosežemo največjo ravnovesno serumsko koncentracijo približno 9 g/L, z intravenskim odmerjanjem pa povprečno 16,7 g/L (8, 26). Glede na podatke o prenašanju velikih odmerkov flukonazola, kot se uporabljajo za zdravljenje kriptokoknega meningitisa (dnevni odmerki do 1600 mg z največjimi serumskimi koncentracijami nad 50 g/L), lahko pričakujemo minimalne neželene sopoje flukonazola pri zdravljenju kandidne okužbe sečil, še vedno pa je smiselno nadzirati delovanje jeter med zdravljenjem (8).

Prostatitis in epididimoorhitis

Za uspešno zdravljenje je potrebna kombinacija kirurške drenaže in sistemskega zdravljenja z AmB, flucitozinom ali flukonazolom, pri čemer ni dobrih podatkov o optimalnem odmerjanju in trajanju protiglivnega zdravljenja za navedeni indikaciji (8, 26).

Glivne žoge (bezoarji ali micetomi) v sečilih

Terapevtski pristop je odvisen od mesta, na katerem se glivne žoge nahajajo v sečilih. Večinoma se uporablja sistemsko zdravljenje z AmB, včasih v kombinaciji s flucito-

zinom ali flukonazolom (8, 26). Sistemsko zdravljenje je smiselno, saj so skupki gliv v votlem sistemu sečil praviloma rezultat razsejane kandidoze ali okužbe ledvičnega parenhima. Čeprav z antimikotiki lahko dosežemo razkroj in izločenje vlaken hif in celičnega drobirja, to običajno ne zadostuje za ozdravitev in skoraj vedno je potreben invazivni poseg za razrešitev zastoja ali odstranitev večine glivne mase. Če urološki poseg, npr. vstavev nefrostome, omogoči dostop do ledvičnega meha, sečevodov ali sečnega mehurja, lahko uporabimo intermitentno ali kontinuirano spiranje sečil z AmB ali flukonazolom, nimamo pa podatkov o najbolj primernih odmerkih in trajanju takšnega zdravljenja. Nekateri so za drobljenje in izločenje glivnih žog uporabili intermitentno spiranje s fiziološko raztopino ali streptokinazo in perkutano endoskopsko odstranjevanje (8, 26).

Kandidurija pri kritično bolnih

Čeprav je kandidurija pri večini kritično bolnih odraz kolonizacije, zlasti če ima bolnik urinski kateter, moramo simptomatsko in asimptomatsko kandidurijo pri kritično bolnih sprva vedno vrednotiti za možen znak razsejane kandidoze (31), saj so ledvice tarčni organ pri približno 80 % bolnikov s kandidemijo (22). Najdba kvasovk v seču je lahko edini znak življenjsko ogrožajoče okužbe in v teh primerih je treba opraviti pregled očesnega ozadja, kože, žilnih dostopov in odvzeti hemokulture za glive, če nimamo razlage bolnikovih simptomov in znakov okužbe. Če bolnikovo klinično stanje ne dovoljuje zgoraj navedenega pristopa za ugotavljanje vzroka kandidurije, je smiselno uvesti protiglavno zdravljenje s flukonazolom: polnilni odmerek 800 mg, nato 400 mg dnevno oz. glede na ledvično delovanje. Za bolnike, ki so bili nedavno izpostavljeni azolom, in tiste s sumom na kandidemijo se priporoča ehinokandin; kaspofungin 70 mg polnilni odmerek, nato 50 mg dnevno; anidulafungin 200 mg polnilni odmerek, nato 100 mg dnevno; ali mikafungin 100 mg dnevno (8, 26). Ehinokandini so preverjeno učinkoviti za zdravljenje razsejane kandidoze, vendar slabo učinkoviti za odpravo žarišč okužbe v spodnjih sečilih, zato se v redkih primerih, ko je votli sistem sečil izvor kandidemije, kot je to npr. pri zapori sečil, okužba lahko ponovi (8).

ZAKLJUČEK

V primerjavi s pogostostjo bakterijskih okužb sečil so glivne okužbe sečil redkejša in pretežno bolnišnična. Razen izjemoma jih povzročajo kandidate, med njimi najpogostejša *C. albicans*, redkeje *C. glabrata* in še redkeje druge vrste kandid. Najdba kandid v seču največkrat odraža kontaminacijo vzorca seča ali kolonizacijo sluznice sečil in le redko pomeni okužbo sečil, zato je v primeru kandidurije le redko potrebno protiglavno zdravljenje. Če potrdimo kandidno okužbo sečil, je flukonazol najprimernejše zdravilo, saj ima ugoden varnostni profil, dosega visoke koncentracije v seču in ga lahko uporabljamo v peroralni ali intravenski obliki. Tudi flucitozin se koncentrira v seču in ima širok spekter protikandidnega delovanja, vendar toksičnost omejuje njegovo rabo. Možna terapijska izbira je tudi amfotericin B. Ehinokandini in azoli so zaradi doseganja nemerljivih koncentracij v seču manj uporabni za zdravljenje okužb sečil.

Literatura

1. Fisher JH. *Candida* Urinary Tract Infections—Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Executive Summary. Clin Infect Dis 2011; 52: S429–32.
2. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* Urinary Tract Infections: Epidemiology. Clin Infect Dis 2011; 52: S433–6.
3. Kauffman CA, Vasquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000; 30: 14–8.
4. Colodner R, Nuri Y, Chazan B, Raz R. Community-acquired and hospital-acquired candiduria: comparison of prevalence and clinical characteristics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 301–5.
5. Bognoux ME. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management, and outcome. Intensive Care Med 2008; 34: 292–9.
6. Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* Urinary Tract Infections: Pathogenesis. Clin Infect Dis 2011; 52: S437–51.
7. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, Newman CA. *Candida* Urinary Tract Infections: Diagnosis. Clin Infect Dis 2011; 52: S452–6.
8. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* Urinary Tract Infections: Treatment. Clin Infect Dis 2011; 52: S457–66.
9. Rivett AG, Perry JA, Cohen J. Urinary candidiasis: a prospective study in hospital patients. Urol Res 1986; 14: 183–6.
10. Berrouane YF, Herwaldt LA, Pfaller MA. Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in a university hospital. J Clin Microbiol 1999; 37: 531–7.
11. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. Amer J Epidemiol 1986; 124: 977–85.
12. Bochicchio GV, Joshi M, Shih D, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM. Reclassification of urinary tract infections in critically ill trauma patients: a time-dependent analysis. Surg Infect 2003; 4: 379–85.
13. Ang BS, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR. Candidemia from a urinary tract source: microbiological and clinical significance. Clin Infect Dis 1993; 17: 662–6.
14. Binelli CA, Moretti ML, Assis RS, et al. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 538–43.
15. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. Diag Microbiol Infect Dis 2006; 55: 293–301.
16. Haynes K. Virulence in *Candida* species. Trends Microbiol 2001; 9: 591–5.
17. Ibrahim AS, Filler SG, Sanglard D, Edwards JE Jr., Hube B. Secreted aspartyl proteinases and interaction of *Candida albicans* with human endothelial cells. Infect Immun 1998; 66: 3003–5.
18. Iwamoto N, Yoshioka T, Nitta K, Ito K. Glomerular endothelial injury associated with free radical production induced by a fungal cell wall component, 1-3 beta-D glucan. Life Sci 1998; 62: 247–55.
19. Fidel PL, Vasquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*. Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *Candida albicans*. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 80–96.
20. Tennant FS, Remmers AR, Perry JE. Primary renal candidiasis. Associated perinephric abscess and passage of fungus balls in the urine. Arch Intern Med 1968; 122: 435–40.
21. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1497 catheterized patients. Arch Intern Med 2000; 160: 678–82.
22. Louria DB, Stiff DP, Bennett B. Disseminated moniliasis in the adult. Medicine (Baltimore) 1962; 41: 307–37.
23. Lussier N, Laverdiere M, Delorme J, Weiss K, Dandavino R. *Trichosporon beigelii* funguria in renal transplant patients. Clin Infect Dis 2000; 31: 1299–301.
24. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis 2000; 30: 19–24.
25. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39: 309–17.
26. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e1–50.
27. Courtney R, Sansone A, Smith W, et al. Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. J Clin Pharmacol 2005; 45: 185–92.
28. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 171–9.
29. Leu H-S, Huang C-T. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study. Clin Infect Dis 1995; 20: 1152–7.
30. Walsh TJ, Foulds G, Pizzo PA. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 467–9.
31. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39: 309–17.

PREPREČEVANJE GLIVNIH OKUŽB NA ENOTAH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

PREVENTION OF FUNGAL INFECTIONS IN INTENSIVE CARE UNITS

As. dr. Rajko Saletinger, dr. med.^{1,3},

Natalija Planinc Strunjaš, dr. med.¹, Tatjana Mrvič, dr. med.^{1,2}

E-naslovi: rajko.saletinger@kclj.si, natalija.planinc@kclj.si, tatjana.mrvic@kclj.si

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

² Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

³ Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: Invazivne glivne okužbe, kandidemija, aspergiloza, intenzivna terapija, antimikotična profilaksa.

Keywords: *invasive fungal infections, candidemia, aspergillosis, intensive care, antifungal prophylaxis.*

IZVLEČEK

Napredek v intenzivni medicini je izboljšal preživetje kritično bolnih, a hkrati povečal pojavnost invazivnih glivnih okužb. Glavni povzročitelji teh okužb v enotah za intenzivno zdravljenje so *Candida* spp. in *Aspergillus* spp., ki povzročata visoko smrtnost. Kandidemija je tretji najpogostejši vzrok bolnišničnih okužb krvi z največjo smrtnostjo med vsemi povzročitelji. Število okužb s kandidami narašča, predvsem zaradi večje uporabe invazivnih posegov in dolgotrajnega antibiotičnega zdravljenja. Poleg tega se v epidemiologiji okužb opaza povečana odpornost nekaterih vrst, kot je *Candida auris*.

Aspergiloza je pogosta pri imunsko oslabljenih bolnikih, a tudi pri drugih, ki so izpostavljeni invazivnim posegom ali respiratornim virusnim okužbam. Največ okužb je posledica vdihavanja spor plesni iz kontaminiranega okolja, bodisi domačega, bodisi bolnišničnega.

Preventivni ukrepi vključujejo higieno rok, pravilno ravnanje z osrednjimi žilnimi katetri (OŽK), skrb za ustrezno prezračevanje in dobro kakovost zraka.

Kljub obstoječim strategijam za preprečevanje okužb pri zelo ogroženih bolnikih ostajajo priporočila za profilakso glivnih okužb v enotah intenzivnega zdravljenja nejasna. Rezultati raziskav kažejo, da selektivna dekontaminacija prebavnega trakta zmanjša pojavnost kandidemije, medtem ko je učinek pri aspergilozi manj izrazit. Za izboljšanje preprečevanja in zdravljenja so nujne nadaljnje raziskave.

Abstract

Advances in intensive care medicine have improved survival rates among critically ill patients but have also increased the incidence of invasive fungal infections. The main pathogens causing these infections in intensive care units are *Candida* spp. and *Aspergillus* spp., both associated with high mortality rates. Candidemia is the third most common cause of healthcare-associated bloodstream infections, with the highest mortality among all pathogens. The number of *Candida* infections is rising, primarily due to the increased use of invasive procedures and prolonged antibiotic therapy. Additionally, the epidemiology of infections shows growing resistance in certain species, such as *Candida auris*.

Aspergillosis is common in immunocompromised patients but also occurs in others exposed to invasive procedures or viral infections. Most infections result from inhaling fungal spores from contaminated environments, such as hospital ventilation systems. Preventive measures include hand hygiene, proper management of central venous catheters, the use of HEPA filters, and environmental monitoring.

Despite existing strategies for preventing infections in high-risk patients, clear guidelines for fungal infection prophylaxis in ICUs remain lacking. Research indicates that selective digestive decontamination reduces the incidence of candidemia, although its impact on aspergillosis is less pronounced. Further studies are essential to improve prevention and treatment strategies.

UVOD

Napredek na področju intenzivne medicine je prispeval k večjemu preživetju bolnikov, vendar tudi k večji pojavnosti glivnih okužb. Zapleteni kirurški in internistični bolniki, prekinitev naravnih pregrad, številni invazivni postopki in podaljšano antibiotično zdravljenje, so samo nekateri od dejavnikov, ki pomembno vplivajo na porast pojavnosti glivnih okužb v enotah za intenzivno zdravljenje (EIZ) (1).

Svetovna zdravstvena organizacija je leta 2022 objavila prvi globalni prioritetni seznam glivnih patogenov, ki predstavljajo resno grožnjo za globalno zdravje. NA tem seznamu so glivni patogeni razvrščeni v tri skupine: kritične, visoko in srednje pomembne. Med kritično pomembne so uvrstili *C. albicans*, *C. auris*, *Cryptococcus neoformans* in *A. fumigatus* (13).

Glivne okužbe naj bi letno povzročile več kot 1,5 milijona smrti. Najpogostejše invazivne glivne okužbe so invazivna kandidoza (okrog 750.000 primerov letno), pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii* (okrog 500.000 primerov letno) ter invazivna aspergiloza (> 300.000 primerov letno) (2). Kljub pomembnim spremembam v epidemiologiji glivnih okužb v zadnjih desetletjih ostajata *Candida* spp. in *Aspergillus* spp. najpogostejša povzročitelja glivnih okužb pri bolnikih, zdravljenih v EIZ (1).

Candida spp.

Candida spp. je kvasovka in je del običajne človeške mikrobiote kože in prebavil. Znanih je več kot 150 vrst kandid, okužbe pri ljudeh pa najpogostejše povzročajo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* in *C. krusei* (3).

V zadnjih desetletjih ponekod po svetu opažajo spremembe v epidemiologiji okužb, povzročenih s *Candida* spp., saj jih vse pogostejše povzročajo ne-*albicans* vrste kandid, ki

so lahko odporne proti azolom. V Evropi ostaja prevladujoč patogen *C. albicans* (4). To je potrdila tudi slovenska raziskava, v kateri je bila *C. albicans* povzročiteljica 63,6 % vseh primerov kandidemij v osrednjeslovenski regiji (5). V Združenih državah Amerike opažajo prevladovanje ne-*albicans* kandidid, prav tako tudi v Aziji, kjer prevladuje *C. tropicalis* (4).

Pojavljajo se tudi nove vrste kandidid, ki imajo zmanjšano občutljivost za protiglivična zdravila in določene epidemiološke posebnosti. Še posebej zaskrbljujoč je pojav *Candida auris*, ki so jo odkrili leta 2009 in je od takrat povzročila več izbruhov po vsem svetu. Zanj je značilno, da naseljuje kožo in druge predele telesa (npr. rane, dihalno pot), ne pa tudi prebavnega trakta. Na površinah lahko preživi dlje časa in je odporna tudi proti nekaterim razkužilom, kar ji omogoča širjenje v bolnišničnem okolju (4, 6). V večini primerov je občutljiva za ehinokandide, pogosto pa je odporna proti azolom in amfotericinu B. Do 40 % izolatov je odpornih proti vsaj dvema skupinama protiglivnih zdravil, opisani so bili tudi večkratno odporni klinični sevi. V večini primerov *C. auris* zgolj poseljuje bolnike in le redko povzroča invazivne okužbe (4). Briano je v raziskavi, ki je zajela 157 bolnikov, koloniziranih s *C. auris*, ugotovila, da je prišlo do kandidemije pri 17 % koloniziranih bolnikov. Med njimi je pri 26 % prišlo do ponovitve kandidemije. 30-dnevna smrtnost vseh bolnikov, zajetih v raziskavo, je bila 27 % (7).

Okužbe s kandidami

Kandide lahko povzročajo povrhnje in invazivne okužbe. Med povrhnje okužbe štejemo okužbe kože in sluznic. Izraz invazivna kandidoza (IK) uporabljamo pri okužbi krvi, ki jo povzroča kandida (kandidemija) in okužbah notranjih organov in tkiv, ki lahko potekajo z ali brez kandidemije (tkivno-invazivna kandidoza) (8, 9). Pojavnost kandidemije se je v zadnjih 10 letih povečala za 50 % in znaša od 3,5 do 16,5 primerov/1000 sprejemov (4). Razlogi za to so zlasti pogostejši invazivni posegi in imunosupresivno zdravljenje. V osrednjeslovenski regiji je bila pojavnost kandidemije v obdobju od 2001 do 2012 nižja in je znašala 0,317 primerov/1000 sprejemov (5).

Candida spp. je tretji najpogostejši povzročitelj bolnišničnih okužb krvi, ima pa med vsemi povzročitelji najvišjo smrtnost. V raziskavi, ki jo je opravil Kett s sod., je bila smrtnost zaradi kandidemije 42,6 %, zaradi okužbe krvi, povzročene s po Gramu pozitivnimi mikroorganizmi 25,3 % ter zaradi okužbe krvi, povzročene s po Gramu negativnimi mikroorganizmi 29,1 % (10). V raziskavi Matosove je bila 30-dnevna smrtnost bolnikov s kandidemijo 55,4 % (5).

Invazivne okužbe s *Candida* spp. so navadno posledica translokacije endogene črevesne mikrobiote v krvni obtok ali vstopa v krvni obtok preko perifernih ali osrednjih žilnih pristopov (6). V primeru translokacije endogene črevesne mikrobiote pride najprej do povečane naseljenosti prebavnega trakta s kandidami, kar je najpogostejše posledica uporabe antibiotikov širokega spektra. Drugi pomembni dejavniki so okvara anatomskih pregrad in dejavniki gostitelja. Pri okvari anatomskih pregrad gre za poškodbo kože, sluznic ali črevesja (npr. opekline, mukozitis, predrtje prebavnega trakta, znotrajvenski pristopi in podobno). Dejavniki gostitelja, ki prispevajo k povečanemu tveganju za IK, so: pridružene bolezni (npr. rakava bolezen, presaditev čvrstih organov ali krvotvornih matičnih celic, odpoved jeter, odpoved ledvic), imunosupresivna zdravila ter genetski dejavniki (4).

Nekatere vrste *Candida* spp., kot sta *C. parapsilosis* in *C. auris*, naseljujejo površine v bolnišničnem okolju, vključno z medicinskimi pripomočki, ki so skupni več bolnikom, in se lahko širijo ob stiku s površinami ali z rokami zdravstvenega osebja (6).

Nevarnostni dejavniki za pojav IK, povezane z zdravstvom, so: kirurški posegi v trebušni votlini (še posebej pri anastomozah črevesja), presaditve čvrstih organov (še posebej jeter in trebušne slinavke), akutni nekrotizirajoči pankreatitis, zdravljenje z antibiotiki širokega spektra, popolna parenteralna prehrana, prisotnost osrednjih venskih katetrov, ledvična odpoved ali zdravljenje s hemodializo, naseljenost s *Candida* spp. ter znotrajvenska uporaba prepovedanih drog (6).

***Aspergillus* spp.**

Aspergillus spp. so plesni, ki jih pogosto najdemo v okolju, npr. v zemlji, razpadajočih organskih snoveh, hišnem prahu, gradbenem materialu, rastlinah, hrani in vodi. Najpogostejši povzročitelj okužb pri ljudeh je *A. fumigatus*. Okužbe redkeje povzročajo: *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger* in *A. versicolor*. Okužbe, ki jih povzročajo *Aspergillus* spp., so najpogostejše posledica okoljske izpostavitve in ne prenosa s človeka na človeka. V večini primerov pride do okužbe z vdihavanjem spor (konidijev), prisotnih v zraku, lahko tudi v prahu, ki nastaja med gradbenimi deli v bližini. Kakšna je varna razdalja, ni popolnoma jasno, je pa vsekakor odvisno od klimatskih razmer, predvsem od vlage in vetrov. Vir okužbe so lahko tudi kontaminirani prezračevalni sistemi, zračni filtri, vodovodna napeljava, tuši, hrana, okrasne rastline, opornice ali obvezilni material. Okužbe kože so lahko posledica uporabe kontaminiranih pripomočkov, vode ali posteljnine (6).

Povezavo med zdravstveno oskrbo in pojavom invazivnih okužb s plesnimi je težko odkriti zaradi kompleksnosti številnih bolnikov, možnih izpostavitv v drugih okoljih in podaljšane inkubacijske dobe. Če odkrijemo v EIZ primer aspergiloze je priporočena epidemiološka raziskava in ocena bolnikovega okolja (6).

Okužbe, ki jih povzroča *Aspergillus* spp.

Klinična slika okužb, ki jih povzroča *Aspergillus* spp., je zelo pestra: od preobčutljivostnih reakcij, brezsimptomne naseljenosti, površinskih okužb do akutne in subakutne invazivne bolezni. Invazivna aspergiloza (IA) najpogostejše nastane zaradi vdihovanja spor in najpogostejše prizadene pljuča in obnosne votline. Pri tej obliki plesni pogosto vraščajo v žilno steno. Bolezen se lahko širi hematogeno v druge organe (osrednje živčevje, jetra, vranica, ledvice) ali neposredno v okolico. Hematogeni razsoj je običajno prisoten pri bolnikih s hudo imunsko motnjo (npr. bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic) in je običajno slab napovedni znak (11).

Nevarnostni dejavniki za pojav IA so: huda in podaljšana nevtropenija, hematološke rakave bolezni, presaditev krvotvornih matičnih celic ali čvrstih organov, zdravljenje z velikimi odmerki glukokortikoidov ali druga imunosupresivna terapija ter hud potek gripe ali covid-19 (celo pri bolnikih brez predhodne imunske motnje) (6). Približno 4 % nehematoloških bolnikov, zdravljenih v EIZ, razvije IA. Nevarnostni dejavniki so poleg okužbe z virusoma influence in SARS-CoV-2 še: kronična obstruktivna pljučna bolezen, podhranjenost, sladkorna bolezen, ciroza jeter, posegi v trebušni votlini ter zdravljenje s peritonealno dializo (6, 8).

IA torej lahko prizadene poleg hudo nevtropeničnih bolnikov tudi ne-nevtropenične, kritično bolne posameznike. Smrtnost bolnikov z IA je velika, vendar je tudi izid zdravljenja bolnikov, zdravljenih v EIZ, ki so poseljeni z *Aspergillus* spp., slabši, saj skoraj polovica med njimi razvije ali že ima IA (8).

Najprimernejše zdravilo za zdravljenje IA je vorikonazol, vendar se tudi pri *A. fumigatus* srečujemo s problemom odpornosti proti azolom, ki znaša v Evropi od 0,6 % do 27,8 %, z najvišjo pojavnostjo v Veliki Britaniji in na Nizozemskem, kar je najbrž posledica intenzivne rabe azolnih fungicidov v kmetijstvu (12).

PREPREČEVANJE IN OBVLADOVANJE GLIVNIH OKUŽB V BOLNIŠNICI IN EIZ

Pojavnost bolnišničnih okužb, ki jih povzročajo glive, v zadnjih letih narašča. Poleg bolnikov z imunsko motnjo so najbolj ogroženi tisti bolniki, ki potrebujejo zdravljenje v EIZ. V EIZ je glavni razlog za v bolnišnici pridobljeno kandidemijo vedno večja uporaba različnih vsadkov, posebej osrednjih žilnih katetrov. Izpostavitve plesnim v zraku, posebno *Aspergillus* spp. v bolnišničnem okolju, je povezana z izbruhi bolnišnično pridobljene IA, posebno pri hudo imunsko oslabeledih bolnikih.

Ker so *Candida* spp. del človeške mikrobiote, so okužbe s temi kvasovkami večinoma endogenega izvora. IK se pojavljajo v EIZ kot posledica kolonizacije OŽK z bolnikovo endogeno mikrobioto ali pa so okužbe posledica prenosa iz okolja (roke zdravstvenih delavcev, pripomočki itd.). *C. parapsilosis* je pogosto osamljena z rok zdravstvenih delavcev. V neonatalnih EIZ so izbruhe invazivnih okužb s to vrsto kandid povezali z umetnimi nohti pri zdravstvenih delavkah, ki so za skrbele za dojenčke. *Candida* spp., posebno *C. parapsilosis*, ima sposobnost tvorbe biofilma na žilnih katetrih, kar vpliva na pojavnost okužb osrednjih žilnih katetrov. Poleg tega omenjena vrsta zelo dobro raste v raztopinah popolne parenteralne prehrane, bogate s hranili, s čimer lahko razložimo njeno pomembno vlogo pri nastanku okužb OŽK (14). *C. auris* predstavlja dodatno grožnjo za prenos in izbruhe okužb v bolnišnicah. Vrsta lahko kolonizira bolnike in preživi na površinah več mesecev, lahko tudi več kot leto dni. Kolonizacija in okužbe s to glivo so največkrat dokazane pri kritično bolnih s pridruženimi boleznimi (14).

Čeprav se oportunistična IA večinoma pojavlja pri zelo imunsko oslabeledih bolnikih, je vedno več poročil o pojavu IA tudi pri drugih bolnikih, zdravljenih v EIZ, vključno z bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, težko potekajočo gripo, covid-19, jetrno cirozo in tistih, ki prejemajo glukokortikoide. Največkrat pride do okužbe pljuč, v 5 % so opisane okužbe kirurške rane ali kože (14). Najpogostejši vir bolnišnično pridobljene okužbe z *Aspergillus* spp. je kontaminiran zrak, lahko pa se ta plesen nahaja tudi v vodovodnem omrežju in napeljavi. Največje koncentracije spor so našli v bolnišničnih kopalnicah, kar je posledica aerosolizacije spor iz tušev (14).

V bolnišničnem okolju se lahko srečamo tudi okužbami z drugimi plesnimi, kot so zigomicete, ki se nahajajo v razpadajočih organskih materialih v zunanjem okolju. Ob vdihavanju zraka, kontaminiranega s sporami, pride največkrat do okužb obnosnih votlin in pljuč, ob inokulaciji kože ali prebavi pa lahko pride do sistemske okužbe, ki je sicer redka, vendar večinoma smrtna. *Rhizopus* spp. in *Absidia* spp. sta opisana kot povzročitelja izbruhov kožnih okužb v povezavi s kontaminiranimi elastoplastnimi obliži. Vir okužb sta sicer najpogostejše kontaminiran zrak in prezračevalni sistemi. Izbruhi pa so opisani tudi v povezavi z uporabo kontaminirane nesterilne paste »karaya«, ki se uporablja za pričvrstitev stomalnih vrečk, lesenimi loparčki za usta in bolnišničnim perilom (14).

V vsaki zdravstveni ustanovi je potrebno za preprečevanje okužb z glivami pri bolnikih pripraviti oceno tveganja, ki mora vključevati klinične značilnosti bolnikov (temeljne bolezni, imunosupresivna zdravila, ki jih prejemajo, operativni posegi), uporabo katetrov, uporabo antibiotikov s širokim spektrom delovanja, povečano hranjenje (hiperalimentacija), predhodno kolonizacijo s *Candida* spp., ki je pogosta pri bolnikih, zdravljenih v EIZ, in pogoje okolja (dotrajanost zgradb, prezračevanje, izvajanje prenov in gradbenih del na in neposredno ob oddelkih).

Ukrepi preprečevanja okužb s *Candida* spp. so vezani neposredno na delo z bolniki in vključujejo:

- dosledno upoštevanje standardnih ukrepov pri delu z vsemi bolniki (higiena rok po principu »5 trenutkov za higieno rok«, uporaba osebne varovalne opreme, čiščenje in razkuževanje površin, pripomočkov idr.);
- izdelavo in dosledno upoštevanje protokolov za invazivne postopke, s posebnim poudarkom na protokolih za preprečevanje okužb krvi v povezavi z OŽK;
- racionalno rabo antibiotikov;
- odstranitev OŽK, tuneliranih venskih katetrov ali implantiranih medicinskih pripomočkov vedno ob dokazani kandidemiji;
- protiglavno zaščito za preprečevanje invazivnih okužb pri bolnikih, zdravljenih z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic v času nevtropenije;
- ob sumu oz. dokazani kolonizaciji/okužbi s *C. auris* dosledno izvajanje ukrepov kontaktne izolacije pri bolniku s poudarkom na higieni rok in dnevnemu čiščenju in razkuževanju z uporabo razkužil, ki delujejo na spore *Clostridioides difficile*, jemanju nadzornih kužnin pri kontaktih in neposredno komunikacijo zdravstvenega osebja ob premestitvah bolnika (14, 15).

Ukrepi preprečevanja invazivnih okužb s filamentoznimi glivami (*Aspergillus* spp., *Mucorales* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporum* spp.) so vezani na bolnišnično okolje, predvsem zrak. Cilj je čim bolj zmanjšati izpostavljenost bolnikov sporam v zraku. To lahko dosežemo na več načinov:

- z uporabo HEPA filtrov na oddelkih, kjer zdravimo imunsko oslabele bolnike;
- z načrtovanjem gradbenih del in prenov, ki morajo vključevati navodila za zagotavljanje čistega zraka;
- s strategijami za zmanjšanje prahu v zraku, ki vključujejo prepoved zaves, preprog in oblazinjenega pohištva v bolnišničnem okolju;
- s stalnim močenjem gradbišča v neposredni okolici bolnišnic, kjer izvajajo rušilna dela;
- s pokrivanjem kontejnerjev z gradbenim materialom in takojšnji odvozom;
- z nadzorom nad fizičnim okoljem in takojšnjo odpravo vseh pomanjkljivosti (poškodovani stropi, stene, tla, zamakanje, okna, ki ne tesnijo ipd.);
- z ustreznim skladiščenjem medicinskega materiala, perila;
- z uporabo nepoškodovanih materialov, pripomočkov;
- z doslednim čiščenjem in razkuževanjem prostorov in pripomočkov po vnaprej sprejetih protokolih in z razkužili, ki delujejo na glive;
- s prospektivnim nadzorom nad invazivnimi glivnimi okužbami na oddelku;
- s protiglavno zaščito za preprečevanje invazivnih okužb ob visoki ogroženosti določenih skupin bolnikov na podlagi predhodno izdelane ocene tveganja s strani specialistov, ki bolnike zdravijo (15, 16).

Strategije protiglivne zaščite visoko ogroženih skupin bolnikov, kot so bolniki z dolgotrajno nevtropenijo, po presaditvi krvotvornih matičnih celic ali čvrstih organov, so dobro definirane. Priporočena je uporaba zaščitnih odmerkov antimikotikov, kot so azoli, ehinokandini in polieni, ki dokazano zmanjšujejo pojavnost invazivnih glivnih okužb. Poleg tega se pri teh bolnikih redno izvajajo diagnostični postopki za zgodnje odkrivanje okužb, kot so določanje glivnih biomarkerjev (galaktomanan, β -D-glukan) in molekularni testi (PCR).

Nasprotno pa pri bolnikih v EIZ, ki imajo pogosto preplet več dejavnikov tveganja, kot so dolgotrajno mehansko predihovanje, poškodbe sluznic zaradi invazivnih posegov, uporaba antibiotikov s širokim spektrom delovanja in bakterijske superinfekcije, ni jasno opredeljenih priporočil za profilakso glivnih okužb. Ena izmed uporabljenih strategij je selektivna dekontaminacija prebavnega trakta (angl. *selective digestive decontamination*, SDD). Ta vključuje aplikacijo amfotericina B v prebavni trakt, klorheksidinske kopele, nazalni mupirocin in topične antibiotike, kar zmanjšuje kolonizacijo s patogeni, kot so *Candida* spp. in *Aspergillus* spp. Rezultati raziskave na 870 bolnikih so pokazali, da SDD zmanjša pojavnost kandidemije z 2 % na manj kot 0,5 %, medtem ko je pri invazivni aspergilozi učinek manjši, vendar še vedno pomemben. Možni mehanizmi vključujejo zmanjšanje kolonizacije prebavnega trakta, manjšo pojavnost bakterijskih okužb in posledično zmanjšano tveganje za pljučno aspergilozo, ki se pogosto pojavi kot zaplet bakterijskih pljučnic.

Pri bolnikih z velikim tveganjem za invazivne glivne okužbe se pogosto uporabljajo sistemski antimikotiki, kot sta posakonazol in inhalatorna oblika amfotericina B. Medtem ko posakonazol pri bolnikih z gripo ni pokazal bistvenega zmanjšanja pojavnosti invazivne pljučne aspergiloze, so pri bolnikih s covid-19 zabeležili znatno manjšo pojavnost teh okužb. Raziskave z inhalatornim amfotericinom B so pokazale obetavne rezultate, ob tem so bolniki zdravilo dobro prenašali. Kljub obetavnim rezultatom so potrebne nadaljnje raziskave za boljše razumevanje vpliva dekolonizacije in drugih strategij na pojavnost glivnih okužb v EIZ. Zlasti pri aspergilozi, kjer diagnoza pogosto zahteva specifične mikrobiološke analize in ima visoko smrtnost, je ključnega pomena razviti enotne protokole za preprečevanje in obravnavo teh okužb (4).

Mikrobiološko vzorčenje za dokazovanje koncentracije glivnih spor v zraku se pogosto uporablja za nadzor okolja med in po obnovah in gradnjah. Mikrobiološko vzorčenje zraka in vzorčenje površin se rutinsko ne priporoča v EIZ, lahko pa je koristno in priporočljivo pri pregledu ustreznosti delovanja prezračevalnih sistemov po vzdrževanju, zaključenih gradbenih delih in kot del epidemioloških raziskav izbruhov. Vzorčenje zraka za kontrolo kakovosti je problematično, ker ni enotnih standardov za kvaliteto zraka v EIZ. Ti so na voljo samo za operacijske dvorane in aseptične prostore. Mednarodnih standardov za mikrobiološko vzorčenje zraka v drugih prostorih nimamo (kakšen volumen zraka, koliko lokacij vzorčenja naenkrat, interpretacija izvidov). Število spor v zraku lahko zelo variira tekom enega dneva in na koncentracijo vplivajo zunanji dejavniki (veter, vlaga) kot tudi izvajanje samih postopkov zdravstvene nege in oskrbe. Poleg tega nimamo sprejetega enotnega standarda za mejne vrednosti, ki bi opredeljeval, ali so koncentracije gliv varne ali nevarne. Paradokсно so tako npr. opisani primeri invazivnih glivnih okužb, kljub temu da ob samem vzorčenju glive v zraku niso porastle (16).

ZAKLJUČEK

Glivne okužbe v EIZ predstavljajo pomemben klinični izziv, saj so povezane z visoko pojavnostjo in smrtnostjo, zlasti pri kritično bolnih in imunsko oslabljenih bolnikih. Najpogostejši povzročitelji so *Candida* spp. in *Aspergillus* spp., katerih epidemiologija se v zadnjih letih spreminja, zlasti z naraščanjem odpornosti pri določenih vrstah, kot je *C. auris*. Kljub dobro definiranim strategijam za preprečevanje glivnih okužb pri imunsko oslabljenih bolnikih ni enotnih smernic za profilakso pri bolnikih na intenzivni terapiji, kjer številni dejavniki tveganja sočasno prispevajo k večji pojavnosti okužb.

Učinkovita preventiva zahteva kombinacijo ukrepov, vključno z ustrežno higieno, obvladovanjem OŽK, nadzorom nad rabo antibiotikov in uvajanjem specifičnih protiglivičnih terapij. Prav tako je nujen nadzor nad bolnišničnim okoljem, saj je izpostavljenost plesnim v zraku lahko ključni dejavnik za invazivne okužbe. Za izboljšanje izidov zdravljenja in zmanjšanje bremena teh okužb so potrebne dodatne raziskave za razvoj natančnih protokolov za preprečevanje, zgodnjo diagnostiko in učinkovito zdravljenje invazivnih glivnih okužb na EIZ.

Literatura

1. Paramythiotou E, Frantzeskaki E, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules*. 2014; 19: 1085–119.
2. Kriegel L, Egger M, Boyer J, Hoenigl M, Krause R. New treatment options for critically important WHO fungal priority pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2024; 30 (1): S1198–743X(24)00118–6 .
3. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi*. 2017; 3 (4): 57.
4. Lionakis MS, Edwards JE. *Candida* species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3087–102.
5. Poissy J, Rouzé A, Cornu M, Nseir S, Sendid B. The changing landscape of invasive fungal infections in ICUs: A need for risk stratification to better target antifungal drugs and the threat of resistance. *J Fungi*. 2022; 8 (10): 946.
6. Matos T, Lejko Zupanc T, Škofljanec A, Jazbec A, Matos E, Maver Vodičar P, et al. *Candidaemia* in central Slovenia: a 12-year retrospective survey. *Mycoses*. 2021; 64 (8): 753–62.
7. Smith DJ, Glowicz J, Lyman M, Gold JAW, Chiller T. Preventing fungal infections in the ICU setting. In: Ellsworth M, Ostrosky-Zeichner L, editors. *Infection prevention in the intensive care setting*. Cham: Springer; 2024. p. 169–79.
8. Briano F, Magnasco L, Sepulcri C, Dettori S, Dentone C, Mikulska M, et al. *Candida auris* candidemia in critically ill, colonized patients: cumulative incidence and risk factors. *Infect Dis Ther*. 2022;11(4):1149–60.
9. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017; 31(2): 475–87.
10. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4 (1):18026.
11. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; EPIC II Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011; 39 (4): 665–70.
12. Thompson GR, Patterson TF. *Aspergillus* species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3103–16.
13. De Francesco MA. Drug-resistant *Aspergillus* spp.: a literature review of its resistance mechanisms and its prevalence in Europe. *Pathogens*. 2023;12 (8):1305.
14. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35 (4): 1027–53.
15. Ling ML. *Fungi*. In: Guide to infection control in the hospital. International Society for Infectious Diseases. 2018. Available from: <https://isisd.org/guide/pathogens/fungal-infections/>
16. Mareković I. What's new in prevention of invasive fungal diseases during hospital construction and renovation work: an overview. *J Fungi (Basel)*. 2023; 9 (2): 151.
17. Drew R, Perfect J. Conventional antifungals for invasive infections delivered by unconventional methods: aerosols, irrigants, directed injections and impregnated cement. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8 (2): 212.

